

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin Prof. Dr. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Kartierung von Nervenpathologien mittels Mehrkanalelektroneurographie

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Franziska Weitkamp
aus Herdecke

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Helmut Laufs
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Paul Christian Baier

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel den 15.09.2019

gezeichnet:

Professor Dr. Johann Roider
Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	III
2. Einleitung	1
2.1. Einführung in die Thematik	1
2.2. Morphologische Grundlagen des peripheren Nervs und Nervensystems	3
2.2.1. Struktur einer Nervenfaser	3
2.2.2. Klassifizierung von Nervenfasern	4
2.2.3. Verlauf von N. medianus und N. ulnaris	5
2.3. Signalweiterleitung in peripheren Nerven	7
2.3.1. Das Ruhemembranpotenzial	7
2.3.2. Das Aktionspotenzial	7
2.3.3. Fortleitung von Aktionspotenzialen	8
2.3.4. Temporale Dispersion	9
2.4. Ausgewählte Neuropathien des peripheren Nervensystems	10
2.4.1. Akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom)	10
2.4.2. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis	11
2.4.3. Multifokale motorische Neuropathie	12
3. Herleitung der Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit	13
4. Methoden	14
4.1. Sonographie peripherer Nerven	14
4.2. Elektroneurographie peripherer Nerven	15
4.3. Mehrkanaliger Messansatz und Mixed-Nerve-Technik	17
4.4. Messaufbau und –vorgang	17
4.5. Studienpopulation und Studiendesign	18
5. Ergebnisse	21
5.1. Ergebnisse der gesunden Probanden	21
5.2. Signalverhalten bei ausgewählten Nervpathologien	26
5.2.1. MMN	26
5.2.2. CIDP	27
5.2.3. GBS	27
5.2.4. Auswertung der Krankheitsbilder	32

6. Diskussion	34
6.1. Kohorte Gesunder	34
6.2. Patientenkohorte	35
6.3. Limitationen und Lösungsansätze.....	36
6.4. Ausblick.....	38
7. Zusammenfassung.....	39
8. Literaturverzeichnis	41
9. Anhang	45
9.1. Messergebnisse der Kohorte Gesunder.....	45
9.2. Messergebnisse der Patientenkohorte.....	86
9.3. Eigene Veröffentlichungen	138
9.4. Danksagungen	140

1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AIDP = akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis

CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis

DGN = Deutsche Gesellschaft für Neurologie

DML = distale motorische Latenz

GBS = Guillain-Barré-Syndrom

KTS = Karpaltunnelsyndrom

ME = Magnetoelektrisch

MMN = multifokale motorische Neuropathie

MNAP = gemischtes Nervenaktionspotenzial

MSAP = Muskelsummenaktionspotenzial

NAP = Nervenaktionspotenzial

NLG = Nervenleitgeschwindigkeit

PNP = Polyneuropathie

SNAP = sensibles Nervenaktionspotenzial

2. Einleitung

2.1. Einführung in die Thematik

Die etablierte Elektroneurographie, Goldstandard in der Diagnostik peripherer Nerven, ist bezüglich ihrer räumlich kontinuierlichen Auflösung limitiert. Die ermittelten Informationen sind nur Mittelwerte (Nervenleitgeschwindigkeit, Nerv- oder Muskelsummenaktionspotenzial) eines relativ langen Nervensegments. Daher unterscheiden sich einzelne, sehr unterschiedliche axonale oder demyelinisierende Pathologien in der Neurographie nicht immer hinreichend. Meist fallen axonal bedingte Krankheitsbilder, unabhängig von Ort und Ausmaß, durch eine reduzierte Amplitude der Muskelsummenaktionspotenziale, demyelinisierende Krankheitsbilder durch eine verminderte Nervenleitgeschwindigkeit auf. Die Aussagekraft der konventionellen ENG über den genauen Schädigungsort einer Nervpathologie ist gering (**Abbildung 1**).

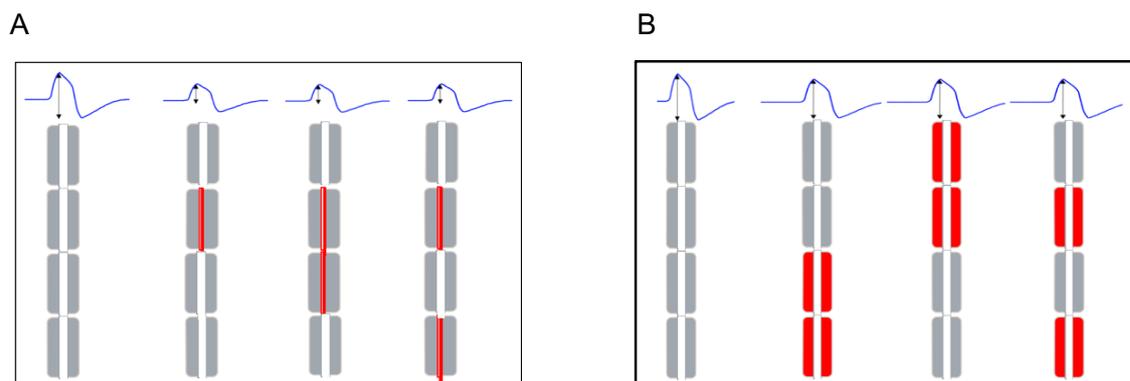


Abbildung 1: In Abbildung A sind schematisch ein gesunder Nerv (links) sowie verschiedene axonale Nervpathologien (fokale und diffuse Verteilung) und deren in der etablierten Elektroneurographie abgeleiteten MSAP-Amplituden (blau, beziehungsweise schwarze Doppelpfeile) dargestellt. Unabhängig vom Schädigungsmuster ist die MSAP-Amplitude bei den Pathologien jeweils verringert. In Abbildung B sind ein gesunder Nerv (links) und verschiedene demyelinisierende Pathologien (fokale und diffuse Verteilung) eines Nerven dargestellt. Unabhängig vom Schädigungsmuster sind hier jeweils die Latenzen erhöht. Die Amplitude zeigt keine Veränderung zum gesunden Nerven.

Die korrekte Diagnose der verschiedenen Neuropathieformen stützt sich maßgeblich auf die Ausprägung und räumliche Verteilung der Pathologie. Daher sind Informationen zur räumlichen Ausprägung ein wichtiger Baustein im diagnostischen Prozess, von dem die Wahl der Therapie abhängt. Diese kann sehr unterschiedlich ausfallen. Die Möglichkeiten reichen von einfachen und recht kostengünstigen Behandlungen, wie zum Beispiel das Aussparen einer Noxe wie Zucker oder Alkohol bei „klassischen“, axonalen Polyneuropathien, bis hin zu hochentwickelten Langzeittherapien mit Immunmodulatoren bei demyelinisierender

Schädigung. Die Belastung für den Patienten¹ und auch die Kosten für die Gesundheitsträger variieren entsprechend stark.

Die Sonographie peripherer Nerven ist ein jüngster Versuch, die fehlende räumliche Information der diagnostischen Aufarbeitung hinzuzufügen. Ihr mangelt es allerdings an funktioneller Information zur Nervenleitung. So wäre eine Kombination aus Elektroneurographie und Ultraschall wünschenswert, das heißt eine strukturell-funktionelle Charakterisierung des Nerven in seiner Kontinuität, die in Zukunft eine Schlüsselrolle in der Diagnostik von Polyneuropathien spielen könnte.

In einem ersten Schritt hin zu einer räumlich höher aufgelösten Diagnostik peripherer Nervenpathologien ist das Ziel dieser Arbeit die Entwicklung und Validierung einer nicht-invasiven Messtechnik, die segmental strukturell-funktionelle Kennzahlen eines peripheren Nerven generieren kann. Dafür konzipierten wir, die Arbeitsgruppe B6 des Sonderforschungsbereichs 1261 unter der Leitung von Privatdozent Dr. med. Helmut Laufs und Prof. Dr.-Ing. Gerhard Schmidt, eine segmentweise Elektroneurographie und kombinierten diese mit einem bildgebenden Verfahren, der Neurosonographie. Das Resultat ist eine strukturell-funktionelle Charakterisierung peripherer Nerven mit einer höheren räumlichen Auflösung gegenüber dem aktuellen klinischen Standard.

Wir haben zunächst am gesunden Nerv eine mehrkanalige Messmethode entwickelt und optimiert. Die gemessenen Parameter (segmentale Nervenleitgeschwindigkeit, Amplitude, Latenz) validierten wir anhand der etablierten Elektroneurographie. Weiter interpretierten wir die Einflussgrößen der Tiefe (Distanz des Nerven zur Ableitelektrode) und des Abstandes zum Stimulationsort. Anschließend wendeten wir die neue Methodik auf ausgewählte Pathologien an. Wir untersuchten Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuroradikulitis (CIDP), akut inflammatorischer demyelinisierender Polyneuroradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom, GBS), multifokaler motorischer Neuropathie (MMN) und dem Karpaltunnelsyndrom (KTS). Wir fanden erste Hinweise auf einen möglichen Mehrwert der neuen Methode gegenüber der Standardmethode.

¹ Im Folgenden wird die männliche Form stellvertretend für die männliche und weibliche Form verwendet.

2.2. Morphologische Grundlagen des peripheren Nervs und Nervensystems

2.2.1. Struktur einer Nervenfasern

Peripheres humanes Nervengewebe besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten: Nervenzellen und Gliazellen. Die Nervenzelle ist die strukturelle und funktionelle Einheit des Nervensystems. Sie besteht aus einem Zellkörper, einem oder mehreren Dendriten und einem Axon. Die Plasmamembran von Nervenzellen kann durch physikalische oder chemische Reize elektrisch erregt werden. Diese Erregung wird entlang des Axons fortgeleitet und über Synapsen auf andere Neurone oder Effektoren übertragen. Gliazellen erzeugen keine elektrischen Signale, beeinflussen jedoch die Geschwindigkeit der Erregungsfortleitung, indem sie Hüllen aus Myelin um die Axone der Neuronen legen. Die wichtigsten peripheren Gliazellen sind Schwannzellen (Lüllmann-Rauch et al. 2012).

Eine Nervenfasern setzt sich aus einem Axon und der zugehörigen Gliahülle zusammen. Im peripheren Nervensystem gibt es zwei verschiedene Arten von Nervenfasern: myelinisierte und nicht-myelinisierte. Bei myelinisierten wird jedes einzelne Axon von einer Schwannzelle in mehreren Schichten umwickelt. Die wesentlichen Funktionen der Myelinscheide sind zum einen die Abdichtung der Membran, sodass bei Erregungsleitung wenig Ladung verloren geht und zum anderen die Verminderung der Membrankapazität, damit weniger Ladung zur Potenzialänderung notwendig ist (Klinke et al. 2010).

Jede Schwannzelle umhüllt das Axon auf einer Länge von 1-2 mm (Internodium). Zwischen den einzelnen Schwannzellen liegen Ranvier'sche Schnürringe, bei denen die Axonmembran offenliegt und von Extrazellularflüssigkeit umspült wird. Der elektrische Widerstand ist dort gering, und die hohe Anzahl spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle ermöglicht eine Erregungsfortleitung (vergleiche Kapitel 2.3.3).

Mehrere Nervenfasern bilden Nervenfasernbündel (Faszikel), die von einer bindegewebigen Hülle, dem Perineurium, zusammengehalten werden. Eine weitere Bindegewebshülle, das Epineurium, fasst die Nervenfasernbündel zu einem Nerv zusammen (**Abbildung 2**).

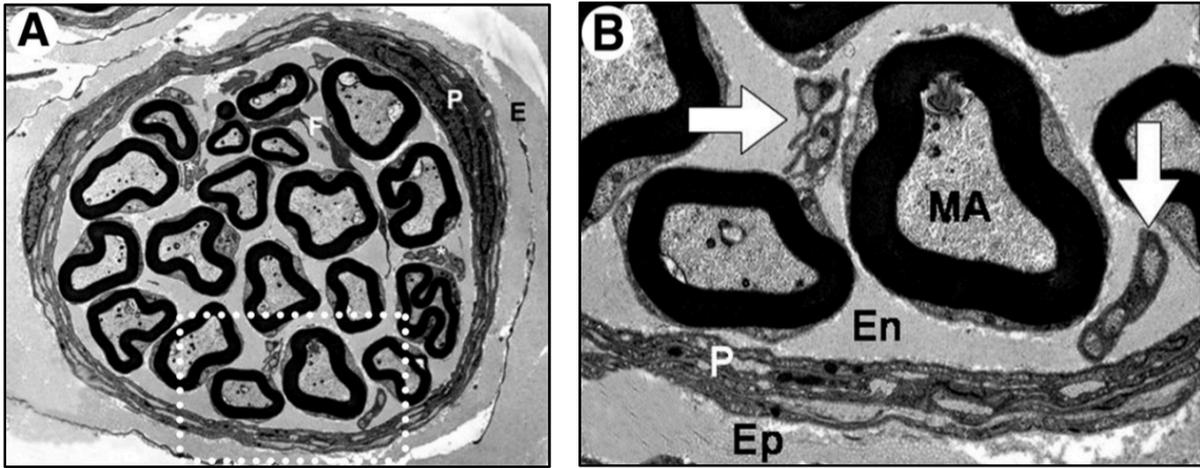


Abbildung 2: Elektromikroskopische Aufnahme eines Nervfaszikel. In Abbildung A sind die einzelnen Nervenfasern, vom Perineurium (P) und Epineurium (E) umgeben, zu erkennen. Der markierte Ausschnitt ist in Abbildung B vergrößert dargestellt. Zu unterscheiden sind myelinisierte Axone (MA) und unmyelinisierte (Pfeile). Die Axone sind von zartem Bindegewebe, dem Endoneurium (En) umgeben. Ein Nerv setzt sich aus vielen Faszikeln zusammen (Abbildung aus Kerns (2008)).

2.2.2. Klassifizierung von Nervenfasern

Nervenfasern lassen sich auf verschiedene Arten klassifizieren. Die beiden bekanntesten Klassifikationsmuster sind von Erlanger und Gasser (1939), Einteilung nach Leitungsgeschwindigkeiten, und Lloyd und Hunt (1943), Einteilung afferenter Fasern, entwickelt worden. Erstere gliedern die Fasern nach der Leitungsgeschwindigkeit, letztere beziehen sich auf Muskelafferenzen und daher nur auf sensible Faserqualitäten. Die Klassifikationen sind in **Tabelle 1** zusammengestellt. Ein (gemischter) Nerv besteht aus mehreren Fasern mit unterschiedlichen Leitgeschwindigkeiten.

Erlanger/Gasser (1939)	Lloyd/Hunt (1943)	LG [m/s]	Durchmesser [μm]	Beispiele
A α	Ia Ib	60 - 120	10 - 20	primäre Muskelspindelafferenzen
A β	II	40 - 90	7 - 5	Hautafferenzen für Berührung und Druck
A γ		30 - 50	4 - 8	motorische Fasern zu Muskelspindeln
A δ	III	10 - 30	2 - 5	Hautafferenzen für Temperatur und Nozizeption
B		5 - 20	1 - 3	präganglionäre sympathische Fasern
C (unmyelinisiert)	IV	0,5 - 2	0,5 – 1,5	Marklose Fasern, Hautafferenzen für Nozizeption

Tabelle 1: Klassifizierung von Nervenfasern nach Erlanger/Gasser und Lloyd/Hunt. Die Leitungsgeschwindigkeiten gelten jeweils für gesunde Nervenfasern. LG = Leitungsgeschwindigkeit

2.2.3. Verlauf von N. medianus und N. ulnaris

Sowohl der N. medianus als auch der N. ulnaris haben ihren Ursprung im peripheren Nervengeflecht, dem Plexus brachialis. Der N. medianus entspringt aus den Nervenwurzeln der Segmente C6 bis Th1. Distal der sogenannten Medianusgabel verläuft er unterhalb des M. biceps brachii durch den Sulcus bicipitalis medialis zur Ellenbeuge und gelangt unterhalb der beiden Köpfe des M. pronator teres zum Unterarm. Er zieht unter Abgabe einiger Äste zwischen den oberflächlichen (u.a. M. flexor digitorum superficialis) und tiefen Fingerbeugern (u.a. M. flexor digitorum profundus) zum Handgelenk und gelangt unterhalb des Retinaculum musculorum flexorum im Karpaltunnel zur Hohlhand, wo er sich in seine Endäste zur Thenarmuskulatur und die sensiblen Hautäste für die Digniti I – III aufzweigt (**Abbildung 3**) (Schünke et al. 2011).

Der N. ulnaris entspringt aus den Nervenwurzeln der Segmente C8 bis Th1. Gemeinsam mit dem N. medianus zieht er nach Verlassen der Achselhöhle unterhalb des M. biceps brachii durch den Sulcus bicipitalis medialis in der Mitte des Oberarms und danach durch das Septum intermusculare mediale auf die Streckseite. Auf der medialen Seite verläuft er durch das Ellenbogengelenk, eingebettet in eine Knochenrinne, den Sulcus nervi ulnaris. Zwischen den beiden Köpfen des M. flexor carpi ulnaris zieht er auf die Beugeseite des Unterarms und verläuft unterhalb dieses Muskels bis zum Handgelenk. Unter dem Retinaculum musculorum flexorum gelangt er durch die Guyon-Loge zur Palmarfläche der Hand, wo er sich in einen R. superficialis zur Haut und einen rein motorischen R. profundus aufteilt (**Abbildung 3**) (Schünke et al. 2011).

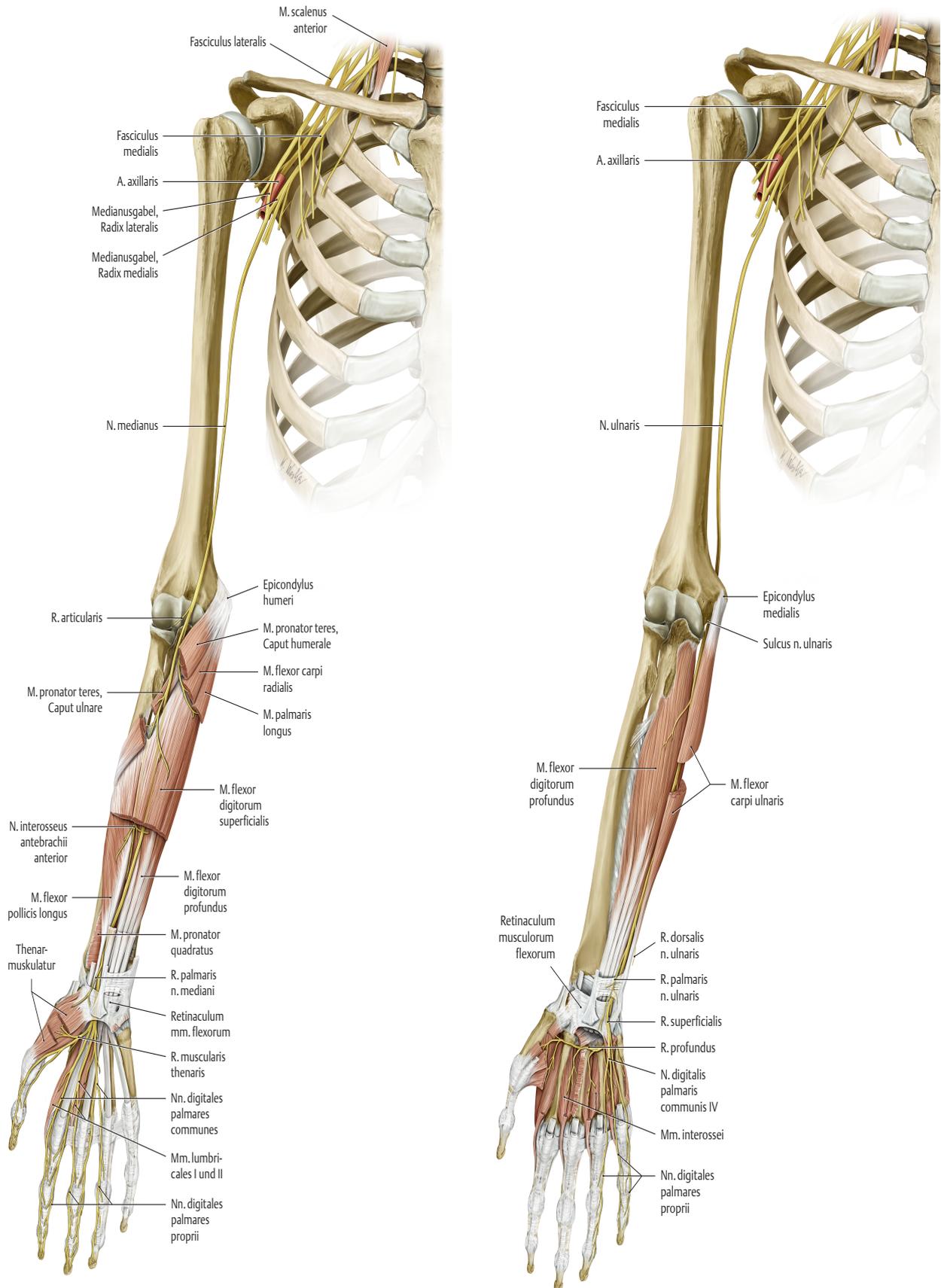


Abbildung 3: Dargestellt sind der Ursprung und Verlauf des N. medianus links und des N. ulnaris rechts. Die Abbildungen sind entnommen aus Schünke et al. (2011).

2.3. Signalweiterleitung in peripheren Nerven

2.3.1. Das Ruhemembranpotenzial

Das negative elektrische Ruhemembranpotenzial (E_m) einer Zelle basiert auf der Interaktion der Ionenkonzentrationen im Intra- und Extrazellularraum. Kaliumionen haben die größte Bedeutung, da die nicht erregte Membran mit 90 % der Gesamtleitfähigkeit für K^+ -Ionen eine hohe Permeabilität aufweist. Die Na^+/K^+ -ATPase, eine Ionenpumpe, die in nahezu allen Zellen aktiv ist, pumpt stetig zwei Kaliumionen in den Intra- und drei Natriumionen in den Extrazellularraum. Intrazellulär erhöht sich folglich die Kaliumkonzentration und es entwickelt sich ein von innen nach außen gerichteter Konzentrationsgradient (Silbernagl et al. 2012). Mit diesem als treibende Kraft setzt nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz ein Strom für Kaliumionen von innen nach außen ein. Gleichzeitig gibt die Zelle mit jedem K^+ -Ion eine positive Ladung ab, sodass der Intrazellularraum zunehmend negativ geladen wird. Es entsteht ein elektrischer Gradient, der die Kaliumionen wieder von außen nach innen zieht. Mit der Nernst-Gleichung kann man für jedes Ion das Membranpotenzial errechnen, bei dem sich Diffusionsstrom und elektrischer Strom das Gleichgewicht halten (Netto-Ionenfluss gleich Null). Dieses Membranpotenzial nennt sich Gleichgewichtspotenzial. Für Kalium liegt es bei etwa -95 mV (Klinke et al. 2010).

Unterschiedliche Ionen haben ihr Gleichgewichtspotenzial in unterschiedlichen Potenzialbereichen. Das Ruhemembranpotenzial einer Zelle setzt sich aus den Gleichgewichtspotenzialen aller vorhandenen Ionen zusammen (vor allem Kalium, Natrium und Chlorid). Bei Nervenzellen liegt es bei circa -80 mV und damit nahe dem Gleichgewichtspotenzial des Kaliums (Lüllmann-Rauch et al. 2012).

2.3.2. Das Aktionspotenzial

Alan Hodgkin und Andrew Huxley erforschten in den 1950er Jahren die ionalen Mechanismen von Aktionspotenzialen. Aktionspotenziale dienen der Signal- und Informationsweiterleitung in Zellen. Es handelt sich dabei um schnell ablaufende Änderungen des Membranpotenzials (in Neuronen circa 1 ms). Zunächst wird die Zelle durch zum Beispiel synaptische Potenziale soweit erregt, dass sich einige Natriumkanäle öffnen und sich eine Depolarisation entwickelt. Bei circa -50 mV ist ein Schwellenpotenzial erreicht und es kommt zur Ausbildung eines Aktionspotenzials. Nach dem Prinzip der positiven Rückkopplung öffnen sich alle spannungsabhängigen Natriumkanäle und schwallartig strömen Na^+ -Ionen ein (Hodgkin und Huxley 1952a). Die Zellmembran depolarisiert. Alle Aktionspotenziale sind in ihrer Intensität gleich und laufen nach dem „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ ab. Das Spitzenpotenzial liegt in

Nervenzellen bei circa +30 mV (Klinke et al. 2010). Ist dies erreicht, werden die Natriumkanäle geschlossen und Kaliumkanäle öffnen sich. Durch den Auswärtsstrom von Kaliumionen wird das negative Ruhemembranpotenzial wiederhergestellt. Es kommt zu einer kurzen Hyperpolarisation der Membran bis alle zusätzlich aktivierten Kaliumkanäle wieder geschlossen sind. Solange die Natriumkanäle inaktiv sind, kann kein neues Aktionspotenzial ausgebildet werden und die Zelle befindet sich in der absoluten Refraktärzeit (Hodgkin und Huxley 1952b, 1952c). Im Anschluss kommt es zur relativen Refraktärzeit, in der die ersten Natriumkanäle wieder aktivierbar sind. Durch eine Dauer von etwa 3 ms begrenzt die Refraktärzeit die Frequenz von Aktionspotenzialen und verhindert eine rückläufige Erregungsausbreitung (Klinke et al. 2010; Silbernagl et al. 2012).

2.3.3. Fortleitung von Aktionspotenzialen

Aktionspotenziale müssen oft über weite Strecken geleitet werden. Eine kontinuierliche Impulsausbreitung durch elektrische Reizleitung und Depolarisation der unmittelbaren Nachbarschaft ist im Prinzip möglich, aber sehr langsam. Zusätzlich verlieren sich die elektrischen Ladungen im Verlauf, da sie sich auf der Membranoberfläche verteilen und aufgrund von Leckströmen verlorengehen. Bei diesem Prinzip ist nur eine kurze, langsame Reizleitung möglich. Bei Wirbeltieren liegt dagegen eine sprunghafte, saltatorische Erregungsausbreitung vor. Dabei werden Aktionspotenziale nur an den unmyelinisierten, Na⁺-Kanal-reichen Ranvier'schen Schnürringen ausgebildet. Die Internodien sind mit ihren Myelinscheiden so elektrisch isoliert, dass erst am nächsten Schnürring wieder ein Aktionspotenzial ausgelöst wird. Somit kann jedes Aktionspotenzial eine Strecke von circa 1-2 mm überbrücken. Dieses Prinzip ist zeit- und energiesparend und kann über weite Strecken verlustfrei leiten. Die Sprungweite ist dadurch begrenzt, dass der Ladungsausgleichsstrom, der zwischen den Ranvier'schen Schnürringen zurückfließt, mit steigendem Abstand schwächer wird (Silbernagl et al. 2012).

Die Geschwindigkeit der Erregungsleitung hängt von zwei Faktoren ab: der Myelinbeschaffenheit und dem Axondurchmesser. Die Myelinscheiden in den Internodien stellen einen elektrischen Isolator dar. Es gilt, je kompakter und dicker das Myelin, desto größer ist der Membranwiderstand und desto schneller ist die Leitungsgeschwindigkeit. Dasselbe gilt auch für den Innendurchmesser des Axons: Je dicker das Axon, desto kleiner ist der elektrische Widerstand und desto schneller kann die Erregung geleitet werden. Die Leitungsgeschwindigkeit ist proportional zum Verhältnis von Membran- zu Innenwiderstand (Klinke et al. 2010).

Beispielhaft sind die verschiedenen Leitgeschwindigkeiten der einzelnen Fasern eines Armnervs in **Abbildung 4** aufgezeichnet.

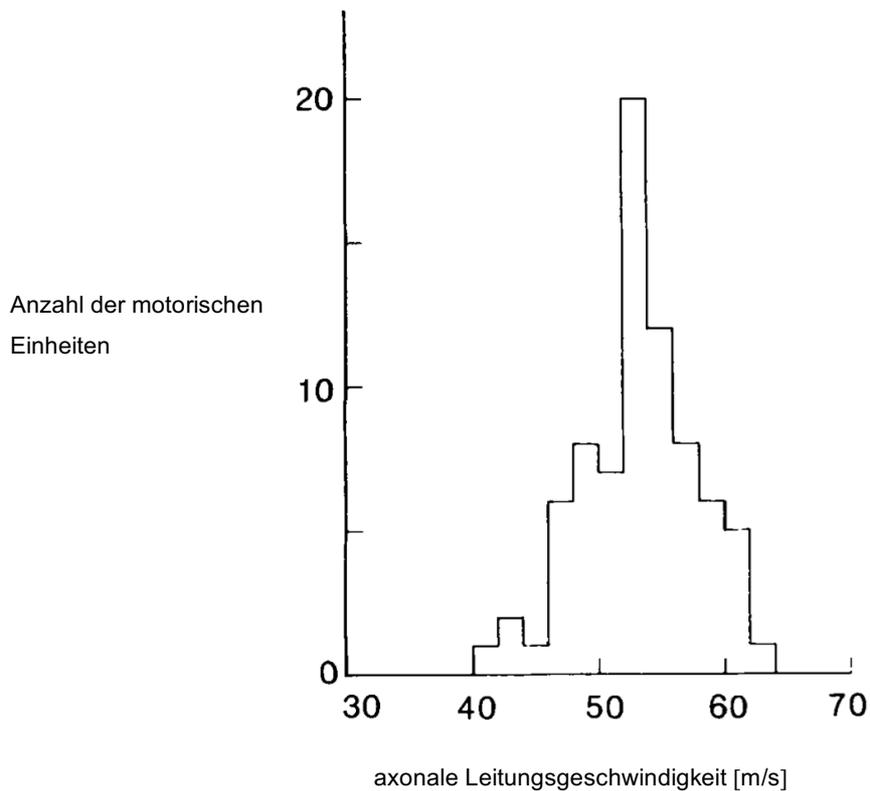


Abbildung 4: Das Histogramm zeigt die Verteilung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit eines gesunden menschlichen Nervs der oberen Extremität. Die Geschwindigkeiten reichen von minimal 40 bis maximal 62 m/s mit einem absoluten Maximum bei 52 - 53 m/s (Abbildung aus Dengler et al. (1988)).

2.3.4. Temporale Dispersion

Wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, setzt sich ein Nerv aus vielen einzelnen Nervenfasern zusammen, die alle Erregungsfortleitung betreiben. Das Nerven-Summenaktionspotenzial besteht folglich aus der Aufsummierung der Signale der einzelnen Fasern. Da die Fasern nicht gleich schnell leiten, erreichen die Signale nach Stimulation den Ableitort nicht synchron, sondern innerhalb eines Zeitintervalls. Dieses Phänomen ist physiologisch und wird als temporale Dispersion bezeichnet.

Die temporale Dispersion ist von mehreren Faktoren abhängig. Dazu zählen unter anderem die Länge des gemessenen Nervsegments, also die Distanz zwischen Reiz- und Ableitelektrode, die Temperatur und die Intaktheit der Myelinscheiden. Wie in Kapitel 2.3.3 erläutert, hat das Myelin erhebliche Auswirkungen auf die Leitungsgeschwindigkeit der Fasern. Die temporale Dispersion beeinflusst unter anderem Amplitude und Dauer und somit die Form und Fläche des MSAP.

2.4. Ausgewählte Neuropathien des peripheren Nervensystems

Polyneuropathien sind mit einer Prävalenz von über 5 % bei den über 55-Jährigen eine häufige neurologische Erkrankung (Brandt et al. 2012). Es handelt sich dabei um systemische Erkrankungen peripherer Nerven, bei denen in unterschiedlichem Ausmaß sensible, motorische oder vegetative Fasern betroffen sind. Die erworbene Polyneuropathie (PNP) lässt sich in eine metabolische Form, meist bedingt durch Diabetes mellitus, eine immunvermittelte und eine toxische Form, hauptsächlich induziert durch Alkoholkonsum unterteilen. Die häufigste Neuropathie der westlichen Welt ist die diabetische PNP mit einer Prävalenz von über 34 % aller PNP, gefolgt von den entzündlichen Formen mit zusammen 20 % und der Alkohol-induzierten PNP mit 11 % (Diener und Ackermann 2005; Brandt et al. 2012). Im Folgenden werde ich mich auf die immunvermittelten Formen beziehen, zu denen die akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom), die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis und die multifokale motorische Neuropathie zählen.

2.4.1. Akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom)

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist mit einer Inzidenz von 0,8-2/100 000 in Deutschland die häufigste Ursache (>50 %) für akut auftretende generalisierte Lähmungen (Brandt et al. 2012). Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, die größtenteils durch vorausgegangene Infektionen bakterieller (v.a. *Campylobacter jejuni*) oder viraler (v.a. Zytomegalievirus) Genese getriggert wird. Im Rahmen einer Immunreaktion greifen körpereigene Makrophagen die Markscheiden peripherer Nerven an, was zunächst zu einer segmentalen Demyelinisierung und bei einem schweren Verlauf bis zur axonalen Degeneration führen kann (Berlit 2011). Vorerst fallen daher in der Elektroneurographie eine verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit und eine verlängerte DML auf, die bei fulminantem Verlauf zusätzlich eine abgeschwächte Amplitude aufweisen kann. Studien bestärken die Annahme, dass zusätzlich auch humorale Faktoren ins Gewicht fallen (Kieseier et al. 2004). So können bei einem Teil der Patienten Antikörper gegen Ganglioside (GM1, GM1a) und *Campylobacter jejuni* nachgewiesen werden.

Klinisches Hauptsymptom ist eine rasch progrediente symmetrische Schwäche distaler (und proximaler) Muskelgruppen, die zu generalisierten Lähmungserscheinungen, im Maximalfall zur Tetraplegie mit Beatmungspflicht, voranschreiten können, sowie Reflexverlust, Parästhesien und in 90 % der Fälle teils stark ausgeprägte neuralgiforme Muskelschmerzen (Moulin et al. 1997). In den meisten Fällen ist der Verlauf günstig und die Symptome entwickeln

sich in umgekehrter Reihenfolge zurück. Bei 15 % der Patienten ist mit dauerhaften Defiziten zu rechnen (Berlit 2011).

Die Diagnose des GBS wird nach klinischen, elektrophysiologischen und liquorchemischen Kriterien gestellt. Die elektrophysiologischen Diagnosekriterien gemäß (Asbury und Cornblath 1990) sind in **Tabelle 2** aufgeführt. Laborchemisch ist für das GBS ein erhöhtes Liquorprotein bei (fast) normaler Zellzahl charakteristisch. Die Eiweißerhöhung resultiert aus einer Störung der Blut-Nerven-Schranke, ist also überwiegend durch eine erhöhte Albuminfraktion bedingt. Therapeutischer Goldstandard nach aktueller Leitlinie der DGN ist eine immunmodulatorische Therapie mit humanen Immunglobulinen oder eine Plasmapherese (Sommer et al. 2018).

2.4.2. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis

Die CIDP ist definiert durch neuronale Ausfälle über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten, die gleichzeitig das diagnostische Hauptkriterium für die Abgrenzung zum GBS darstellen (Brandt et al. 2012). Es handelt sich ebenfalls um eine Neuropathie auf immunologischer Grundlage, bei der aktivierte T-Zellen eine Eröffnung der Blut-Nerven-Schranke ermöglichen und die dadurch eindringenden Makrophagen eine Myelinschädigung bewirken. In der Elektroneurographie ist die Erkrankung daher hauptsächlich durch eine verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit und eine verlängerte DML charakterisiert. Im Allgemeinen äußert sich die Erkrankung vorwiegend motorisch, meist sind proximale und distale Muskelgruppen betroffen mit einer Gewichtung auf den unteren Extremitäten. Hypo- und Areflexie sowie die Störung sensibler Qualitäten für Berührung und Vibration gehören zum Krankheitsbild. Diagnostische Kriterien sind auch hier neben der Klinik die Elektroneurographie (Kriterien gemäß der European Federation of Neurological Societies, EFNS, **Tabelle 2**) und die Liquorparameter. Hierbei gelten ein Gesamteiweißwert von >45 mg/dl und eine Zellzahl der Größenordnung von 10 Zellen/ mm^3 als pathologisch (Saperstein et al. 2001). Die Therapie ist je nach Ausprägung der Krankheit unterschiedlich. Bei leichteren Fällen der CIDP kann eine Kortikosteroidgabe ausreichend sein. Bei dieser Therapie wird eine initiale Dosis von 100-120 mg/d Prednison im Verlauf reduziert. Schwere Fälle werden mit einer aufwendigen und kostenintensiven Immunglobulintherapie behandelt. Hierbei werden dem Erkrankten langfristig in Intervallen intravenös Immunglobuline appliziert. Die Behandlungsintervalle liegen in der Größenordnung von zwei bis sechs Wochen (Sommer et al. 2018).

	GBS (Asbury und Cornblath 1990)	CIDP (Joint Task Force of the EFNS and the PNS 2010)
1. reduzierte motorische NLG	<80 % in 2 Nerven*	>30 % in 2 Nerven*
2. verlängerte DML	>125 % in 2 Nerven*	>50 % in 2 Nerven*
3. verlängerte F-Wellenlatenz oder fehlende F-Wellen	>120 % in 2 Nerven*	>30 % in 2 Nerven*
4. partieller (oder kompletter) Leitungsblock (Leitlinie DGN: Heuß 2012)	Reduktion der MSAP-Amplitude um >50 % bei <30 % verlängerter MSAP-Dauer zwischen proximaler und distaler Stimulation*	

Tabelle 2: Elektrophysiologische Diagnosekriterien für GBS und CIDP. Ein GBS gilt bei drei erfüllten Kriterien als gesichert, eine CIDP bei einem erfüllten Kriterium. Je nach Stringenz der angewandten Diagnosekriterien kann in 3-30 % der Fälle nur eine axonale Schädigung (Reduktion der Amplitude) nachgewiesen werden (Brandt et al. 2012).

*Die Prozentwerte errechnen sich anhand des alterskorrigierten unteren (NLG) beziehungsweise oberen (DML, F-Wellenlatenz) Referenzwertes. 100 % entspricht der oberen beziehungsweise unteren Grenze des Normwertintervalls.

2.4.3. Multifokale motorische Neuropathie

Bei der MMN handelt es sich um eine erworbene, rein motorische Neuropathie mit langsam chronisch-progredientem Verlauf. Vor allem sind die oberen Extremitäten betroffen. Mehr als die Hälfte der Erkrankten sind Männer (Nobile-Orazio und Terenghi 2005). In 90 % der Fälle manifestiert sich die MMN mit asymmetrischen distal und armbetonten Paresen, deren Verteilung dem Versorgungsgebiet einzelner Nerven zuzuordnen ist. In den meisten Fällen äußert sich die Erkrankung zunächst mit Paresen der kleinen Handmuskulatur, welche im Verlauf durch ausgeprägte muskuläre Atrophie verstärkt werden. Charakteristisch in der Diagnostik ist das Ausbleiben sämtlicher sensibler Defizite in Klinik und Elektroneurographie. Die Diagnosekriterien sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Hauptcharakteristika stellen in der Elektroneurographie fokale Leitungsblöcke oder Potenzialdispersionen im Verlauf des Nerven dar. Auch bei dieser Neuropathie geht man von einer immunvermittelten Pathogenese aus. Laut aktueller Leitlinie sollte als erweiterte Diagnostik eine laborchemische Untersuchung mit Kontrolle der IgM-Anti-GM1-Antikörper im Serum erfolgen (Heuß 2012). Als wirksame Therapie haben sich intravenös applizierte Immunglobuline etabliert (van Schaik 2005). Auch hier ist eine aufwendige Behandlung gefordert, bei der eine sich wiederholende, individualisierte Intervallgabe notwendig ist (Sommer et al. 2018).

Multifokale Motorische Neuropathie (MMN)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Schwäche ohne objektive Sensibilitätsstörung im Versorgungsgebiet von mindestens zwei Nerven 2. Sicherer Leitungsblock (außerhalb physiologischer Engstellen) 3. Normale sENG im Abschnitt des motorischen Leitungsblocks 4. Normale sENG in mindestens drei Nerven 5. Keine Pyramidenbahnzeichen (Spastik, Babinski-Zeichen)

Tabelle 3: Klinische und elektrophysiologische Diagnosekriterien der MMN (Olney et al. 2003). Ein Liquoreiweiß unter 1 g/l, GM1-Antikörper oder MRT-Signalanhebungen im Plexusbereich können die Diagnose festigen (van den Berg-Vos u. a. 2000). ENG=Elektroneurographie

3. Herleitung der Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit ist unter dem Sonderforschungsbereich 1261 der Deutschen Forschungsgemeinschaft angesiedelt. Angelegt als Kooperationsprojekt besteht eine Zusammenarbeit mit der Technischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

In dem Projekt wird ein zweigleisiger Forschungsweg gewählt. Zum einen besteht die Vision, kontinuierlich und kontaktlos das Nervensignal peripherer Nerven mit magnetischen Sensoren zu messen (Elzenheimer et al. 2018).

Inhalt dieser Arbeit ist, gemeinsam einen mehrkanaligen Messansatz zu entwickeln, zu testen und an Patienten zu validieren, der die Diagnostik von peripheren Polyneuropathien spezifizieren soll. Die Nachteile der herkömmlichen Elektroneurographie, dass verschiedene Verteilungsmuster und Ausprägungsgrade einer Erkrankung nicht differenziert werden können, sollen reduziert werden. Die Zielsetzung des Forschungsprojekts ist die Erweiterung der konventionellen Elektroneurographie in ein funktionell-strukturelles Modell, das die Diagnose und folgend die Therapie peripherer Pathologien präzisieren soll, indem Nerven mit höherer regionaler Auflösung als bislang üblich und möglich gemessen werden. Das ablesbare Verteilungsmuster der Schädigung soll die Verlässlichkeit der Diagnosestellung und Therapieindikationsstellung erhöhen. Zur Validierung wird ein bildgebendes Verfahren (Neurosonographie) mit einem mehrkanaligen Messansatz gepaart. Die Methode wird an Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuroradikulitis, akut inflammatorischer demyelinisierender Polyneuroradikulitis, multifokaler motorischer Neuropathie und dem Karpaltunnelsyndrom sowie gesunden Kontrollpersonen erprobt.

4. Methoden

4.1. Sonographie peripherer Nerven

Die sonographische Untersuchung peripherer Nerven wurde erstmals in den 1980er Jahren von Solbiati et al. beschrieben und zählt neben der klinischen und neurographischen Untersuchung zunehmend zur Standarddiagnostik von Nervpathologien (Solbiati et al. 1985). Die Neurosonographie ermöglicht als nicht-invasive und bildgebende Methode die Beurteilung der Morphologie peripherer Nerven und deren umliegenden Strukturen. Bei dieser Studie liegt die Konzentration auf der transversalen Darstellung, bei der sich der physiologische Nerv als runde bis ovale Struktur mit wabenartiger Echotextur identifizieren lässt (**Abbildung 5**). Die echoreichen Septen entsprechen dem Perineurium, die echoarmen Strukturen den Nervfaszikeln. In der Literatur werden durchschnittliche Flächen von distal $8,5 \text{ mm}^2$ (N. medianus) und 6 mm^2 (N. ulnaris) angegeben (Athanasopoulou et al. 2016).

Bei der vorliegenden Studie dient die Sonographie der exakten Detektion des Verlaufs des Nervs im Arm und Generierung eines abschnittweisen Tiefenprofils. Bei der Durchführung benutzen wir das Ultraschallgerät *LOGIQ e* der Firma *GE Medical Systems*.

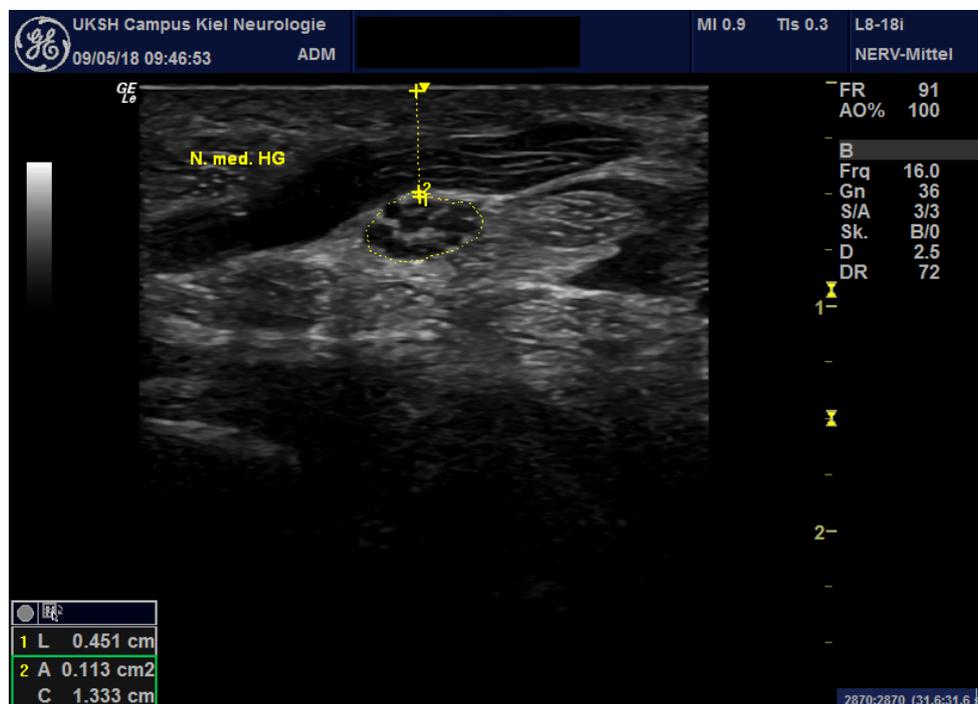


Abbildung 5: Dargestellt ist die Sonographie des N. medianus auf Höhe des Handgelenks (HG). Der Nerv befindet sich $0,45 \text{ cm}$ unterhalb der Hautoberfläche und hat eine Fläche von $11,3 \text{ mm}^2$. Deutlich ist eine wabenartige Struktur zu erkennen.

4.2. Elektroneurographie peripherer Nerven

Die Elektroneurographie stellt neben der klinischen Untersuchung die diagnostische Standarduntersuchung zur Abschätzung einer peripheren Nervenschädigung dar. Dabei wird ein peripherer Nerv elektrisch gereizt und ein Summenaktionspotenzial durch Oberflächenelektroden abgeleitet. Dabei handelt es sich bei motorischen Nerven um ein Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) und bei sensiblen Nerven um ein sensibles Nervenaktionspotenzial (SNAP). Wichtig ist eine supramaximale Reizintensität, um sicherzustellen, dass alle Nervenfasern erregt und die Ergebnisse standardisiert bewertet, das heißt mit erhobenen Normwerten verglichen werden können. Zur Durchführung der bipolaren Reizung wird ein Elektrodenpaar bestehend aus einer Ableitelektrode (Kathode) direkt über der zu registrierenden Struktur (Muskel oder Nerv) und einer Bezugselektrode (Anode) auf dem Arm (knochennah) befestigt. Bei der Durchführung der motorischen Elektroneurographie müssen zwei Messungen an unterschiedlichen Punkten erfolgen, um die Zeit der neuromuskulären Übertragung des Signals an der motorischen Endplatte subtrahieren zu können (**Abbildung 6**). Die durchschnittliche motorische Nervenleitgeschwindigkeit v des gemessenen Segments errechnet sich durch $v = \frac{\Delta \text{Strecke}}{\Delta \text{Zeit}}$ (Bischoff, Dengler und Hopf 2014). Die Nervenleitgeschwindigkeit der motorischen Fasern des N. medianus liegt in der Größenordnung zwischen 45 - 50 m/s (Vogel 2011). Die motorische Elektroneurographie eines gesunden Probanden ist in **Abbildung 7** dargestellt.

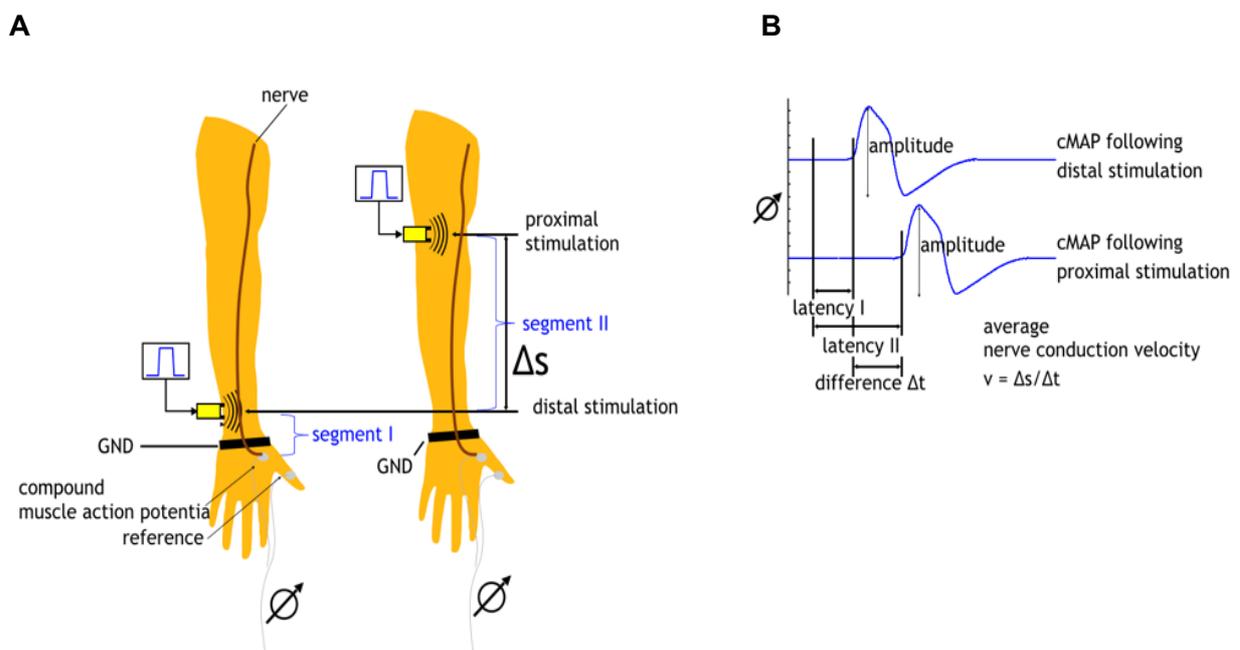


Abbildung 6: Schematisch dargestellt ist die herkömmliche Methode der motorischen Elektroneurographie. Der Nerv wird jeweils an einer proximalen und distalen Stelle gereizt und ein MSAP (engl. = compound muscle action potential (= cMAP)) über dem Muskel abgeleitet (Abbildung A). Die mittlere Nervenleitgeschwindigkeit v errechnet sich aus der Differenz von $\Delta \text{Strecke} / \Delta \text{Zeit}$ (Abbildung B). GND = Ground (Erdung). (Abbildung: Eric Elzenheimer)

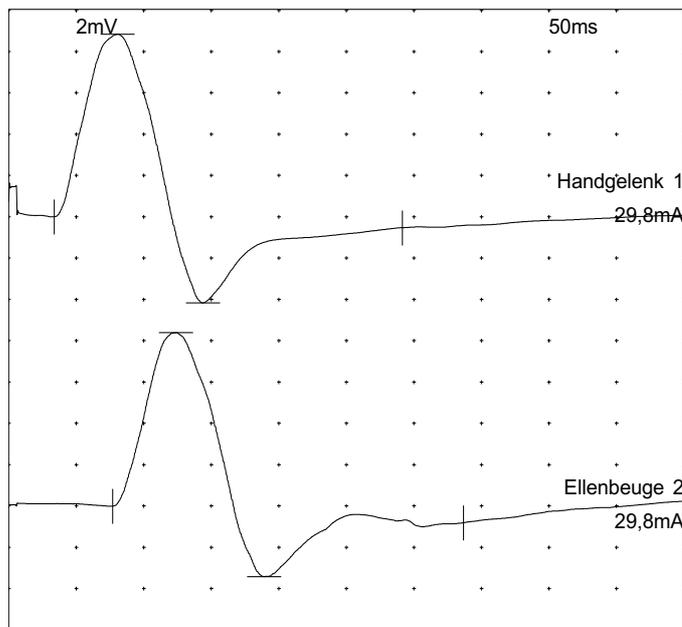


Abbildung 7: Dargestellt ist die motorische Elektroneurographie des N. medianus eines gesunden Probanden. Oben dargestellt ist die Messung bei Stimulation am Handgelenk (distal); unten bei gleicher Stimulationsstärke in der Ellenbeuge (proximal). Die Amplitude beträgt bei distaler Stimulation 13 mV mit einer Latenz von 3,4 ms und bei proximaler Stimulation 11,8 mV mit einer Latenz von 7,7 ms. Die Nervenleitgeschwindigkeit zwischen den beiden Reizorten beträgt $v = \frac{250 \text{ mm} - 70 \text{ mm}}{7,7 \text{ ms} - 3,4 \text{ ms}} \approx 42 \text{ m/s}$.

Die durchschnittliche sensible Nervenleitgeschwindigkeit kann sowohl zwischen zwei differenten Punkten als auch zwischen Reiz- und Ableitort bestimmt werden. Orientierend liegt der Normwert der sensiblen Fasern des N. medianus zwischen 48 und 53 m/s (Vogel 2011). Eine Nervenleitgeschwindigkeit in der Größenordnung von unter 40 m/s gilt als pathologisch (Klinke et al. 2010). Für die Zeitmessungen werden die Anfangsmarker verwendet. Daher sollte man sich vergegenwärtigen, dass die Nervenleitgeschwindigkeit nur die Geschwindigkeit der schnellsten Faser(n) des Nervs widerspiegelt und damit nicht als (Gegen-)Beweis für eine Demyelinisierung angesehen werden darf. Die Streubreite der Geschwindigkeiten motorischer Fasern eines Nervs kann mit der Kollisionstechnik ermittelt werden (vergleiche **Abbildung 4**). Daher sind Amplitude und Latenz sowie Form und Dauer des Antwortpotenzials weitere wichtige Parameter der Elektroneurographie. Das Aktionspotenzial ist biphasisch. Die Amplitude wird zwischen Grundlinie und negativer Spitze (NP-Amplitude) oder von negativer zu folgender positiver Spitze (peak-to-peak-Amplitude) gemessen. Sie ist proportional zur Anzahl der erregten, funktionstüchtigen Nervenfasern und liegt beim MSAP im mV-Bereich, beim SNAP um den Faktor 1000 geringer, im μV -Bereich. Mit steigendem Abstand zwischen Stimulations- und Ableitort nimmt die Amplitude aufgrund der temporalen Dispersion (Kapitel 2.3.4) und der damit verknüpften gegenseitigen Auslöschung einiger Potenziale (phase cancellation effect) ab (Bischoff, Dengler und Hopf 2014). Form und Dauer des Antwortpotenzials geben Aufschluss über die Homogenität beziehungsweise Asynchronität der untersuchten Nervenfasernpopulation. Diese Homogenität wird von Nervpathologien in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt.

Alle Elektroneurographie-Parameter unterliegen individuellen Schwankungen und sind abhängig von Faktoren wie Alter, Temperatur, Körpergröße, gemessenem Nervensegment und Distanz zwischen zwei Stimulationsorten. Die Elektroneurographie sollte daher bei einer

Hauttemperatur von mindestens 30 °C durchgeführt und die Referenzwerte an das Alter angepasst werden (Kimura 2013).

4.3. Mehrkanaliger Messansatz und Mixed-Nerve-Technik

Wie unter anderem von Pinheiro, Manzano und Nóbrega (2008) wissenschaftlich untersucht und beschrieben, gibt es bis heute Schwierigkeiten in der evidenten Reproduzierbarkeit von reinen (sensiblen) Nervensignalen. Für möglichst präzise und valide Ergebnisse wird in dieser Studie eine Stimulation mit der Mixed-Nerve-Technik gewählt. Dabei werden in der palmaren Handfläche kollektiv efferente und afferente Fasern supramaximal erregt und ein gemischtes Nervenaktionspotenzial (MNAP) abgeleitet. Beschrieben wurde die Methode erstmals von Dawson und Scott (1949). In der klinischen Routine hat sie sich zunächst nicht durchgesetzt, unter anderem weil eine Unterscheidung der verschiedenen Faserqualitäten nicht möglich ist (Luciano, Gilliatt und Conwit 1995).

Um den beschriebenen Limitationen der Elektroneurographie entgegenzutreten, vor allem der fehlenden Fähigkeit der genaueren Lokalisation einer Pathologie, etablierten wir in dieser Studie einen mehrkanaligen Messansatz (**Abbildung 8**). Dabei werden MNAP im Segmentabstand von circa 5 cm im Verlauf des Nervs abgeleitet, wodurch detaillierte Informationen über kleine (5-cm-) Segmente erhältlich sind. Der Stimulationsort wird dabei nicht verändert. Dieser liegt in der palmaren Handfläche des Probanden.

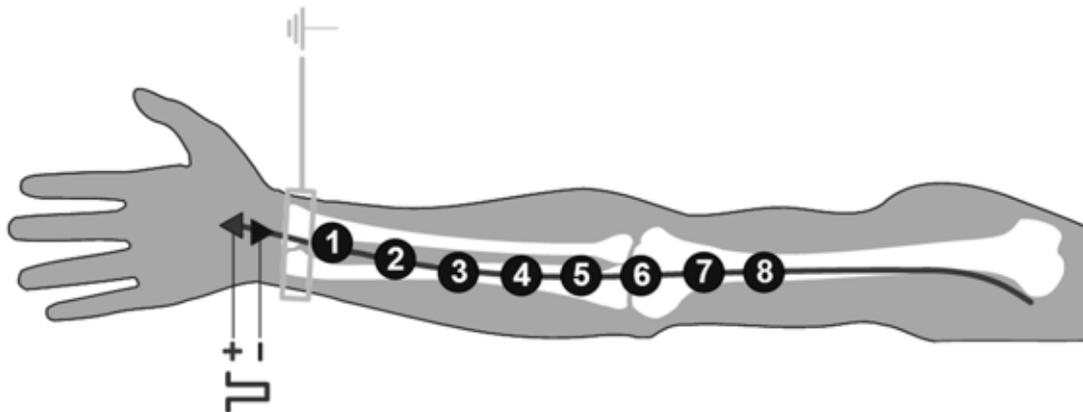


Abbildung 8: Schemazeichnung des mehrkanaligen Messaufbaus und der Mixed-Nerve-Technik. Dargestellt ist die Untersuchung des rechten N. medianus. Die Stimulation erfolgt in der palmaren Handfläche. Das Erdungsband befindet sich zwischen Stimulations- und Ableitort (Abbildung: Eric Elzenheimer).

4.4. Messaufbau und -vorgang

Mit einer Ultraschallsonde (Frequenz 8-18kHz) sonographierten wir zunächst die exakten Verläufe der Nn. medianus und ulnaris desselben Arms im Verlauf und markierten im Abstand von 5 cm jeweils acht Positionen. Diese Positionen dienten später als Ableitpunkte. Wir

registrierten die Tiefen (= Abstand zur Hautoberfläche) jeder Position und die dortige Querschnittsfläche des Nervs. Zur verbesserten Leitfähigkeit reinigten wir die markierten Punkte mit Alkohol. Anschließend führten wir die Elektroneurographie mit dem *Nicolet AT2+6 amplifier* der Firma *Natus* durch. Parallel zeichneten wir bei allen Messungen die oberflächliche Hauttemperatur auf. Zur Artefaktreduktion befanden sich alle Probanden in entspannter Rückenhaltung und konnten durch akustische Wiedergabe des Signals (biofeedback) selbst aktiv zur Entspannung des Unterarms beitragen. Zunächst maßen wir jeweils motorisch und sensibel beide Nerven nach etablierter elektroneurographischer Methode. Danach wendeten wir die mehrkanalige Messung mit der Mixed-Nerve-Technik an. Für die Reliabilität wiederholten wir jede Messung dreimal und nur, wenn in allen drei Messvorgängen ein reproduziertes plausibles Signal zu erkennen war, werteten wir die Messung. Bei jeder Messung achteten wir auf eine supramaximale Stimulation an der bestmöglichen Erregungsstelle des Nervs.

4.5. Studienpopulation und Studiendesign

Die Studienpopulation bestand aus einer Kohorte gesunder Probanden ohne Dauermedikation und einer Patientengruppe. Die gesunde Kohorte setzte sich aus zehn Probanden zusammen, zwei Frauen und acht Männer im Alter zwischen 22 und 30 Jahren, \bar{x} 26 Jahre. **Tabelle 4** fasst die Kohorte zusammen.

	Geschlecht	Alter	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Body-Mass-Index [kg/m ²]	Armlänge [mm]
Proband 1	♂	29	180	75	23,1	490
Proband 2	♀	24	170	70	24,2	330
Proband 3	♂	30	190	93	25,7	485
Proband 4	♀	28	161	75	28,9	485
Proband 5	♂	28	184	90	26,5	445
Proband 6	♂	22	182	73	22,0	340
Proband 7	♂	24	173	65	21,7	440
Proband 8	♂	25	175	85	27,7	370
Proband 9	♂	28	184	85	25,1	465
Proband 10	♂	23	183	79	23,5	420

Tabelle 4: Dargestellt ist die Kohorte der Gesunden. Die Population besteht aus zehn klinisch gesunden Freiwilligen im Alter zwischen 22 und 30 Jahren.

Die Patientengruppe bestand aus zwölf Probanden, sechs Frauen und sechs Männer im Alter zwischen 28 und 56 Jahren, \bar{x} 48 Jahre. Vier der Teilnehmer hatten die Diagnose CIDP, zwei MMN und fünf GBS. Eine Person litt unter einem akuten KTS. Alle Teilnehmer wurden in der

Neuroimmunologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, rekrutiert. **Tabelle 5** fasst die Kohorte zusammen.

P	Geschlecht, Alter	Körpergröße [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Armlänge [mm]	Pathologie	Elektrophysiologische Kriterien der Erkrankung nach (Joint Task Force of the EFNS and the PNS 2010), (Asbury und Cornblath 1990) und (Olney et al. 2003) erfüllt?
1	♀ 50	157	58	23,5	375	CIDP	Kriterien erfüllt durch pathologisch verlängerte DML in 2 Nerven (Nn. peroneus und tibialis links) sowie kompletten Leitungsblock in 2 Nerven (Nn. peroneus und tibialis links)
6	♀ 53	167	69	24,7	325	CIDP	MADSAM-Variante, Kriterien erfüllt durch motorische und sensible Defizite der Nn. medianus, ulnaris und radialis sowie klinisch passendem Erscheinungsbild
11	♂ 53	196	111	28,9	390	CIDP	Kriterien erfüllt durch pathologisch verlängerte F-Wellenlatenz in 4 Nerven (Nn. tibiales und peronei rechts und links) sowie pathologisch verminderte NLG in 3 Nerven (Nn. medianus und tibialis links sowie peroneus rechts)
12	♀ 52	180	104	32,1	350	CIDP	Kriterien erfüllt durch pathologisch verlängerte F-Wellenlatenz in 2 Nerven (Nn. ulnares rechts und links) sowie eine verminderte NLG in 2 Nerven (Nn. peroneus rechts und links)
4	♂ 27	177	95	30,3	380	GBS	Kriterien erfüllt durch pathologisch reduzierte NLG und verlängerte DML in 4 Nerven (Nn. medianus, ulnaris und peroneus rechts sowie tibialis links) sowie pathologisch verlängerte F-Wellenlatenz des N. medianus und fehlende F-Wellen der Nn. ulnaris und tibialis
5	♂ 48	185	95	27,8	390	GBS	Kriterien erfüllt durch pathologisch verlängerte DML in 4 Nerven (Nn. medianus und peroneus rechts sowie ulnaris und tibialis links) sowie einer reduzierten NLG und einem F-Wellenverlust in 2 Nerven (Nn. tibialis links und peroneus rechts)
8	♂ 48	182	76	22,9	450	GBS	Kriterien erfüllt durch pathologisch verlängerte DML in 10 Nerven (Nn. mediani, ulnares, peronei, tibiales und

							surales beidseits) sowie ein F-Wellenverlust beziehungsweise Rarefizierung in 4 Nerven (Nn. ulnares beidseits, Nn. medianus und peroneus rechts) und einer verlängerten NLG in 2 Nerven (Nn. surales beidseits)
9	♂ 45	/	/	/	390	GBS	Kriterien erfüllt durch pathologisch reduzierte NLG in 5 Nerven (Nn. mediani, ulnares, peronei, tibiales und surales beidseits) sowie eine pathologisch verlängerte DML in 4 Nerven (Nn. medianus rechts, tibialis links und peronei beidseits) und eine verlängerte F-Wellenlatenz in 3 Nerven (Nn. tibiales beidseits, N medianus rechts)
10	♀ 55	/	/	/	380	GBS	Kriterien erfüllt durch pathologisch reduzierte NLG in 2 Nerven (Nn. medianus und suralis rechts) sowie eine pathologisch verlängerte DML und fehlende F-Wellen in 4 Nerven (Nn. tibiales und peronei beidseits)
7	♀ 54	164	74	27,5	300	KTS	Kriterien erfüllt durch pathologische Latenzdifferenz zwischen Nn. medianus und ulnaris beidseits sowie neurosonographisch angeschwollener echoarmer N. medianus rechts proximal des Retinaculum flexorum
2	♂ 41	182	100	30,2	390	MMN	Kriterien erfüllt durch motorische Schwäche in 3 Nerven (Nn. medianus, ulnaris und peroneus) bei intakter Sensibilität in den Gebieten
3	♀ 54	167	62	22,2	340	MMN	Kriterien erfüllt durch motorische Schwäche in 2 Nerven (Nn. ulnaris und radialis links) bei intakter Sensibilität in den Gebieten

Tabelle 5: Dargestellt ist die Studienpopulation der Erkrankten. P = Patientenummer, BMI = Body-Mass-Index, NLG = Nervenleitgeschwindigkeit

In der Studie wurden primäre Studiendaten im Rahmen eines klinischen, interventionellen Forschungsdesigns erhoben. Die Wahl der Probanden, sowohl der gesunden als auch der erkrankten Kohorte, erfolgte zufällig und bezog sich unizentrisch auf den Raum Kiel. Einschlusskriterium waren die klinische Unauffälligkeit der Gesunden beziehungsweise das klinisch verifizierte Vorliegen einer Nerverkrankung bei den Erkrankten.

Alle Messungen wurden äquivalent durchgeführt. Der benötigte Zeitraum betrug sechs Monate. Die Messungen wurden von drei Untersuchern durchgeführt.

5. Ergebnisse

Wir stellten uns der Aufgabe, einen peripheren gemischten Nerv mittels Ultraschall und Elektroneurographie segmental funktionell-strukturell zu charakterisieren.

Aufgrund der besseren Qualität der Ergebnisse der Messungen des N. medianus werden im Folgenden diese vertretend vorgestellt. Wie in Kapitel 4.4 beschrieben, führten wir eine Sonographie und folgend eine segmentale Elektroneurographie in der Mixed-Nerve-Technik des peripheren Nervs durch.

5.1. Ergebnisse der gesunden Probanden

Zunächst betrachten wir segmentweise die MNAP-Amplitude des Nervs und die exemplarische Auswertung einer einzelnen Probandenmessung im Detail. Die Einzelergebnisse der anderen Probanden befinden sich im Anhang (Kapitel 9.1). Die Analyse der Gesamtgruppe folgt im Weiteren. Für einen Patienten ist das MNAP gegen die Zeit in **Abbildung 9** dargestellt. Beim Betrachten der Messkurven erkennt man an jeder der gemessenen Positionen eine triphasische Form des interessierenden Potentials (MNAP). Das MNAP-Signal verschiebt sich entsprechend zunehmender Signallaufzeiten über die acht Messpositionen zu späteren Zeitpunkten. Die großen Amplituden an den Positionen eins bis vier, markiert durch schwarze Pfeile, stellen Artefakte dar. Jede Messung wurde dreimal reproduziert. Zur besseren Lesbarkeit ist jeweils nur eine Messung eingezeichnet.

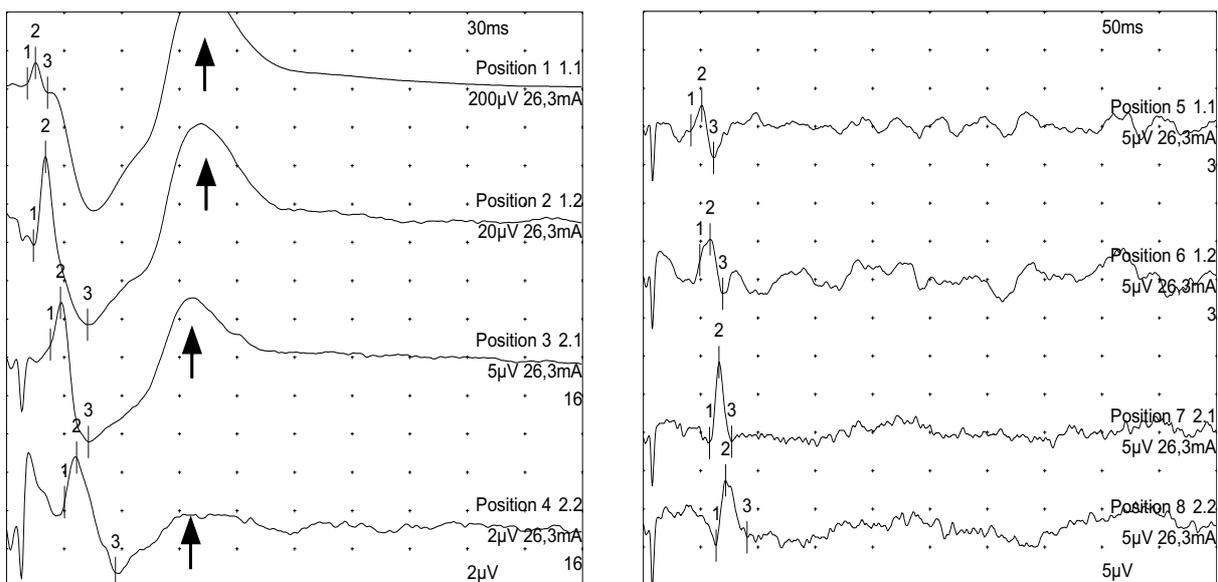


Abbildung 9: Dargestellt sind die Messdaten einer segmentalen Messung eines gesunden Probanden in der Mixed-Nerve-Technik. Die schwarzen Pfeile an Position eins bis vier markieren Artefakte. Um alle MNAP-Signale in einer Abbildung übersichtlich abbilden zu können, sind die Zeitangaben (30 und 50 ms) und μV -Angaben (200, 20, 5, 2 μV), das heißt die Skalierungen, angepasst. Zugunsten der Lesbarkeit ist jeweils nur eine von drei Wiederholungsmessungen dargestellt.

Von demselben Probanden ist in **Abbildung 10** beispielhaft die Sonographie des N. medianus an Messposition acht gezeigt (vergleiche für die Messposition die Schemazeichnung in **Abbildung 8**). Die Distanz zum Stimulationsort beträgt 385 mm. Es lässt sich die physiologische, wabenartige Struktur des Nervs erkennen. Zwischen Hautoberfläche und Nerv liegt neben Unterhautfett- vor allem Muskelgewebe (M. biceps brachii).

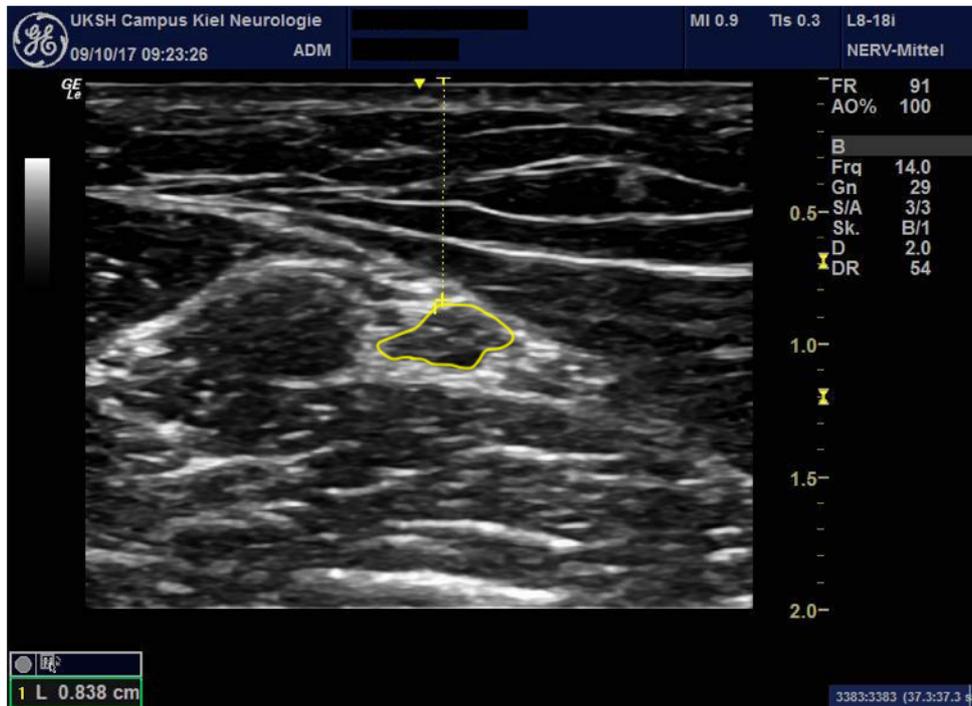


Abbildung 10: Dargestellt ist die Sonographie des N. medianus desselben Patienten wie in **Abbildung 9**. Das Foto zeigt die Messposition acht bei einer Distanz zum Stimulationsort von 385 mm. Der Abstand des Nervs zur Hautoberfläche beträgt 0,84 cm.

In **Abbildung 11** ist die Messung ausgewertet. Zum besseren Verständnis sei an dieser Stelle die Distanz vom Ableitort zum Stimulationsort als Distanz(stim) und die Distanz des Nervs zur Ableitelektrode auf der Hautoberfläche als Distanz(tief) definiert. In **Abbildung 11A** ist die MNAP-Amplitude gegen die Distanz(stim) dargestellt. Bei kleinen Distanzen(stim) lässt sich eine steile Abnahme der MNAP-Amplitude erkennen. Bei großen Distanzen(stim) nimmt sie wieder leicht zu. Wie sich später zeigen wird, lässt sich dieser Anstieg teilweise durch die unterschiedliche Lage des Nervs (Distanz(tief)) an den verschiedenen Positionen erklären. In **Abbildung 11B** ist die Latenz gegen die Distanz(stim) aufgetragen. Die nahezu lineare Steigung resultiert in einer etwa konstanten Nervenleitgeschwindigkeit. Auch diese ist gegen die Distanz(stim) aufgetragen (**Abbildung 11C**). In **Abbildung 11D** ist die Amplitude gegen die Distanz(tief) dargestellt.

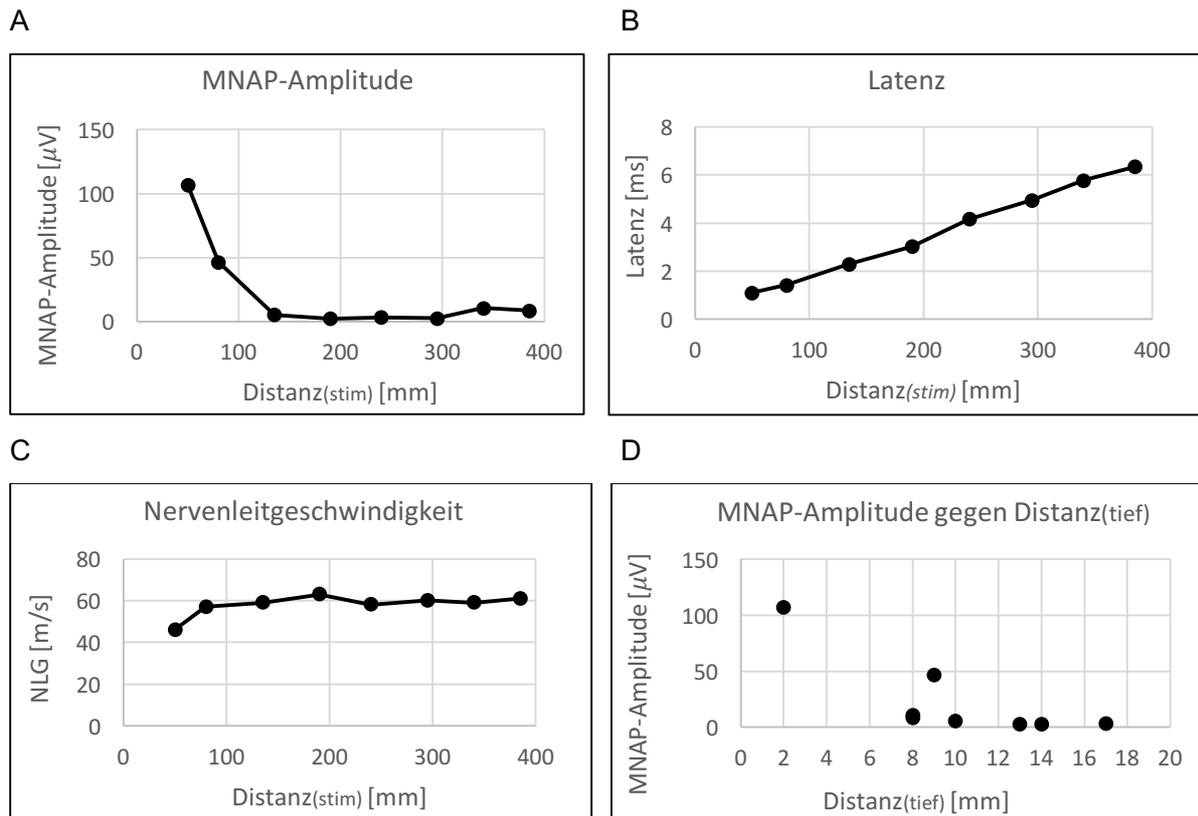


Abbildung 11: Dargestellt ist die Auswertung der Messung eines gesunden Probanden (Probandennummer 3). In den Abbildungen A - C sind jeweils MNAP-Amplitude, Latenz und Nervenleitgeschwindigkeit gegen die Distanz(stim) zum Stimulationsort aufgetragen. In Abbildung D die MNAP-Amplitude im Verhältnis zur Distanz(tief) zur Hautoberfläche.

Im Weiteren betrachten wir eine Gruppenanalyse der Daten aller gesunden Probanden. Auch hier zeigt sich, dass die Ausbreitung des MNAP-Signals innerhalb eines gesunden Nerven annähernd mit konstanter Geschwindigkeit verläuft (**Abbildung 12**). Die Korrelation der Messwerte zur gelegten linearen Regression beträgt 0,98. Die lineare Steigung der Latenz, zeigt eine konstante Nervenleitgeschwindigkeit über die gemessenen Segmente der gesunden Probanden hinweg auf.

Ausgehend von der zunehmenden Latenz gegenüber der Distanz(stim) lässt sich die mittlere Nervenleitgeschwindigkeit der Kontrollgruppe über $v = \Delta s / \Delta t$ berechnen. Diese beträgt 63,7 m/s und ist verglichen mit Literaturwerten von Vogel (2011) derselben Alterskohorte normwertig. Aufgrund der linearen Steigung der Latenz gegenüber der Distanz(stim) ist die Nervenleitgeschwindigkeit im Verlauf des Nerven in allen Segmenten nahezu konstant.

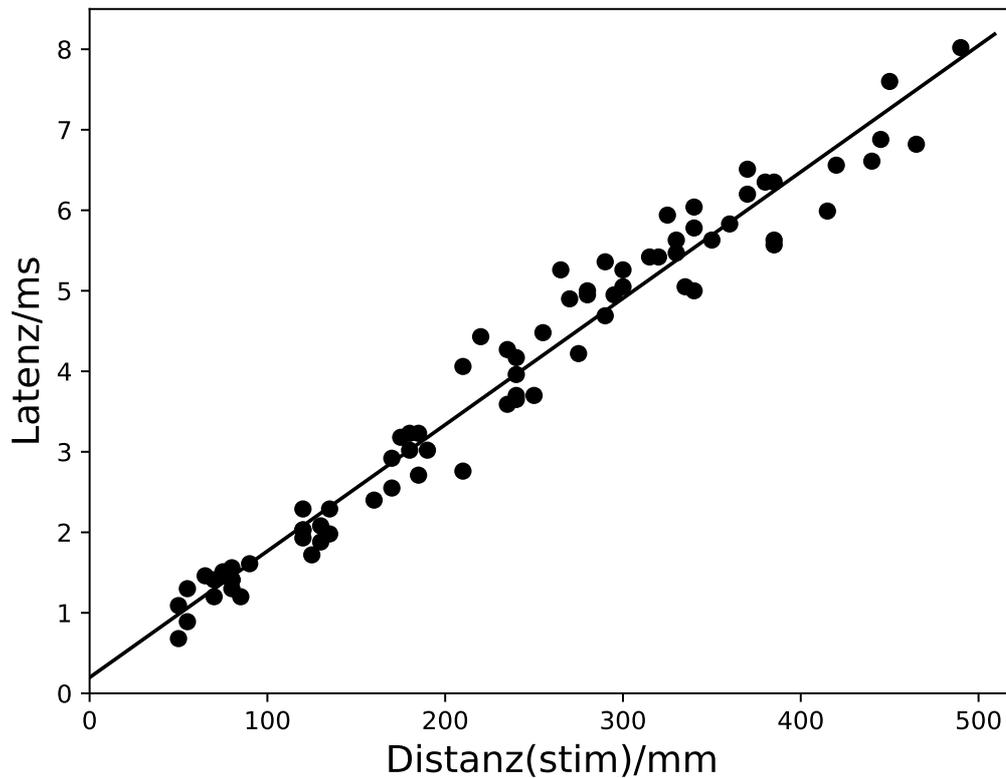


Abbildung 12: Dargestellt sind die Latenzzeiten des *N. medianus* der Gruppe der Gesunden aufgetragen gegen die Distanz(stim) zum Ort der Stimulation. Es wurde über alle Messwerte eine lineare Regression gelegt. Die Korrelation der Regression zu den Messwerten beträgt 0,98. Für die lineare Regression ergibt sich die Formel $y = 0,016 \frac{s}{m} x + 0,2s$. Die Latenz der Probanden stellt sich im nahezu linearen Anstieg dar.

Abbildung 13 zeigt die MNAP-Amplitude sowie die Distanz(tief) für die gesamte gesunde Kohorte gegen die Distanz(stim). Die anfänglich große MNAP-Amplitude nimmt bis zu einer Distanz(stim) von circa 170 mm stark ab. Hier wurde der Regression eine Funktion der Art $\sim \frac{1}{r^3}$ unterstellt. Die Wahl der Funktion ist begründet durch die approximierten Wiedergabe der Messwerte; ihr liegt jedoch kein Modell zugrunde. Bei großer Distanz(stim) lassen sich die Messdaten durch eine lineare Funktion approximieren.

Bei sehr kurzer beziehungsweise sehr langer Distanz(stim) verläuft der Nerv oberflächlich und variiert in der Distanz(tief) zwischen 2 und 7 mm. Bei mittleren Distanzen(stim) sorgen in erster Linie Muskel- und Fettgewebe für eine Zunahme der Distanz(tief) des Nervs (Maximalwert: 19 mm). Vor allem bei kleiner Distanz(stim) kann man die negative Korrelation der MNAP-Amplitude mit der Distanz(tief) erkennen. Mit zunehmender Distanz(tief) nimmt die an den Oberflächenelektroden abgeleitete MNAP-Amplitude rasch ab. Bis zu einer Distanz(stim) von circa 170 mm nimmt die Distanz(tief) um das 10-fache zu, während die MNAP-Amplitude in etwa um das 100-fache abnimmt. Einflussnehmende Größen auf die MNAP-Amplitude sind somit die Distanz(stim) und die Distanz(tief). Für die Charakterisierung des Tiefenprofils der

Gesunden wählten wir eine kubische Regression. Diese ist das Polynom mit dem kleinsten Grad, das die Messwerte zufriedenstellend wiedergibt.

Obwohl die Distanz(tief) mit zunehmender Distanz(stim) wieder abnimmt, erreicht das Signal nicht die zu erwartende MNAP-Amplitude. Wie in Kapitel 2.3.4 genauer beschrieben, kommt es während der Signalweiterleitung im Nerv zur temporalen Dispersion.

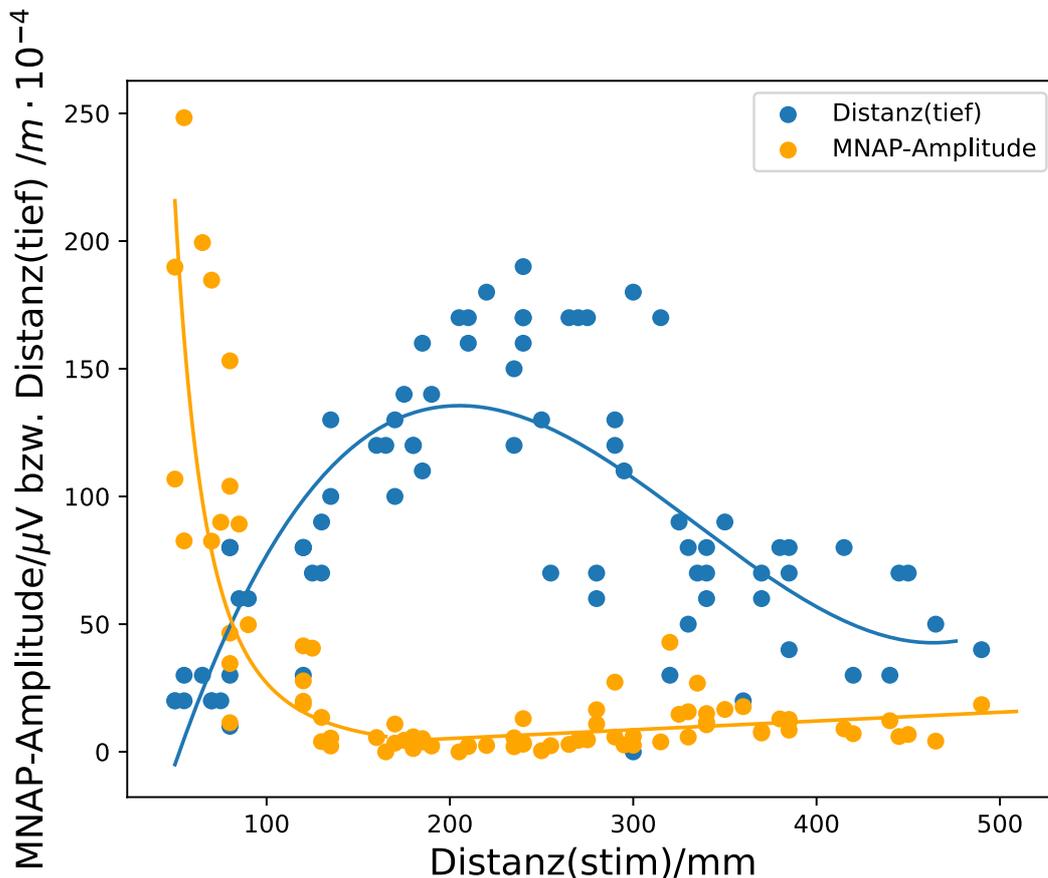


Abbildung 13: Dargestellt sind die MNAP-Amplituden (orange) und die Distanzen(tief) (blau) gegen die Distanz(stim) entlang des Verlaufs des *N. medianus* der gesunden Kohorte. Die MNAP-Amplitude wurde bis zu einer Distanz(stim) von circa 170 mm mit $\sim \frac{1}{r^3}$ gefittet, danach folgend linear. Für die Regression der Distanz(tief) wurde ein kubischer Fit gewählt. Bei kleinen und großen Distanzen(stim) verläuft der Nerv sehr oberflächlich (kleine Werte von Distanz(tief)), auf Höhe des mittleren Unterarms tiefer (größere Werte von Distanz(tief)).

Wir versuchten, ein um die Distanz(tief) bereinigtes Nervensignal zu errechnen. Dazu verglichen wir MNAP-Amplituden an Punkten gleicher Distanz(tief), aber unterschiedlicher Distanz(stim) miteinander und berechneten den MNAP-Amplitudenabfall über das dazwischenliegende Intervall. Dieser Rechnung liegen die gewählten Regressionen von MNAP-Amplitude und Distanz(tief) zugrunde. Der relative Amplitudenabfall ergibt sich durch $\frac{\text{Amplitude distal} - \text{Amplitude proximal}}{\text{Amplitude distal}}$. Dieser ist in **Abbildung 14** gegen die Intervalllängen dargestellt.

Eine Intervalllänge sei hier definiert als der Abstand zwischen zwei Messpunkten mit gleicher

Distanz(tief). Es zeigt sich ein monotoner Anstieg des Amplitudenabfalls mit zunehmender Intervallgröße.

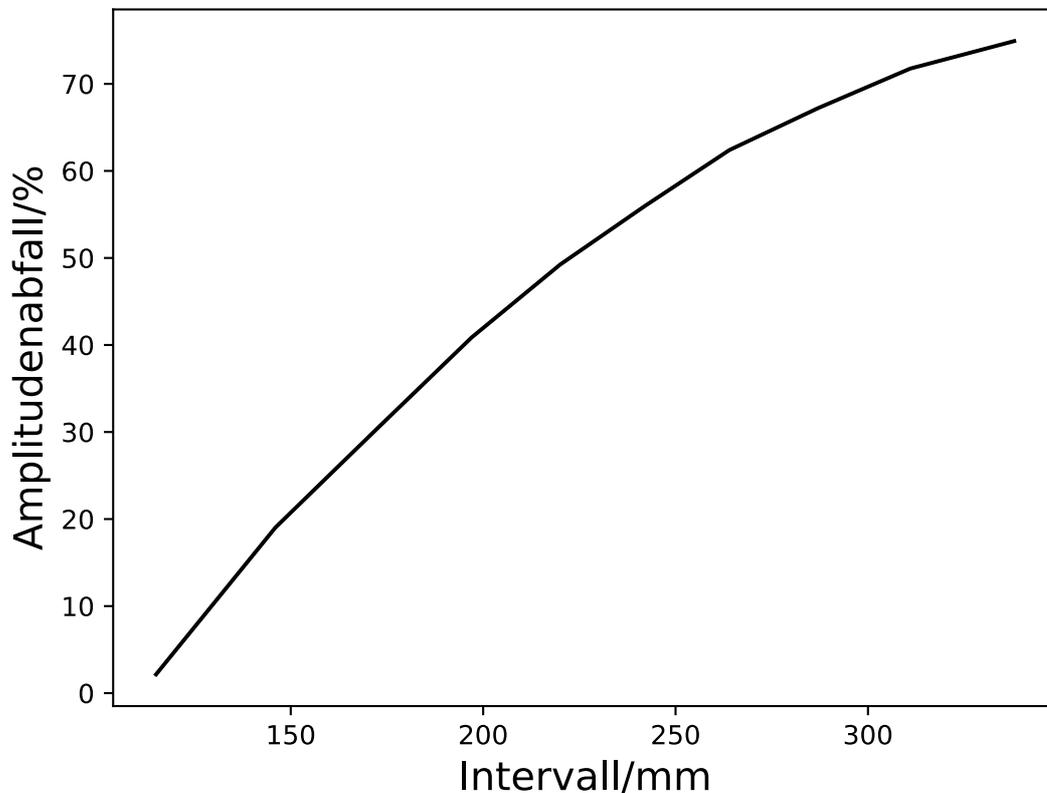


Abbildung 14: Dargestellt ist der MNAP-Amplitudenabfall des *N. medianus* zwischen zwei Punkten gleicher Distanz(tief), aber unterschiedlicher Distanz(stim) aufgetragen gegen die Größe des Messintervalls zwischen den beiden Punkten. Der Amplitudenabfall verhält sich nahezu linear. Bei großen Intervallen flacht die Kurve ab. Datengrundlage ist auch hier die gesunde Kohorte.

5.2. Signalverhalten bei ausgewählten Nervpathologien

Im Folgenden betrachten wir die Ergebnisse der erkrankten Studienteilnehmer mit CIDP, GBS und MMN.

Dies geschieht zunächst in Hinblick auf die Ergebnisse der einzelnen Patienten und im Weiteren zusammengefasst nach Krankheitsbildern.

5.2.1. MMN

In **Abbildung 15** sind die Messergebnisse eines Patienten (Patientennummer 3) mit MMN dargestellt. Wir konnten an jeder Position ein triphasisches Nervensignal ableiten. Die

gemessenen Parameter sind ähnlich derer klinisch Gesunder. Die MNAP-Amplitude folgt den bei Gesunden beobachteten Gesetzmäßigkeiten. Die Latenz der MNAP-Signale gegen die Distanz(stim) steigt annähernd linear an, und die gemessene Nervenleitgeschwindigkeit ist entsprechend konstant. Auch hier zeigt die MNAP-Amplitude die erwartete Abnahme mit zunehmender Distanz(tief). Eine Pathologie lässt sich mit dem Mehrkanalansatz hier nicht diagnostizieren. Ein Leitungsblock lag nicht innerhalb der untersuchten Nervabschnitte.

5.2.2. CIDP

Die in **Abbildung 16** dargestellte Messung eines Patienten (Patientennummer 6) mit CIDP zeigt ebenfalls an jeder Position ein triphasisches Nervsignal. Im Verhältnis zu der gesunden Kohorte ist die MNAP-Amplitude mit Maximalwerten von 40 μV reduziert. Die Größe der MNAP-Amplitude bis zu einer Distanz(stim) von circa 180 mm ist sehr variabel.

Die Latenz der MNAP-Signale im Verhältnis zur Distanz(stim) steigt anfangs linear und nimmt sprunghaft zwischen 165 und 185 mm zu. Ab einer Distanz(stim) von 255 mm steigt die Latenz wieder. Damit hebt sich das Intervall zwischen einer Distanz(stim) von 165 und 185 mm aufgrund der überproportionalen Zunahme der Latenz von den anderen ab. Allerdings ist in diesem Segment keine strukturelle Besonderheit beziehungsweise Pathologie im Ultraschall zu erkennen, die das Signal beeinflussen könnte. Die Querschnittsfläche des Nervs ist mit 9,4 mm^2 beziehungsweise 9,3 mm^2 gegenüber den anderen Positionen nahezu unverändert und physiologisch (Athanasopoulou et al. 2016). Die Nervbinnenstruktur ist homogen. Für einen zweiten CIDP-Patienten (Patientennummer 1) ist die Latenz gegen die Distanz(stim) in **Abbildung 17 A** dargestellt. Auch dort erkennen wir bei der Ableitung der MNAP-Amplituden einen Sprung der Latenz, hier bei Distanzen(stim) zwischen 100 und 140 mm. Bei der Auswertung der Ultraschallbilder (**Abbildung 17 B-C**) zeigt sich zwischen den beiden Messpunkten eine Zunahme der Querschnittsfläche des Nervs von 8 auf fast 11 mm^2 . In diesem Armbereich ist eine mittlere Querschnittsfläche von 7 mm^2 physiologisch, ab 11 mm^2 gilt der Nerv als sicher verdickt und die Morphologie mit einer CIDP vereinbar (Athanasopoulou et al. 2016).

5.2.3. GBS

Abbildung 18 zeigt die Messung eines Patienten (Patientennummer 4) mit GBS. Hierbei war es nur möglich, an den ersten beiden Positionen triphasische Nervsignale abzuleiten. Die gemessenen MNAP-Amplituden sind mit 8 μV und 4 μV gegenüber der Norm stark erniedrigt (Vogel 2011). Auch die Nervenleitgeschwindigkeit ist mit maximal 45 m/s langsam (Vogel 2011).

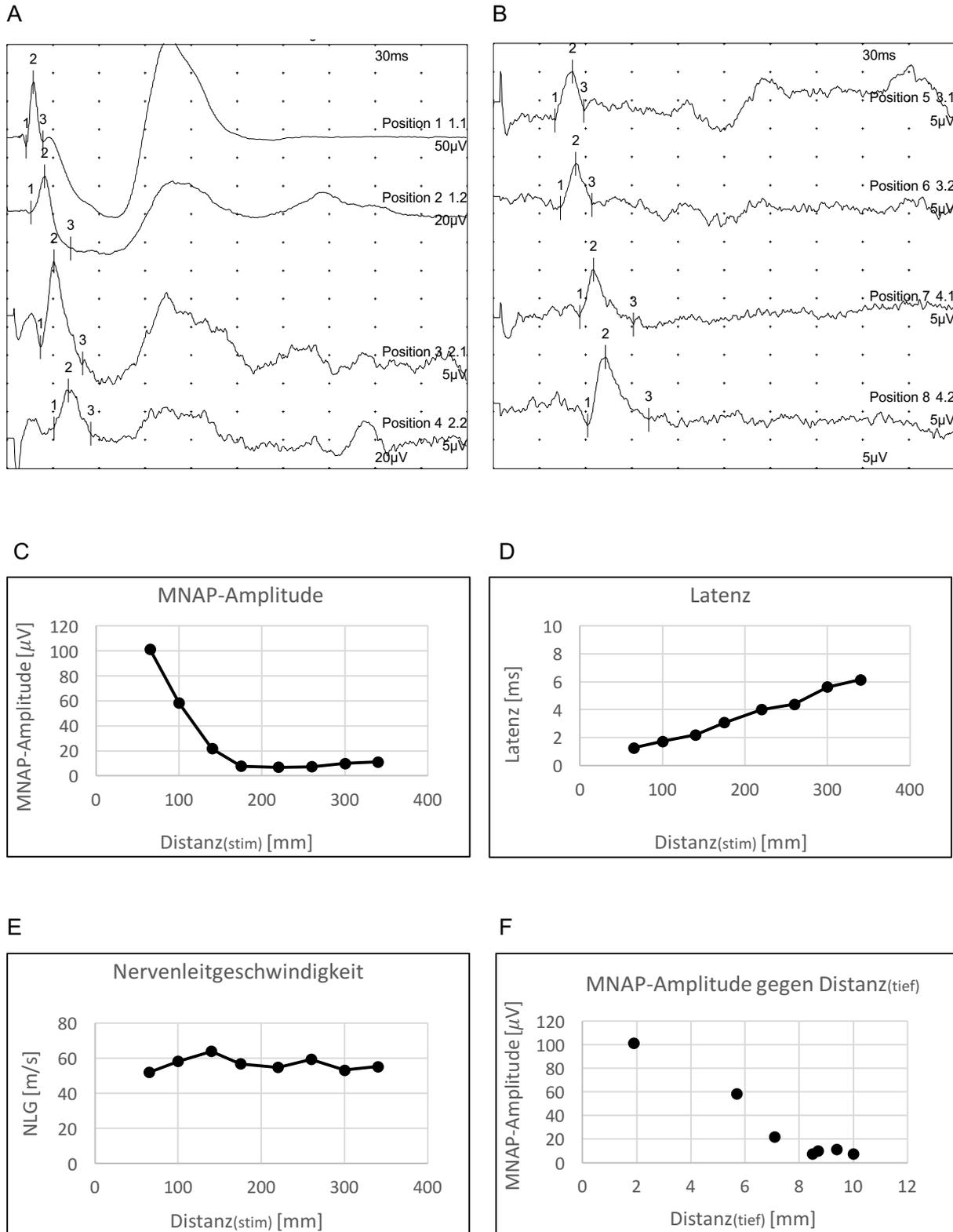


Abbildung 15: Dargestellt sind die Messdaten einer segmentalen Messung mit acht Messpositionen eines Patienten (Patientennummer 3) mit MMN (Abbildungen A und B). In den Kurven ist zur übersichtlicheren Darstellung die μ V – Skalierung (50, 20, 5 μ V) angepasst und nur jeweils eine von drei Wiederholungsmessungen dargestellt. Die Abbildungen C - E stellen die Auswertung von jeweils MNAP-Amplitude, Latenz und Nervenleitgeschwindigkeit gegen die Distanz(stim) dar. In Abbildung F ist die MNAP-Amplitude gegen die Distanz(tief) aufgetragen.

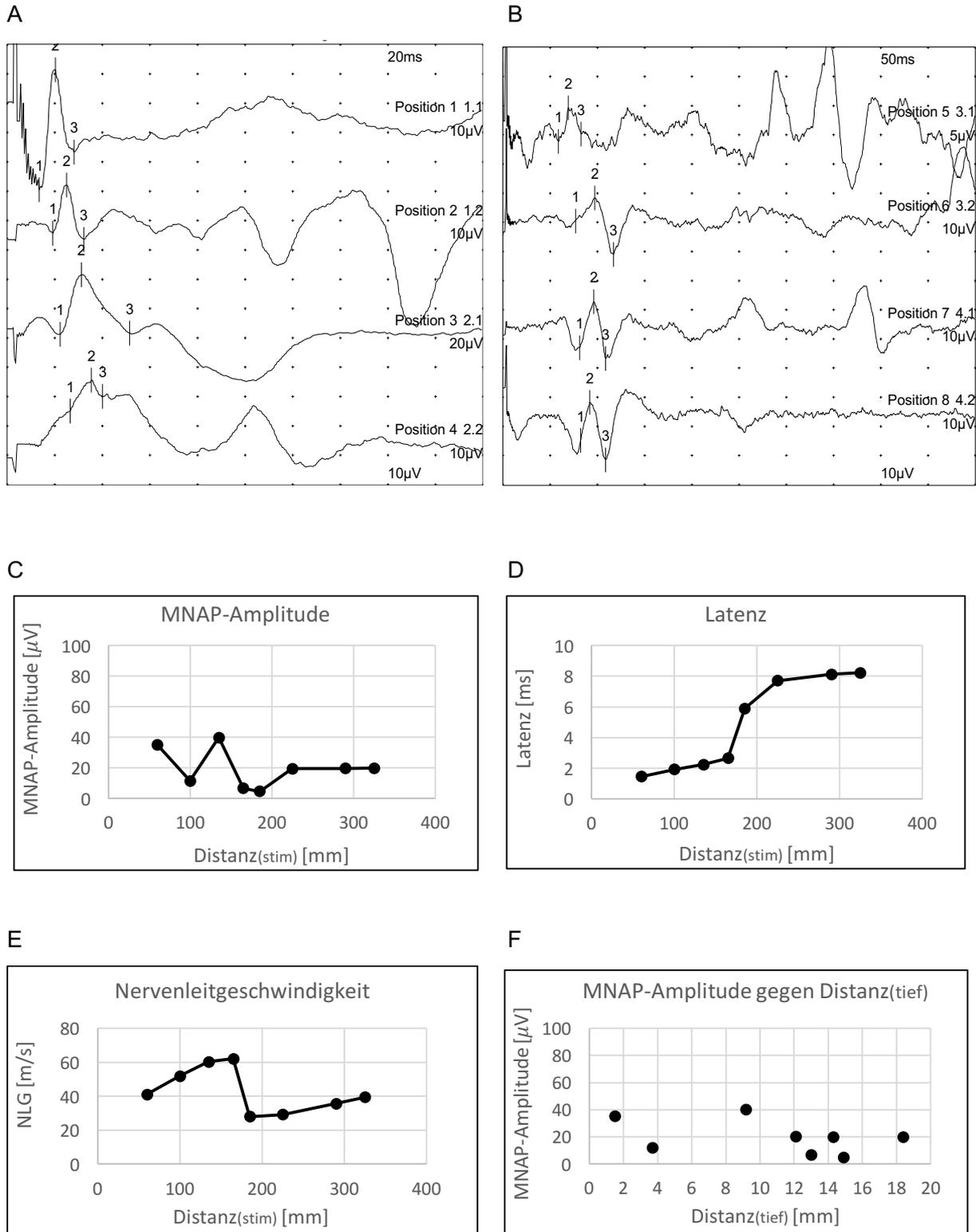
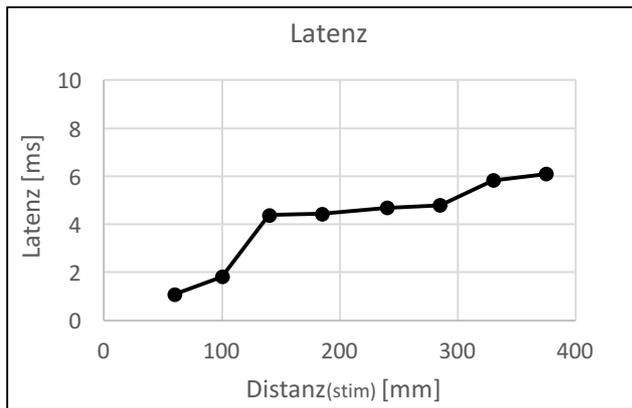
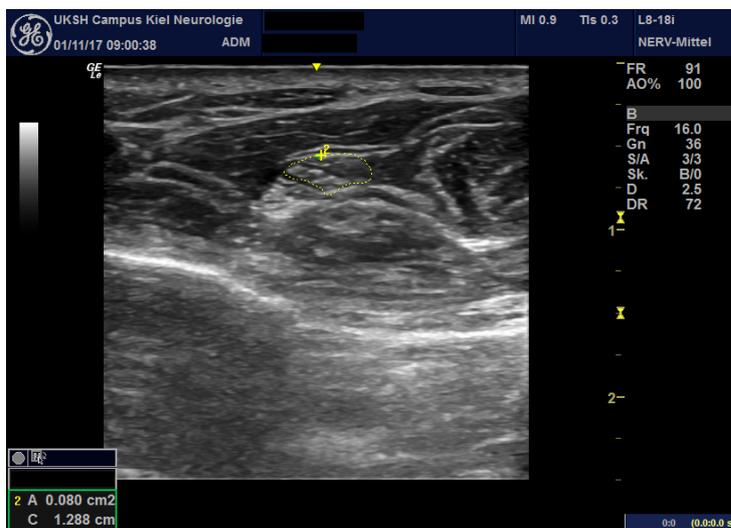


Abbildung 16: Dargestellt sind die Messdaten einer segmentalen Messung mit acht Messpositionen eines Patienten (Patientennummer 6) mit CIDP (Abbildungen A und B). In den Kurven sind zur übersichtlicheren Darstellung die Zeitangaben (30 beziehungsweise 50 ms) und die μ V – Skalierung (20, 10, 5 μ V) angepasst. Es ist jeweils eine von drei Wiederholungsmessungen dargestellt. Die Abbildungen C - E stellen die Auswertung von jeweils MNAP-Amplitude, Latenz und Nervenleitgeschwindigkeit gegen die Distanz(stim) dar. In Abbildung F ist die MNAP-Amplitude gegen die Distanz(tief) aufgetragen.

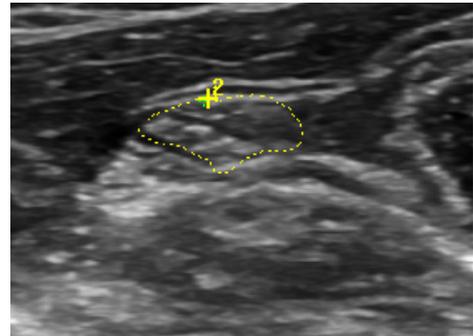
A



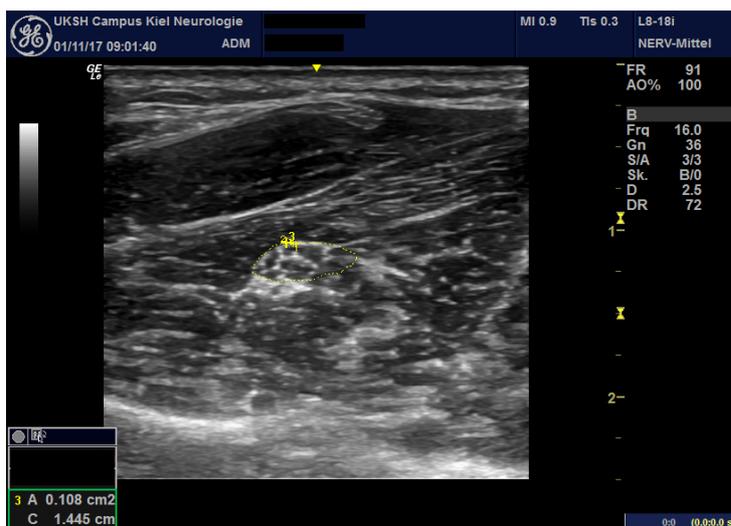
B



B vergrößerter Ausschnitt:



C



C vergrößerter Ausschnitt:

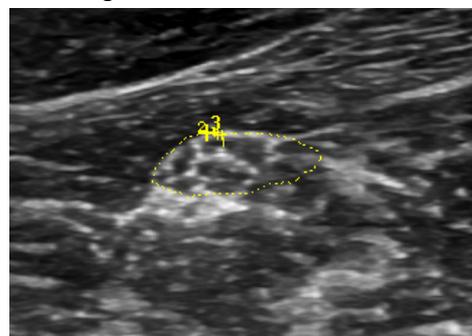


Abbildung 17: In Abbildung A ist die Latenz von MNAP-Signalen gegen die Distanz(stim) eines Patienten (Patientennummer 1) mit CIDP dargestellt. Es ist ein Sprung zwischen den Distanzen(stim) 100 und 140 mm zu erkennen. In den Abbildungen B und C sind die Ultraschallbilder der beiden Messpunkte eingefügt. Es ist ein für die Distanz von 4 cm großer Sprung (von 8 auf 11 mm²) der Querschnittsfläche gemessen worden. Eine Querschnittsfläche von 11 mm² ist für diese Stelle am Unterarm pathologisch (Athanasopoulou et al. 2016).

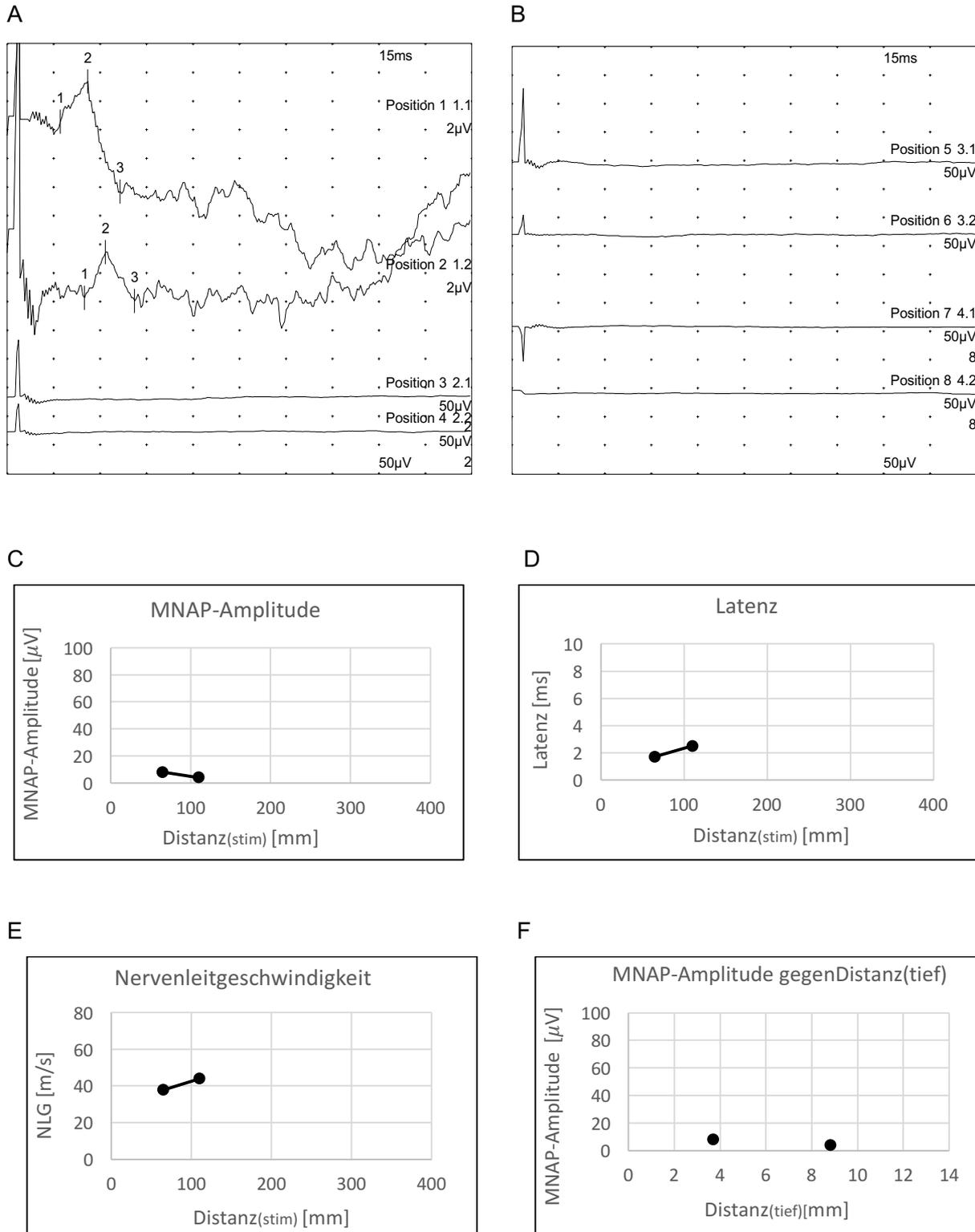


Abbildung 18: Dargestellt sind die Messdaten einer segmentalen Messung mit acht Messpositionen eines Patienten (Patientennummer 4) mit GBS (Abbildungen A und B). In den Kurven ist zur übersichtlicheren Darstellung die μV - Skalierung (50 und 2 μV) angepasst. Es ist jeweils eine von drei Wiederholungsmessungen dargestellt. Die Abbildungen C - E stellen die Auswertung von jeweils MNAP-Amplitude, Latenz und Nervenleitgeschwindigkeit gegen die Distanz(stim) dar. In Abbildung F ist die MNAP-Amplitude gegen die Distanz(tief) aufgetragen.

5.2.4. Auswertung der Krankheitsbilder

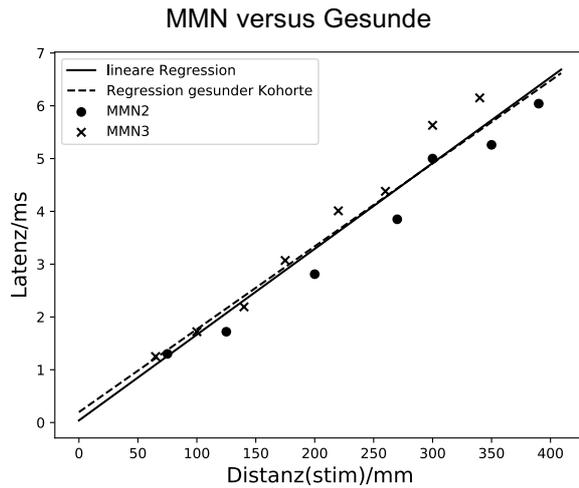
Im Weiteren betrachten wir die Ergebnisse nach Krankheitsbildern zusammengefasst. **Abbildung 19** stellt die Latenzen der Nerven im Vergleich zur Kontrollgruppe dar. Die eingezeichnete lineare Regression der gesunden Kohorte entspricht der bereits in **Abbildung 12** dargestellten Gerade. Das Reziproke ihrer Steigung ist die durchschnittliche Nervenleitgeschwindigkeit aller gesunden Probanden. Diese beträgt 63,7 m/s. Die lineare Regression der Gesunden dient in **Abbildung 19** als Vergleichsgerade für die Messwerte der Erkrankten. Durch die Messwerte der Erkrankten (MMN, CIDP oder GBS) ist ebenfalls jeweils eine lineare Regression, sprich die Gerade der geringsten quadratischen Abweichung zu den Messwerten, gelegt. Diese sind in **Abbildung 19 A, B** und **C** dargestellt. Im Folgenden betrachten wir die Abweichungen der Regressionen der verschiedenen Krankheitsbilder jeweils im Vergleich zur Regression der Kontrollgruppe.

Die Latenzen der MMN Patienten streuen nahe um die gelegte Regression der Kontrollgruppe. Die Korrelation der Werte zur Regression der Kontrollgruppe beträgt 0,97.

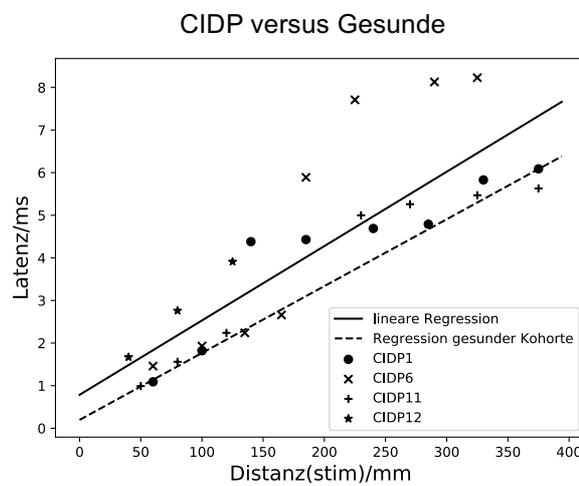
Bei den CIDP-Patienten führt die sprunghafte Änderung der Latenzen der MNAP-Signale insgesamt zu erhöhten Latenzwerten. Die Korrelation der Werte zur Regression der Kontrollgruppe beträgt 0,84. Damit weichen die Latenzen der MNAP-Signale deutlich von der Kontrollgruppe ab.

Die Daten der GBS-Patienten beschränken sich oftmals auf zwei bis drei Signale pro Patient. Diese schwanken gering um die Regression der Kontrollgruppe mit einer Korrelation von 0,98. Mit kleinen Ausnahmen liegen die gemessenen Signale bei normwertigen Geschwindigkeiten.

A



B



C

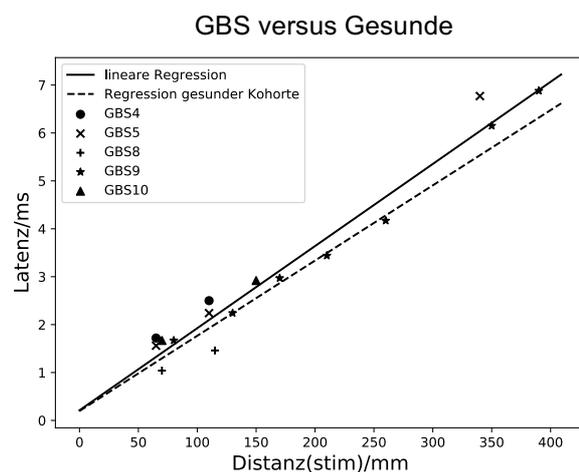


Abbildung 19: Dargestellt sind die Latenzen der MNAP-Signale der gemessenen Patienten eines Krankheitsbildes im Vergleich zur Kontrollgruppe (gepunktete Regressionsgerade) aufgetragen gegen die Distanz(stim). Bei den MMN-Patienten (Abbildung A) ist die Varianz gering. Die CIDP-Patienten (Abbildung B) weichen vor allem bei größeren Distanzen(stim) von den Normwerten ab. Insgesamt sind die Latenzen der CIDP-Patienten erhöht. Bei den GBS-Patienten (Abbildung C) sind jeweils nur wenige Messwerte pro Patient vorhanden. Diese weichen nur geringfügig von den Normwerten ab.

6. Diskussion

6.1. Kohorte Gesunder

Zunächst soll auf die Schlussfolgerungen der Ergebnisse der gesunden Kohorte in Bezug auf unsere neue Messmethode eingegangen werden. Wir können folgende Aussagen treffen: Entlang aller Segmente haben wir eine plausible Nervenleitgeschwindigkeit gemessen, welche mit Literaturwerten übereinstimmt (Klinke et al. 2010). Wie bereits von Huxley und Stämpeli (1949) publiziert, war auch in unseren Ergebnissen über alle Segmente hinweg eine nahezu konstante Nervenleitgeschwindigkeit zu messen.

Auffällig ist in **Abbildung 12**, dass die Extrapolation der Regression an der Stelle Distanz = 0 mm eine Latenz von 0,2 ms ergibt. Im Nullpunkt sollte jedoch eine Latenzzeit von 0 ms zu erwarten sein. Folglich sind die gemessenen Latenzwerte aller Probanden um 0,2 ms höher als die tatsächliche Zeit. Dabei handelt es sich vermutlich um die Reaktionszeit des Messgeräts. Diese Verschiebung betrachten wir als systematischen Fehler unserer Messung.

Weiter haben wir eine MNAP-Amplitudenabnahme mit zunehmender Distanz(tief) des Nervs festgestellt. Je größer die Entfernung zwischen Nerv und Ableitelektrode, desto geringer war die gemessene MNAP-Amplitude. Als Erklärung sehen wir den Abfall des elektrischen Feldes mit Zunahme der Distanz(tief). Ebenfalls beeinflusst das zwischenliegende Gewebe die Messung, da unterschiedliches organisches Material differente Durchlässigkeiten für das elektrische Feld aufweist (Miklavčič, Pavšelj und Hart 2006).

Es hat sich gezeigt, dass das nach Intervalllänge tiefenbereinigte Signal (vergleiche Kapitel 5.1) eine nahezu konstante relative MNAP-Amplitudenabnahme mit zunehmender Distanz(stim) aufwies.

Zusätzlich konnten wir eine MNAP-Amplitudenabnahme mit zunehmender Distanz(stim) zum Stimulationsort feststellen. Erklärbar ist dies durch die temporale Dispersion der NAP im gemischten Nerv. Durch die verschiedenen Leitungsgeschwindigkeiten der einzelnen Fasern eines Nervs laufen die jeweiligen Aktionspotenziale mit zunehmender Distanz(stim) auseinander. Nach bisherigem Forschungsstand ist die Darstellung der temporalen Dispersion nur für motorische Fasern gelungen (Schulte-Mattler et al. 2001). Der Einfluss der sensorischen Fasern auf die temporale Dispersion ist aufgrund schnellerer und breiter gestreuter Nervenleitgeschwindigkeiten größer (Taylor 1993). Unsere Messungen ergaben, dass die MNAP-Amplituden des gemischten Nervs mit zunehmender Intervalllänge linear abnehmen.

So können wir zeigen, dass sowohl die Distanz(stim) als auch die Distanz(tief) einen Effekt auf das MNAP-Signal haben. Der Abfall der MNAP-Amplitude im Verlauf des Nervs, der aufgrund des Prinzips der saltatorischen Erregungsleitung und dem „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ primär nicht zu erwarten ist, lässt sich durch den vorgenannten Einfluss der Distanz(stim) und der Distanz(tief) auf das MNAP-Signal erklären.

6.2. Patientenkohorte

Weiter betrachten wir die Ergebnisse der Patientenkohorte. Bei den Patienten mit MMN konnten wir mit unserer Messung keinen Leitungsblock im untersuchten Teil des Nervs feststellen. Die Latenzen der MNAP-Signale der Patienten mit MMN waren normwertig. Dies ist schlüssig, da die schnellen, sensiblen Fasern bei dieser Erkrankung unversehrt sind und die MNAP-Signale daher zeitlich ähnlich denen der Gesunden abzuleiten sind.

Die Latenzen der MNAP-Signale der Patienten mit CIDP waren im Vergleich zu denen der gesunden Kohorte verlängert. Bei beiden Patienten ließ sich ein Sprung in der Latenz der MNAP-Signale ausmachen, welcher auf eine lokale Demyelinisierung hinweisen könnte. Hier ist es uns gelungen, den Ort einer (funktionellen) Pathologie im Verlauf des Nervs zu lokalisieren.

Eine Aussage zu den GBS-Patienten war erschwert, da oftmals überhaupt nur an Messorten mit kurzer Distanz(stim) MNAP-Signale abgeleitet werden konnten. Vermutlich waren die Signale an den Positionen mit größerer Distanz(stim) so gering, dass es nicht möglich war, diese abzuleiten (limitierte Sensitivität der Elektroneurographie). Die gemessenen MNAP-Signale bei kurzer Distanz(stim) wichen nur gering von denen der gesunden Kohorte ab. Insgesamt waren die Latenzen der MNAP-Signale bei den Patienten mit GBS im Vergleich zur gesunden Kohorte verlängert.

Mit unserem mehrkanaligen Messansatz, wie wir ihn ausgeführt haben, konnten wir bei Patienten mit Karpaltunnelsyndrom keine zusätzlichen Informationen gegenüber der herkömmlichen Elektroneurographie erhalten. Das lag daran, dass bereits unsere erste Messposition proximal der Engstelle lokalisiert war und die weiteren Positionen somit keine Zusatzinformation erbringen konnten, da sie ebenfalls proximal der Engstelle lagen.

Wenn wir die beiden untersuchten Parameter, Latenzen und Amplituden der MNAP-Signale, gegen die Distanz(stim) beurteilen, so erhalten wir bei den Latenzen aussagekräftigere Unterscheidungsmerkmale. Dies liegt darin begründet, dass die untersuchten Pathologien (CIDP, GBS, MMN) hauptsächlich demyelinisierender Natur sind mit Einfluss in erster Linie auf die Leitgeschwindigkeit und allenfalls sekundär auf die Faserdichte beziehungsweise -anzahl, zu denen die Amplituden proportional sind. Voraussetzung ist allerdings, dass im

Verlauf der Erkrankung die schnellst leitende Faser betroffen ist. Vor allem bei den Patienten mit CIDP ist es uns gelungen, eine segmentale Demyelinisierung zu lokalisieren.

Mit unserem neuen Messansatz konnten wir erstmalig gemischte Nerven in einem strukturell-funktionellen Modell, bestehend aus Ultraschall kombiniert mit erweiterter Elektroneurographie, segmental beschreiben. Es ist bei allen Messungen allerdings nur einmal gelungen, eine segmentale Pathologie gemeinsam in Bildgebung und Elektroneurographie zu registrieren. Mögliche Gründe dafür sollen im nächsten Abschnitt diskutiert werden.

6.3. Limitationen und Lösungsansätze

Aufgrund der interindividuellen Variabilität der Anatomie verläuft der periphere Nerv im Arm mit unterschiedlicher Distanz(tief). Der relativ gesehen konstante Einfluss der Distanz(tief) wirkt sich aufgrund dieser Interindividualität unterschiedlich stark auf die MNAP-Signale aus. Die abgeleiteten MNAP-Signale von Patienten mit größerem Armumfang waren kleiner. An dieser Stelle wäre eine isolierte Messung des Einflusses der Distanz(tief) hilfreich. Daher war es noch nicht möglich, ein Modell zu entwickeln, das unabhängig des Einflusses der Distanz(tief) die MNAP-Amplituden eines Nerven vorhersagen kann. Hier ist weitere Forschung sinnvoll. Die Darstellung eines um die temporale Dispersion bereinigten MNAP-Signals eines Nerven wäre vorteilhaft. Dadurch könnte man den unterschiedlichen Einfluss der Distanz(tief) auf die MNAP-Signale eines jeden Probanden ermitteln. Die MNAP-Signale wären von Proband zu Proband besser vergleichbar. Umgekehrt könnte bei Kenntnis eines MNAP-Erwartungswerts in Abhängigkeit von Tiefe und Distanz zum Stimulationsort aus einer Abweichung des gemessenen MNAP auf eine Pathologie rückgeschlossen werden.

Eine Messungenaugigkeit ergab sich bei sehr kurzen Distanzen(stim). Dabei bestand das Problem der Überlagerung des MNAP-Signals durch die Stimulation des benachbarten M. abductor pollicis brevis und des assoziierten Muskelsummenaktionspotentials. Die Muskelstimulation variierte zwischen den einzelnen Probanden relativ stark und ließ sich auch durch unterschiedliche Positionierung des Stimulationsblocks nicht beseitigen oder zumindest angleichen. Wir müssen somit davon ausgehen, dass das gemessene Potenzial an der ersten Messposition kein reines Nervensignal ist, sondern durch das MSAP des M. abductor pollicis brevis überlagert wird.

Die MNAP-Amplitude erkrankter Nerven ist aufgrund von axonalen Schädigungen oft erniedrigt und daher schlechter abzuleiten als bei Nicht-Erkrankten, da es sich der Sensitivität der Messapparatur entzieht. Es lassen sich aus unseren Ergebnissen keine Regelmäßigkeiten ableiten, die spezifisch für eine Erkrankung sind, wobei der Amplitudenverlust insbesondere

bei den Patienten mit GBS hervorstach. Aussagekräftige Ergebnisse liefern allerdings die Latenzen der MNAP-Signale. Bei den CIDP-Erkrankten ließen sich fokale Demyelinisierungen im Verlauf des Nervs orten und deren Ausmaß bestimmen. Hier liegt die Hoffnung auf der Entwicklung sensitiverer Sensoren. Es bietet sich an, für die Ableitung der MNAP-Signale Nadelelektroden zu verwenden, die direkten Kontakt zum Nerv haben. Dann wäre allerdings die Nichtinvasivität der Methode verloren.

Wesentlich ist zudem die klinische Praktikierbarkeit der Methode. Jeder Nerv muss zunächst sonographiert und, je nachdem wie viele MNAP-Signale gleichzeitig abgeleitet werden können (Anzahl der Messkanäle des Messapparats), mehrmals stimuliert werden. Das ist ein zeitlicher Mehraufwand, der ins Verhältnis zu den erhaltenen Mehrinformationen der Methode zu setzen ist. Routine in der Ableitung beschleunigt naturgemäß die Durchführung. Eine mögliche Option, den Versuchsaufbau zu vereinfachen, wäre eine Verbindung eines ME-Sensors direkt mit der Ultraschallsonde. So wäre bei gleichzeitiger Sonographie eine kontinuierliche Ableitung des Nervsignals möglich. Schlüssel hierzu sind die Magnetfeldsensoren, welche im Gegensatz zu Elektroden nicht fest mit der Haut verbunden („geklebt“) werden müssen, sondern kontaktfrei angewandt werden können. Der Sonderforschungsbereich 1261 der Deutschen Forschungsgemeinschaft arbeitet an einer solchen Lösung.

Die Methode ist ebenfalls in der Wahl der Nerven limitiert. So eignet sich aufgrund des Tiefenprofils und der Stimulierbarkeit nicht jeder Nerv. Wir haben im Rahmen des Projekts als erste Schritte die beiden Armnerven, N. medianus und N. ulnaris, untersucht. Die Beinerven verlaufen über lange Strecken tiefer und entziehen sich aufgrund der begrenzten Sensitivität derzeit der Methodik. Prinzipiell ist aber eine Erweiterung auf alle peripheren Nerven möglich.

Für die Diagnostik von Engpasssyndromen müsste der Messansatz noch erweitert werden. So könnte zum Beispiel eine proximale Stimulationsart mit sensibleren und verschiebbaren ME-Sensoren in Kombination mit Ultraschall eine hohe lokale Auflösung zur Verfügung stellen. Als simple Maßnahme würde hier eine Erweiterung der aktuellen Standardverfahren um den Ultraschall schon einen Zugewinn an Informationen bringen. Die Neurosonographie ist bereits entsprechend auf dem Vormarsch in der klinischen Routine (Bäumer, Grimm und Schelle 2017), (Cartwright und Walker 2013).

6.4. Ausblick

Wie lässt sich die Arbeit nun in die aktuelle Forschung einordnen? Ähnliche Methoden wie zum Beispiel das Inching, ein kleinschrittiges Versetzen der Stimulationselektrode, oder eine gleichzeitige Stimulation von motorischen und sensorischen Fasern sind bereits beschrieben worden und finden auch in der Klinik Anwendung (Campbell 1998; Buschbacher 1999). Neu an unserem Ansatz ist die Kombination aus funktioneller und struktureller Analyse, die noch spezifischere Informationen über den Nerv liefern kann. Es ist uns gelungen, bereits vorhandenes Wissen über die Nervensonographie, die Mixed-Nerve-Technik und die segmentale Stimulation zu kombinieren und zu erweitern. Verglichen mit anderen neuartigen Methoden handelt es sich um eine nicht-invasive und kostengünstige Variante, Neuropathien zu diagnostizieren. Wir konnten den Mehrkanalansatz in den Mittelpunkt rücken und unser Hauptargument bekräftigen, dass wir durch detailliertere Informationen über den Nerv eine individualisiertere Therapieindikation für Patienten mit CIDP unterstützen können. Durch unsere Kooperation mit dem Team der *Digital Signal Processing and System Theory (DSS)* der technischen Fakultät der Universität Kiel konnten wir die digitale Signalanalyse einführen und ein Anwendungsfeld für neuartige Sensoren entwickeln.

Zusätzlich ist es uns gelungen, für Intervalle die temporale Dispersion gemischter Nerven ohne Einfluss der Distanz(tief) darzustellen. Diese Daten können hilfreich für die weitere Entwicklung der Forschung am peripheren Nerv sein.

Wir konnten einen Beitrag zu einem neuen umfangreichen Forschungsgebiet leisten und Fragen für weitere Studien in diesem Bereich generieren. Wie in Kapitel 6.3 deutlich wird, bleiben offene Forschungspunkte. Es sollte der Versuch vorangetrieben werden, sensitivere Sensoren vor allem magnetisch-basiert zu entwickeln, um kontinuierlich und kontaktlos die Nervensignale ableiten zu können sowie den Messaufbau zu erweitern und zum Beispiel auch Engpasssyndrome zu inkludieren. Im Rahmen der Grundlagenforschung des peripheren Nervs wäre eine Konzentration auf den exakten Einfluss der Distanz(tief) auf das Nervensignal sinnvoll.

Schlussfolgernd sind wir in der Grundlagenforschung peripherer Nerven und der Diagnostik von Polyneuropathien einen Schritt vorangekommen. Forschungsdesiderate auf diesem Gebiet sind aufgezeigt.

7. Zusammenfassung

Die etablierte Elektroneurographie, Goldstandard in der Diagnostik peripherer Nerven, ist bezüglich ihrer räumlich kontinuierlichen Auflösung limitiert. Die ermittelten Informationen sind Mittelwerte eines relativ langen Nervensegments. Daher unterscheiden sich axonale oder demyelinisierende Pathologien in der Neurographie nicht immer hinreichend, und das örtliche Schädigungsmuster ist räumlich kaum aufgelöst. Für die richtige Wahl der Therapie sind jedoch gerade Schädigungsart und –verteilung zur vorausgehenden Bestimmung der Ätiologie hoch relevant. So stellte sich uns die Frage, wie wir die etablierte Elektroneurographie erweitern können, um eine spezifischere Diagnose zu stützen als Grundlage für eine spezifische Therapie.

Dafür haben wir die etablierte Elektroneurographie um einen strukturell-funktionellen Aufbau erweitert. Wir konzentrierten uns dabei auf den N. medianus und N. ulnaris, welche wir zunächst sonographierten, um dann in ihrem Verlauf an acht Positionen gemischte Nervenaktionspotenziale abzuleiten. Wir stimulierten mittels Mixed-Nerve-Technik mit gleichzeitiger Stimulation motorischer und sensibler Fasern in der palmaren Handfläche.

Unsere Studienpopulation bestand aus zehn gesunden Probanden und zwölf Patienten mit klinisch diagnostizierten Pathologien peripherer Nerven (4x CIDP, 2x MMN, 5x GBS, 1x KTS). Bei den gesunden Probanden konnten wir folgende drei Aussagen festhalten: 1. Die Nervenleitgeschwindigkeit war über alle Segmente in etwa konstant und im physiologischen Bereich. 2. Wir konnten eine Amplitudenabnahme als Funktion der Distanz(tief) des Nervs zur Ableitelektrode gemäß Abstandsgesetz bei elektrischen Feldern feststellen. 3. Wir konnten darüber hinaus eine plausible Amplitudenabnahme als Funktion des Abstandes zur Stimulationselektrode (temporale Dispersion) festhalten. Separiert konnten wir diesen Effekt aber nicht darstellen. Bei den CIDP-Patienten konnten wir einen auf einer segmentalen Demyelinisierung beruhenden Sprung der Nervenleitgeschwindigkeit beziehungsweise der Nervenleitung feststellen. Aufgrund begrenzter Sensitivität der Methode war es bei den ohnehin amplitudenniedrigeren Primärpotenzialen der Erkrankten schwieriger, Signale an Positionen zu messen, an denen der Nerv nicht oberflächlich verlief, sondern z.B. unterhalb von Muskelgewebe.

Durch unseren neuen Messansatz ist es uns gelungen, Nerven segmental zu beschreiben. Bei der genauen Diagnostik von Pathologien stößt der hier entwickelte Messaufbau aufgrund begrenzter Sensitivität bei Signalen im μV -Bereich an Grenzen. Lösungsansätze wären hier sensitivere Magnetfeldsensoren, die sich zurzeit in der Entwicklung befinden, sowie Messungen mit Nadelelektroden und eine Weiterentwicklung der Auswertalgorithmen zur Optimierung der Signalanalyse. Insgesamt haben wir in der Grundlagenforschung von

peripheren Nerven und der Diagnostik von Polyneuropathien Fortschritte erzielt und können weitere Forschungsfragen motivieren.

8. Literaturverzeichnis

Asbury, A. K. und D. R. Cornblath. 1990. „Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré-syndrome“. *Annals of Neurology* 27 (S1).

Athanasopoulou, I. M., M. Rasenack, C. Grimm, H. Axer, M. Sinnreich, B. F. Décard und A. Grimm. 2016. „Ultrasound of the nerves — an appropriate addition to nerve conduction studies to differentiate paraproteinemic neuropathies“. *Journal of the Neurological Sciences* 362 (März): 188–95.

Bäumer, T., A. Grimm und T. Schelle. 2017. „Diagnostische Nervensonographie“. *Der Radiologe* 57 (3): 157–65.

Berg-Vos, R.M. van den, H. Franssen, J.H.J. Wokke, H.W. Van Es, und L.H. Van den Berg. 2000. „Multifocal motor neuropathy: Diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment“. *Annals of Neurology*, 48: 919–26.

Berlit, P., Hrsg. 2011. *Klinische Neurologie: mit 363 Tabellen*. 3. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer Medizin.

Bischoff, C., R. Dengler und H. C. Hopf. 2014. *EMG NLG: Elektromyografie-Nervenleitungsuntersuchungen*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Brandt, T., H. C. Diener und C. Gerloff, Hrsg. 2012. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Kohlhammer.

Buschbacher, R. M. 1999. „Mixed nerve conduction studies of the median and ulnar nerves“. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 78 (6): S69–S74.

Campbell, W. W. 1998. „The value of inching techniques in the diagnosis of focal nerve lesions: Inching is a useful technique“. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electromyography and Clinical Neurophysiology* 21 (11): 1554–1557.

Cartwright, M. S. und F. O. Walker. 2013. „Neuromuscular ultrasound in common entrapment neuropathies: AANEM Monograph“. *Muscle & Nerve* 48 (5): 696–704.

Dawson, G.D. und J.W. Scott. 1949. „The recording of nerve action potentials through skin in man“. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, Nr. 12: 259–67.

Diener, H. C. und H. Ackermann, Hrsg. 2005. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 176 Tabellen*. 3. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Elzenheimer, E, F. Weitkamp, H. Laufs, T. Sander-Thömmes, G. Schmidt. 2018. „Magnetoneurografie eines elektrisch stimulierten Armnervs“. *Biosignale Workshop*. Erfurt.

Heinemeyer, O. und C. D. Reimers. 1999. „Ultrasound of radial, ulnar, median, and sciatic nerves in healthy subjects and patients with hereditary motor and sensory neuropathies“. *Ultrasound in Medicine & Biology* 25 (3): 481–485.

Heuß, D. 2012. „Leitlinien für Diagnostik bei Polyneuropathien“. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Hodgkin, A. L. und A. F. Huxley. 1952a. „Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo“. *The Journal of Physiology* 116 (4): 449–72.

Hodgkin, A. L. und A. F. Huxley. 1952b. „The components of membrane conductance in the giant axon of loligo“. *The Journal of Physiology* 116 (4): 473–96.

Hodgkin, A. L. und A. F. Huxley. 1952c. „The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo“. *The Journal of Physiology* 116 (4): 497–506.

Huxley, A. F. und R. Stämpeli. 1949. „Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres“. *The Journal of Physiology* 108 (3): 315–339.

Joint Task Force of the EFNS and the PNS. 2010. „European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision“. *Journal of the Peripheral Nervous System* 15 (1): 1–9.

Kieseier, B. C., R. Kiefer, R. Gold, B. Hemmer, H. J. Willison und H.-P. Hartung. 2004. „Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system“. *Muscle & Nerve* 30 (2): 131–56.

Kimura, J. 2013. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice*. 4. ed. Oxford: Oxford University Press.

Klinke, R., H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, R. Baumann, B. Brenner, R. Gay und A. Rothenburger, Hrsg. 2010. *Physiologie*. 6. vollständige überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Luciano, C. A., R. W. Gilliatt und R. A. Conwit. 1995. „Mixed nerve action potentials in acquired demyelinating polyneuropathy“. *Muscle & Nerve* 18 (1): 85–92.

Lüllmann-Rauch, R. und F. Paulsen. 2012. *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen*. 4. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Miklavčič, D., N. Pavšelj und F. X. Hart. 2006. „Electric properties of tissues“. In *Wiley encyclopedia of biomedical engineering*, 4152. New York: John Wiley & Sons.

Moulin, D. E., N. Hagen, T. E. Feasby, R. Amireh und A. Hahn. 1997. „Pain in Guillain-Barré syndrome“. *Neurology* 48 (2): 328–331.

Nobile-Orazio, E. und F. Terenghi. 2005. „IVIg in idiopathic autoimmune neuropathies: Analysis in the light of the latest results“. *Journal of Neurology* 252 (S1): i7–13.

Olney, R. K., R. A. Lewis, T. D. Putnam und J. V. Campellone. 2003. „Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy“. *Muscle & Nerve* 27 (1): 117–121.

Pinheiro, D. S., G. M. Manzano und J. A. M. Nóbrega. 2008. „Reproducibility in nerve conduction studies and F-wave analysis“. *Clinical Neurophysiology* 119 (9): 2070–73.

Saperstein, D. S., J. S. Katz, A. A. Amato und R. J. Barohn. 2001. „Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies“. *Muscle & Nerve* (24): 311–24.

Schaik, I. N. van, L. H. van den Berg, R. de Haan und M. Vermeulen. 2005. „Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy“. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration. Chichester: John Wiley & Sons,

Schulte-Mattler, W. J., T. Müller, D. Georgiadis, M. E. Kornhuber und S. Zierz. 2001. „Length dependence of variables associated with temporal dispersion in human motor nerves“. *Muscle & Nerve* 24 (4): 527–533.

Schünke, M., E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll und K. Wesker, Hrsg. 2011. *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem: 182 Tabellen*. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Prometheus, LernAtlas der Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Silbernagl, S., A. Despopoulos, R. Gray und A. Rothenburger. 2012. *Taschenatlas Physiologie*. 8. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.

Solbiati, L., L. De Pra, T. Ierace, E. Bellotti, L.E. Derchi. 1985. „High-resolution sonography of the recurrent laryngeal nerve: anatomic and pathologic considerations“. *American journal of roentgenology* 145(5): 989–993.

Sommer, C.. 2018. „*Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden*“. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Taylor, P. K.. 1993. „CMAP dispersion, amplitude decay, and area decay in a normal population“. *Muscle & Nerve* 16 (11): 1181–1187.

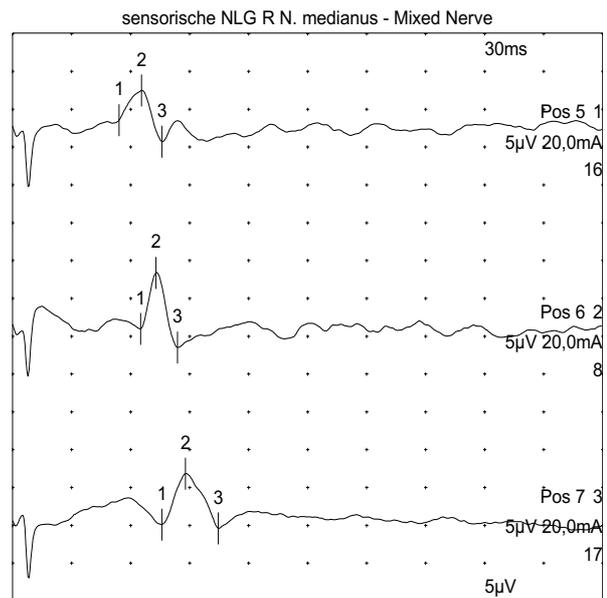
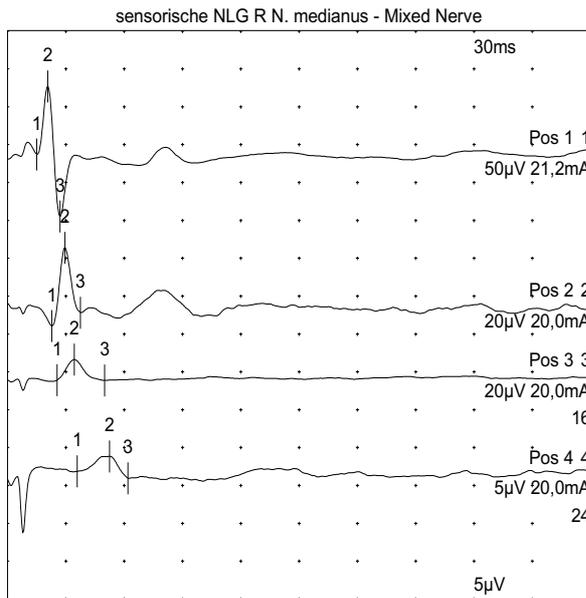
Vogel, P.. 2011. *Kursbuch klinische Neurophysiologie: EMG, ENG, evozierte Potenziale*. 3. aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

9. Anhang

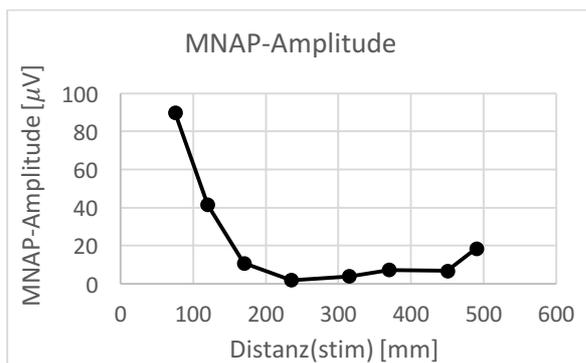
9.1. Messergebnisse der Kohorte Gesunder

Bei der Darstellung der Messergebnisse aller gesunden Probanden sind jeweils zunächst die Auswertung des N. medianus und nachfolgend des N. ulnaris aufgeführt. Jede Auswertung beginnt mit den Daten der acht Messpositionen. Hierbei sind sowohl die Zeit- als auch die μV -Skalierungen angepasst. Es ist jeweils eine von drei Wiederholungsmessungen aufgezeichnet. Mit A - D markiert folgt die graphische Darstellung von jeweils MNAP-Amplitude (A), Latenz (B) und Nervenleitgeschwindigkeit gegen die Distanz(stim) (C) und im Anschluss MNAP-Amplitude gegen die Distanz(tief) (D). Anschließend folgen tabellarisch und graphisch die Zahlenwerte der Distanz(stim) und der Distanz(tief). Als Letztes sind die acht Ultraschallbilder der Messpositionen aufgeführt.

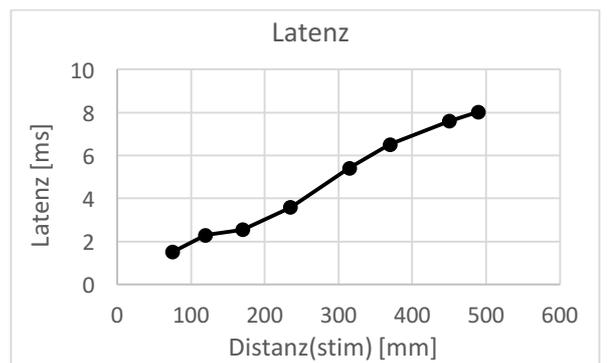
Proband 1 N. medianus



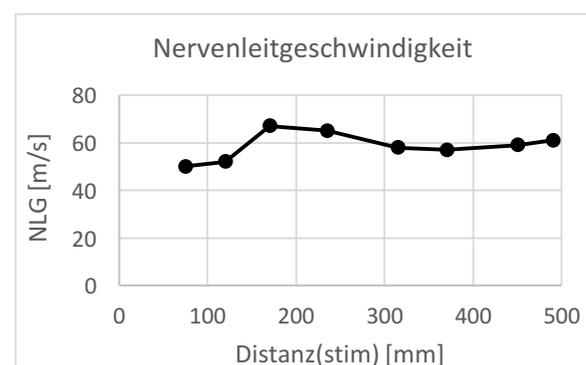
A



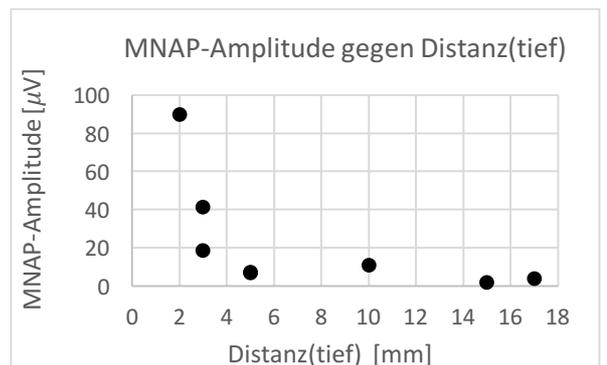
B



C

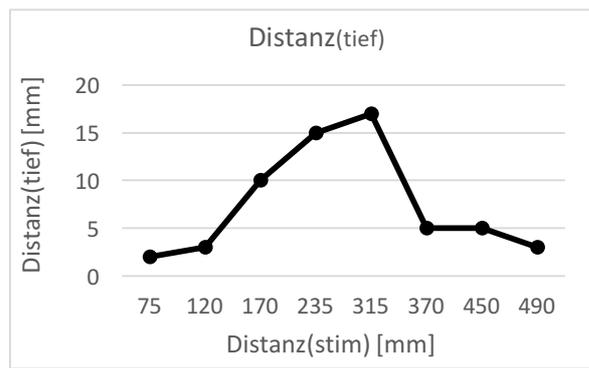


D

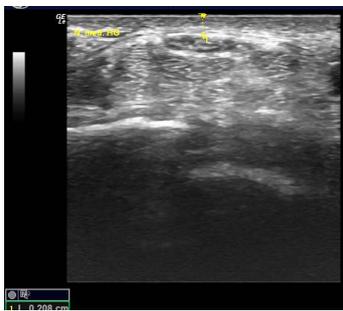


Tiefenprofil:

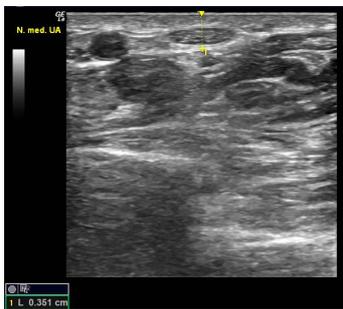
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
75	2
120	3
170	10
235	15
315	17
370	5
450	5
490	3



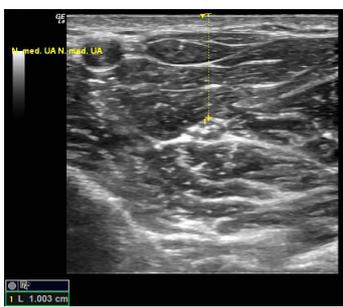
1.



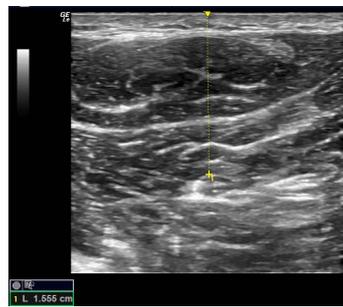
2.



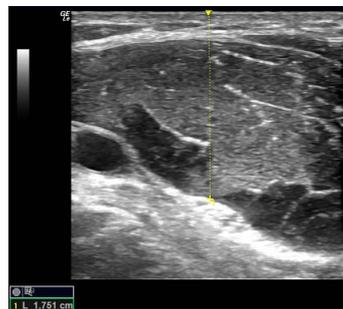
3.



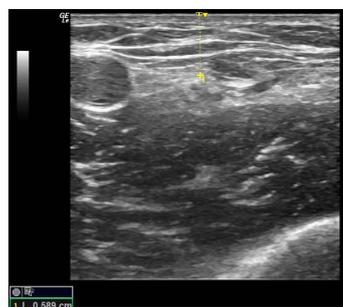
4.



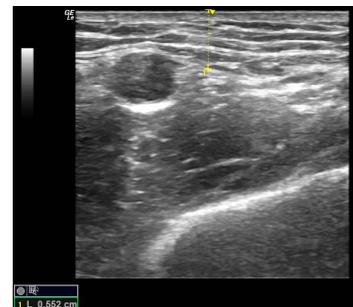
5.



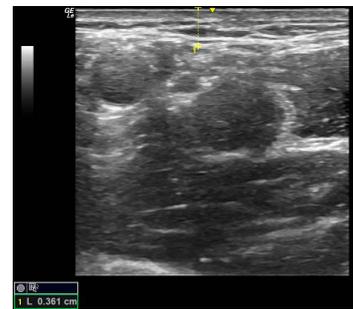
6.



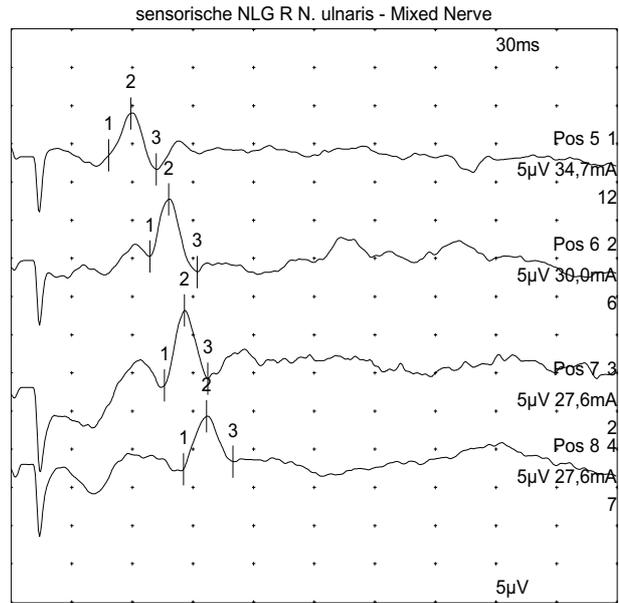
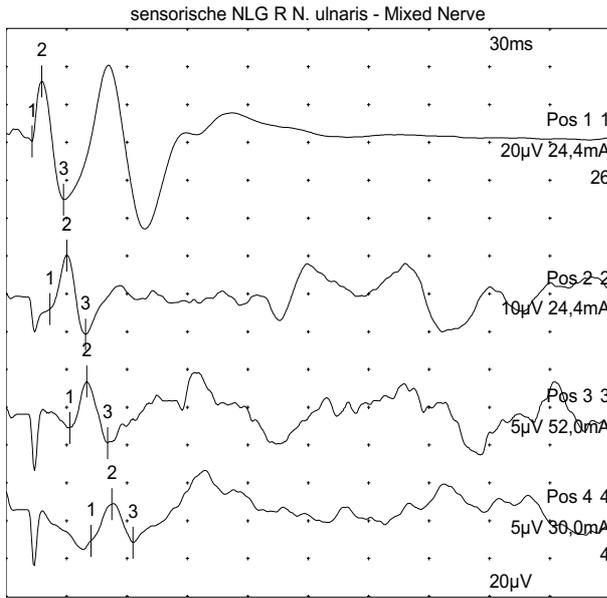
7.



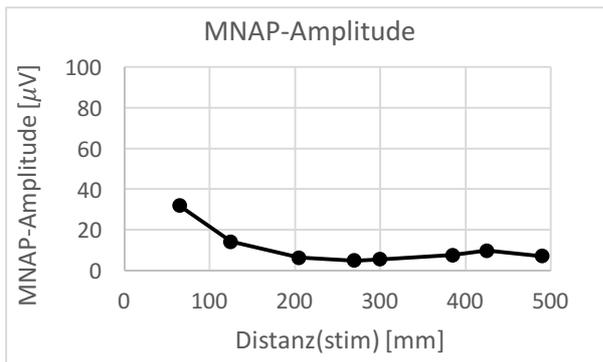
8.



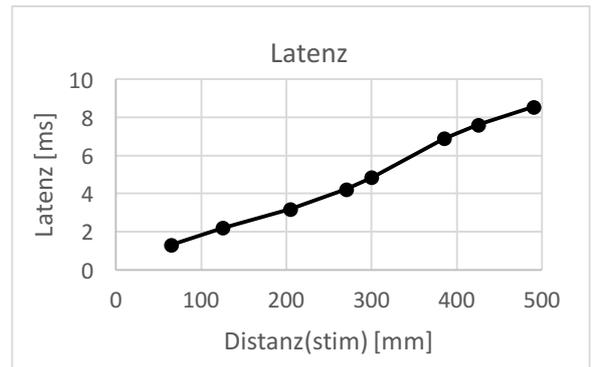
Proband 1 N. ulnaris



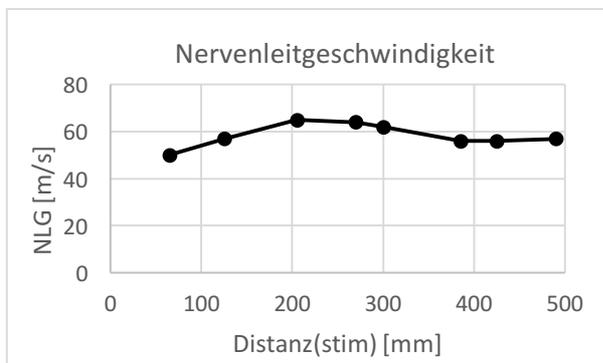
A



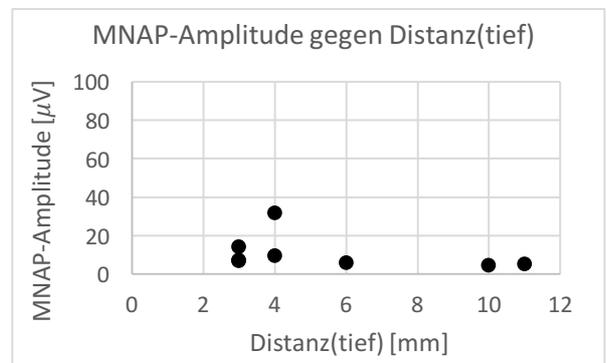
B



C

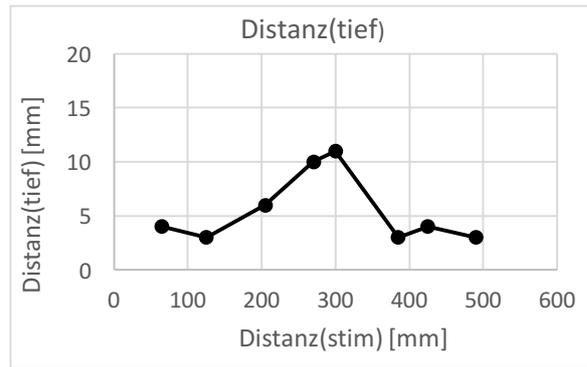


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
65	4
125	3
205	6
270	10
300	11
385	3
425	4
490	3



1.



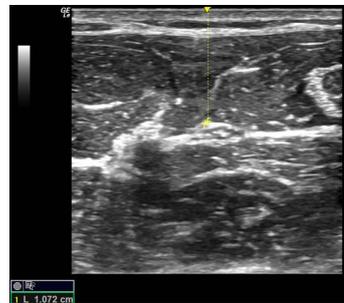
2.



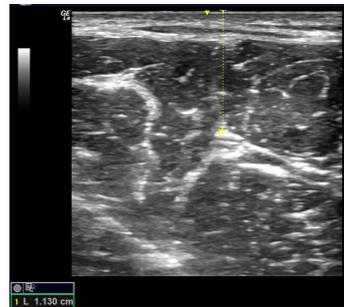
3.



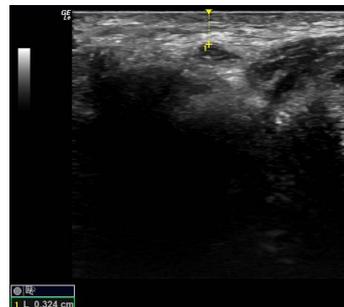
4.



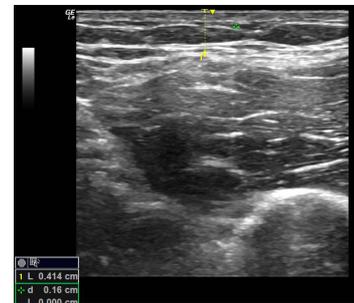
5.



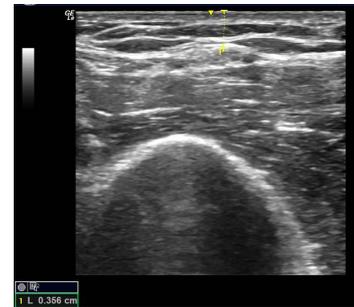
6.



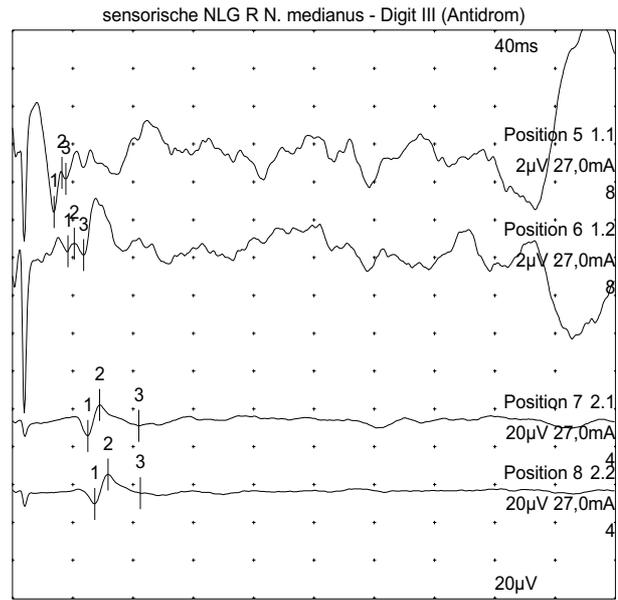
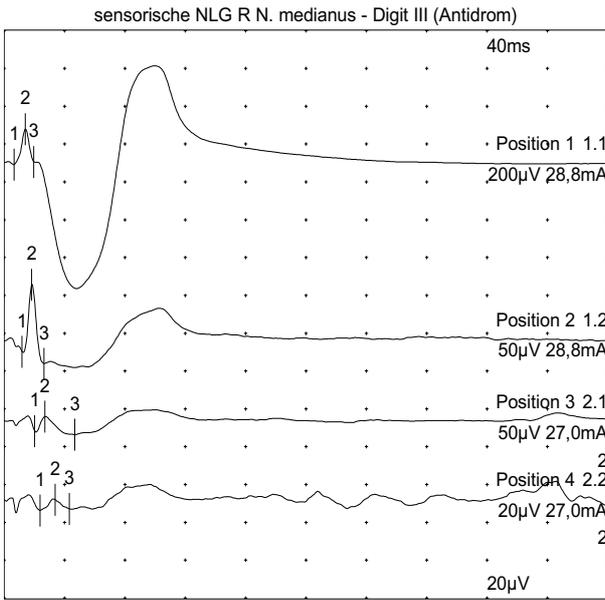
7.



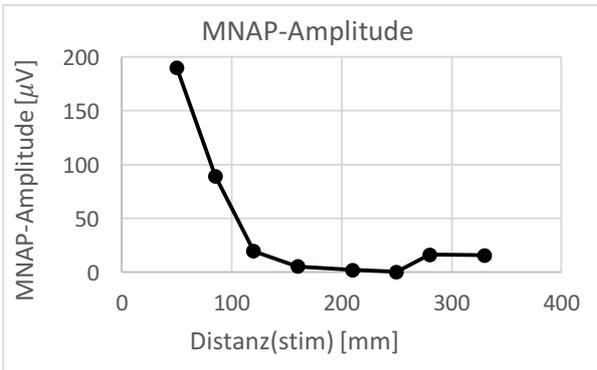
8.



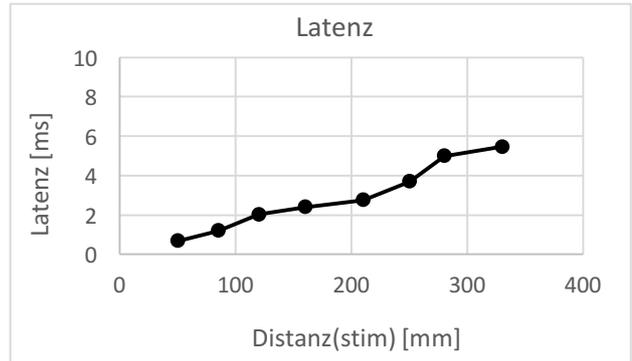
Patient 2 N. medianus



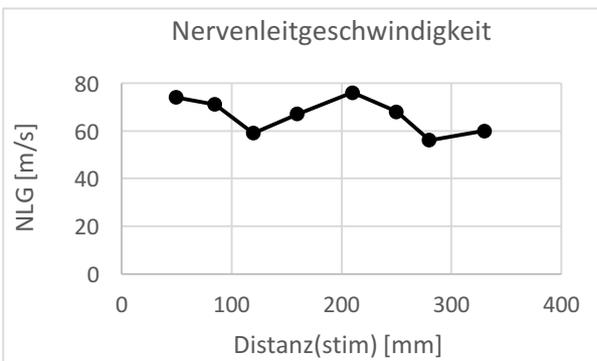
A



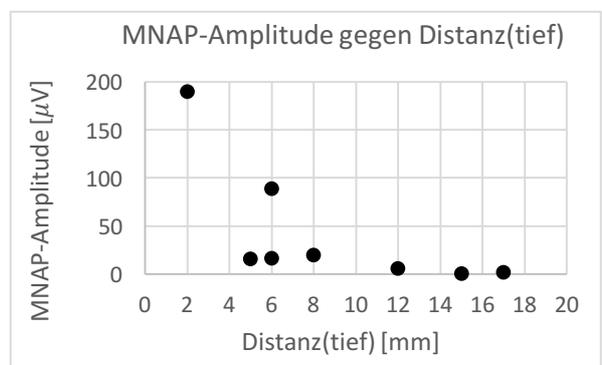
B



C

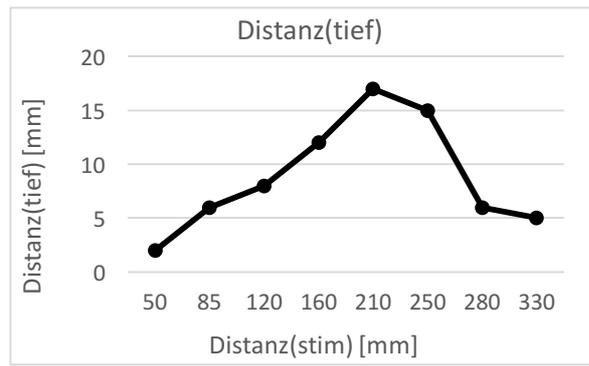


D

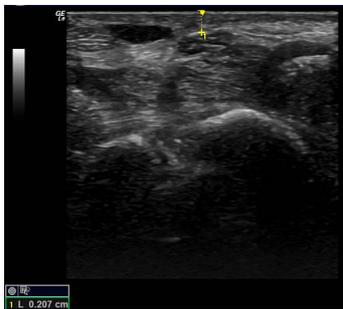


Tiefenprofil:

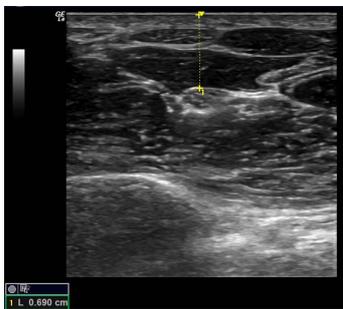
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
50	2
85	6
120	8
160	12
210	17
250	15
280	6
330	5



1.



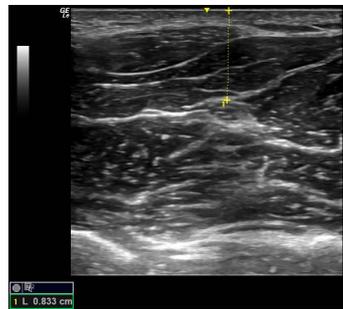
2.



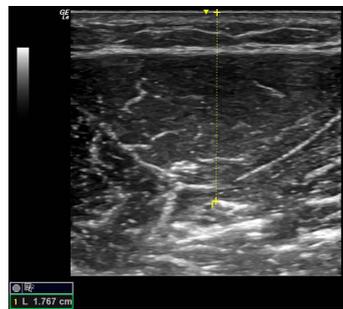
3.



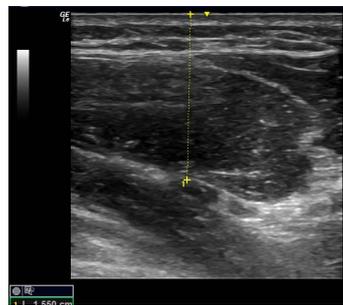
4.



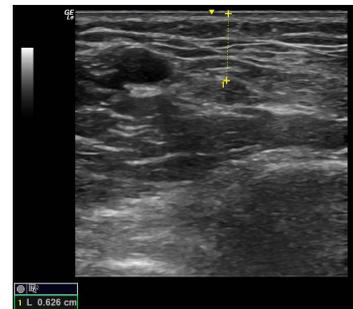
5.



6.



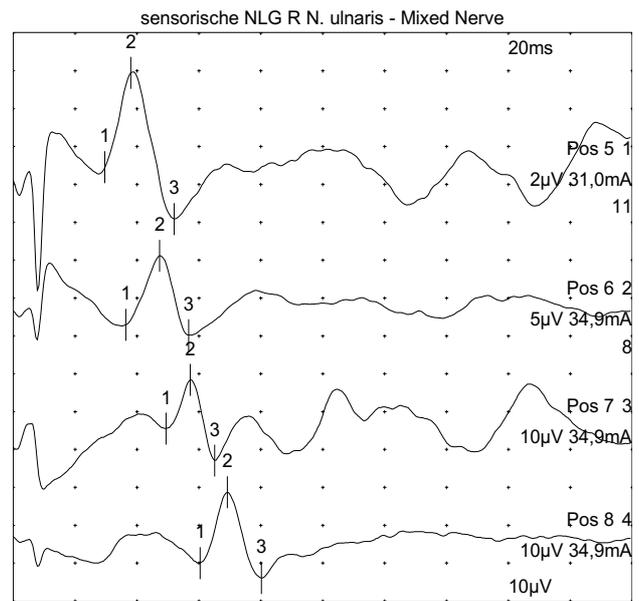
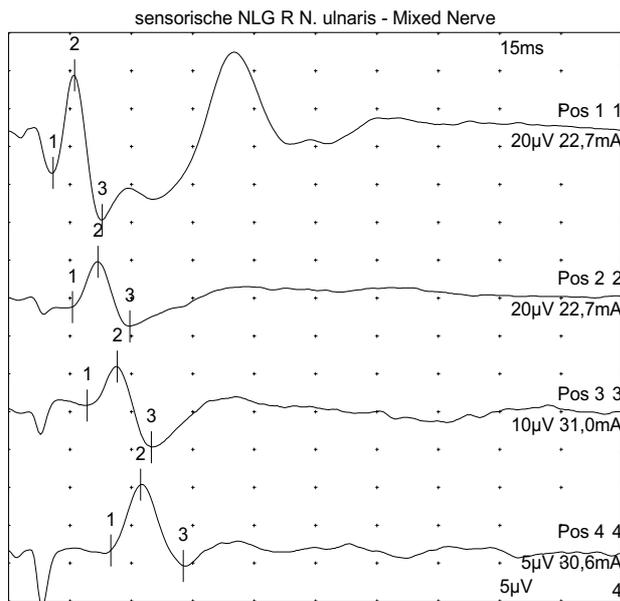
7.



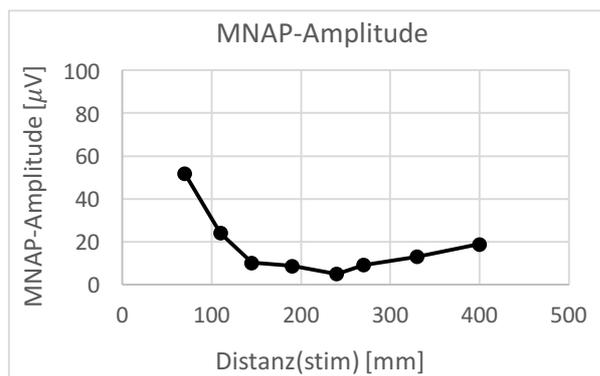
8.



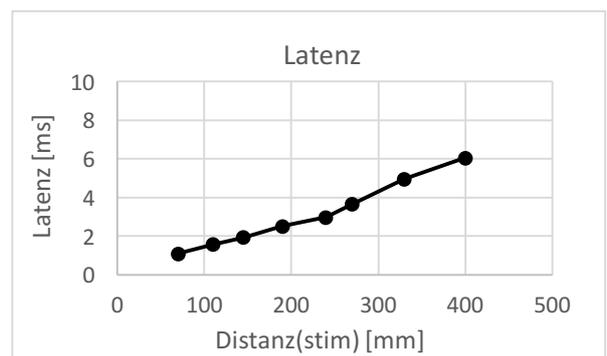
Patient 2 N. ulnaris



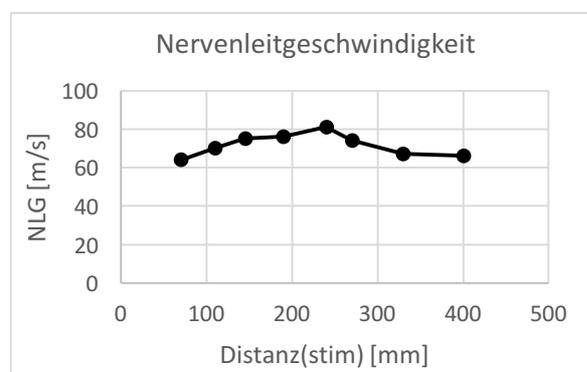
A



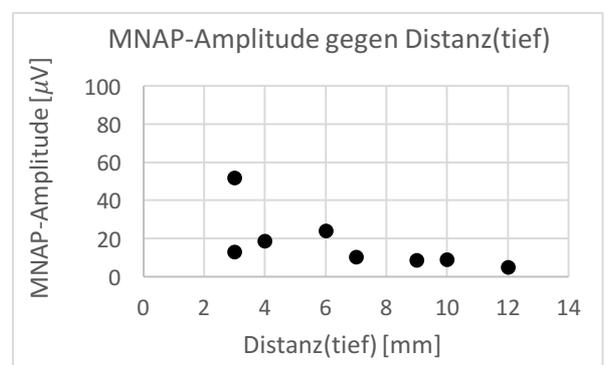
B



C

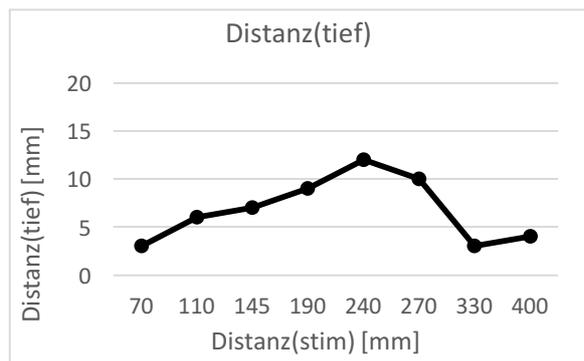


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
70	3
110	6
145	7
190	9
240	12
270	10
330	3
400	4



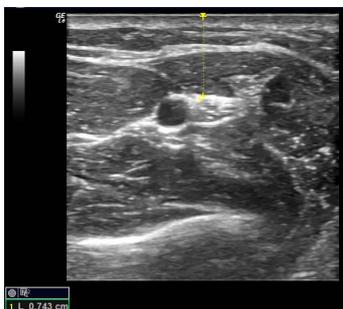
1.



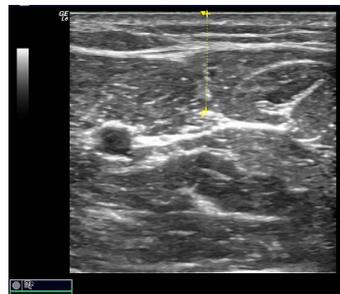
2.



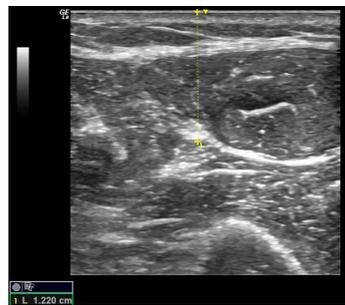
3.



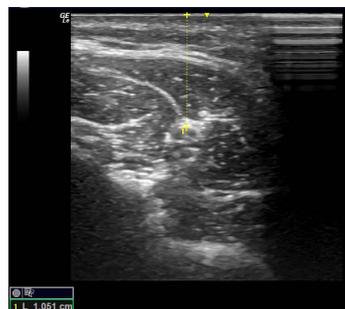
4.



5.



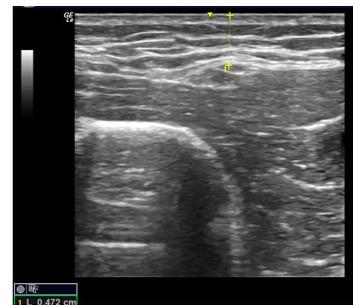
6.



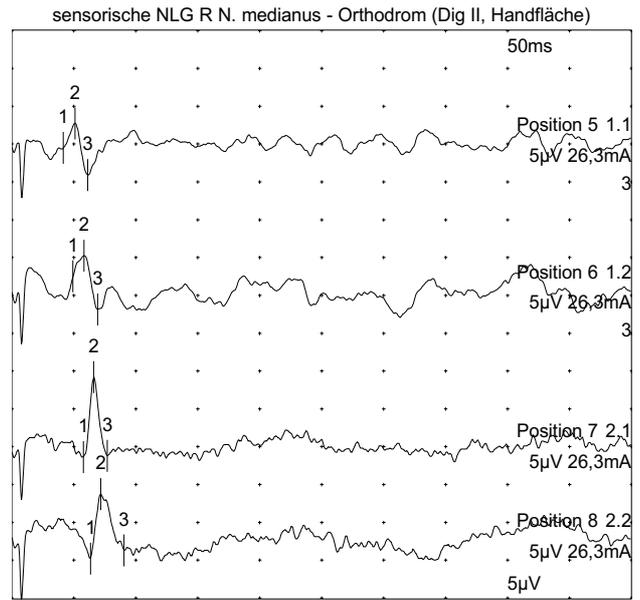
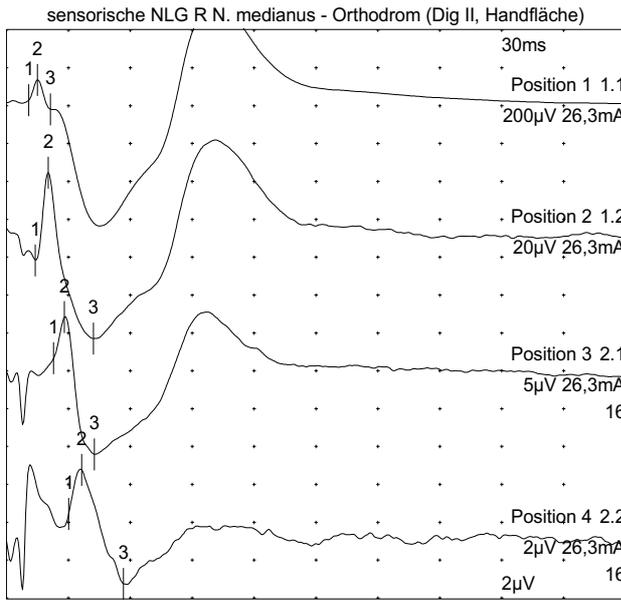
7.



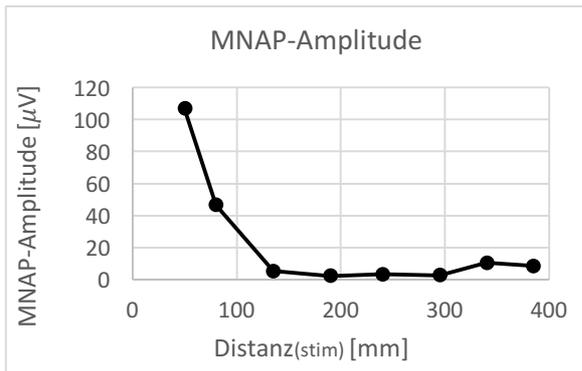
8.



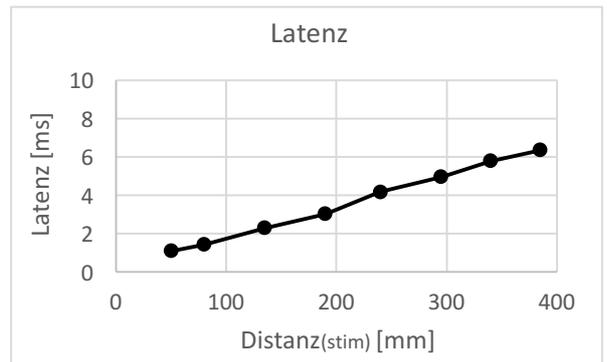
Proband 3 N. medianus



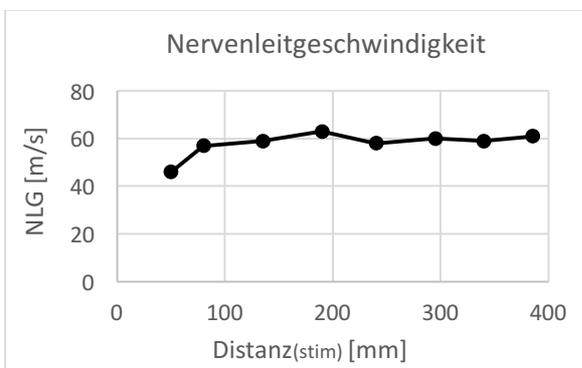
A



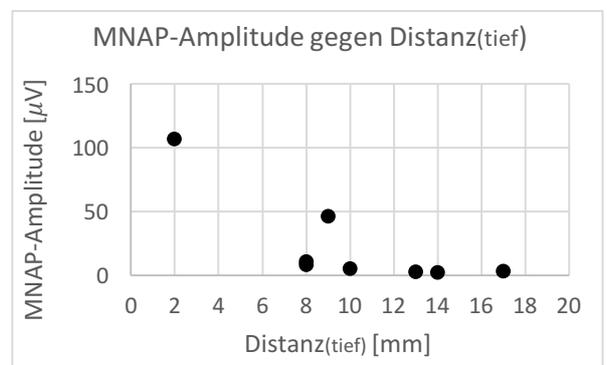
B



C

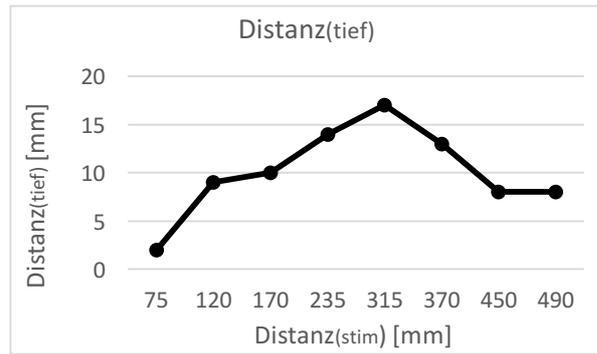


D

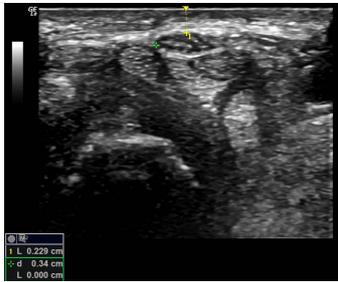


Tiefenprofil:

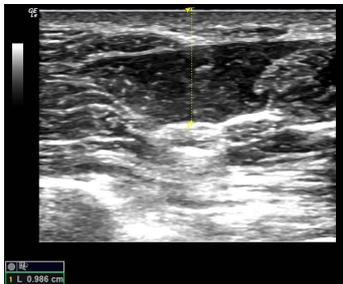
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
50	2
80	9
135	10
190	14
240	17
295	13
340	8
385	8



1.



2.



3.



4.



5.



6.



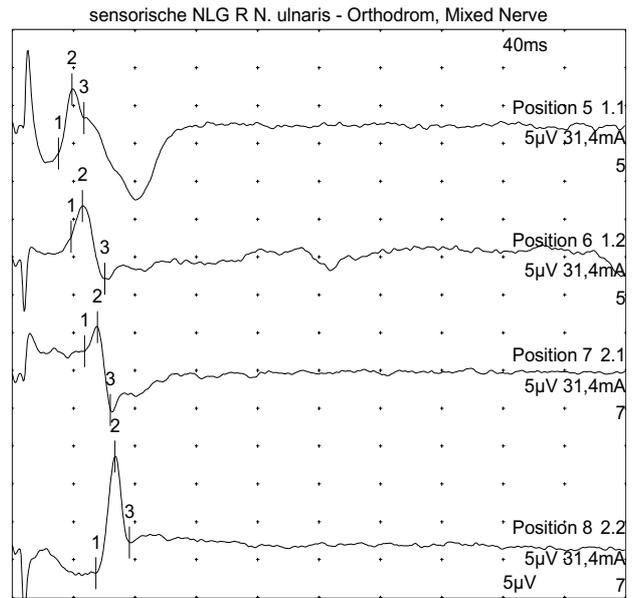
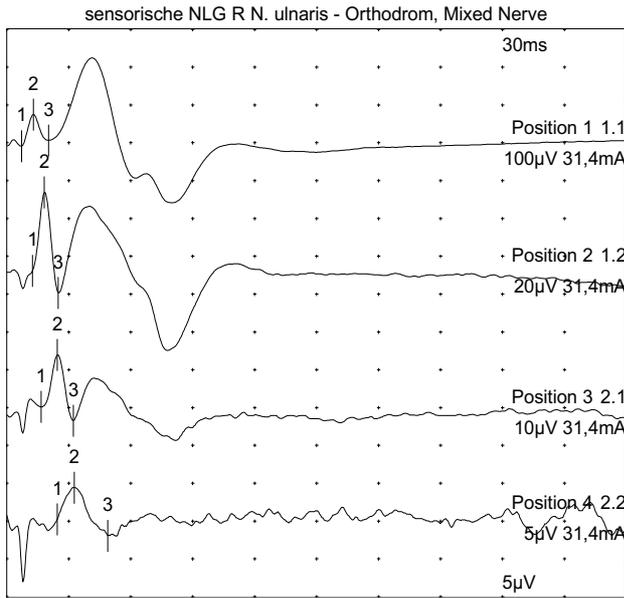
7.



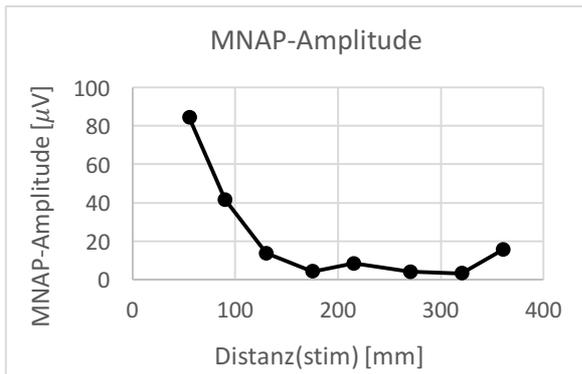
8.



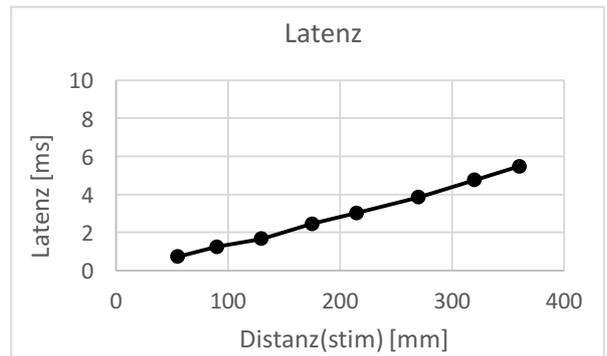
Proband 3 N. ulnaris



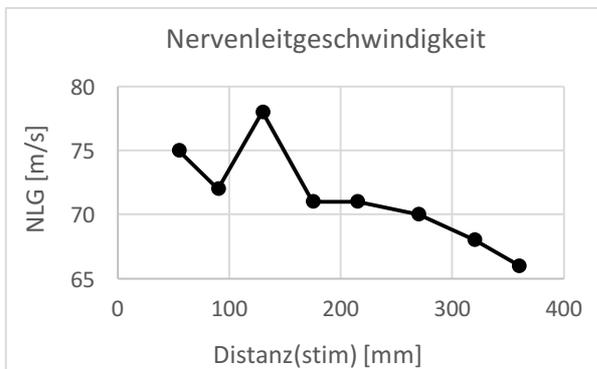
A



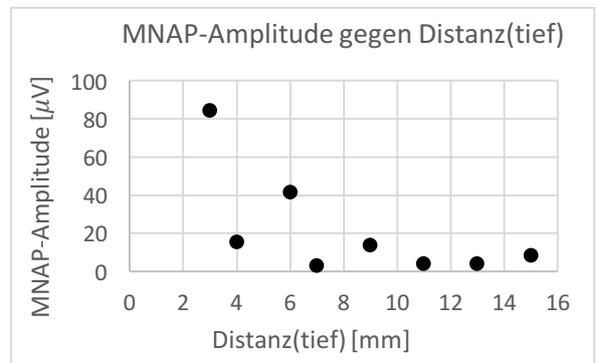
B



C

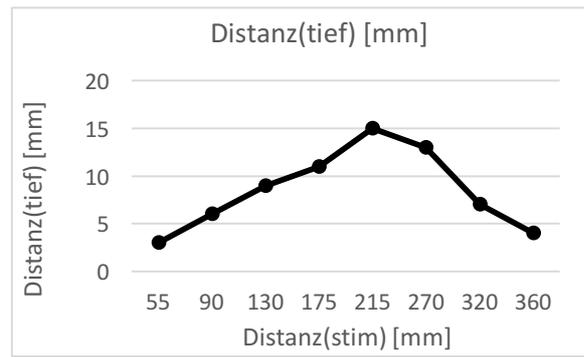


D

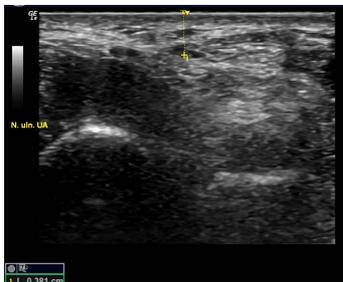


Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
55	3
90	6
130	9
175	11
215	15
270	13
320	7
360	4



1.



2.



3.



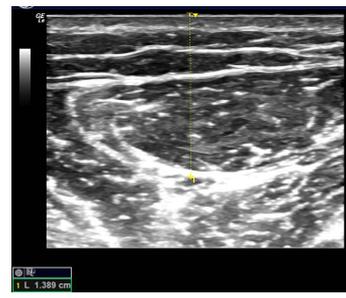
4.



5.



6.



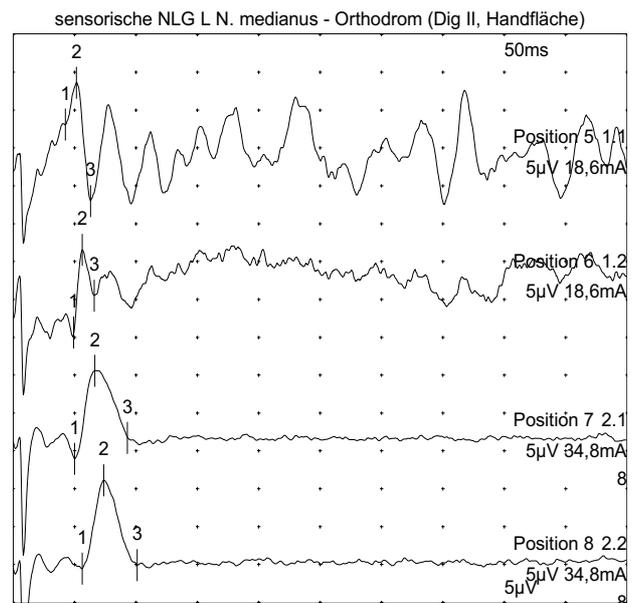
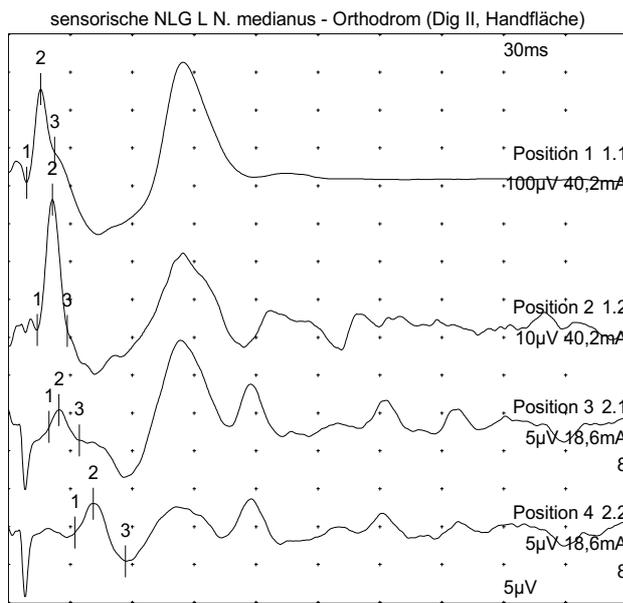
7.



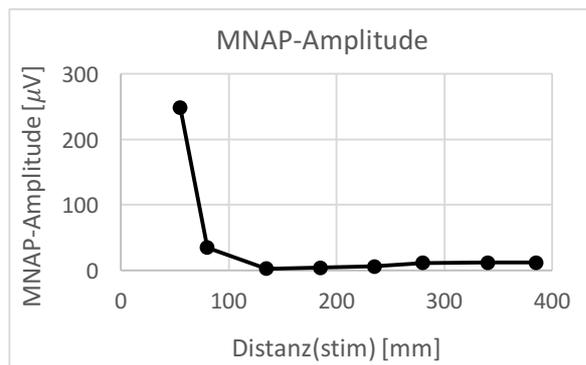
8.



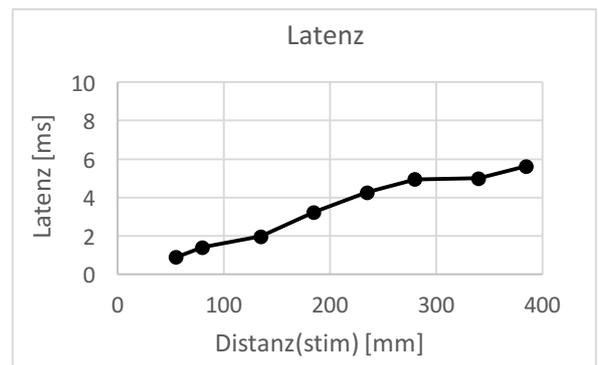
Proband 4 N. medianus



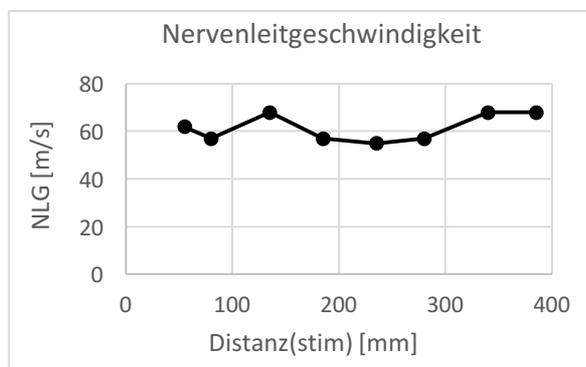
A



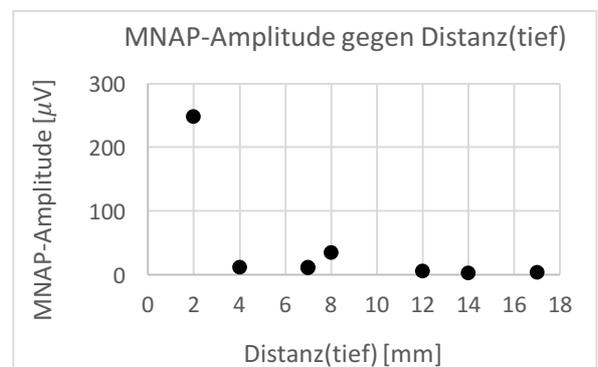
B



C

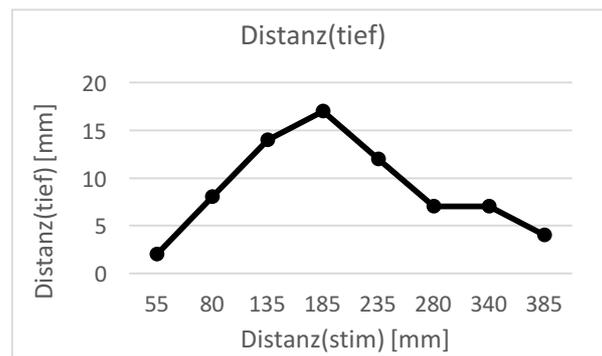


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
55	2
80	8
135	14
185	17
235	12
280	7
340	7
385	4



1.



2.



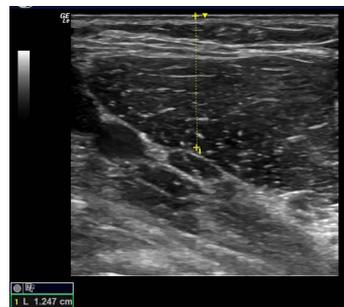
3.



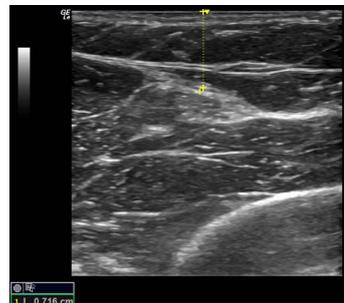
4.



5.



6.



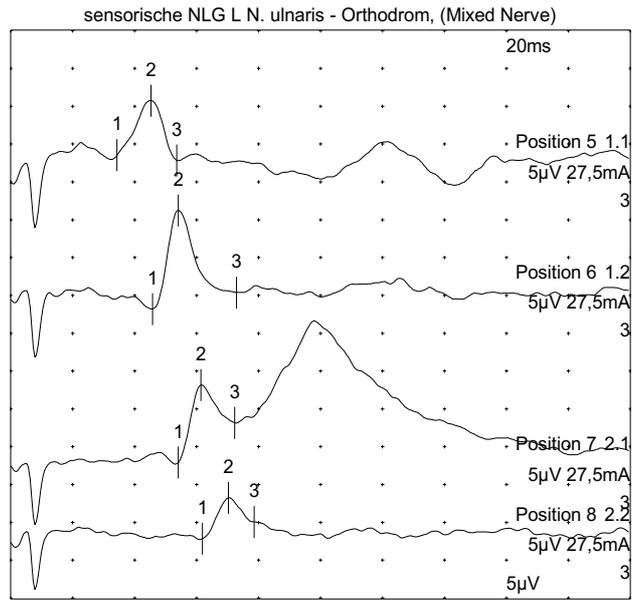
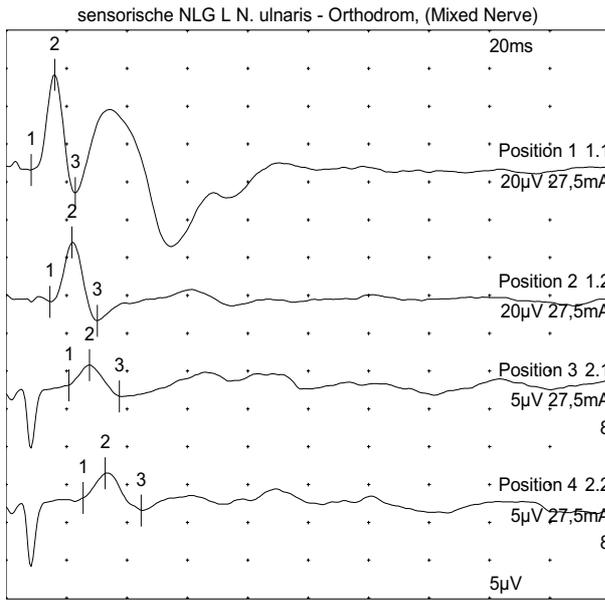
7.



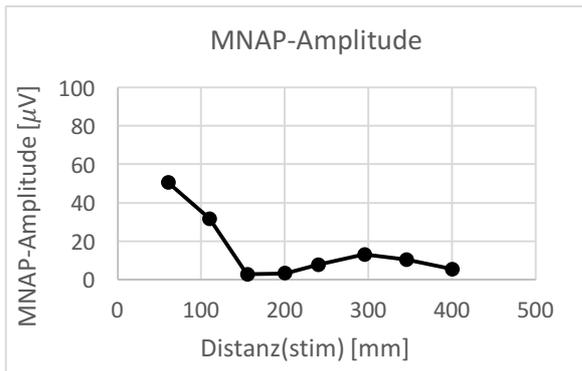
8.



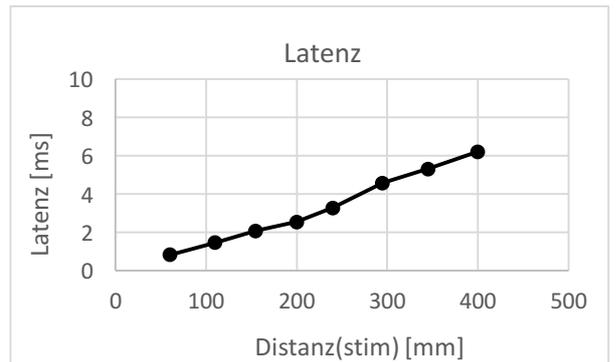
Proband 4 N. ulnaris



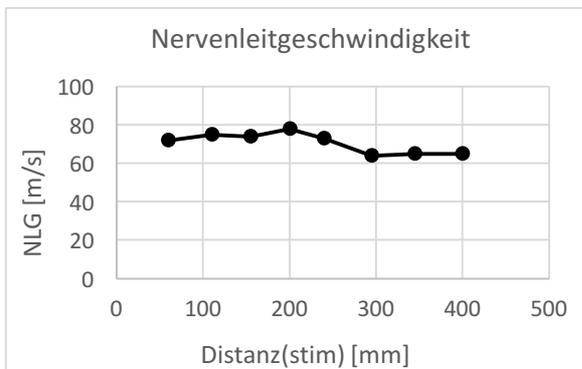
A



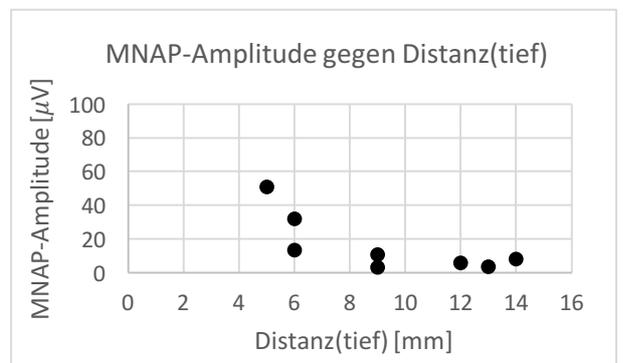
B



C

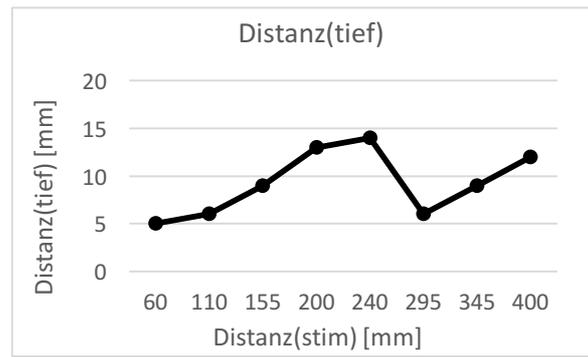


D

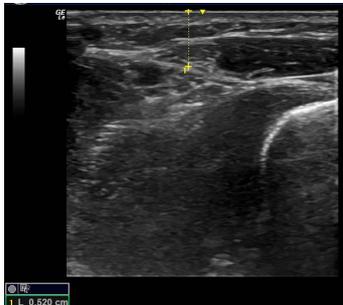


Tiefenprofil:

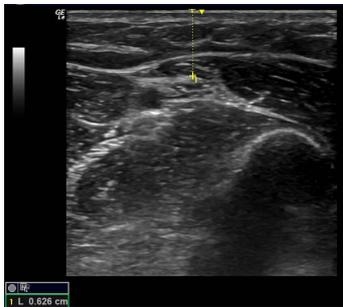
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
60	5
110	6
155	9
200	13
240	14
295	6
345	9
400	12



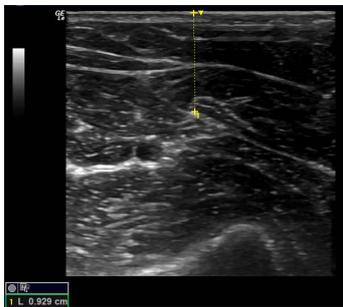
1.



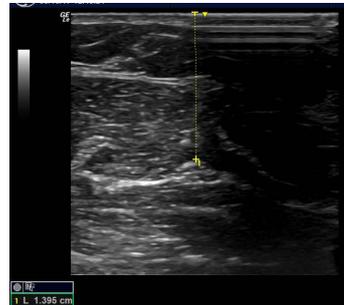
2.



3.



4.



5.



6.



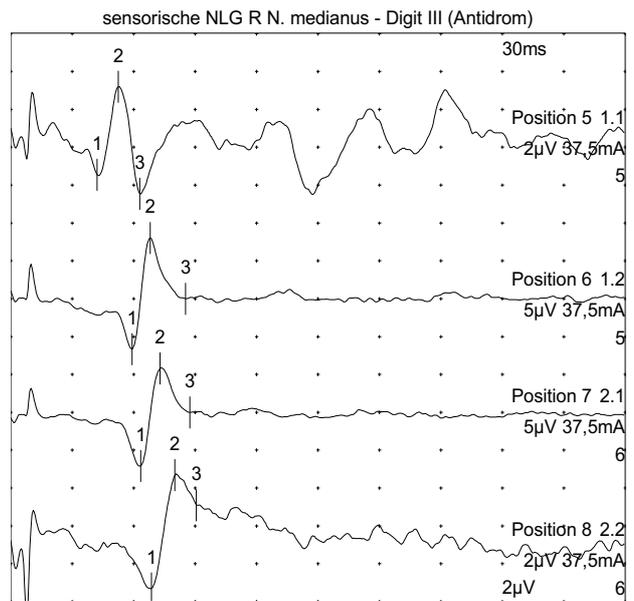
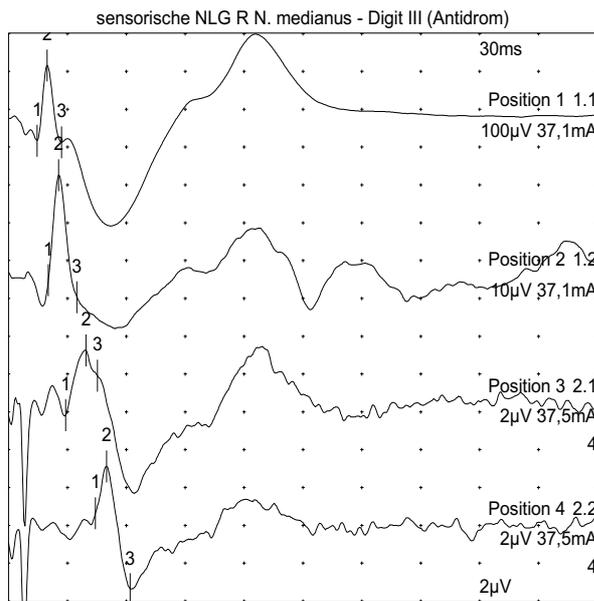
7.



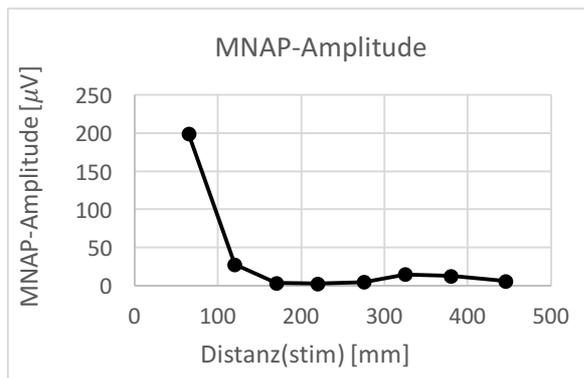
8.



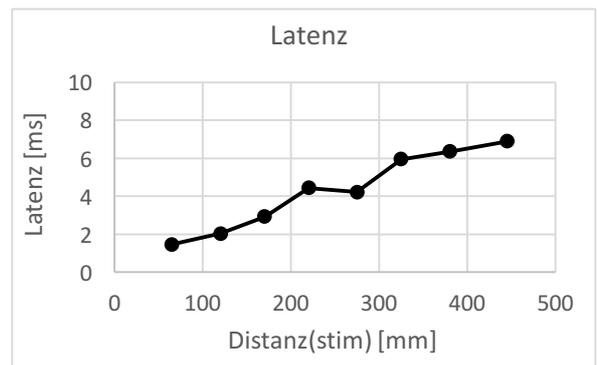
Proband 5 N. medianus



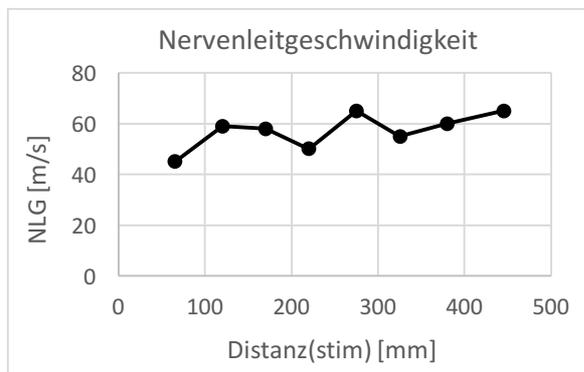
A



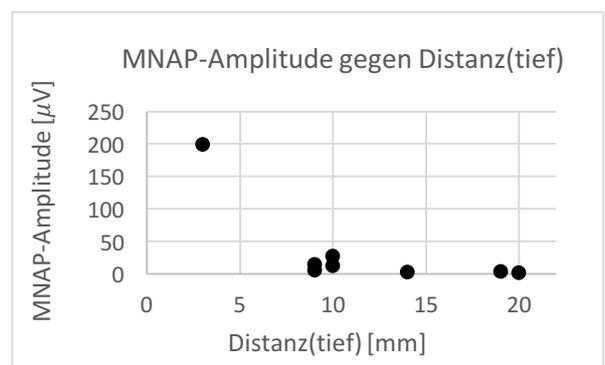
B



C

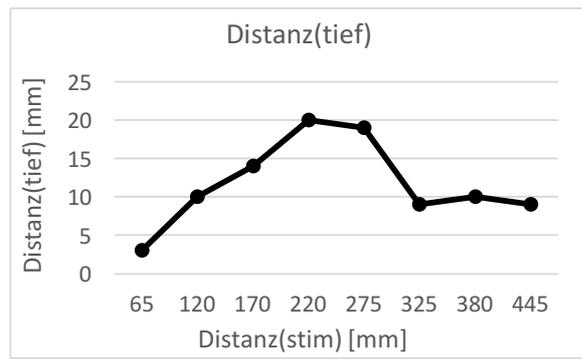


D

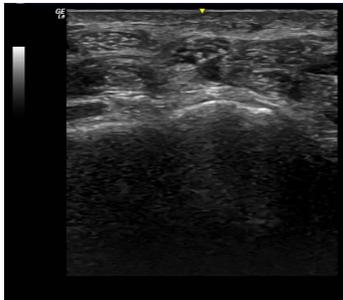


Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
65	3
120	10
170	14
220	20
275	19
325	9
380	10
445	9



1.



2.



3.



4.



5.



6.



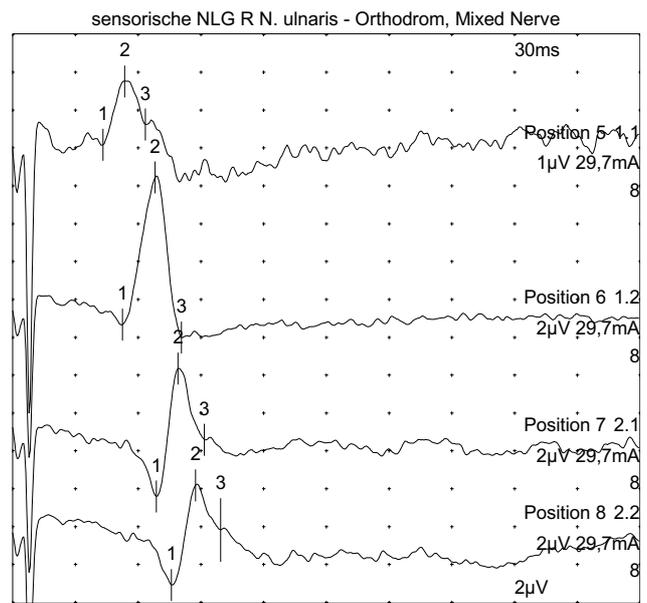
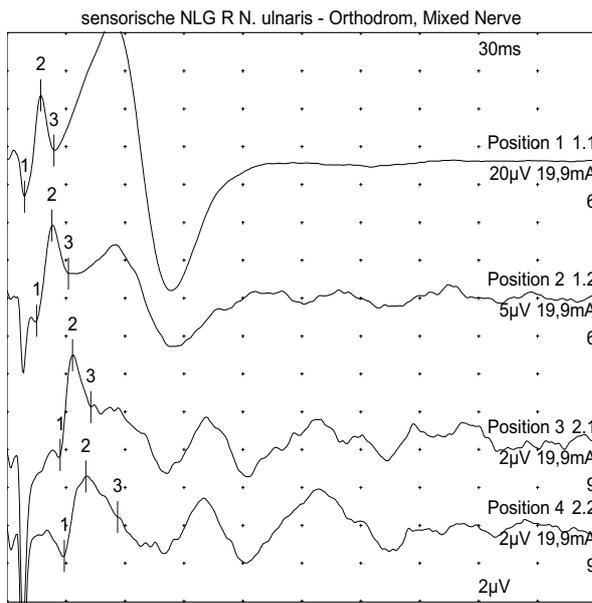
7.



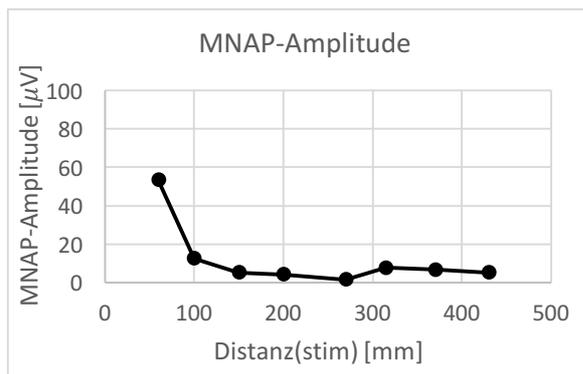
8.



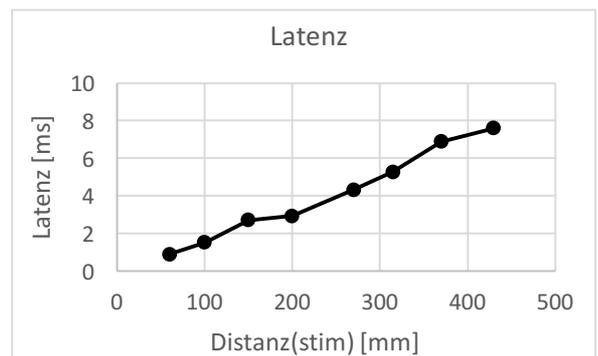
Proband 5 N. ulnaris



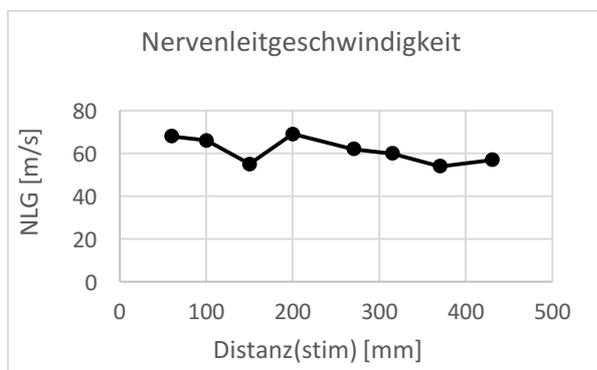
A



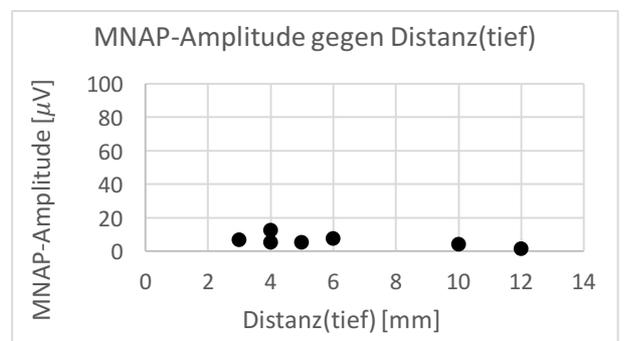
B



C

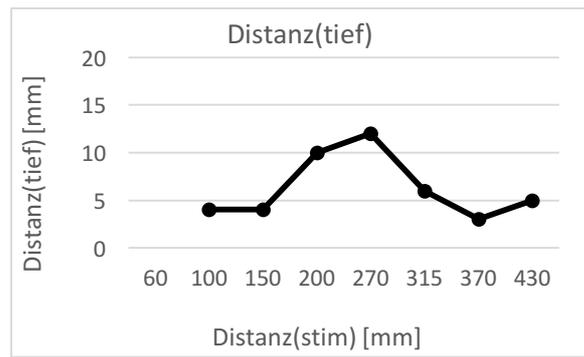


D

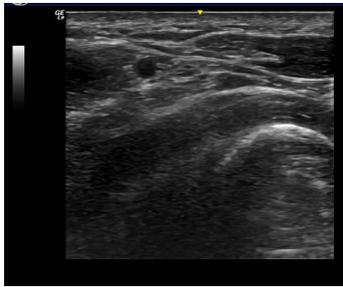


Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
60	
100	4
150	4
200	10
270	12
315	6
370	3
430	5



1.



2.



3.



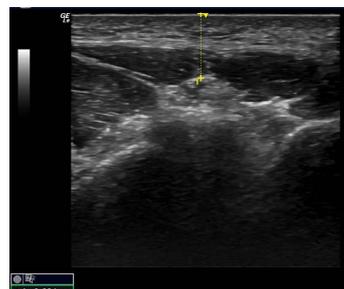
4.



5.



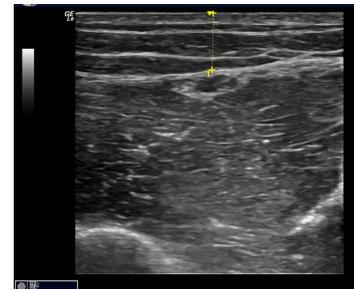
6.



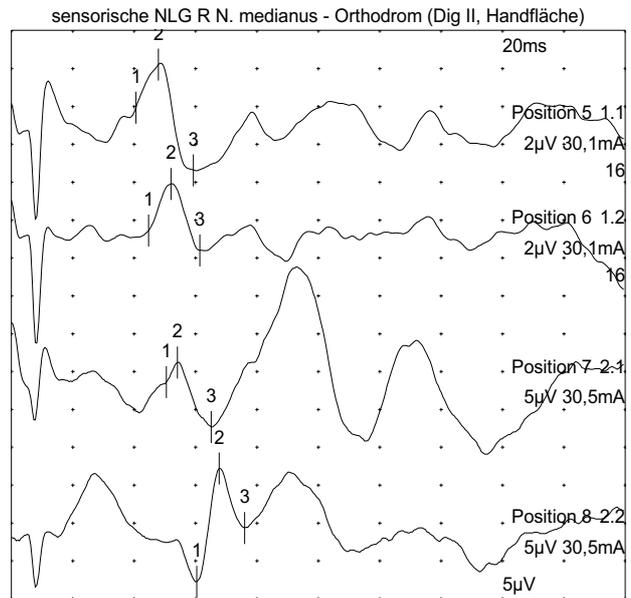
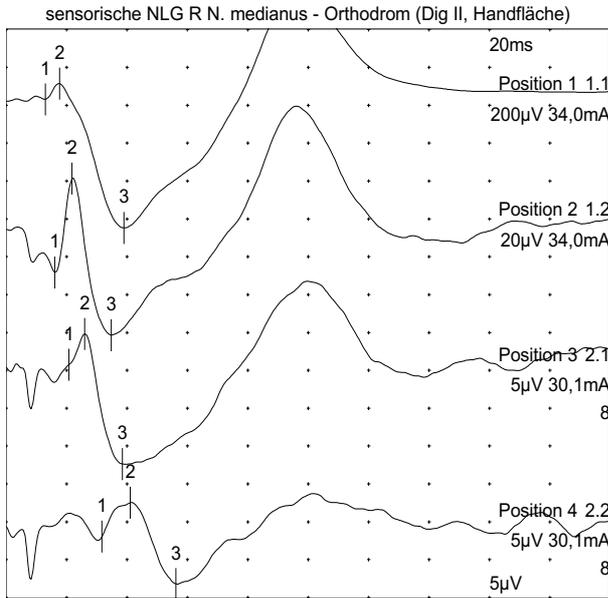
7.



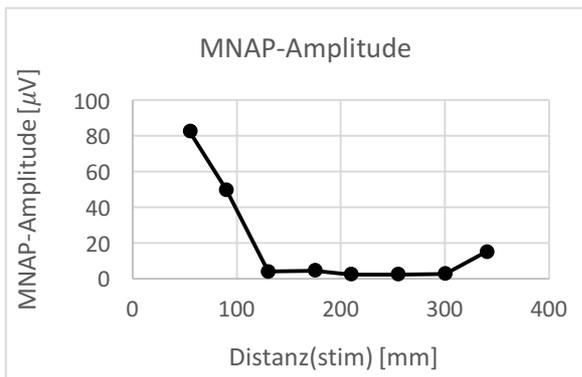
8.



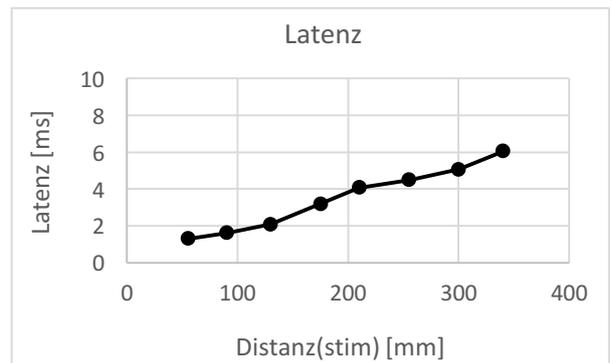
Proband 6 N. medianus



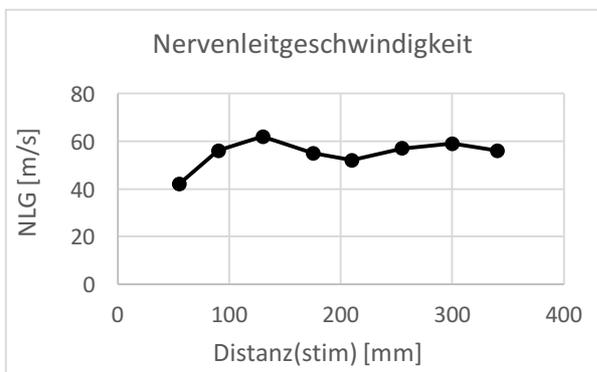
A



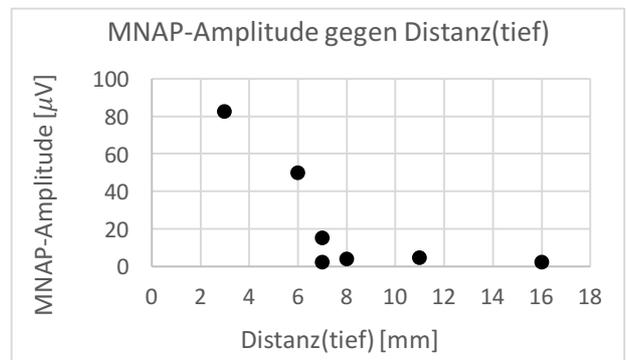
B



C

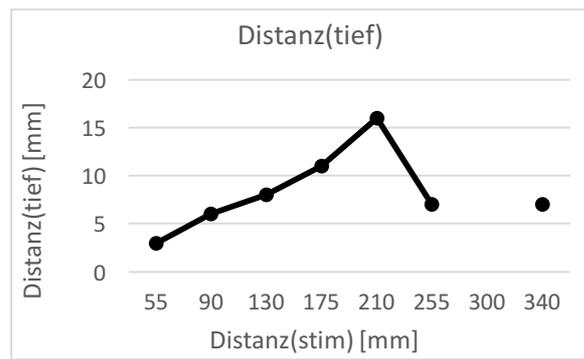


D



Tiefenprofil:

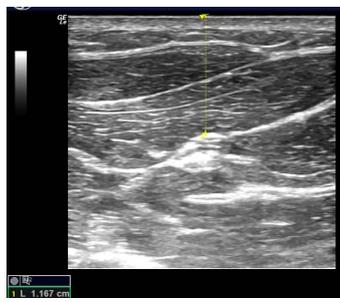
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
55	3
90	6
130	8
175	11
210	16
255	7
300	
340	7



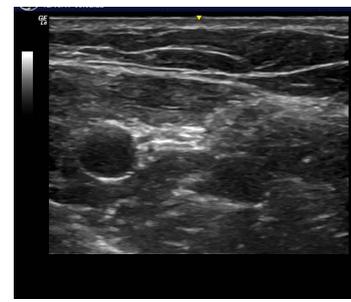
1.



4.



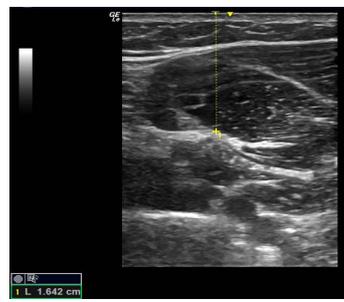
7.



2.



5.



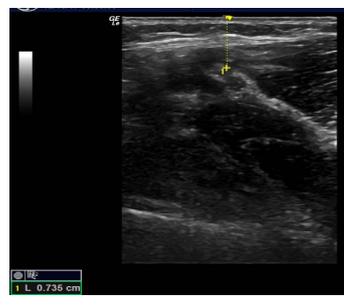
8.



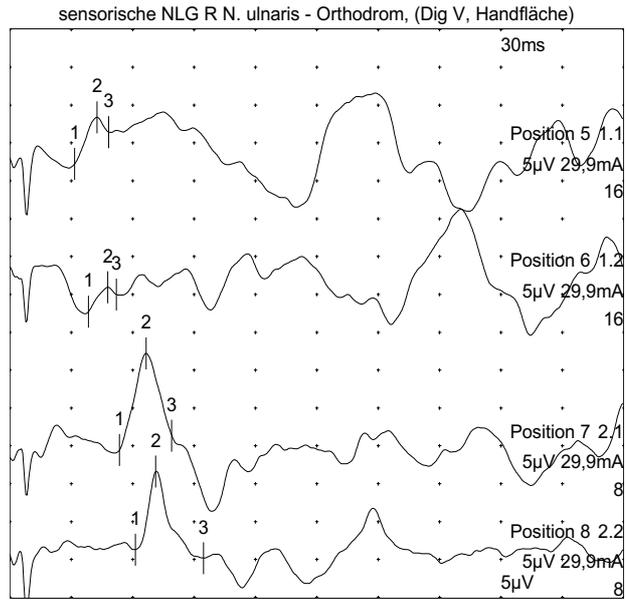
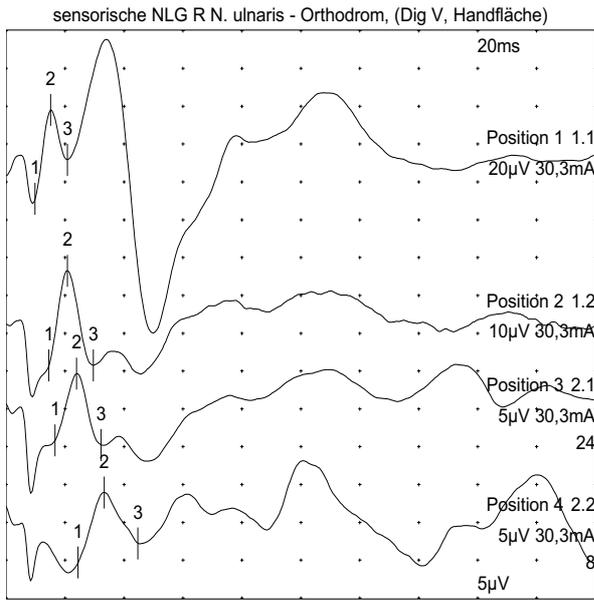
3.



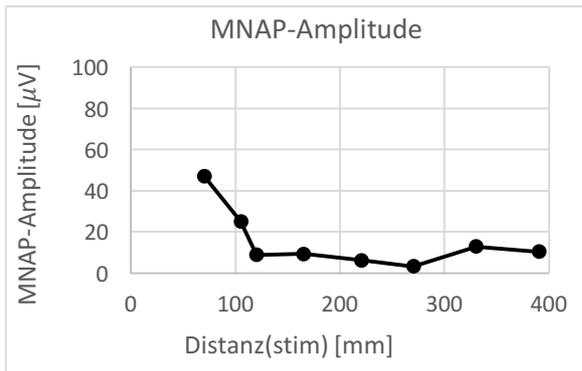
6.



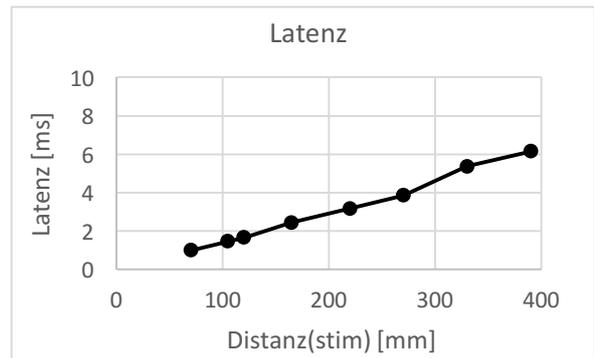
Proband 6 N. ulnaris



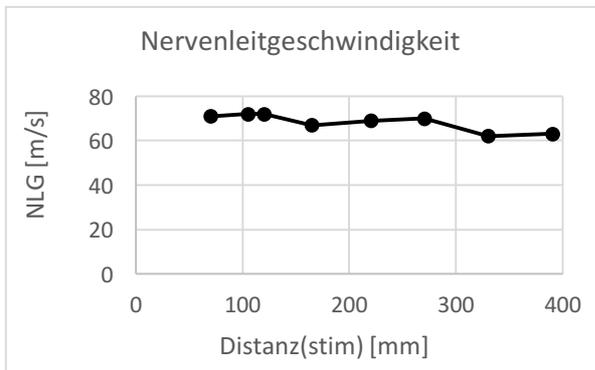
A



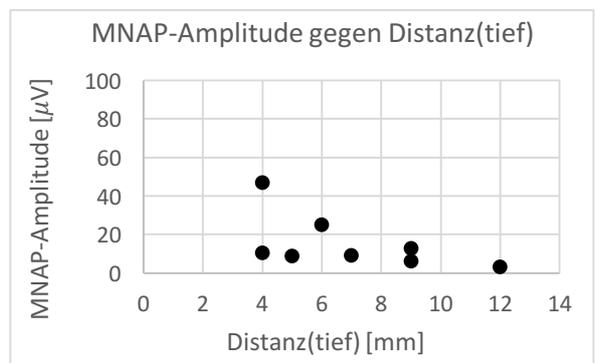
B



C

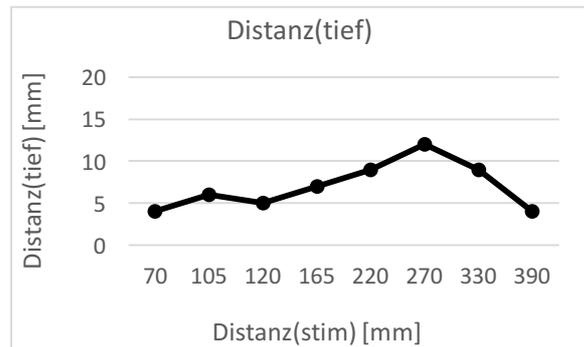


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
70	4
105	6
120	5
165	7
220	9
270	12
330	9
390	4



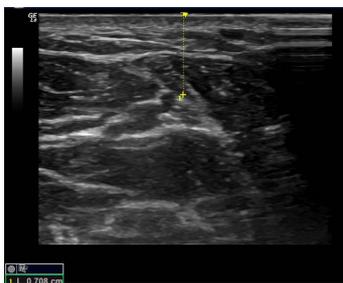
1.



2.



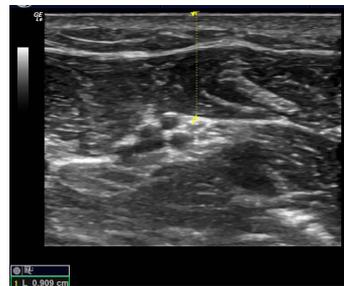
3.



4.



5.



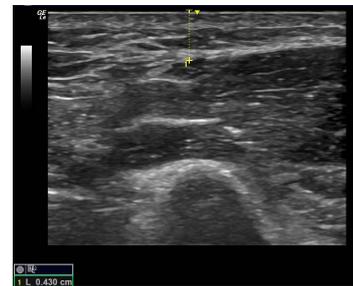
6.



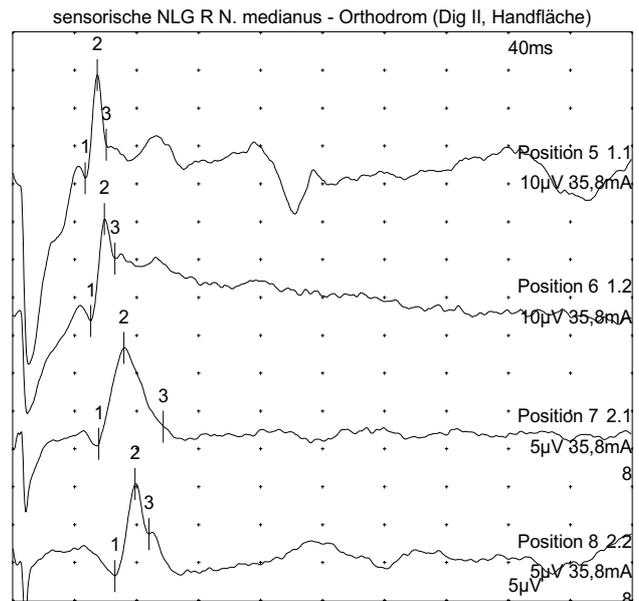
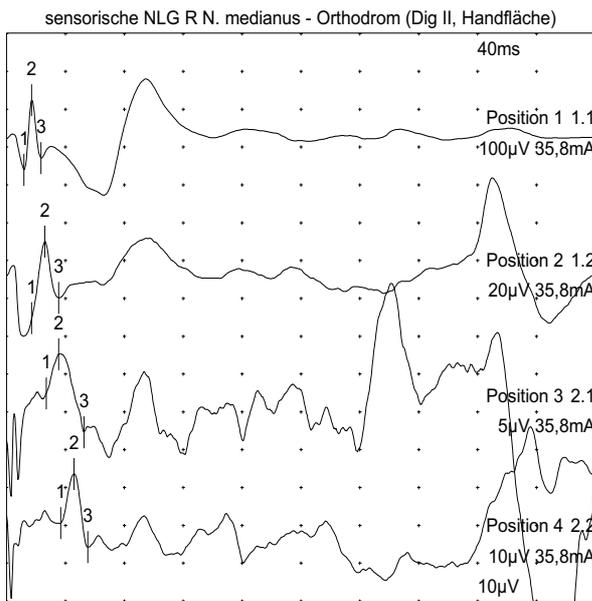
7.



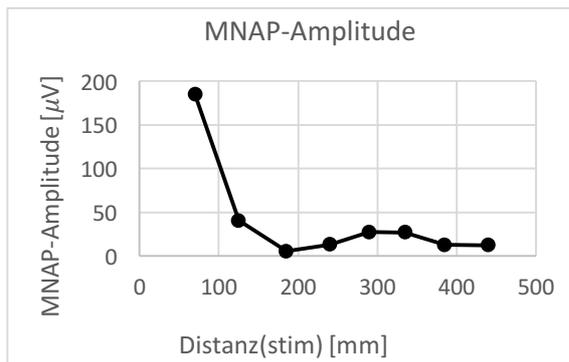
8.



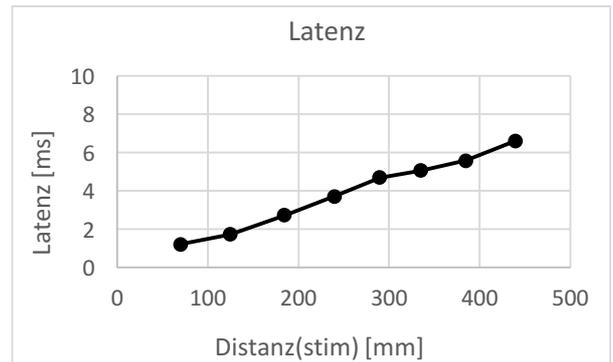
Proband 7 N. medianus



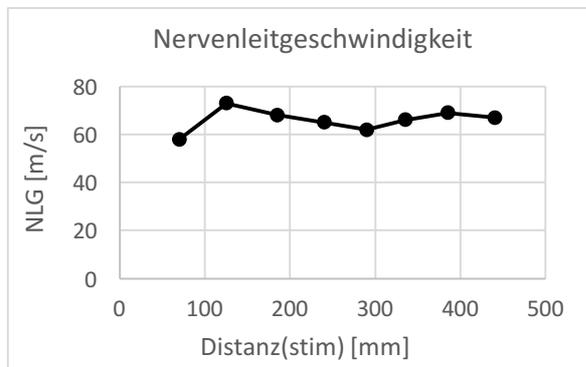
A



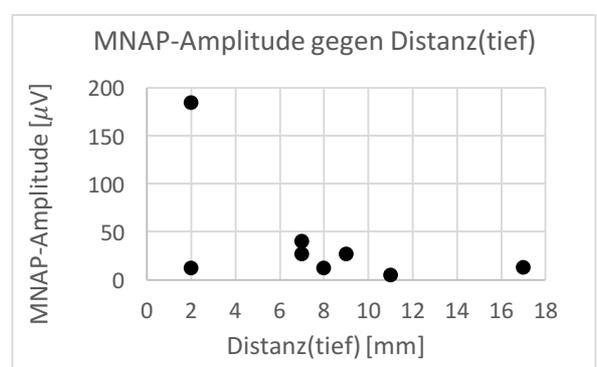
B



C

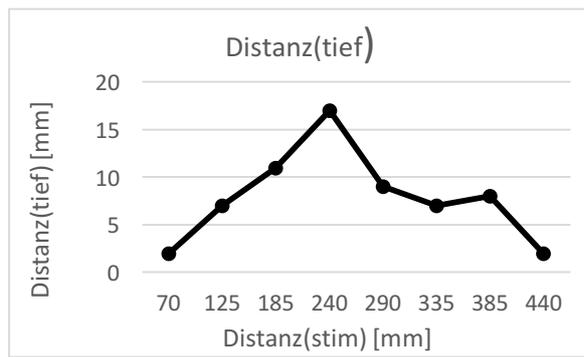


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
70	2
125	7
185	11
240	17
290	9
335	7
385	8
440	2



1.



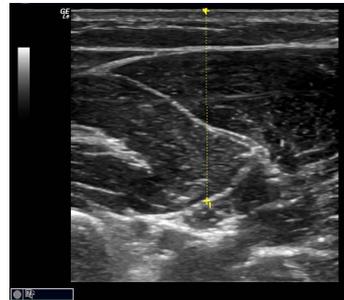
2.



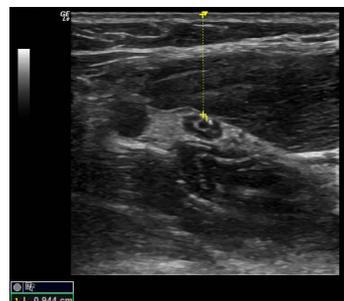
3.



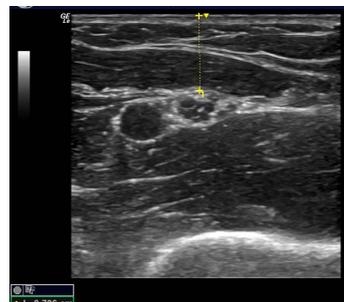
4.



5.



6.



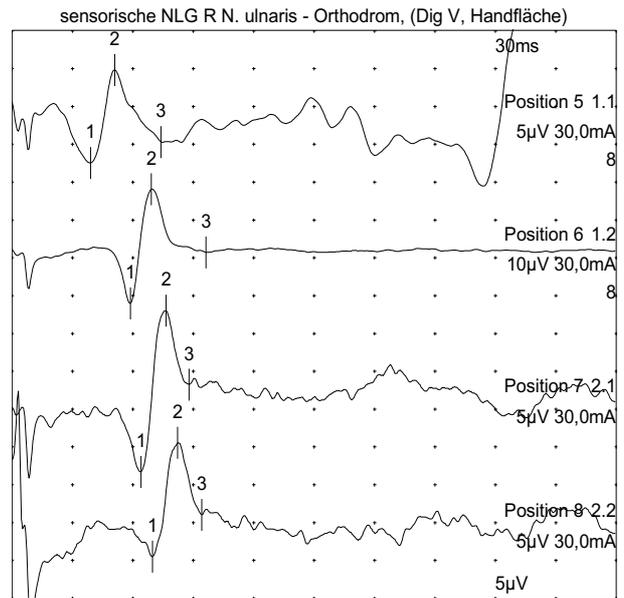
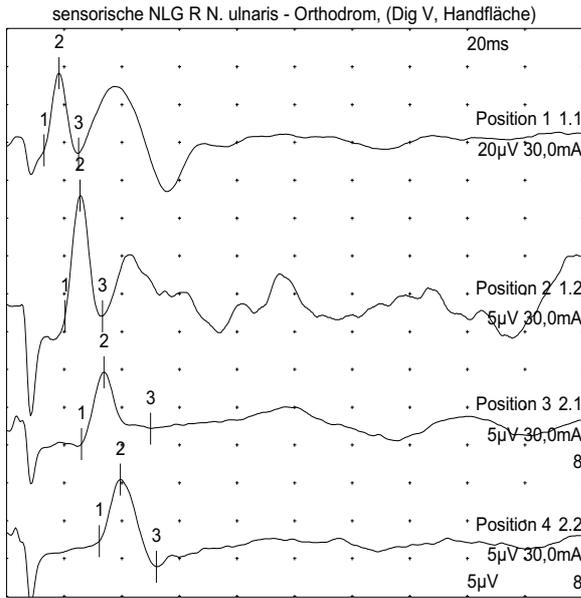
7.



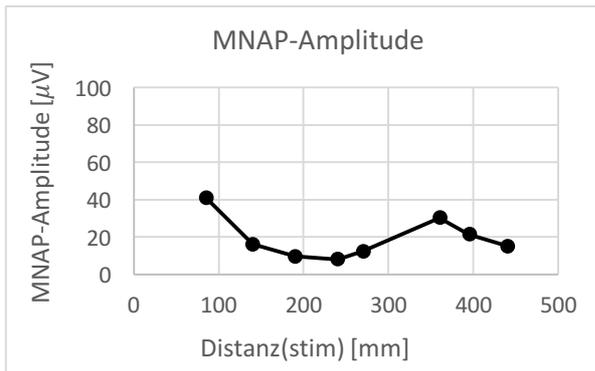
8.



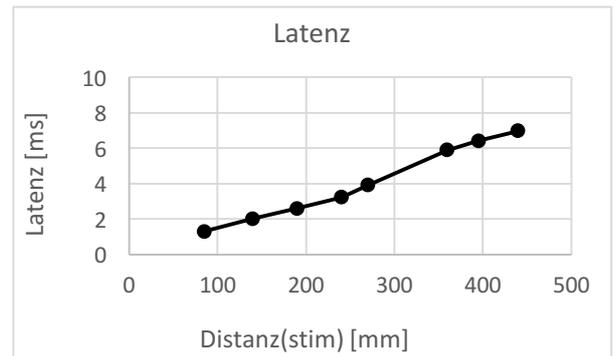
Proband 7 N. ulnaris



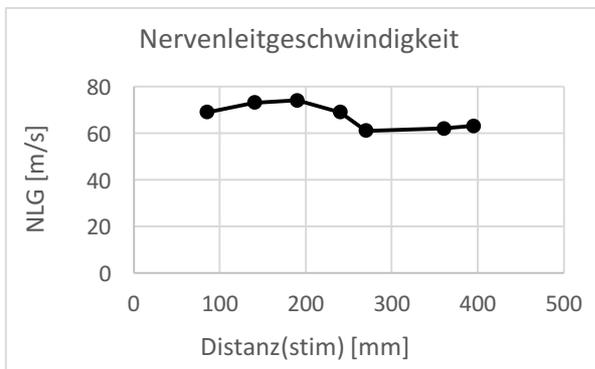
A



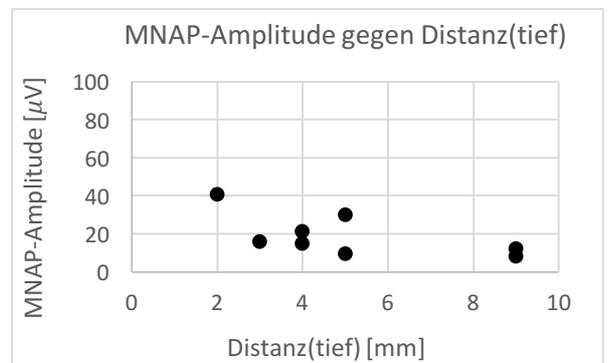
B



C

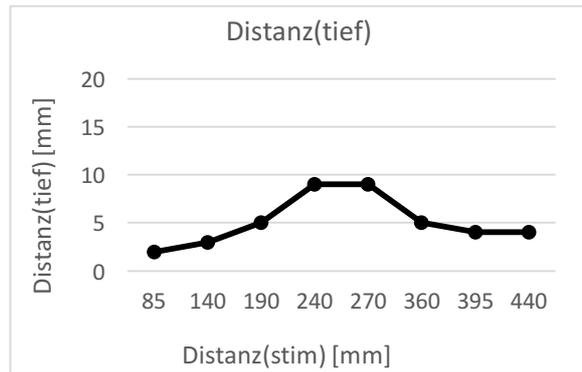


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
85	2
140	3
190	5
240	9
270	9
360	5
395	4
440	4



1.



2.



3.



4.



5.



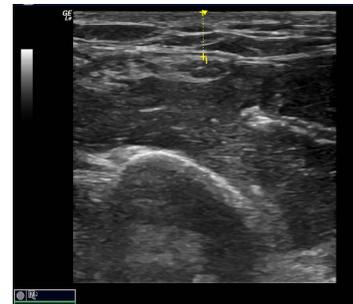
6.



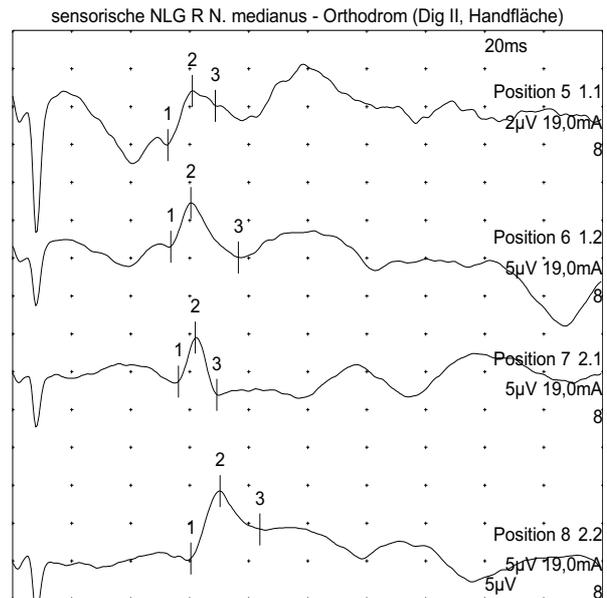
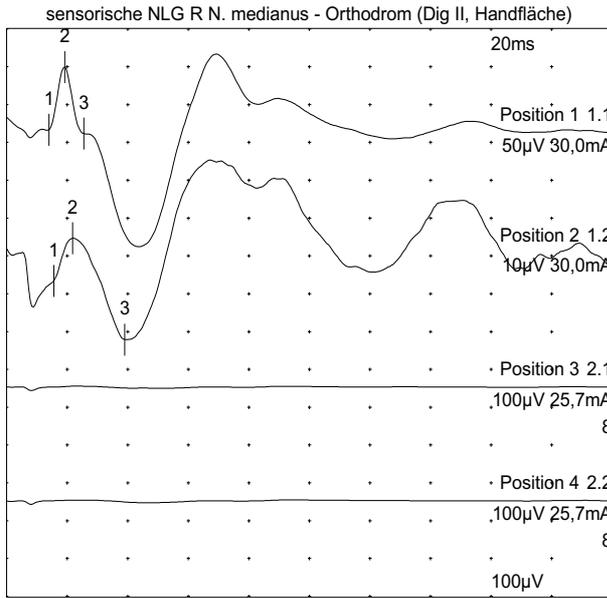
7.



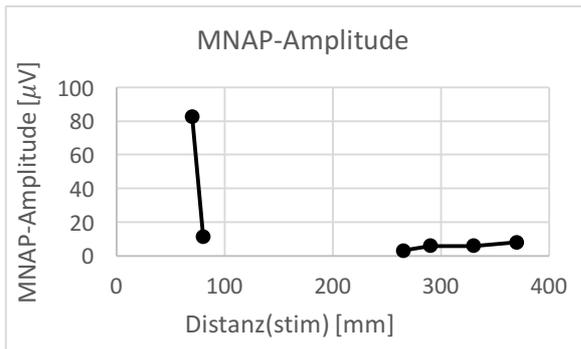
8.



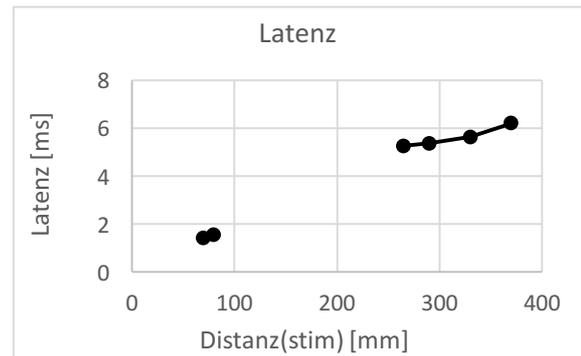
Proband 8 N. medianus



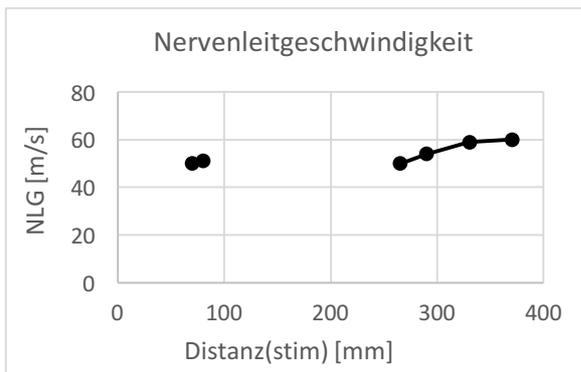
A



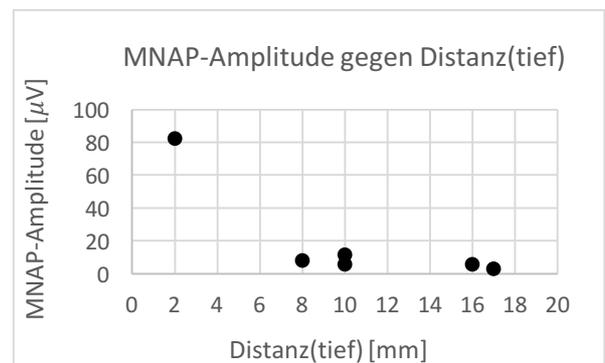
B



C

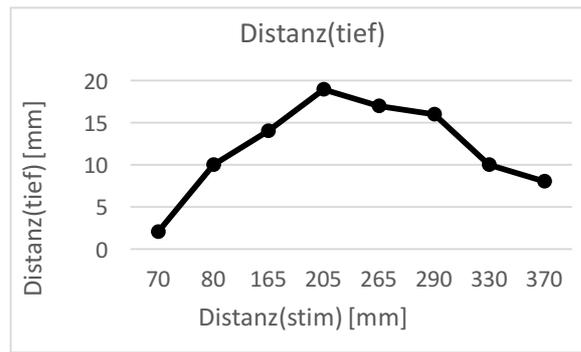


D



Tiefenprofil:

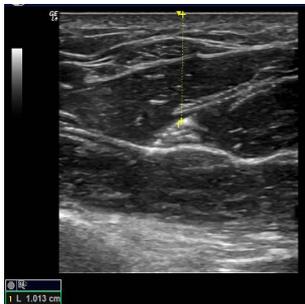
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
70	2
80	10
165	14
205	19
265	17
290	16
330	10
370	8



1.



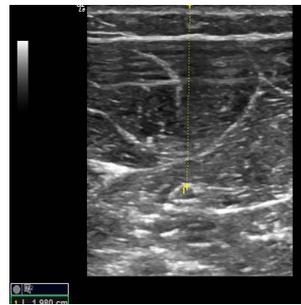
2.



3.



4.



5.



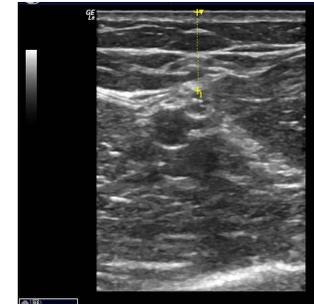
6.



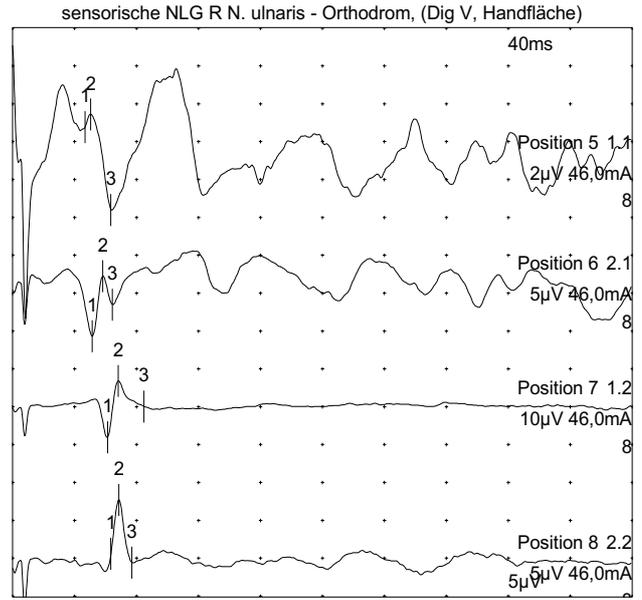
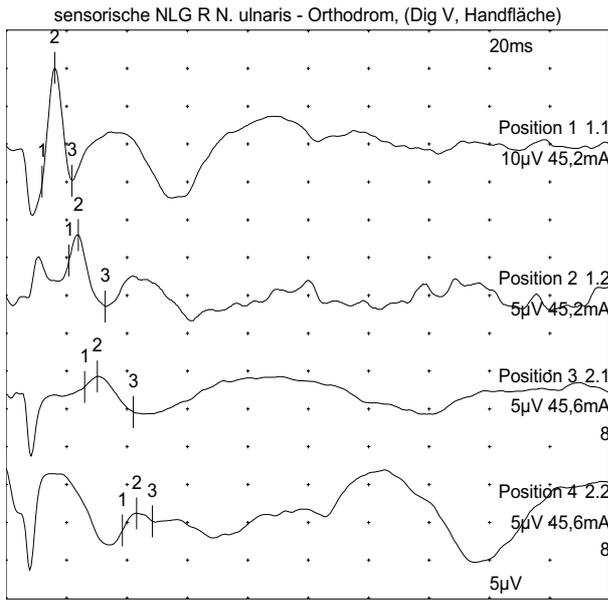
7.



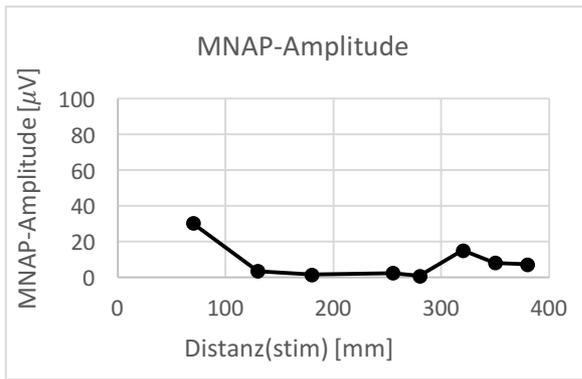
8.



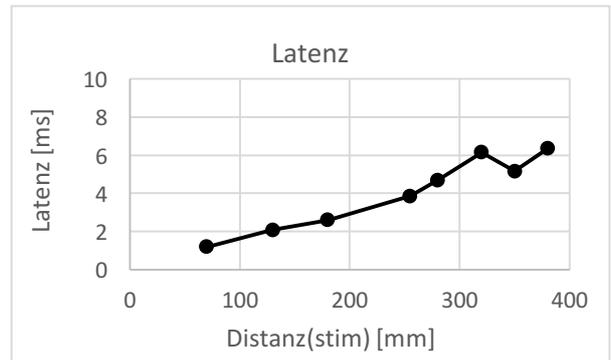
Proband 8 N. ulnaris



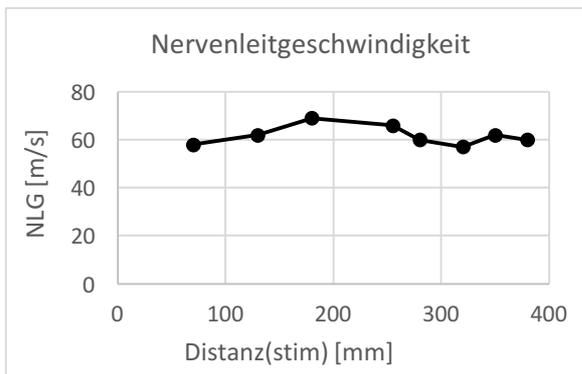
A



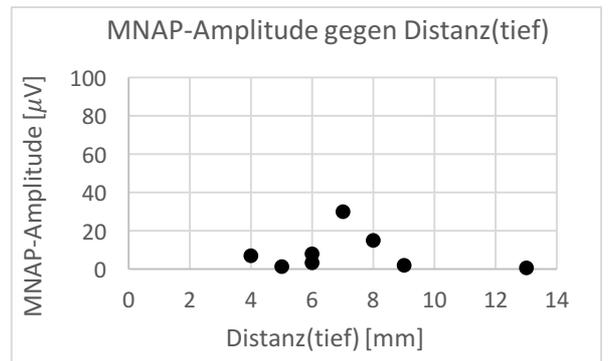
B



C

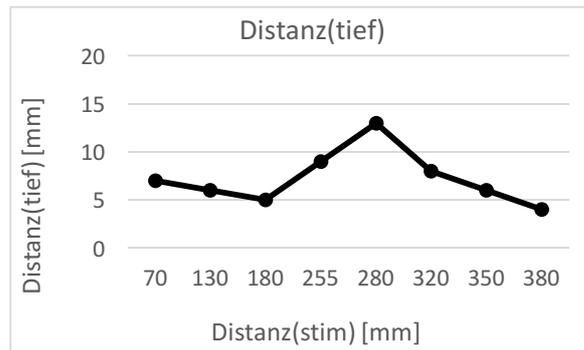


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
70	7
130	6
180	5
255	9
280	13
320	8
350	6
380	4



1.



2.



3.



4.



5.



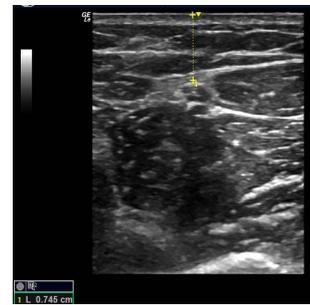
6.



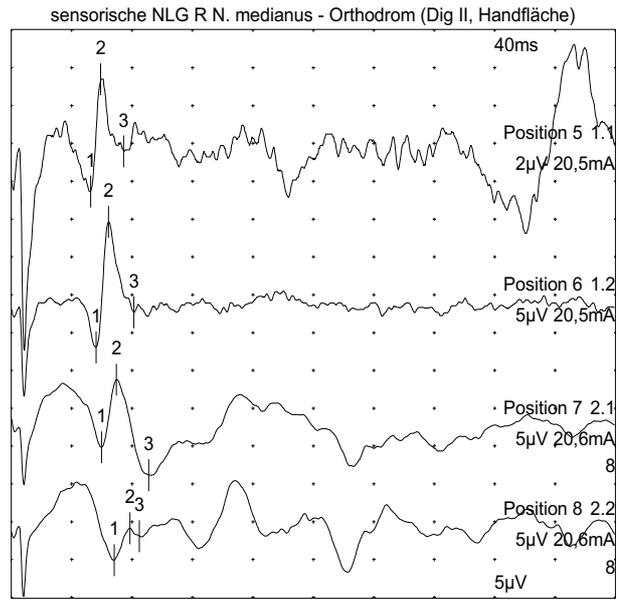
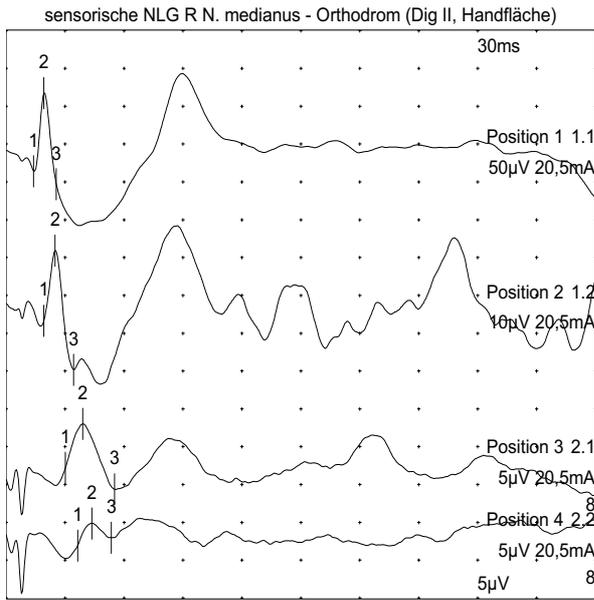
7.



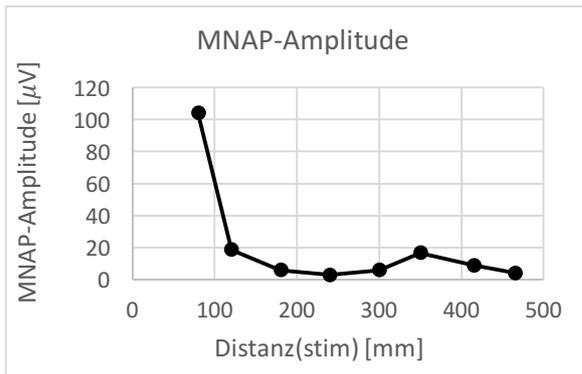
8.



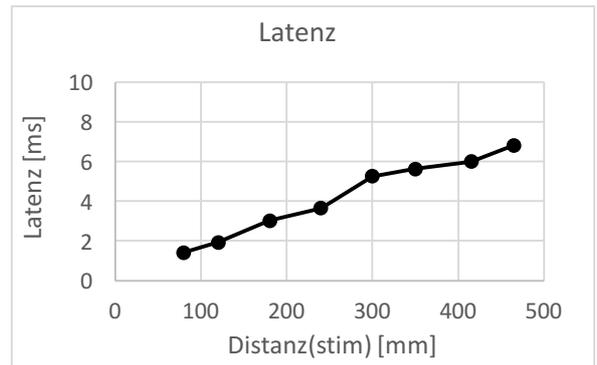
Proband 9 N. medianus



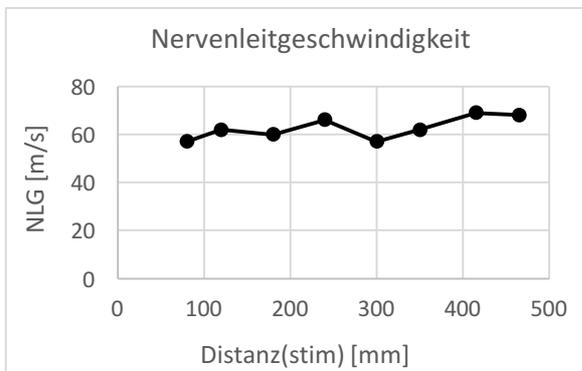
A



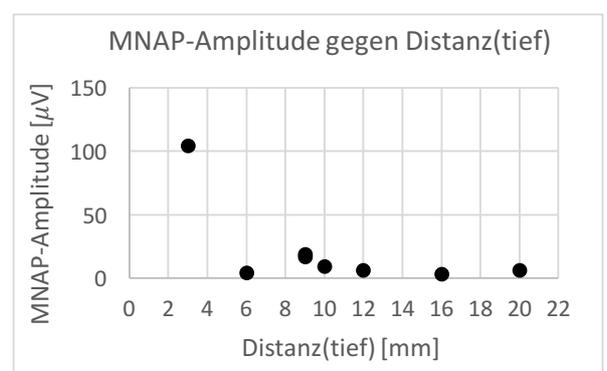
B



C

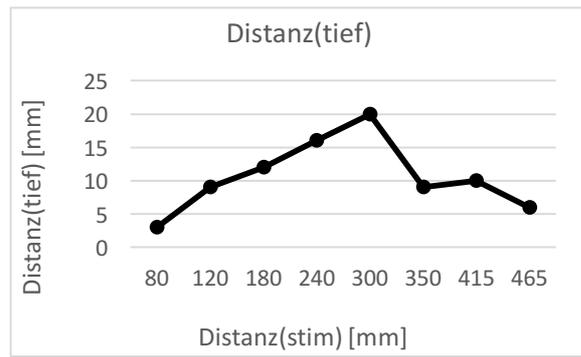


D



Tiefenprofil:

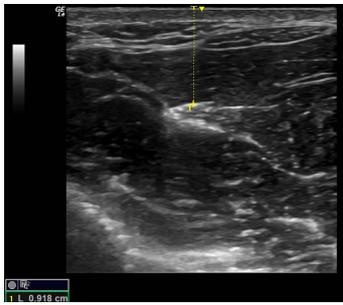
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
80	3
120	9
180	12
240	16
300	20
350	9
415	10
465	6



1.



2.



3.



4.



5.



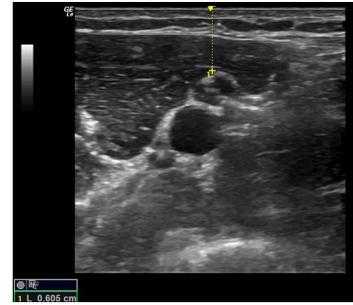
6.



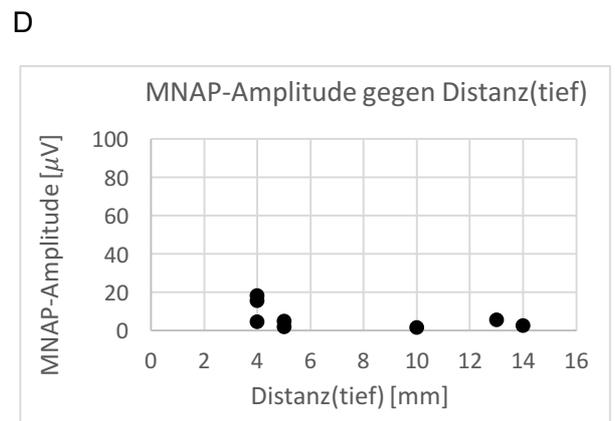
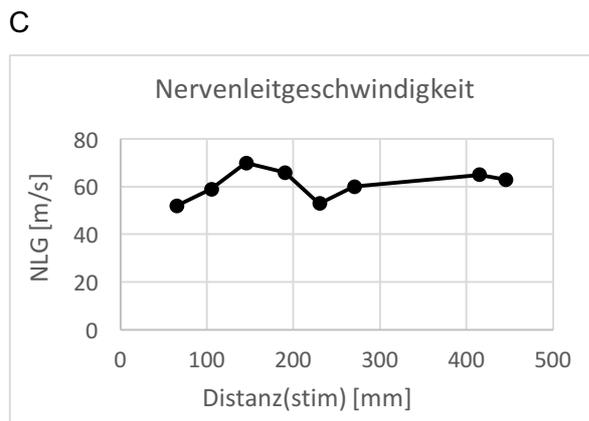
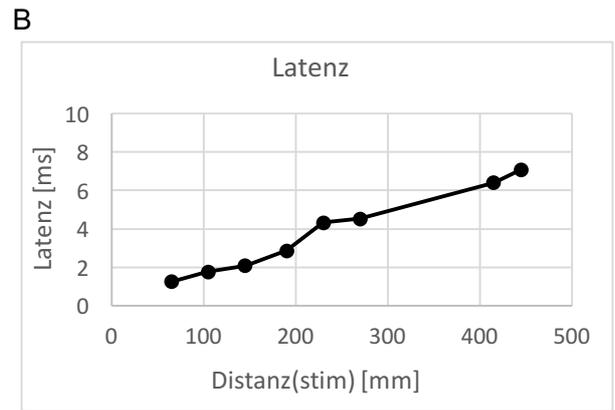
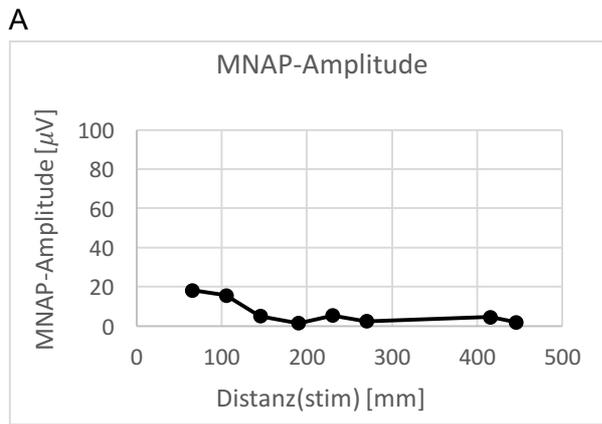
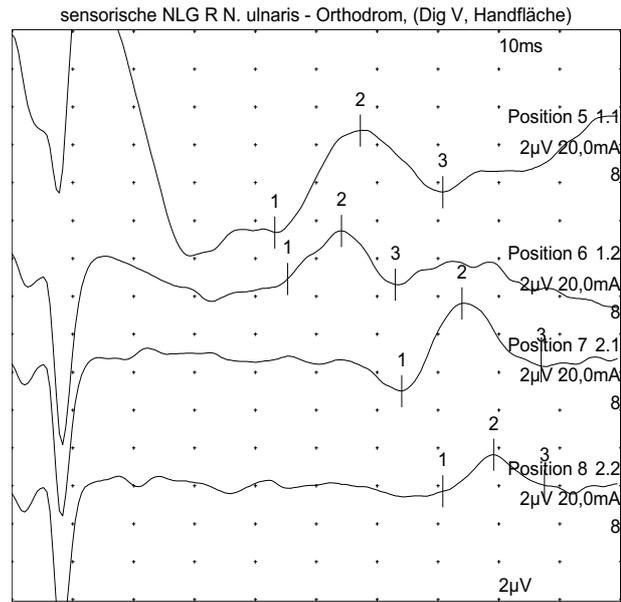
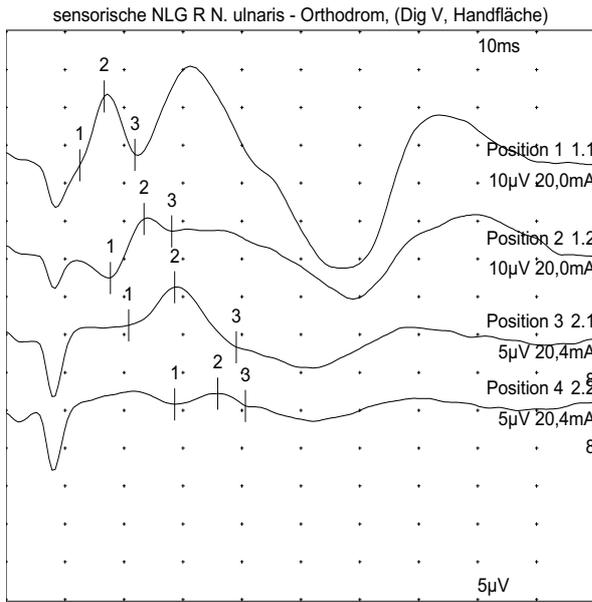
7.



8.

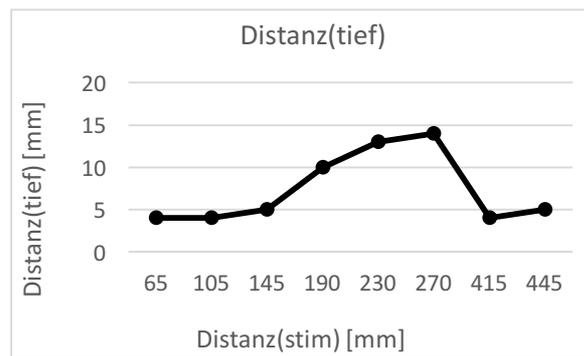


Proband 9 N. ulnaris



Tiefenprofil:

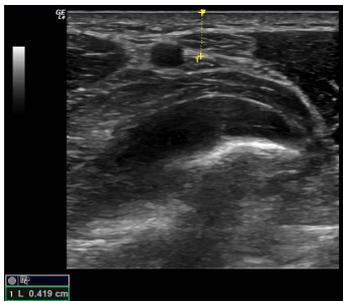
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
65	4
105	4
145	5
190	10
230	13
270	14
415	4
445	5



1.



2.



3.



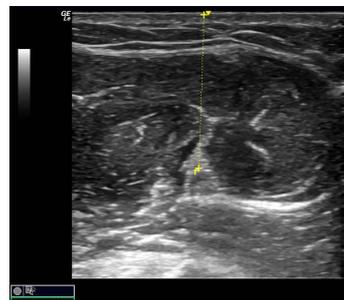
4.



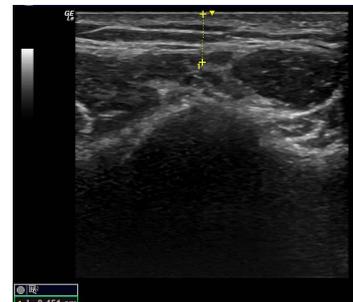
5.



6.



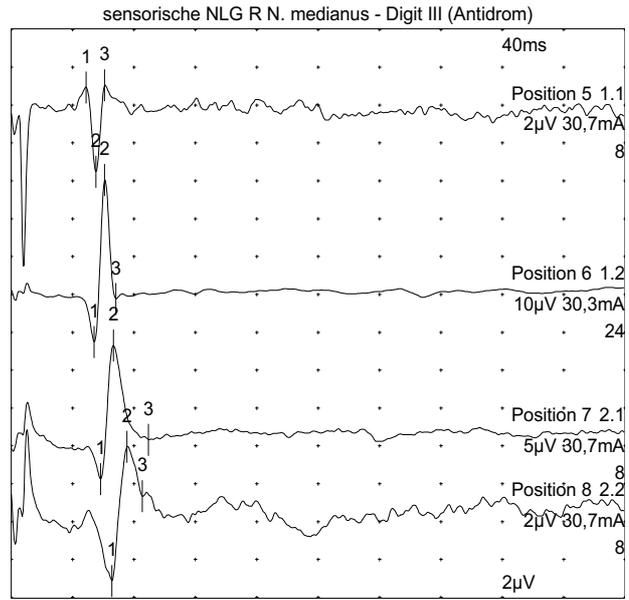
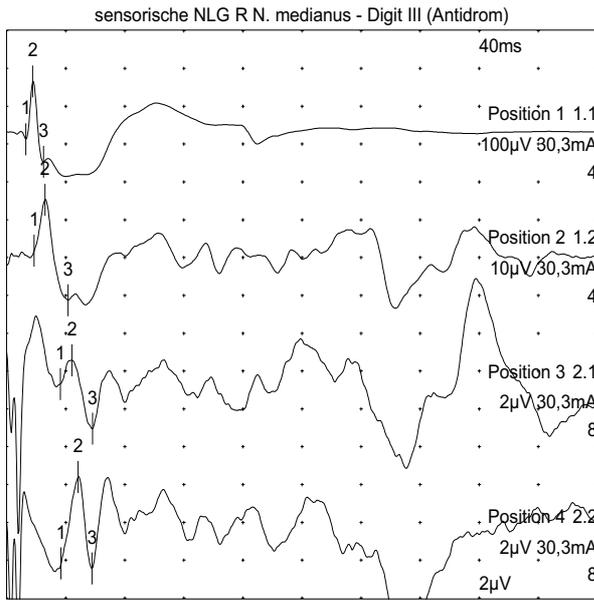
7.



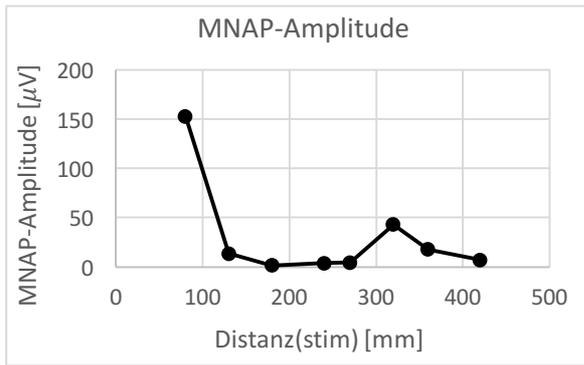
8.



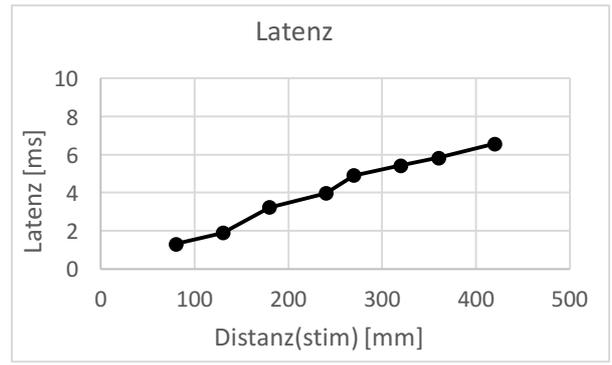
Proband 10 N. medianus



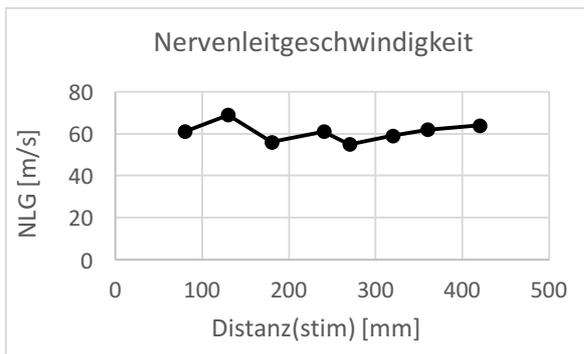
A



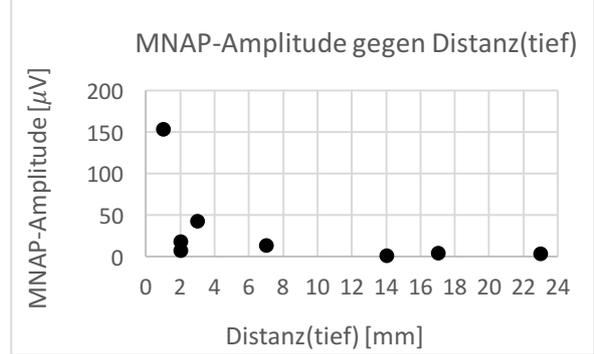
B



C

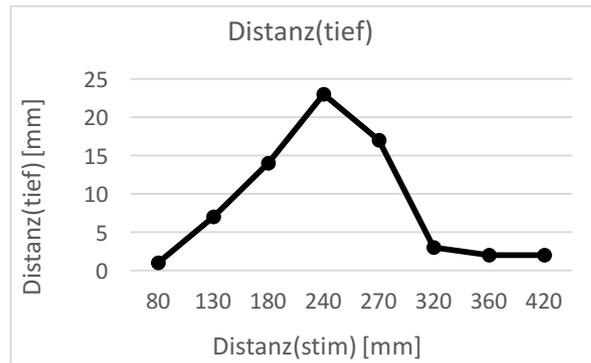


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
80	1
130	7
180	14
240	23
270	17
320	3
360	2
420	2



1.



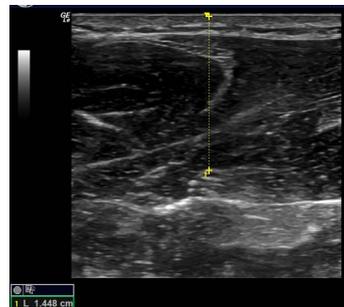
2.



3.



4.



5.



6.



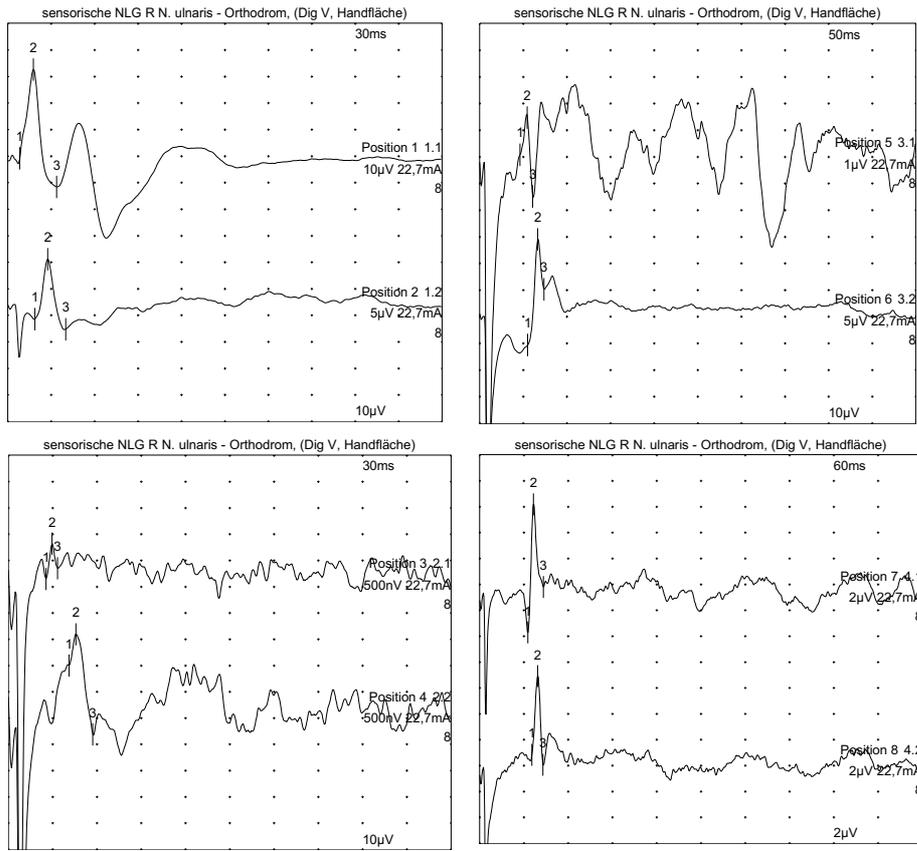
7.



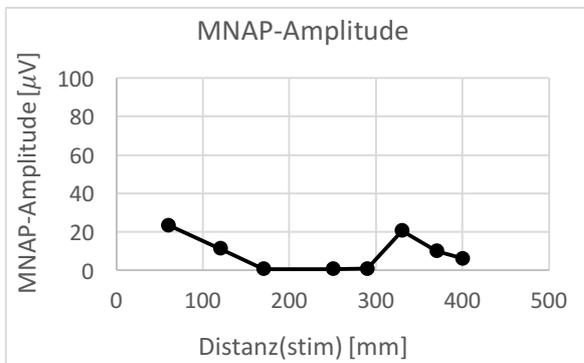
8.



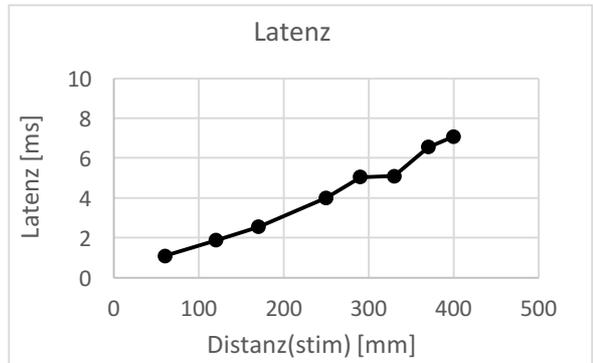
Proband 10 N. ulnaris



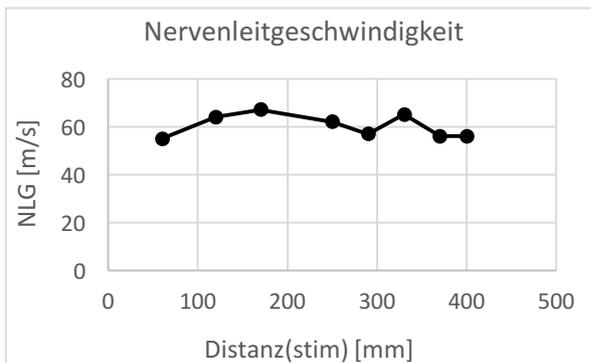
A



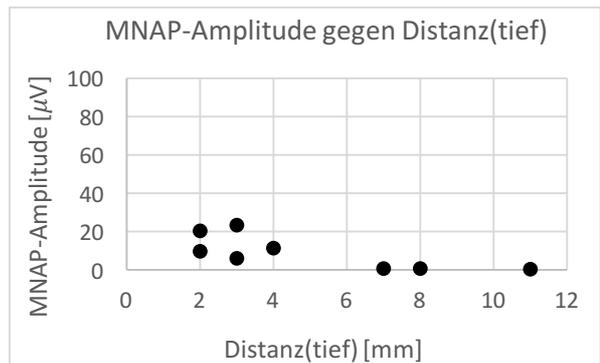
B



C

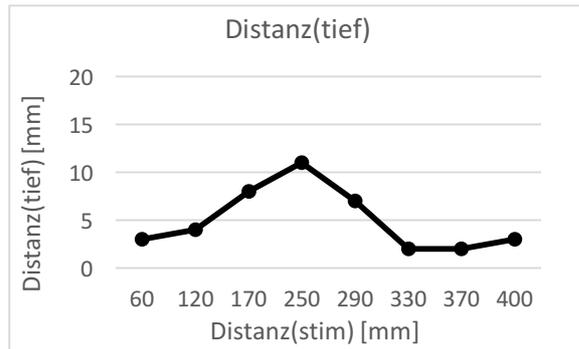


D



Tiefenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
60	3
120	4
170	8
250	11
290	7
330	2
370	2
400	3



1.



2.



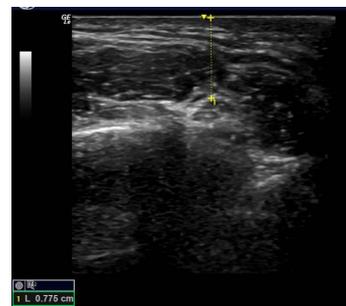
3.



4.



5.



6.



7.



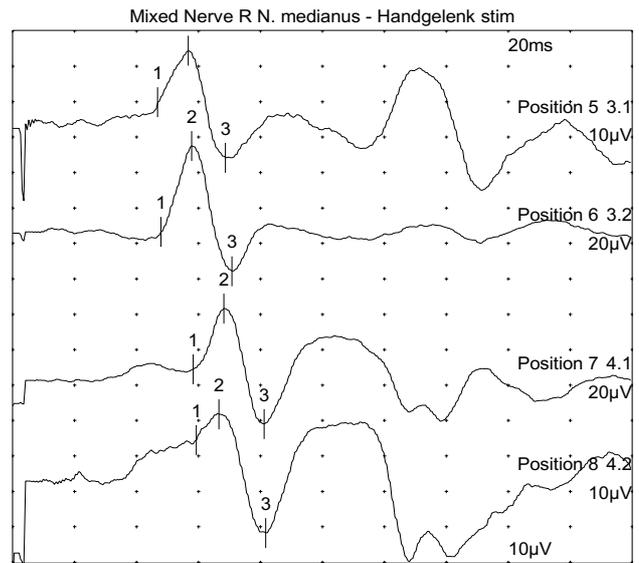
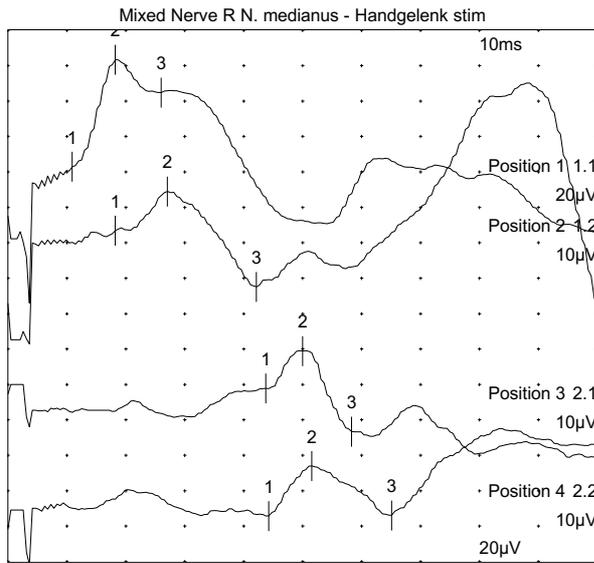
8.



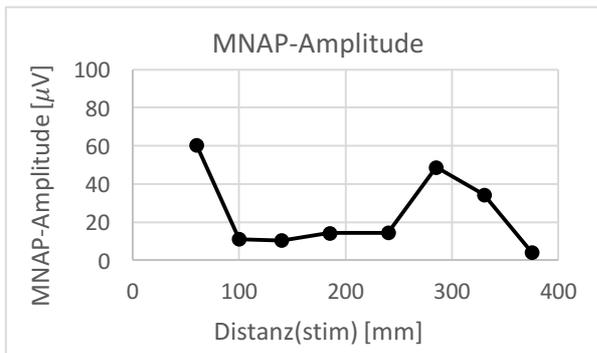
9.2. Messergebnisse der Patientenkohorte

Bei der Darstellung der Messergebnisse aller Patienten sind jeweils zunächst die Auswertung des N. medianus und folgend des N. ulnaris aufgeführt. Jede Auswertung beginnt mit den Daten der acht Messpositionen. Hierbei sind sowohl die Zeit- als auch die μV - Skalierungen angepasst. Es ist jeweils eine von drei Wiederholungsmessungen aufgezeichnet. Mit A - D markiert folgt die graphische Darstellung von jeweils MNAP-Amplitude (A), Latenz (B) und Nervenleitgeschwindigkeit gegen die Distanz(stim) (C) und im Anschluss MNAP-Amplitude gegen die Distanz(tief) (D). Es folgt eine Zusammenfassung der klinischen Synopsis des Patienten. Diese ist jeweils nur beim N. medianus niedergeschrieben. Anschließend folgen tabellarisch und graphisch die Zahlenwerte der Distanz(tief) und der Querschnittsfläche gegen die Distanz(stim). Als Letztes sind die acht Ultraschallbilder der Messpositionen aufgeführt.

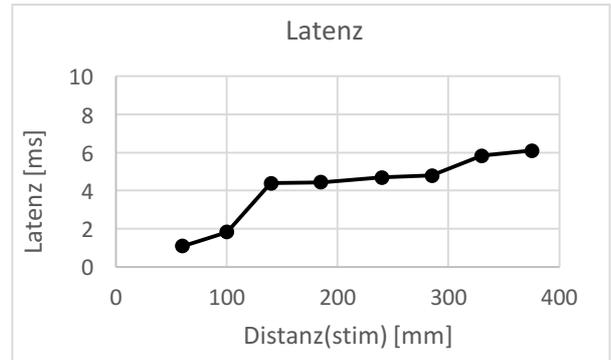
Patient 1 N. medianus



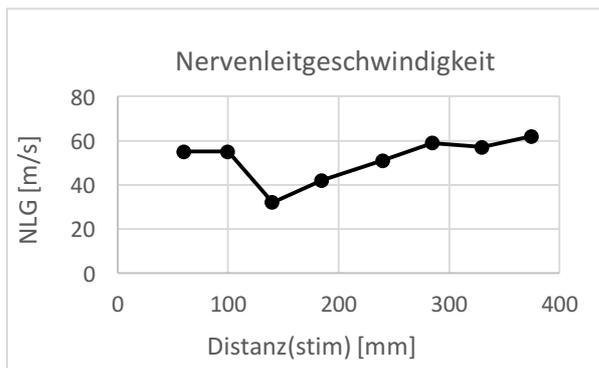
A



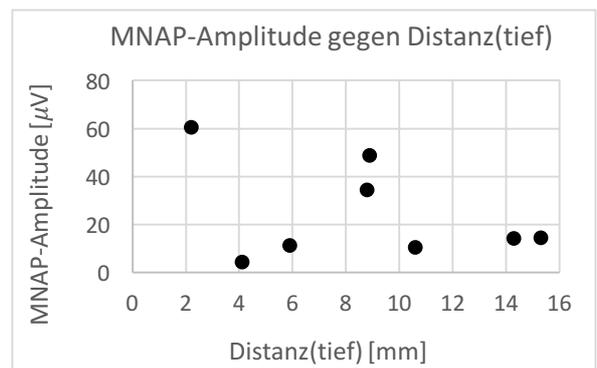
B



C



D



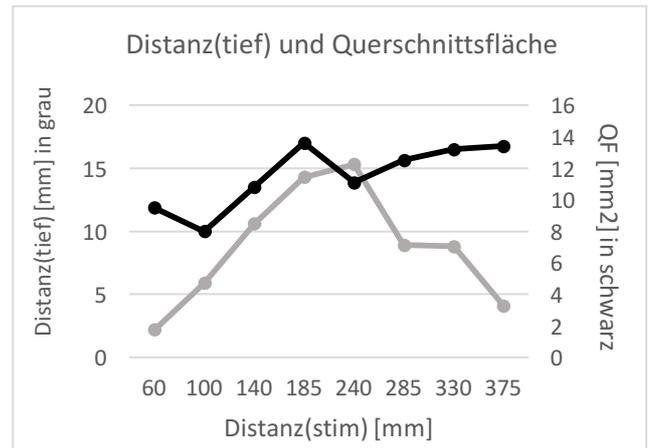
Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2014 einer chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuroradikulitis (CIDP). Seit 2015 erfolgt eine Immunglobulingabe alle 5-6 Wochen. Zustand nach Karpaltunnel-OP beidseits.

Seit 2012/2013 progredientes, klinisches Syndrom einer distal symmetrischen sensomotorischen Erkrankung. Seit 2015 deutlich raschere Zunahme der Behinderung (Verschlechterung der Fußheberkraft, Laufstrecke von 800m).

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
60	2,2	9,5
100	5,9	8
140	10,6	10,8
185	14,3	13,6
240	15,3	11,1
285	8,9	12,5
330	8,8	13,2
375	4,1	13,4



1.



4.



7.



2.



5.



8.



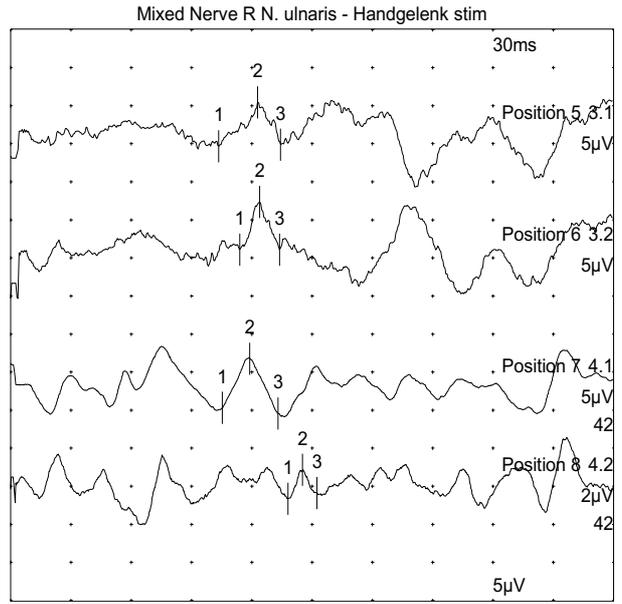
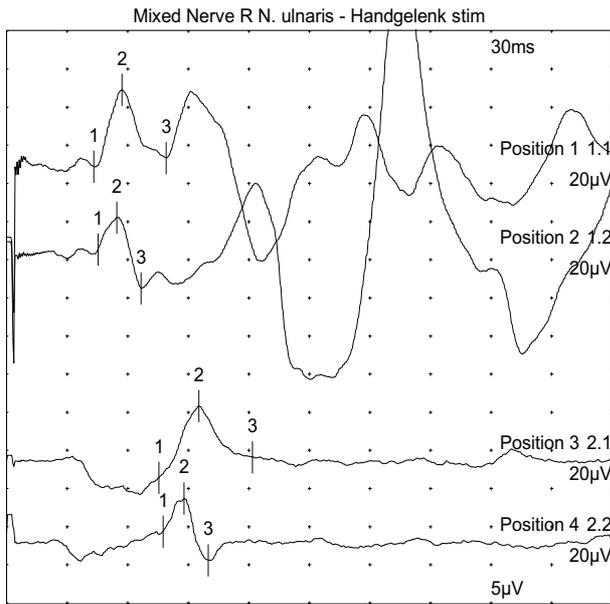
3.



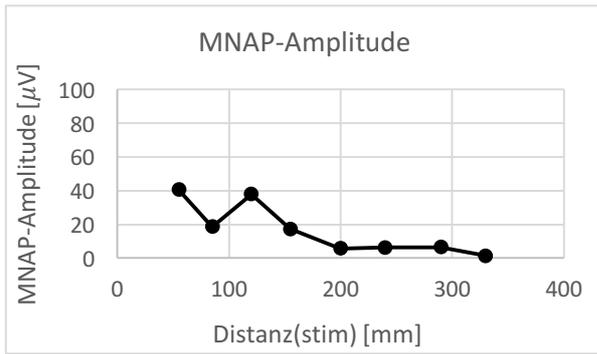
6.



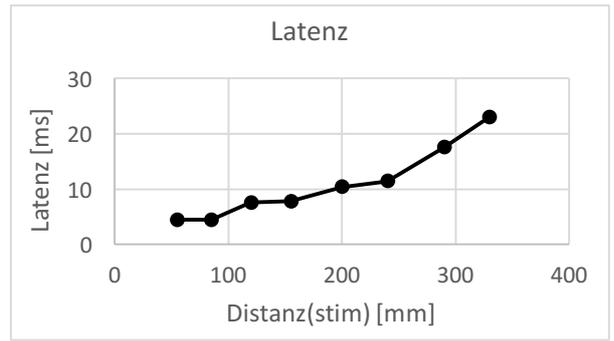
Patient 1 N. ulnaris



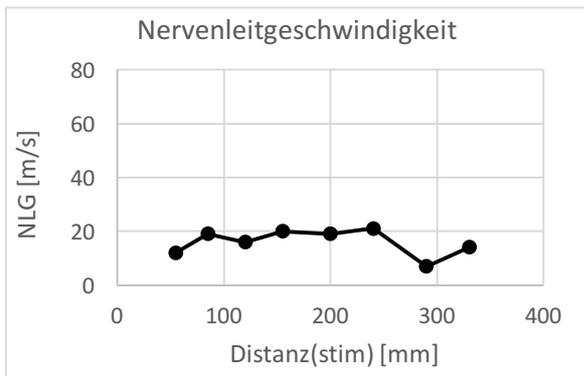
A



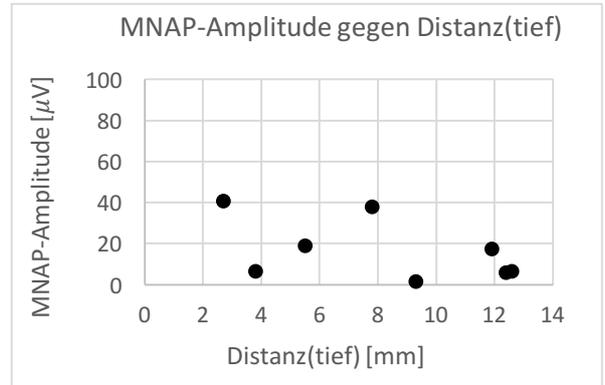
B



C

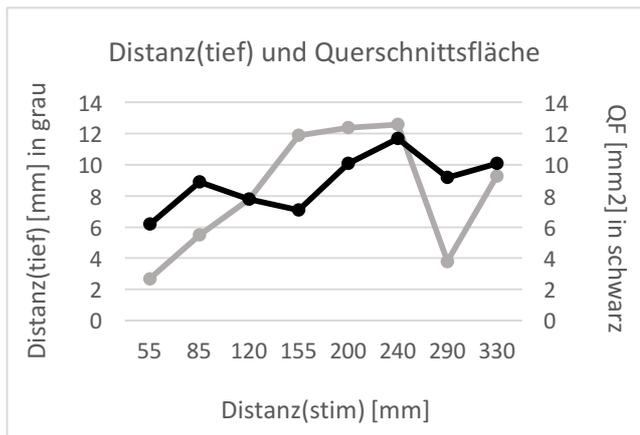


D



Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
55	2,70	6,2
85	5,50	8,9
120	7,80	7,8
155	11,90	7,1
200	12,40	10,1
240	12,60	11,7
290	3,80	9,2
330	9,30	10,1



1.



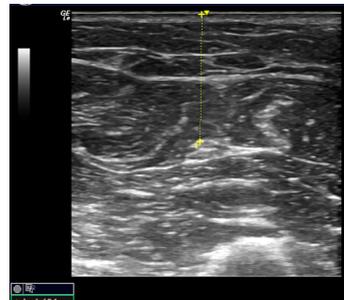
2.



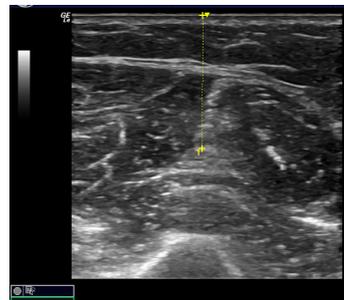
3.



4.



5.



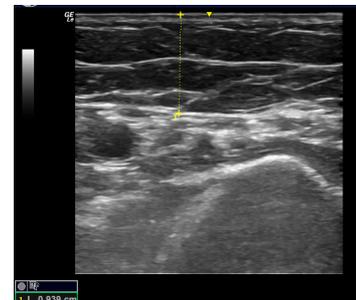
6.



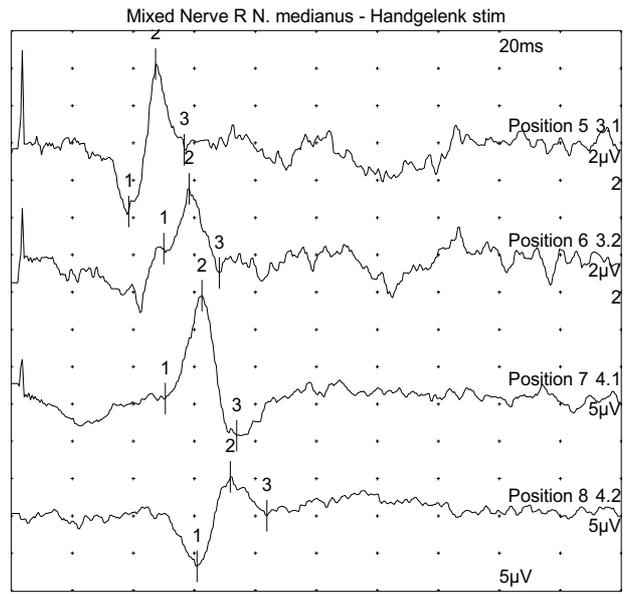
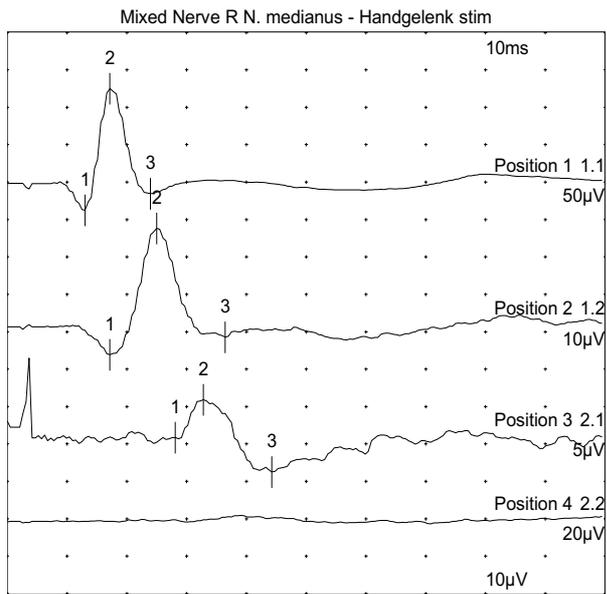
7.



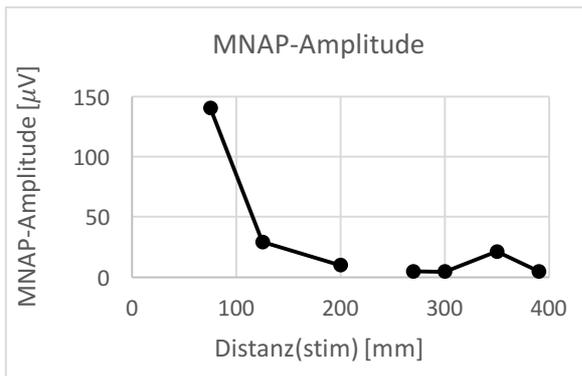
8.



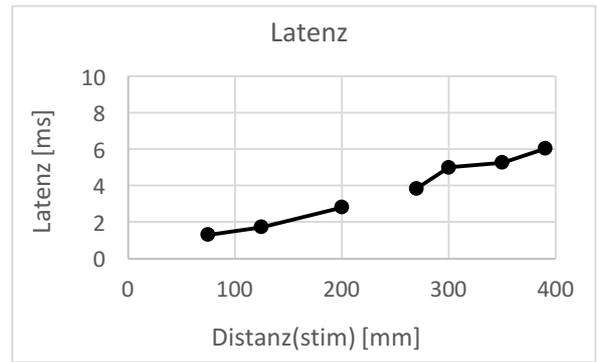
Patient 2 N. medianus



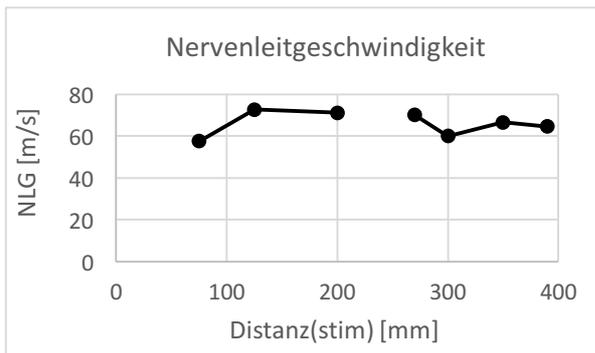
A



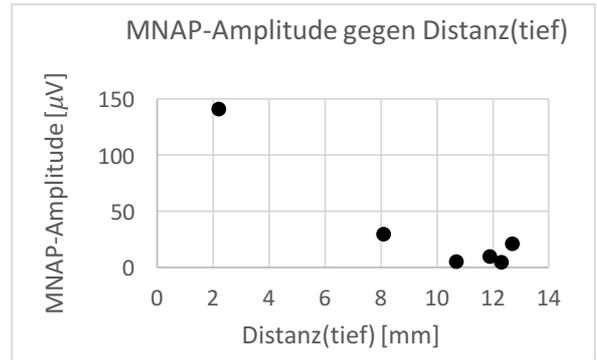
B



C



D



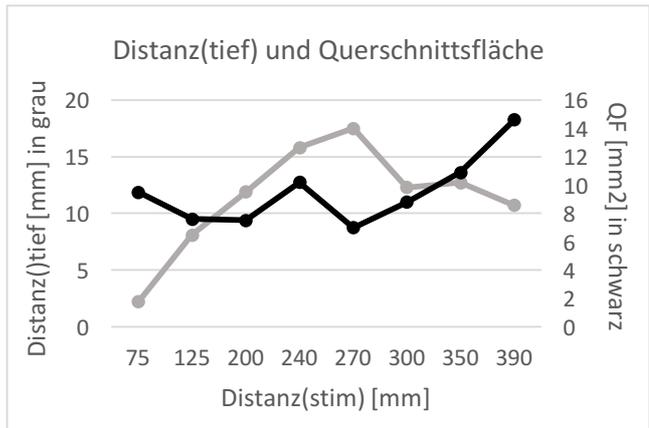
Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2017 einer multifokalen motorischen Neuropathie. Seit 2017 erfolgt eine Immunglobulintherapie mit zusätzlicher Eskalationstherapie mit Cyclophosphamid 750mg/m²/KG alle 4 Wochen.

Seit August 2016 eine initial distale, im Verlauf nach proximal aufsteigende, asymmetrische motorische Schwäche der Hände und Arme mit deutlich distal betonter Atrophie der Hand- und Armmuskulatur. Seit August 2017 ebenfalls eine Fußheberschwäche rechts. Sensibilität in allen Gebieten intakt.

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
75	2,20	9,5
125	8,10	7,6
200	11,90	7,5
240	15,80	10,2
270	17,50	7
300	12,30	8,8
350	12,70	10,9
390	10,70	14,6



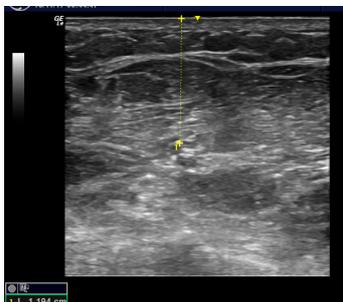
1.



2.



3.



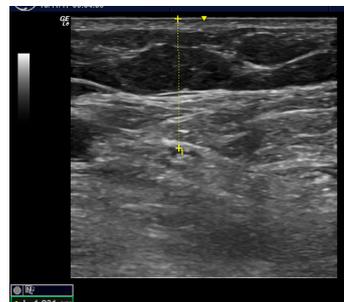
4.



5.



6.



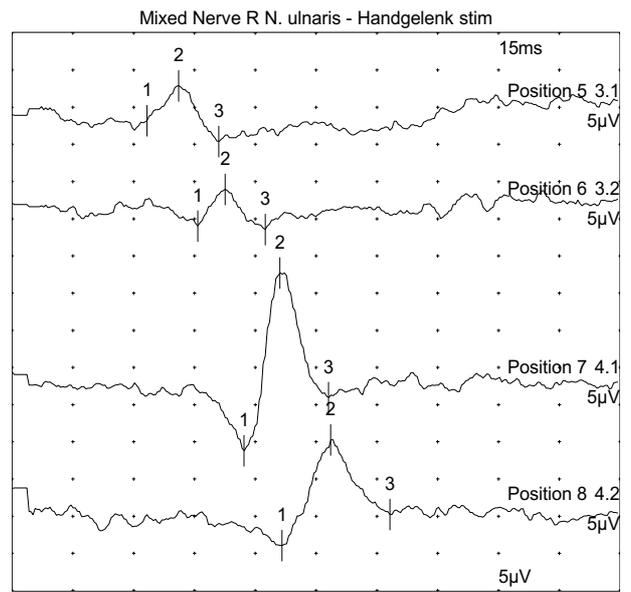
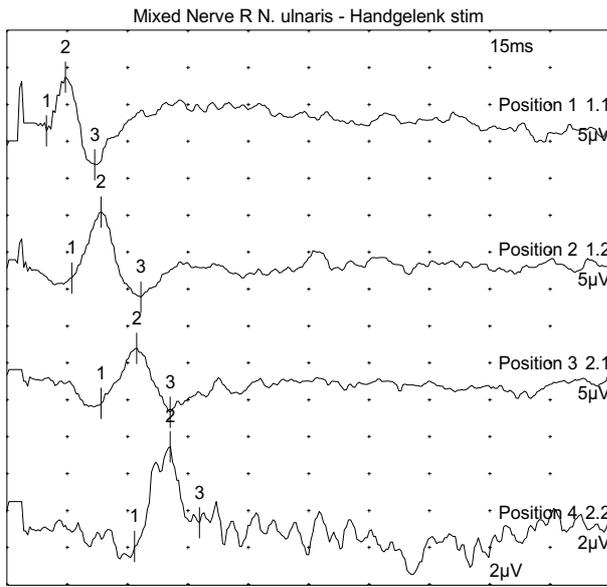
7.



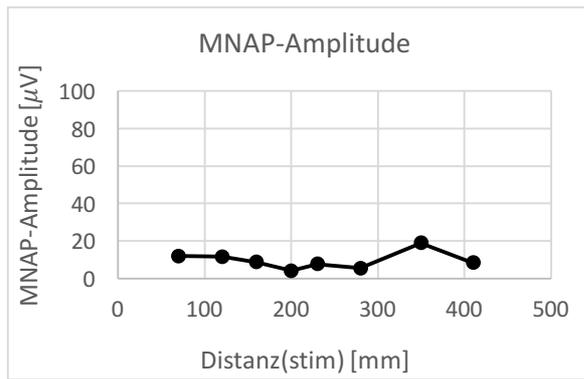
8.



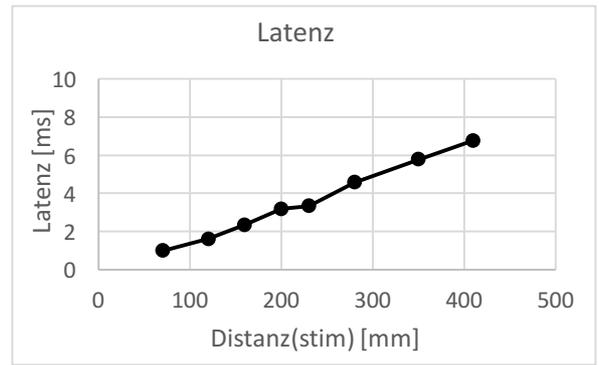
Patient 2 N. ulnaris



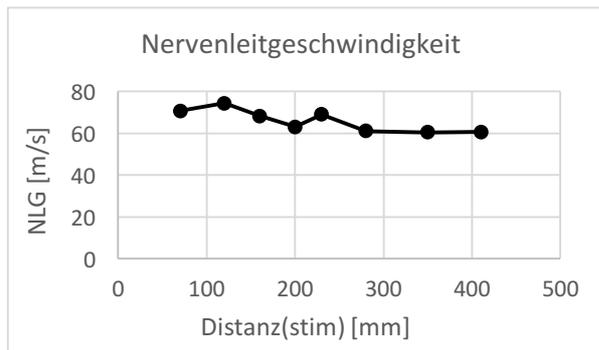
A



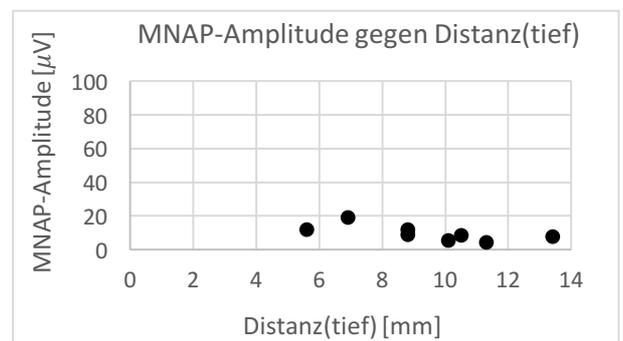
B



C

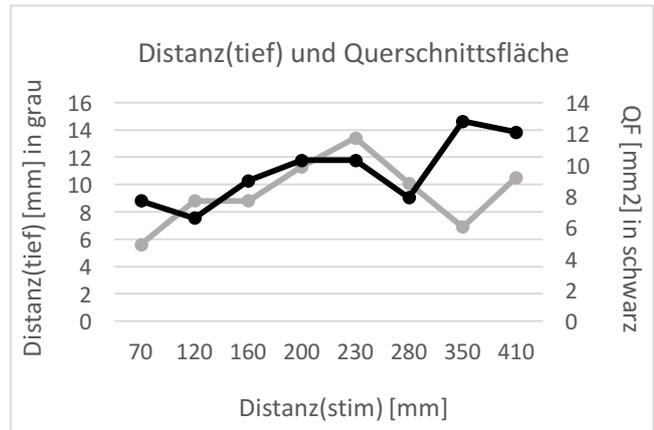


D

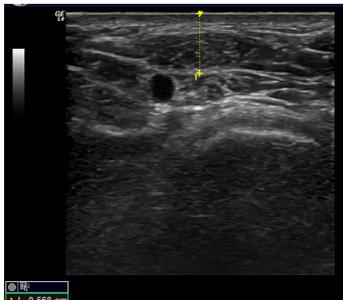


Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
70	5,6	7,7
120	8,8	6,6
160	8,8	9
200	11,3	10,3
230	13,4	10,3
280	10,1	7,9
350	6,9	12,8
410	10,5	12,1



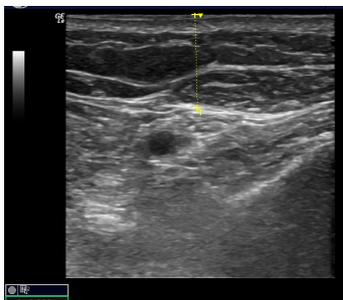
1.



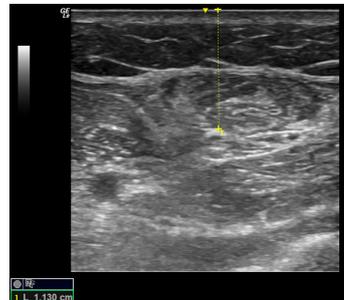
2.



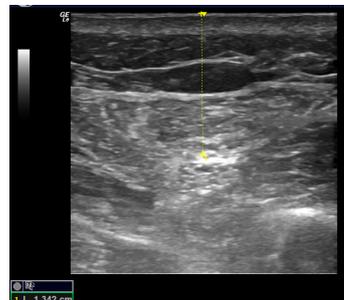
3.



4.



5.



6.



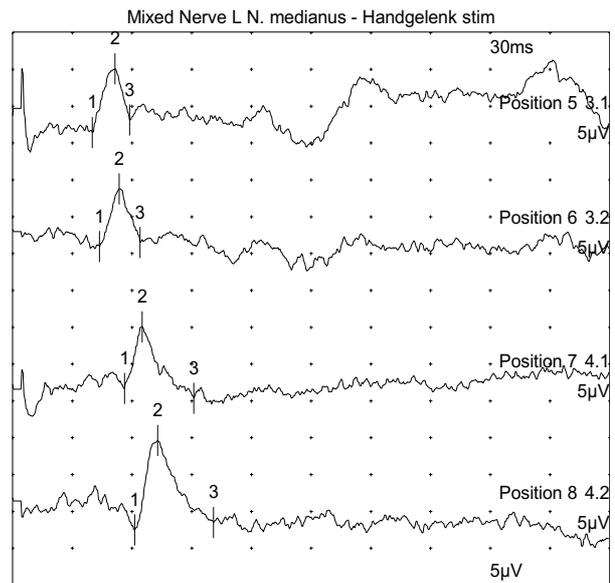
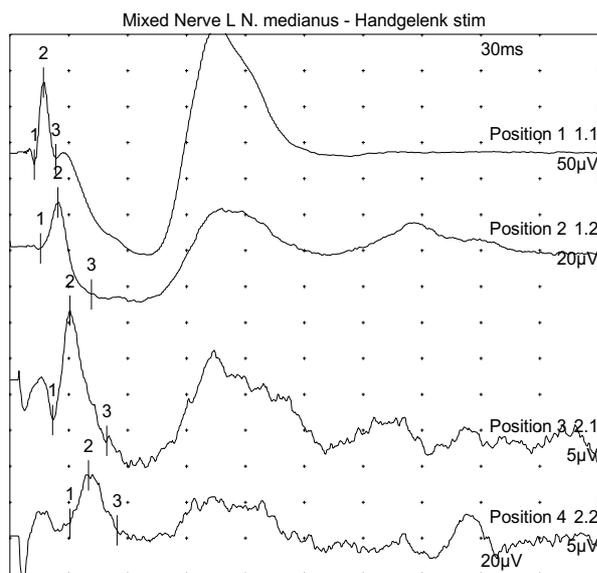
7.



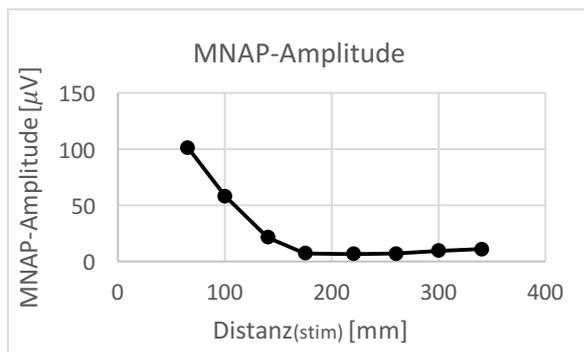
8.



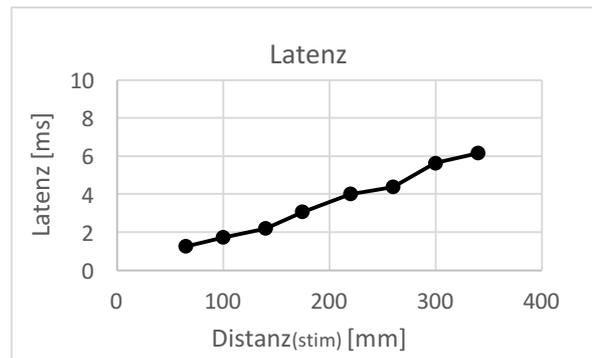
Patient 3 N. medianus



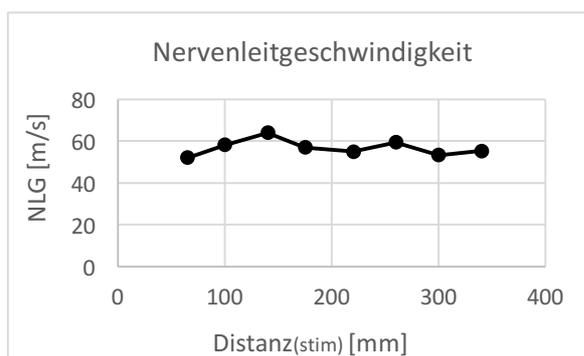
A



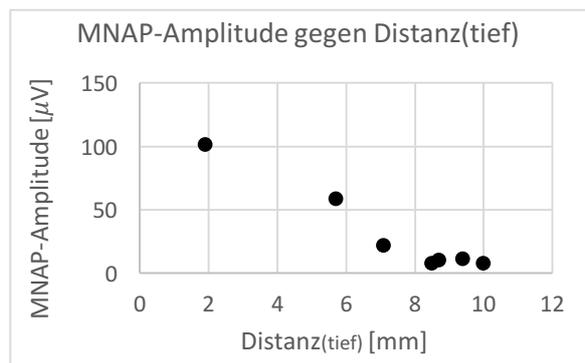
B



C



D



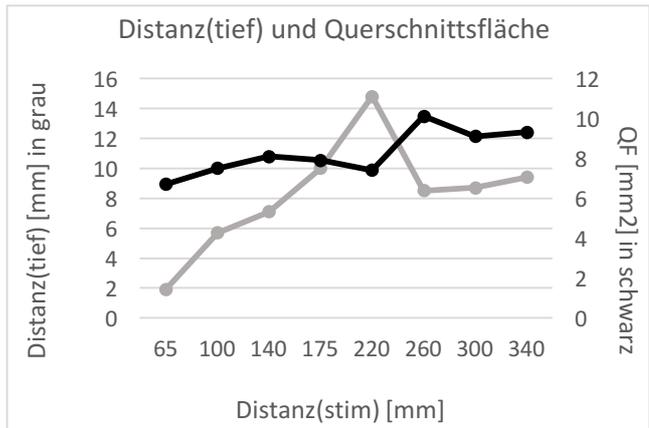
Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2013 einer multifokalen motorischen Neuropathie. Subjektive Beschwerden bestanden seit 2009. Eine Therapie erfolgt seit 2015 mit Immunglobuline alle 4 Wochen.

Im Bereich der linken oberen Extremität befinden sich distal betonte Paresen, insbesondere der Fingerextensoren. Keine Störung der Oberflächensensibilität.

Nervenprofil:

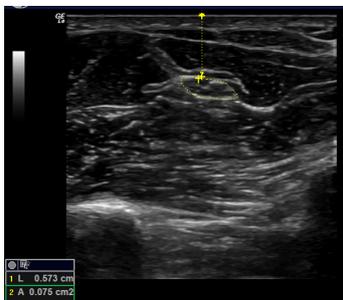
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
65	1,9	6,7
100	5,7	7,5
140	7,1	8,1
175	10	7,9
220	14,8	7,4
260	8,5	10,1
300	8,7	9,1
340	9,4	9,3



1.



2.



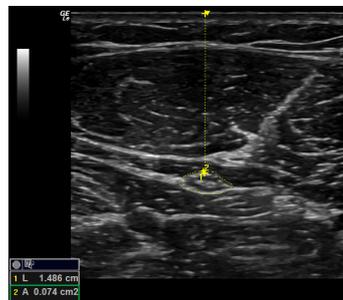
3.



4.



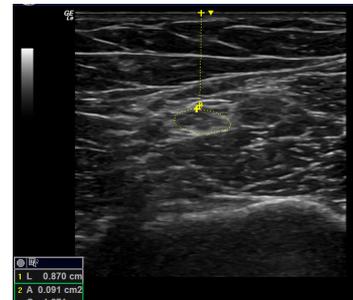
5.



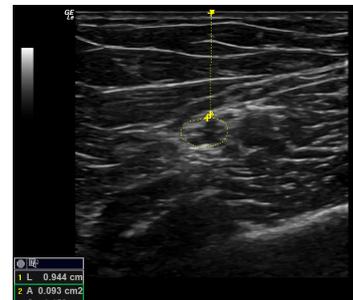
6.



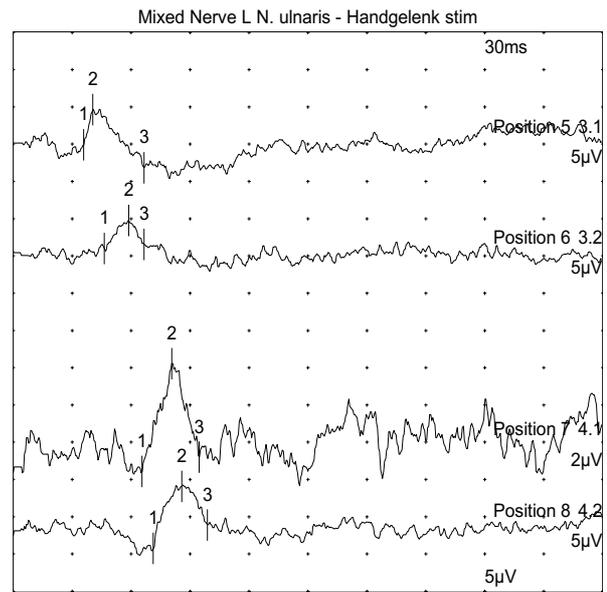
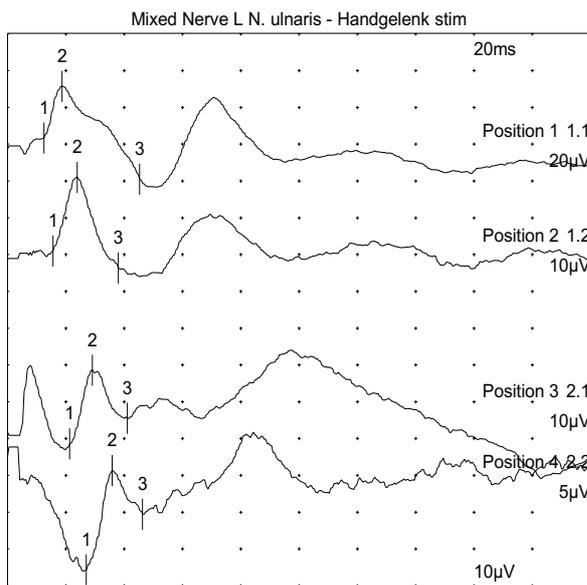
7.



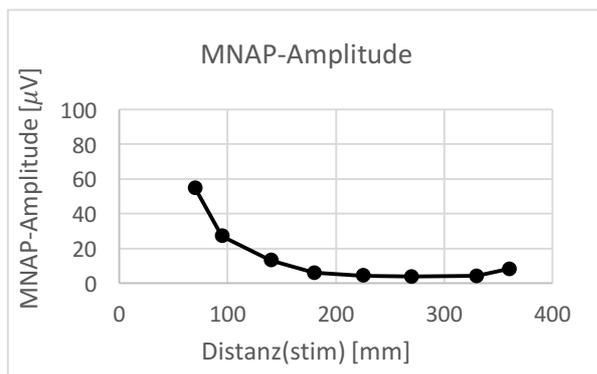
8.



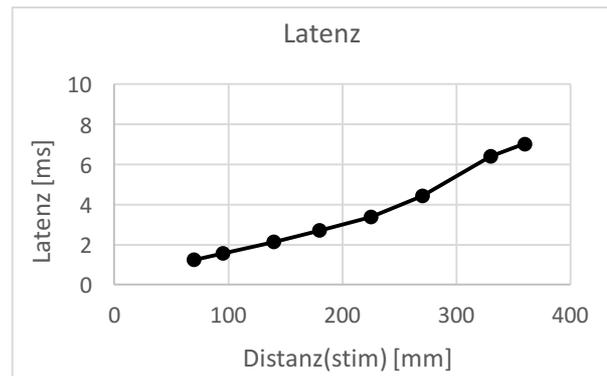
Patient 3 N. ulnaris



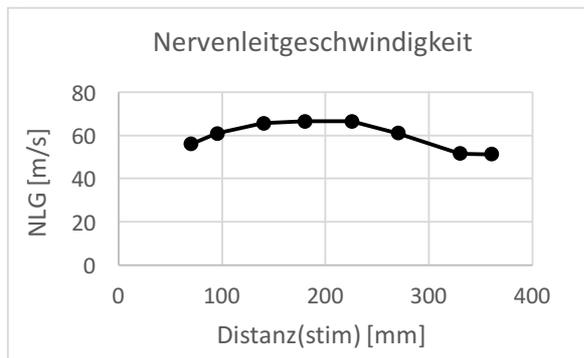
A



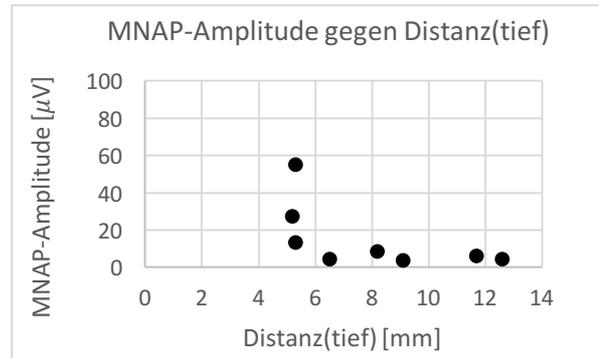
B



C

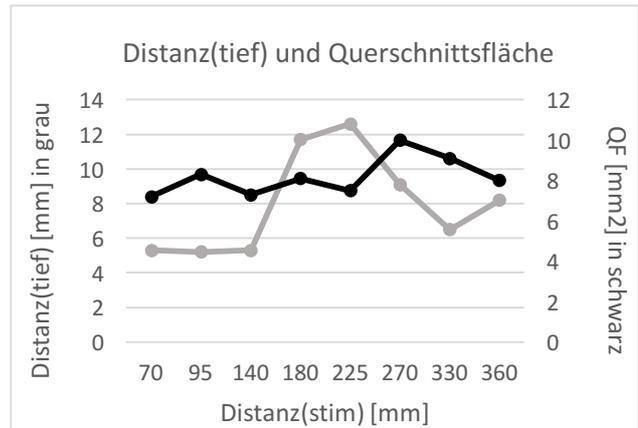


D



Nervenprofil:

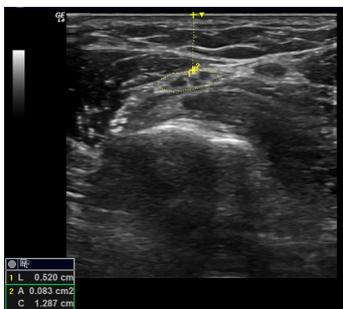
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
70	5,3	7,2
95	5,2	8,3
140	5,3	7,3
180	11,7	8,1
225	12,6	7,5
270	9,1	10
330	6,5	9,1
360	8,2	8



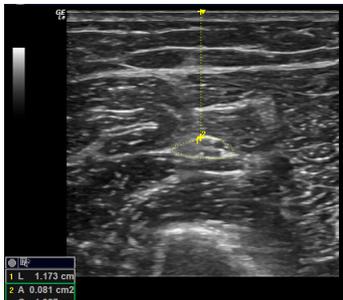
1.



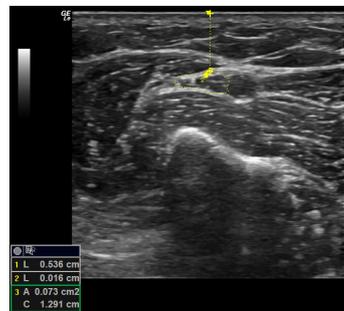
2.



3.



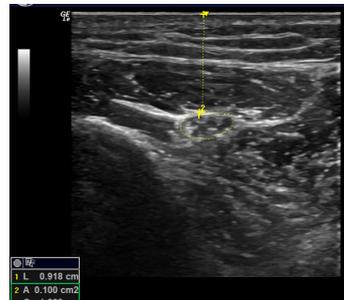
4.



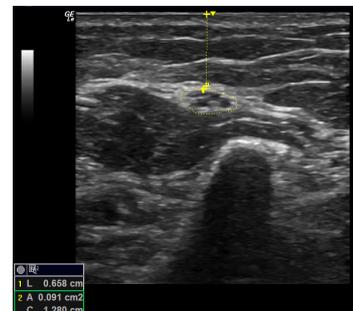
5.



6.



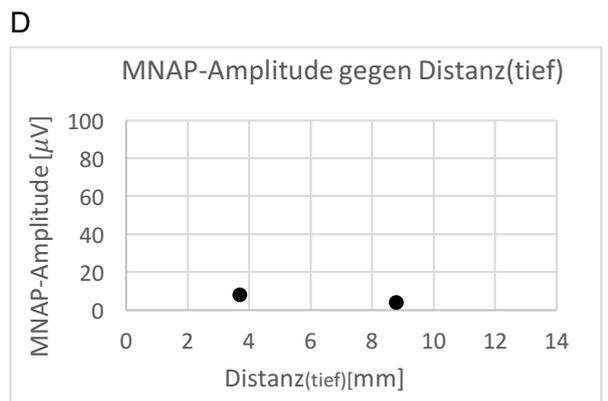
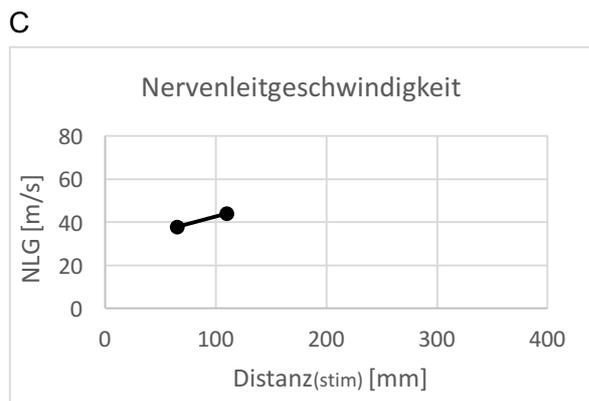
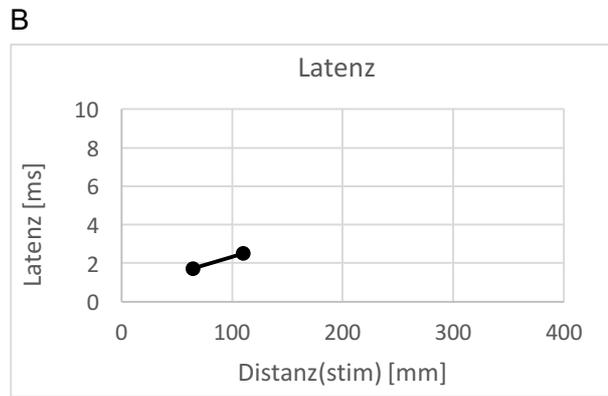
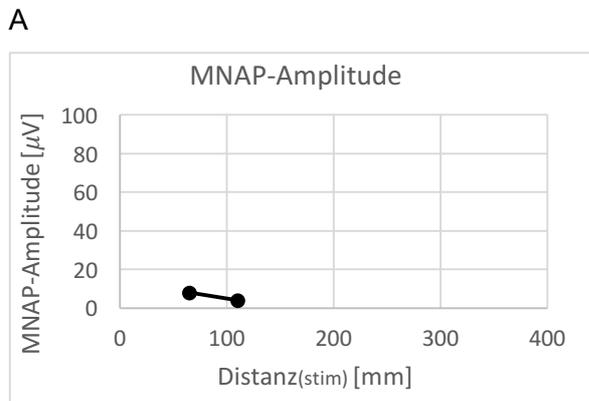
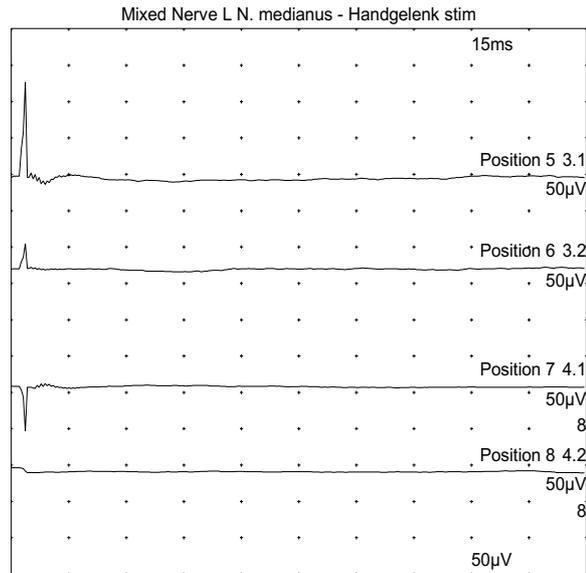
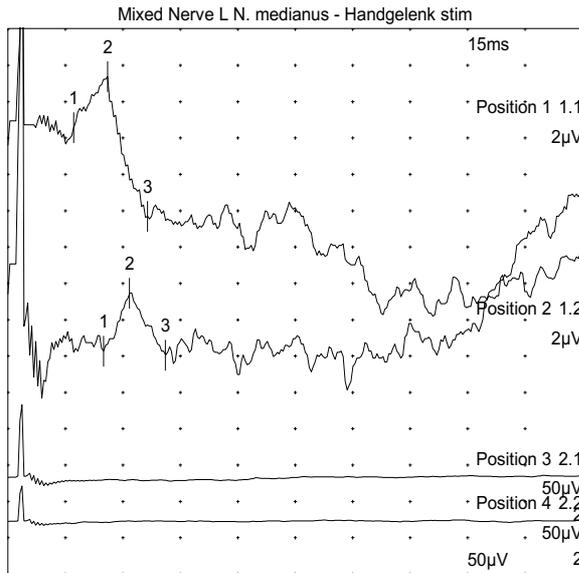
7.



8.



Patient 4 N. medianus

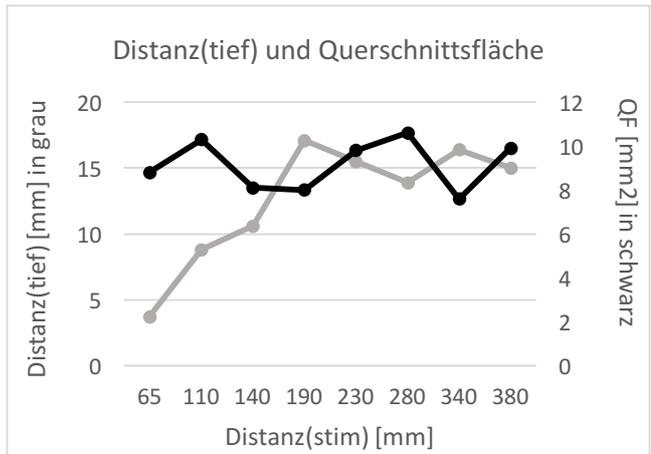


Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2017 eines Guillain-Barré-Syndroms mit ausgeprägter autonomer Beteiligung (Beatmungspflichtigkeit, zweimalige Asystolie, Tracheotomie, Schrittmacherversorgung). Liquordiagnostisch mit zytoalbuminärer Dissoziation. Anamnestisch war ein Atemwegsinfekt zwei Wochen vor Krankheitsausbruch zu eruieren. Es erfolgte eine therapeutische Immunglobulingabe und intensivmedizinische Betreuung.

Nervenprofil:

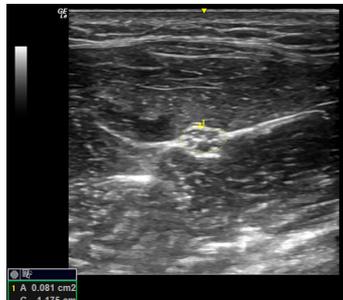
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
65	3,7	8,8
110	8,8	10,3
140	10,6	8,1
190	17,1	8
230	15,5	9,8
280	13,9	10,6
340	16,4	7,6
380	15	9,9



1.



4.



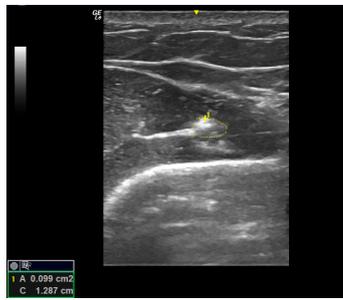
7.



2.



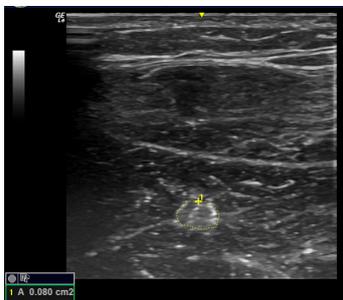
5.



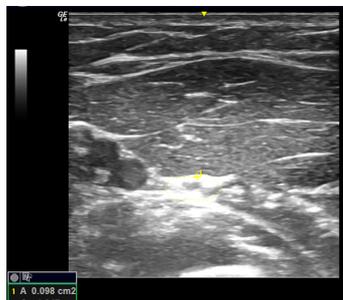
8.



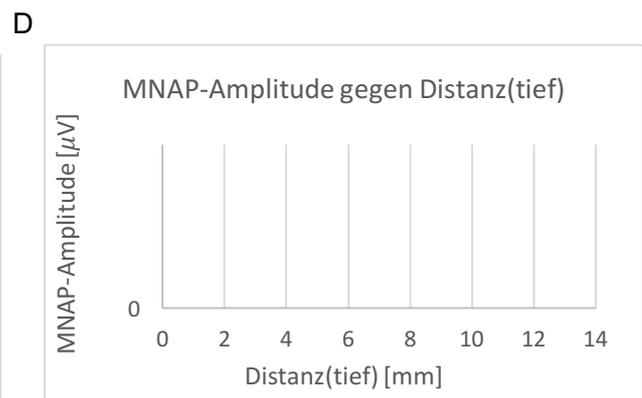
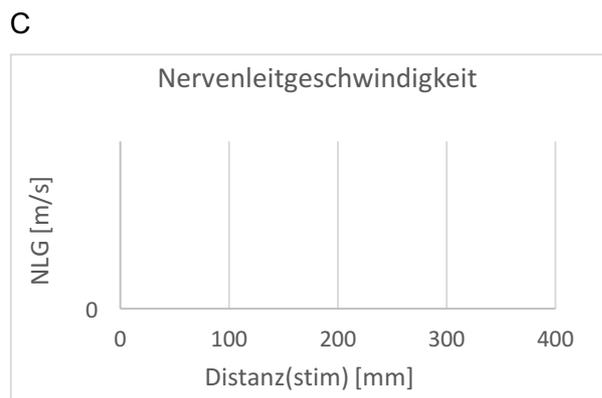
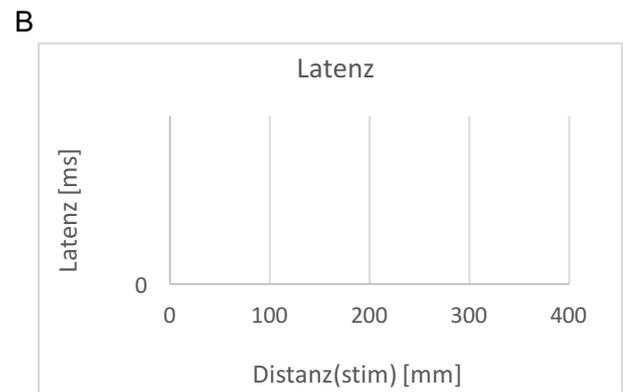
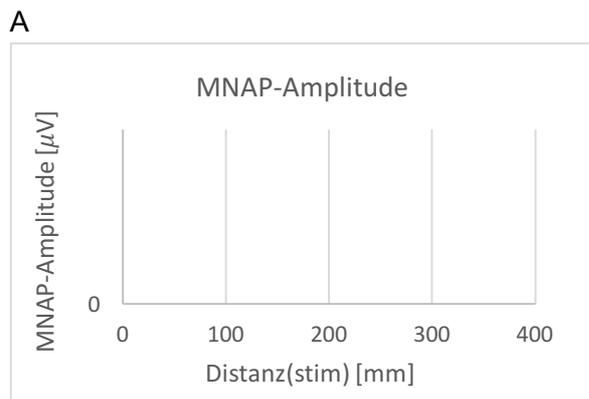
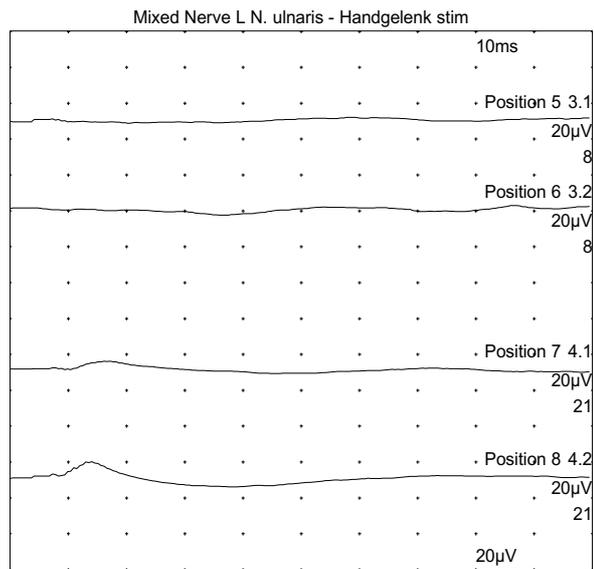
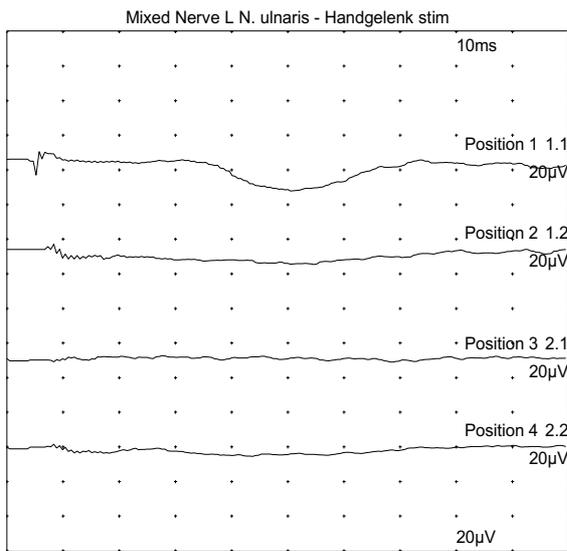
3.



6.

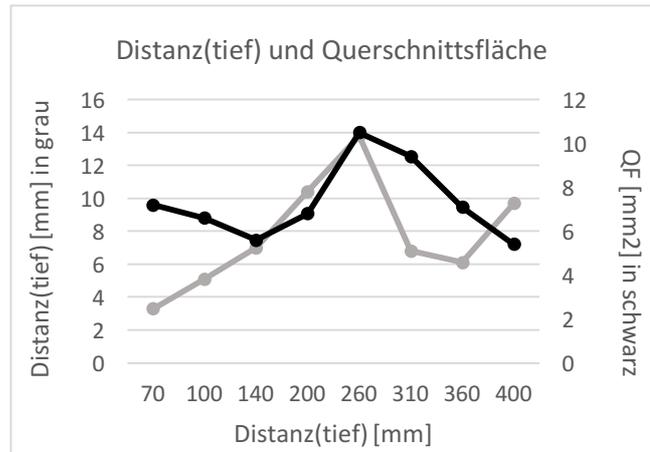


Patient 4 N. ulnaris



Nervenprofil:

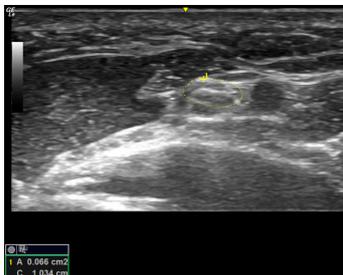
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
70	3,3	7,2
100	5,1	6,6
140	7	5,6
200	10,4	6,8
260	13,8	10,5
310	6,8	9,4
360	6,1	7,1
400	9,7	5,4



1.



2.



3.



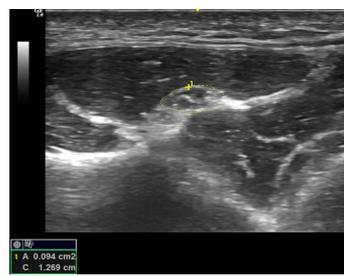
4.



5.



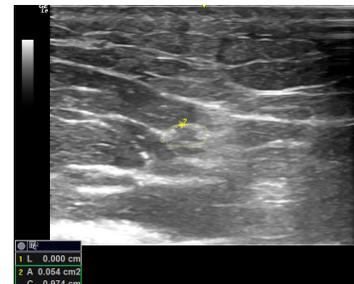
6.



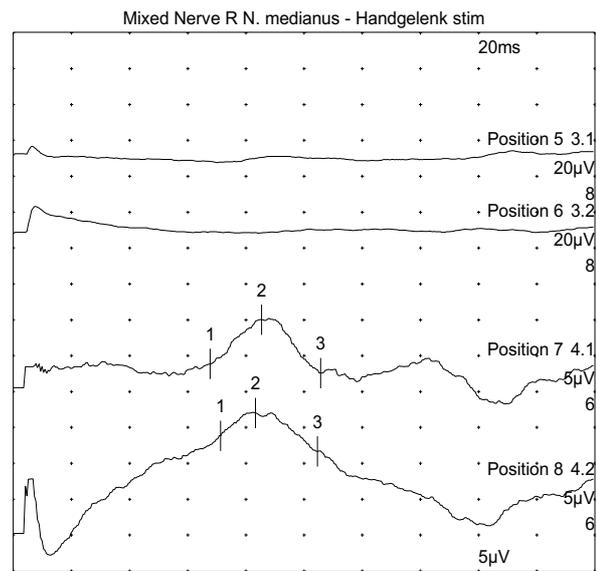
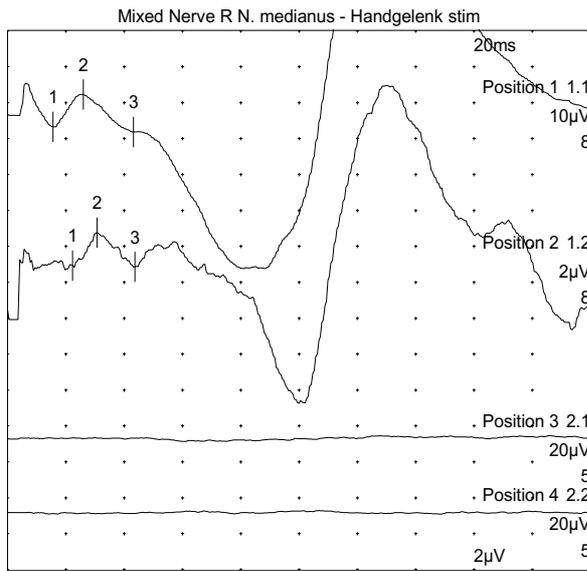
7.



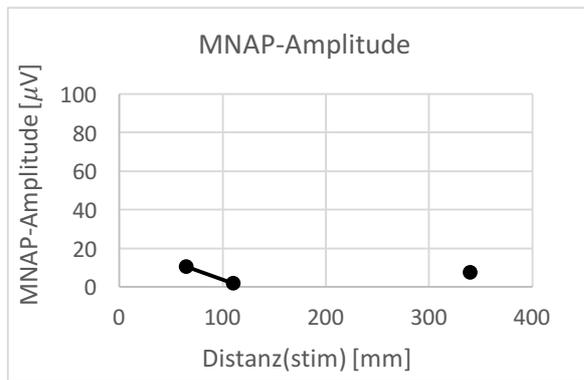
8.



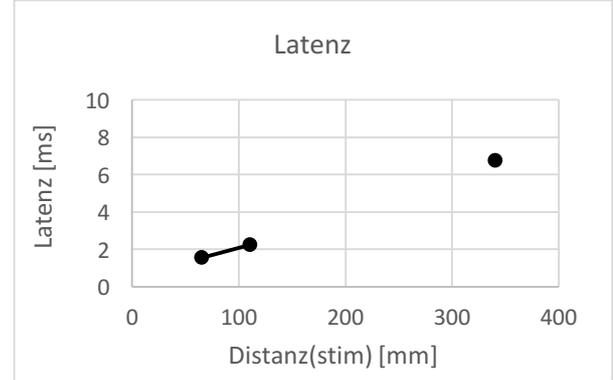
Patient 5 N. medianus



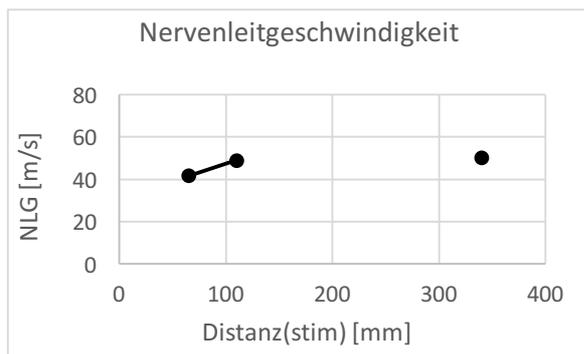
A



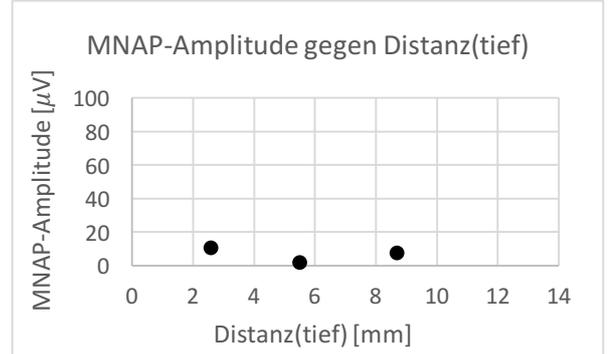
B



C



D



Klinische Synopsis:

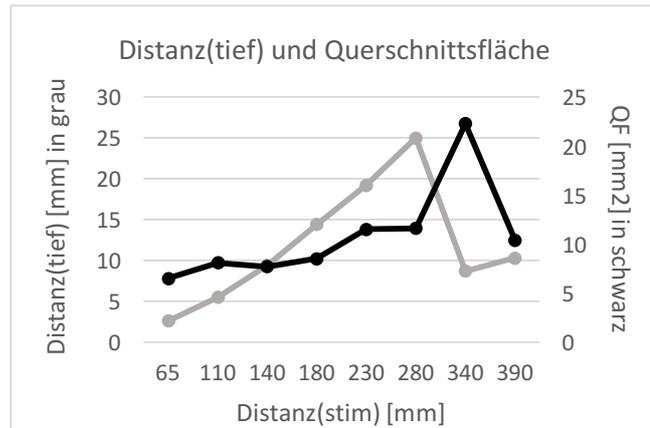
Erstdiagnose 2017 eines Guillain-Barré-Syndroms mit Zustand nach gastrointestinalem Infekt.

Als Therapie erfolgte eine fünftägige iv- Immunglobulingabe.

Notfallmäßige stationäre Aufnahme aufgrund subakuter, distaler beinbetonter sensibler und im Verlauf auch motorischer Ausfallerscheinungen. Liquorstatus mit zytoalbuminärer Dissoziation.

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
65	2,6	6,5
110	5,5	8,1
140	9,4	7,7
180	14,4	8,5
230	19,2	11,5
280	25	11,6
340	8,7	22,3
390	10,3	10,4



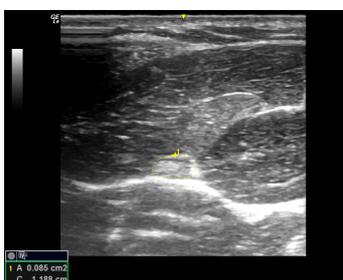
1.



2.



3.



4.



5.



6.



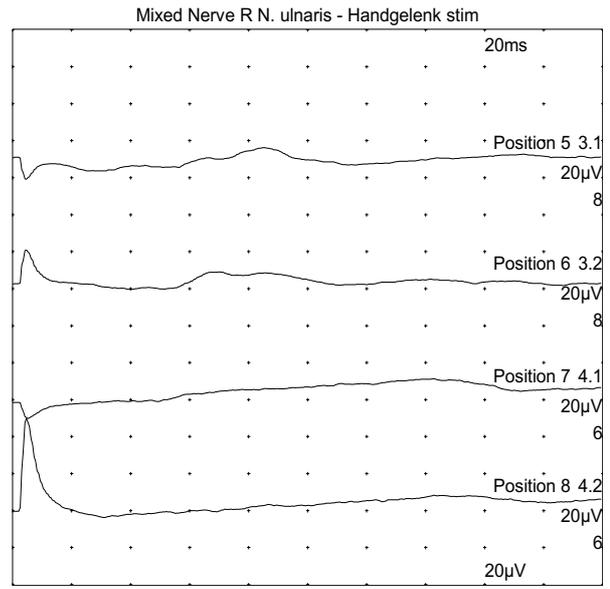
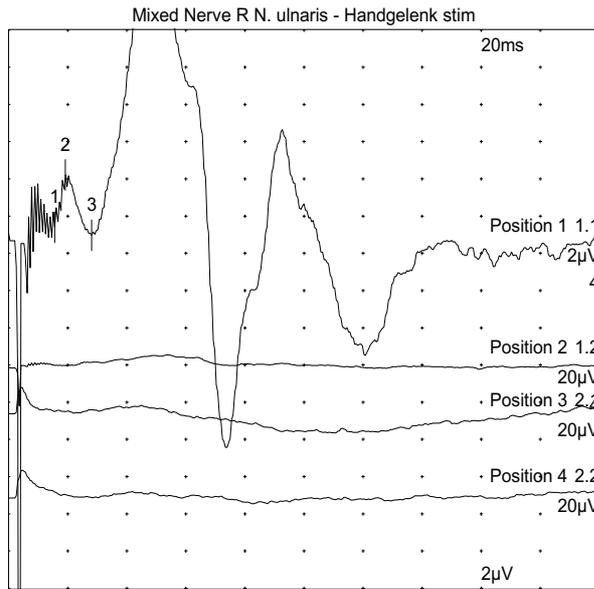
7.



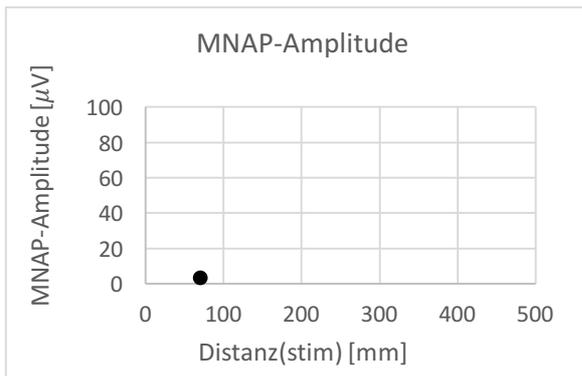
8.



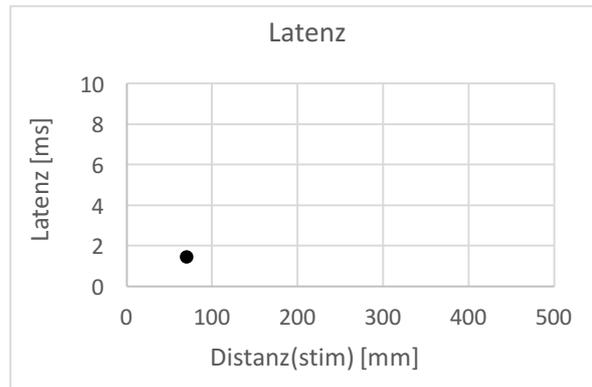
Patient 5 N. ulnaris



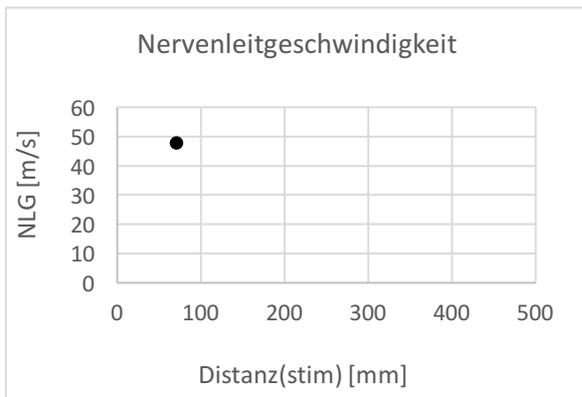
A



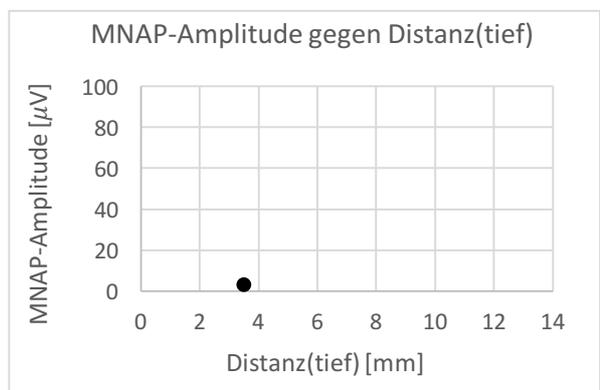
B



C

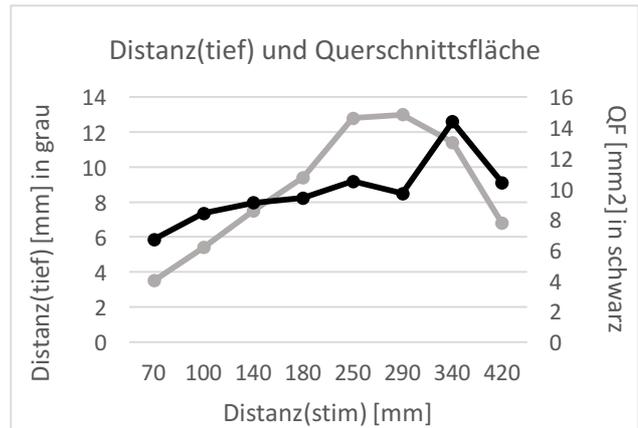


D

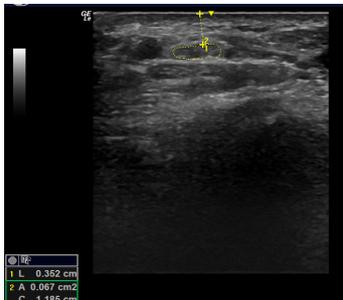


Nervenprofil:

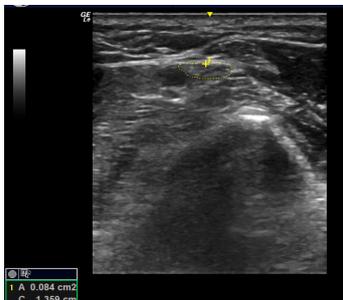
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
70	3,5	6,7
100	5,4	8,4
140	7,5	9,1
180	9,4	9,4
250	12,8	10,5
290	13	9,7
340	11,4	14,4
420	6,8	10,4



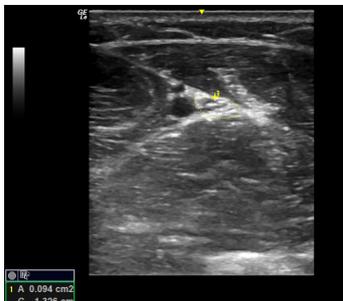
1.



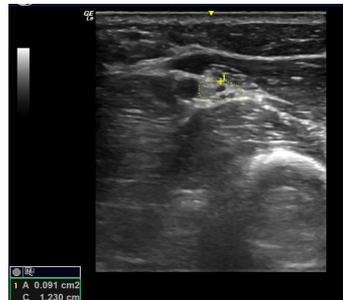
2.



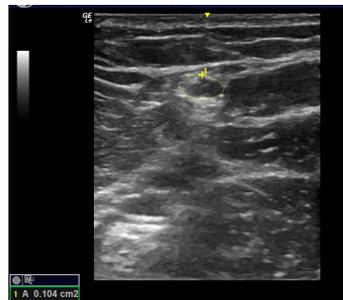
3.



4.



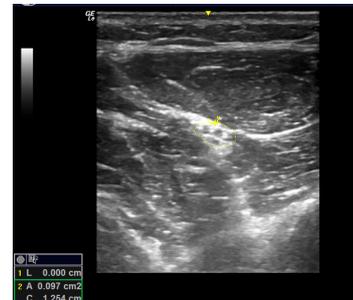
5.



6.



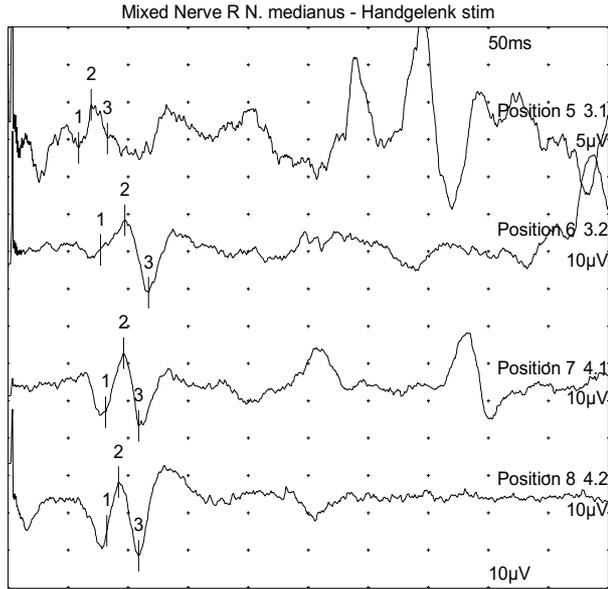
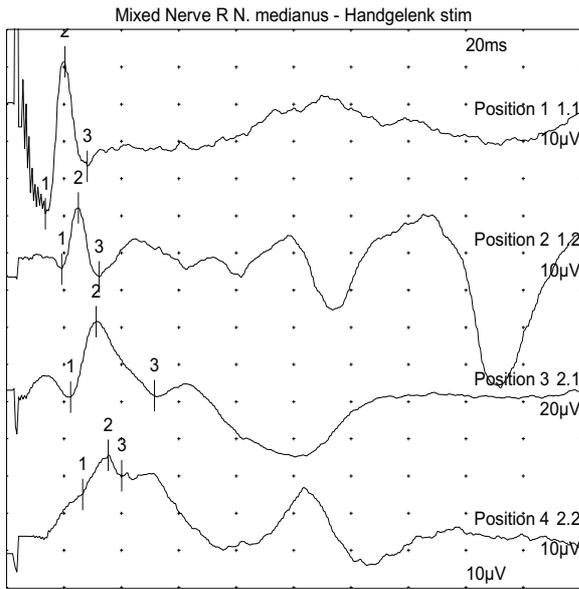
7.



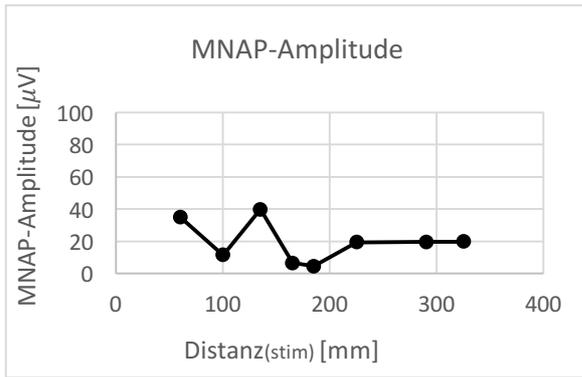
8.



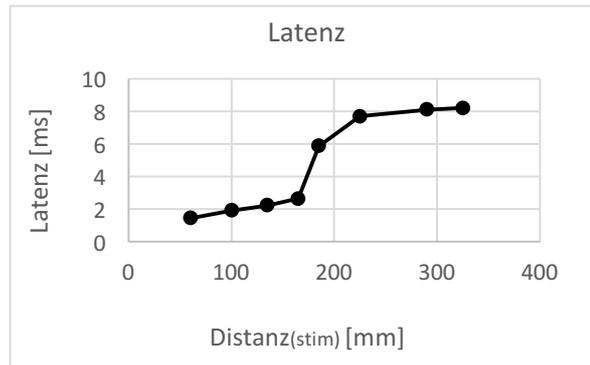
Patient 6 N. medianus



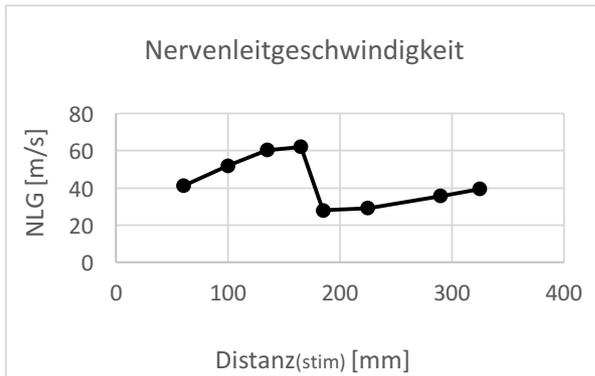
A



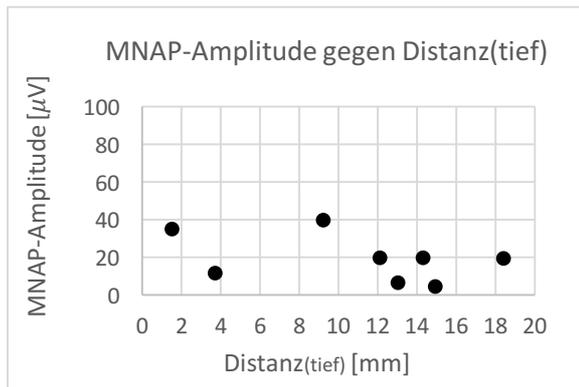
B



C



D

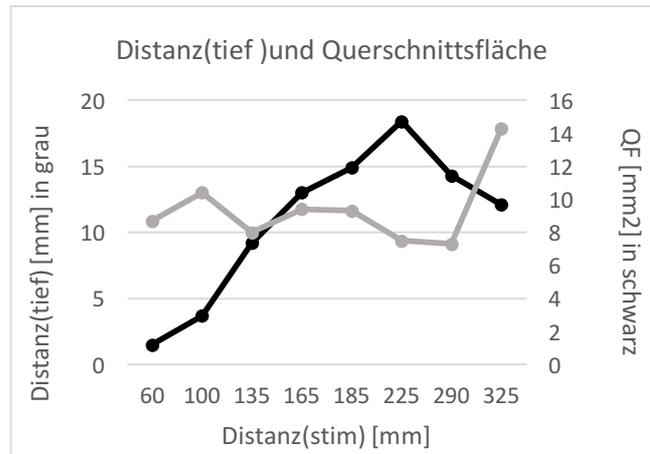


Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2013 einer chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuroradikulitis (MADSAM-Variante). Symptome wurden erstmals 2011 bemerkt mit sowohl motorischen (Daumen und Mittelfinger kraftlos) als auch sensiblen Ausfälle (Kribbeln, Taubheit, Missempfindungen) im rechten Arm. Seit 2014 erfolgt eine Immunglobulintherapie alle 4 Wochen.

Nervenprofil:

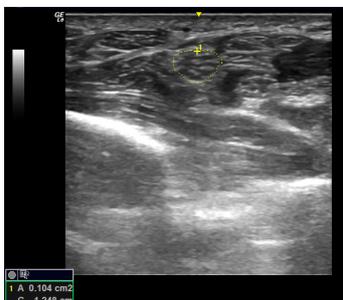
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
60	1,5	8,7
100	3,7	10,4
135	9,2	8
165	13	9,4
185	14,9	9,3
225	18,4	7,5
290	14,3	7,3
325	12,1	14,3



1.



2.



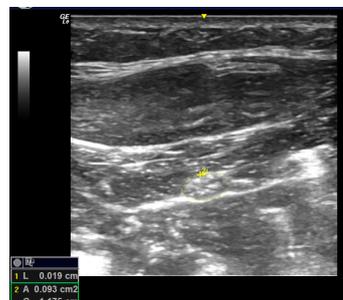
3.



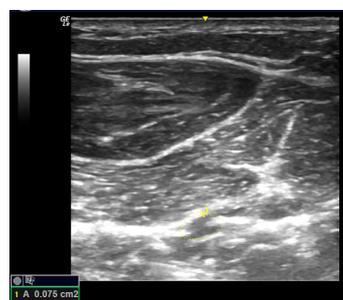
4.



5.



6.



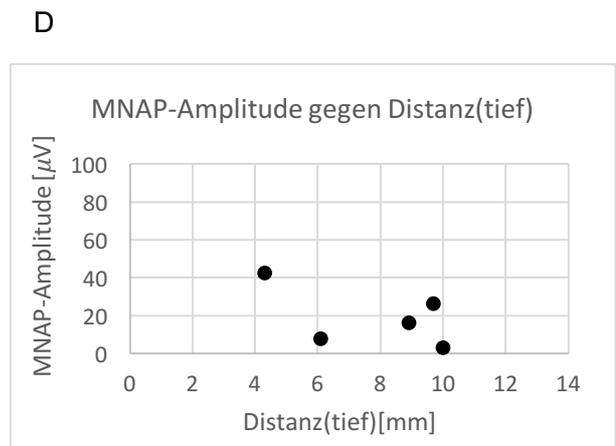
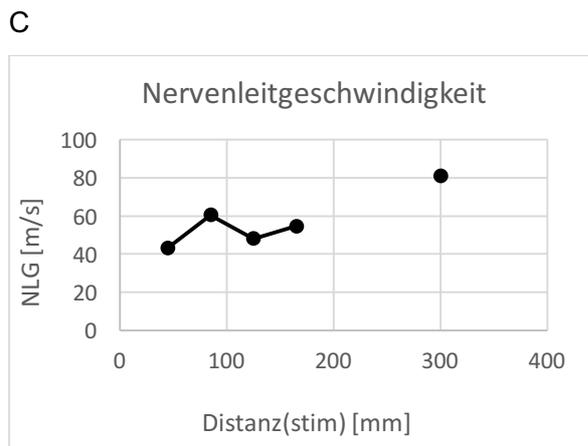
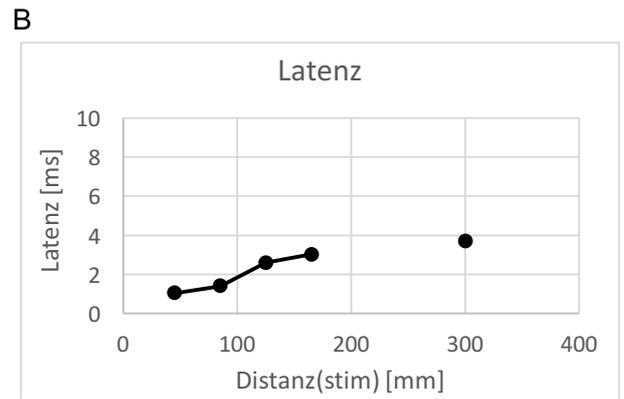
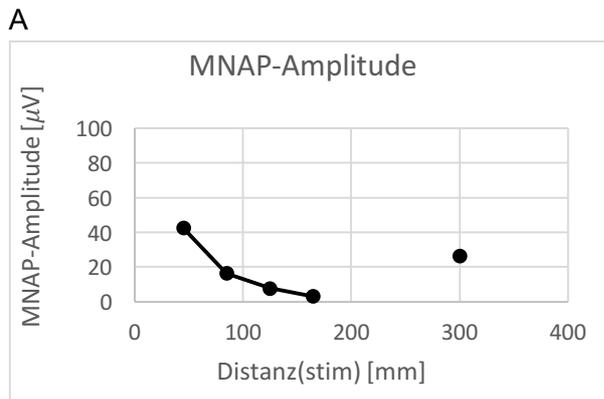
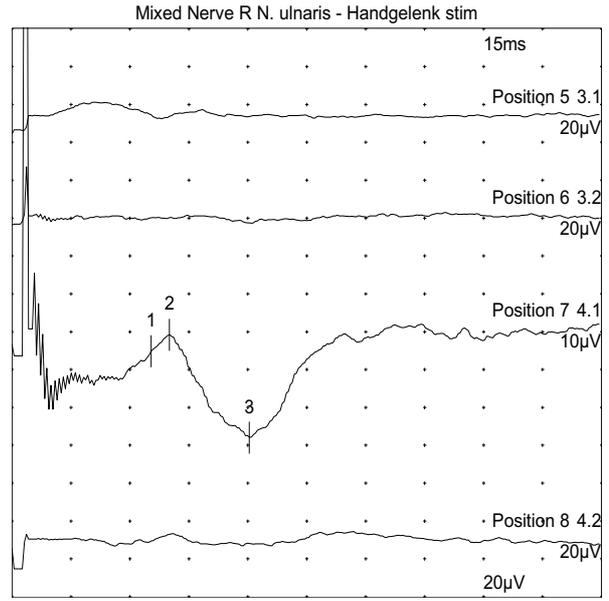
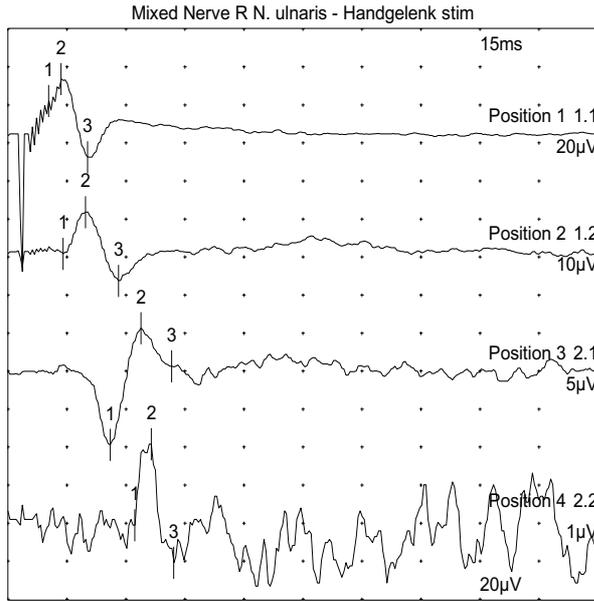
7.



8.

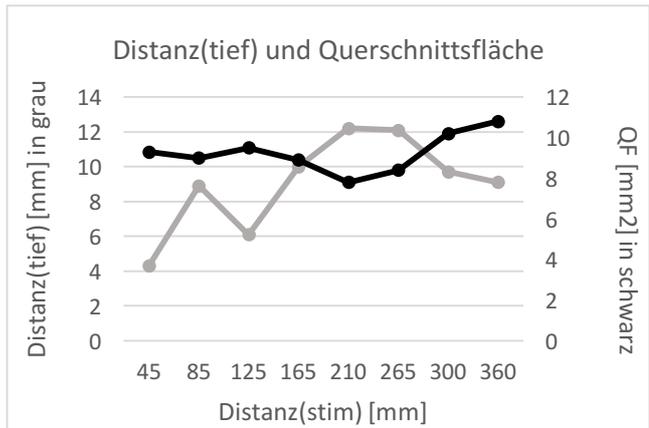


Patient 6 N. ulnaris



Nervenprofil:

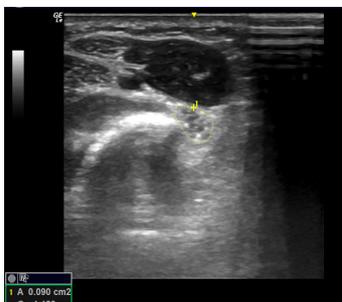
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
45	4,3	9,3
85	8,9	9
125	6,1	9,5
165	10	8,9
210	12,2	7,8
265	12,1	8,4
300	9,7	10,2
360	9,1	10,8



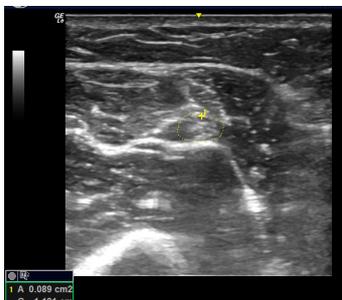
1.



2.



3.



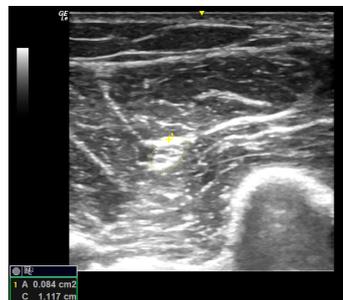
4.



5.



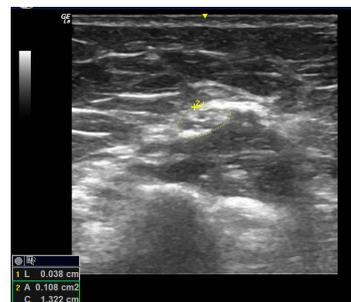
6.



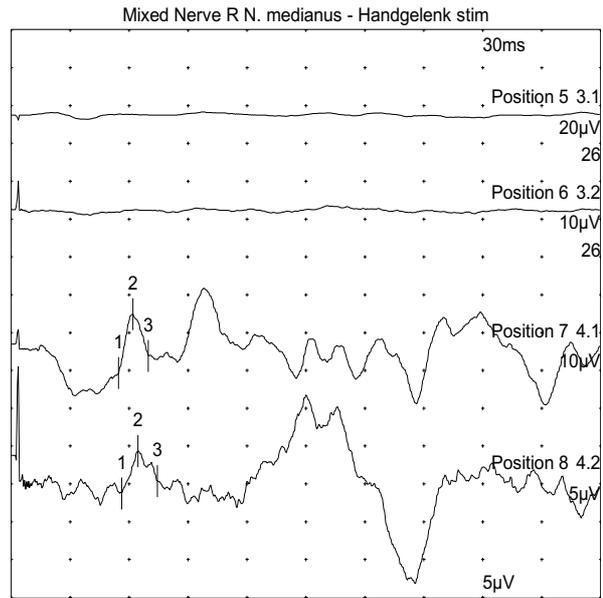
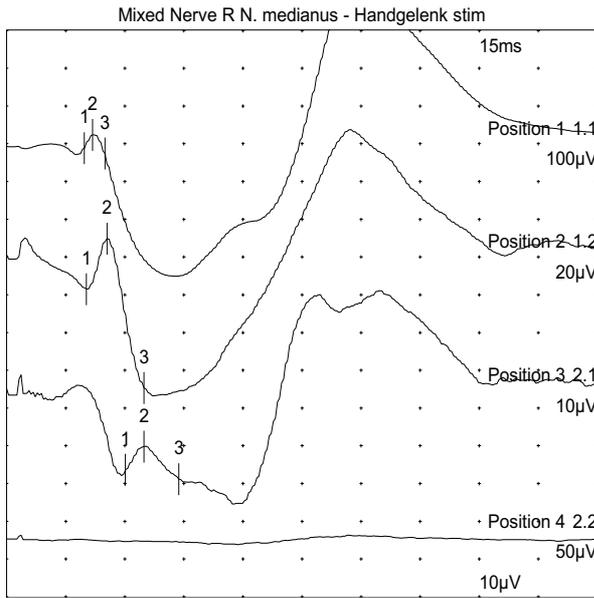
7.



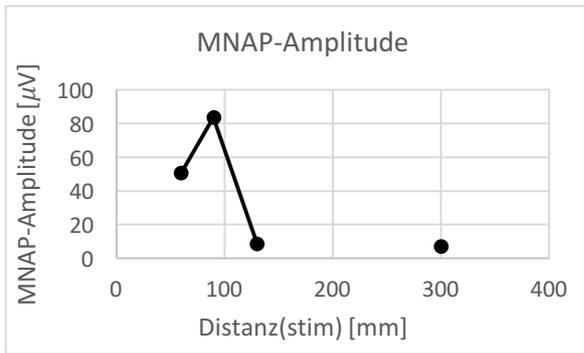
8.



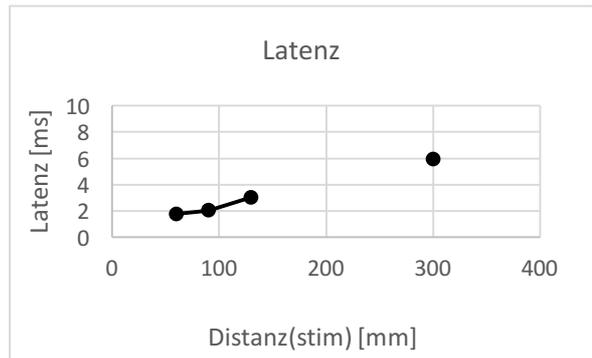
Patient 7 N. medianus



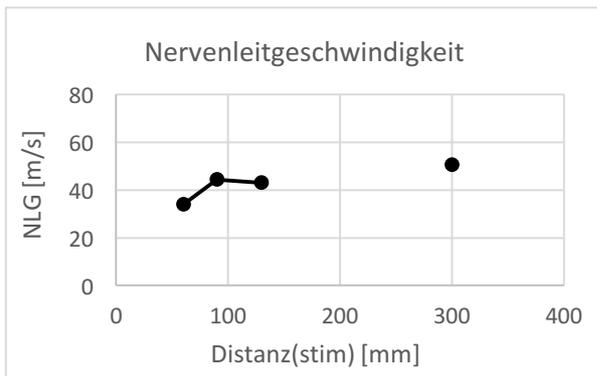
A



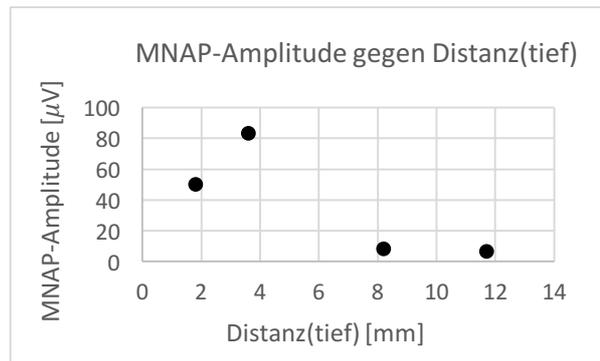
B



C



D

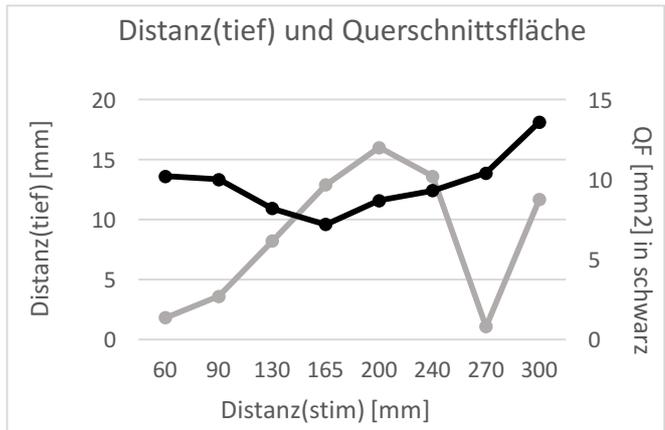


Klinische Synopsis:

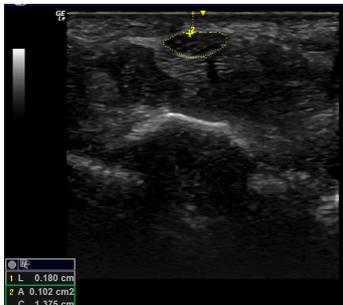
Erstdiagnose 2016 eines Karpaltunnelsyndrom beidseits (rechtsbetont). Gefühlsstörungen in der rechten Hand (Taubheitsgefühl, Kraftverlust). Als aktuelle Therapie erfolgt die Behandlung mit einer Schiene.

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
60	1,8	10,2
90	3,6	10
130	8,2	8,2
165	12,9	7,2
200	16	8,7
240	13,6	9,3
270	1,05	10,4
300	11,7	13,6



1.



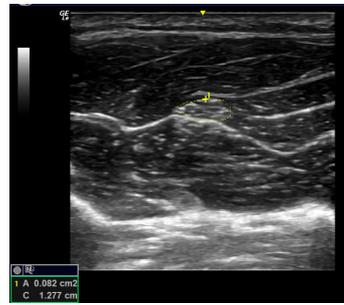
2.



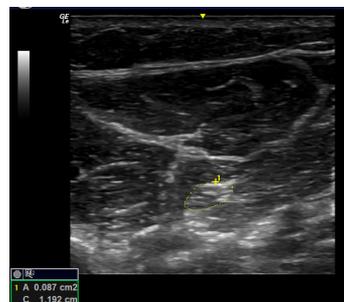
3.



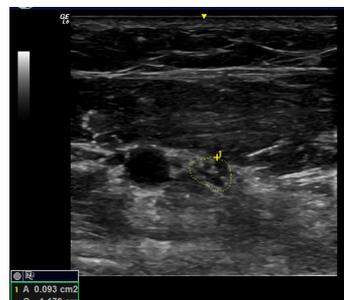
4.



5.



6.



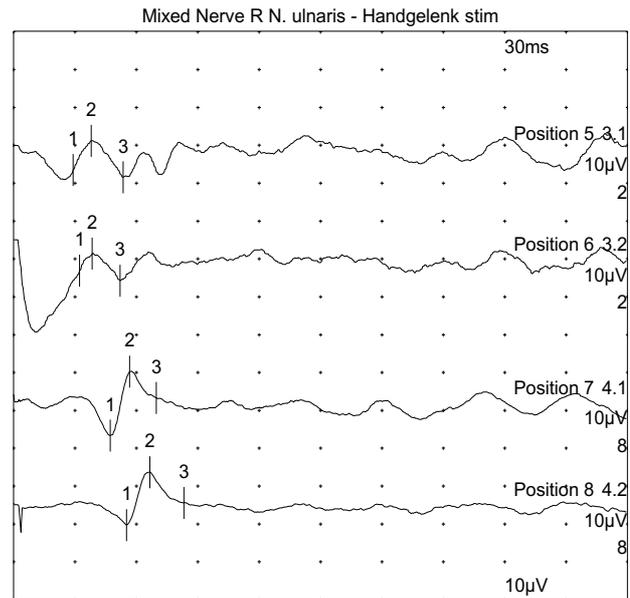
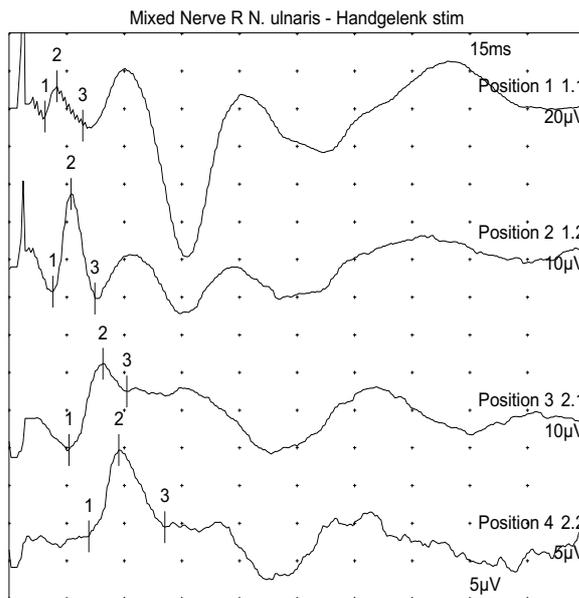
7.



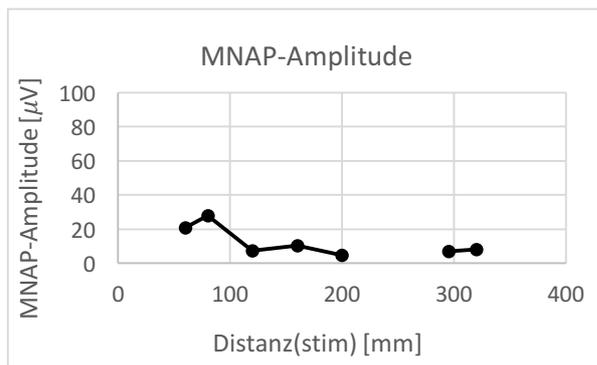
8.



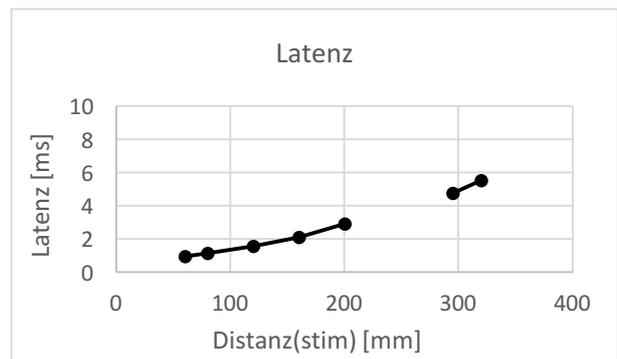
Patient 7 N. ulnaris



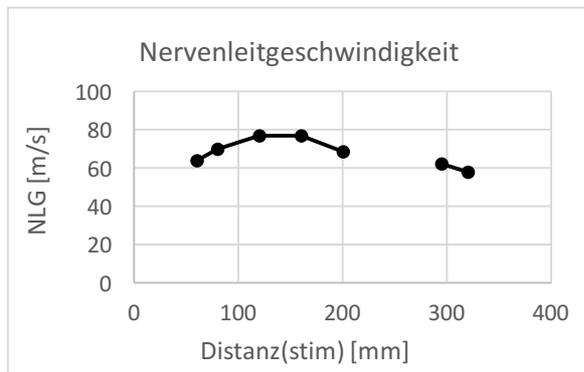
A



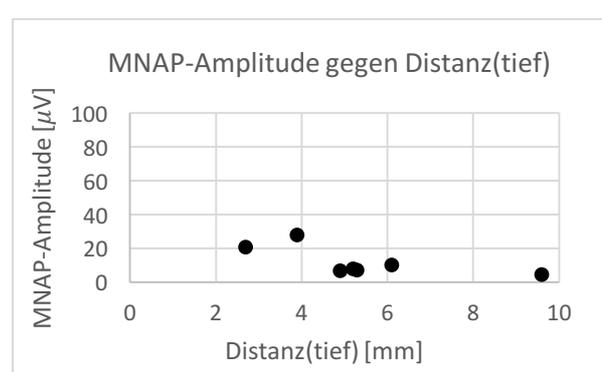
B



C

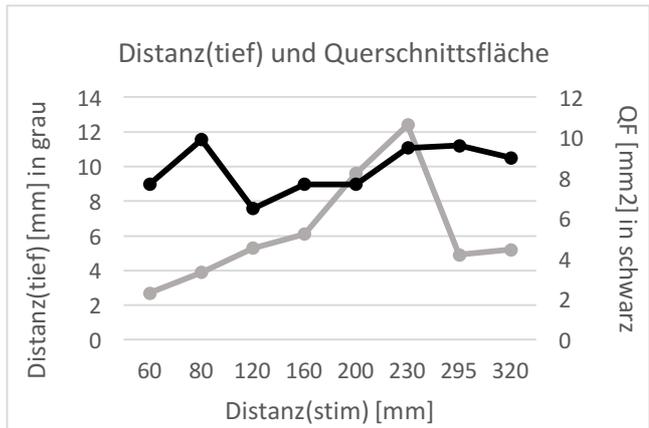


D

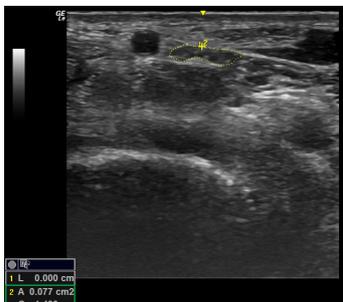


Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
60	2,7	7,7
80	3,9	9,9
120	5,3	6,5
160	6,1	7,7
200	9,6	7,7
230	12,4	9,5
295	4,9	9,6
320	5,2	9



1.



2.



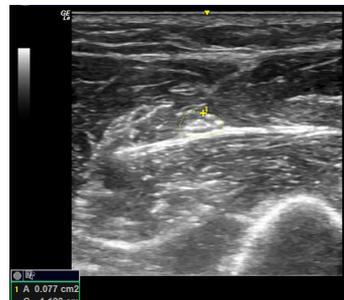
3.



4.



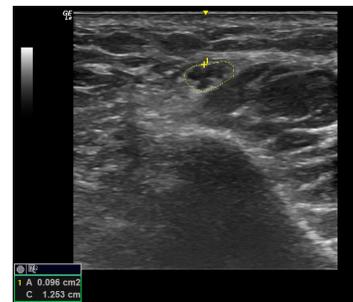
5.



6.



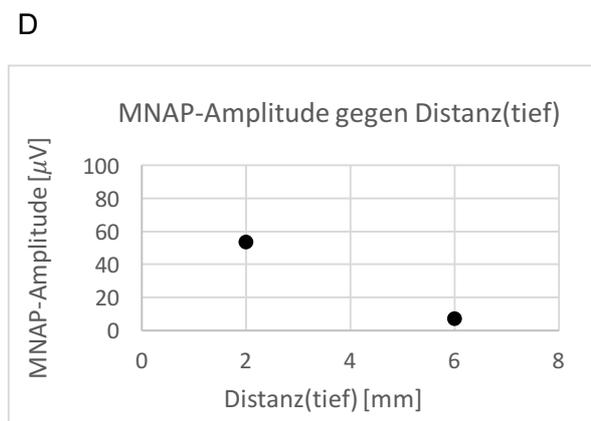
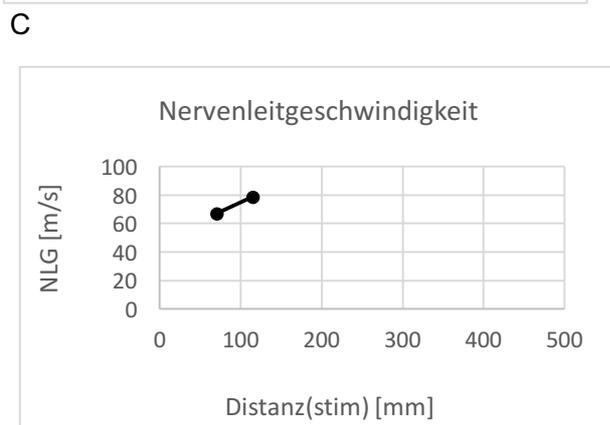
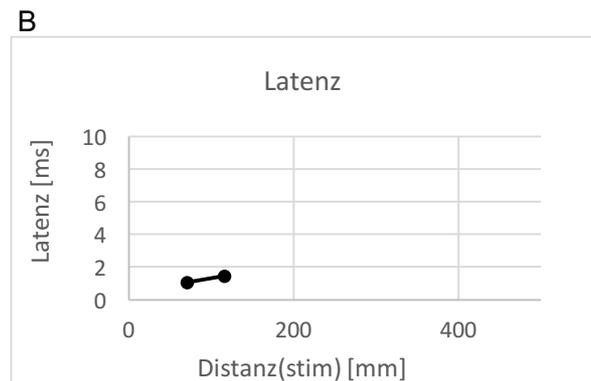
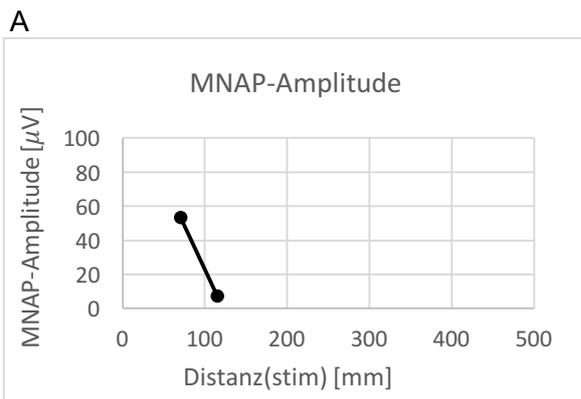
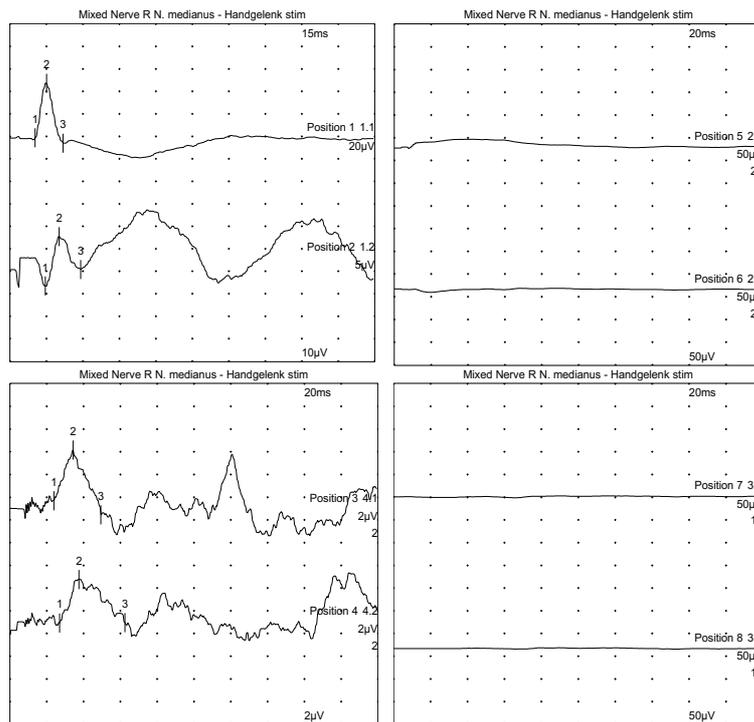
7.



8.



Patient 8 N. medianus rechts

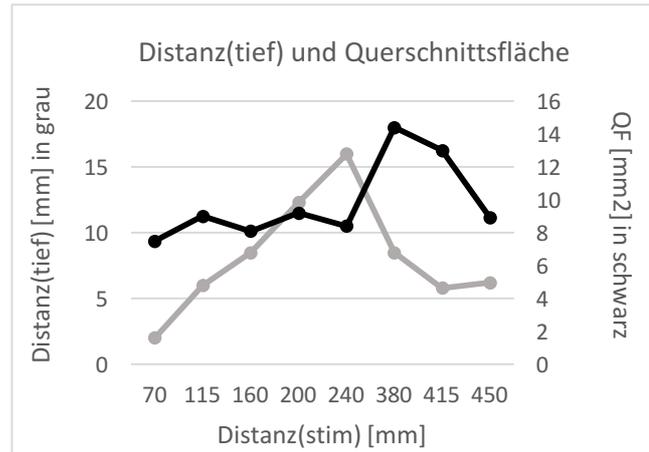


Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2018 eines Guillain-Barré-Syndrom. Klinisch progrediente, distal betonte, generalisierte Kraftminderung sowie ulnar betonte Kribbeldysästhesien beidseits. Anamnestisch war vor einigen Wochen eine Erkältung mit Nesselsucht zu eruieren.

Nervenprofil:

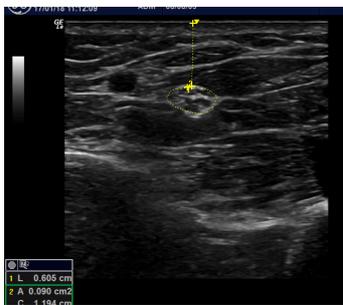
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
70	2	7,5
115	6	9
160	8,5	8,1
200	12,3	9,2
240	16	8,4
380	8,5	14,4
415	5,8	13
450	6,2	8,9



1.



2.



3.



4.



5.



6.



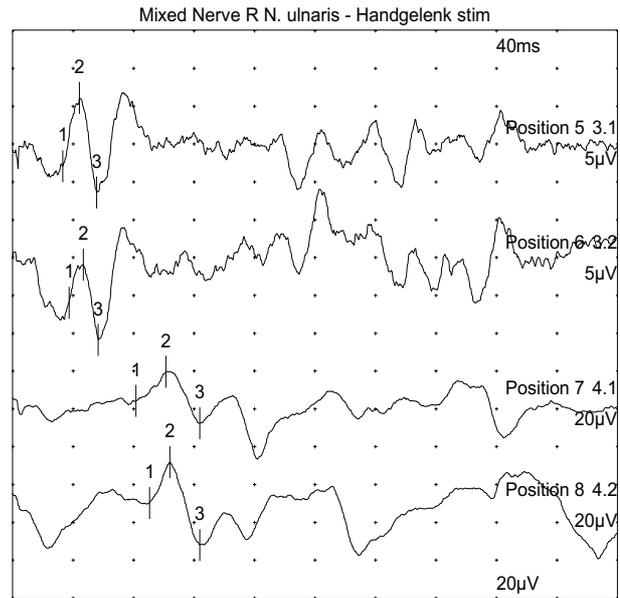
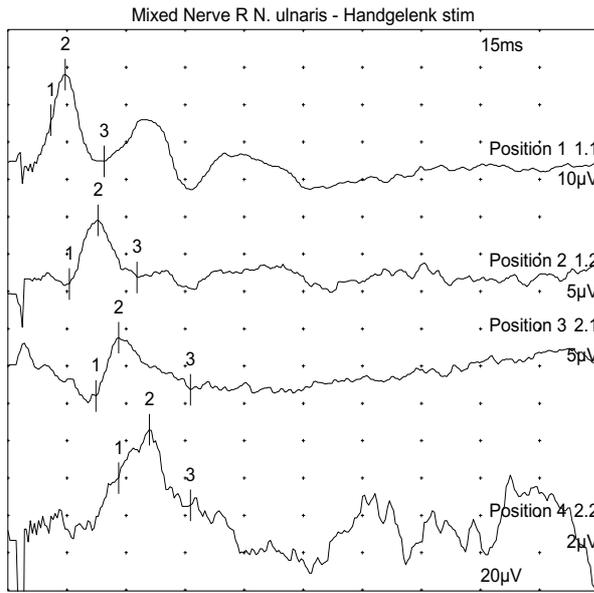
7.



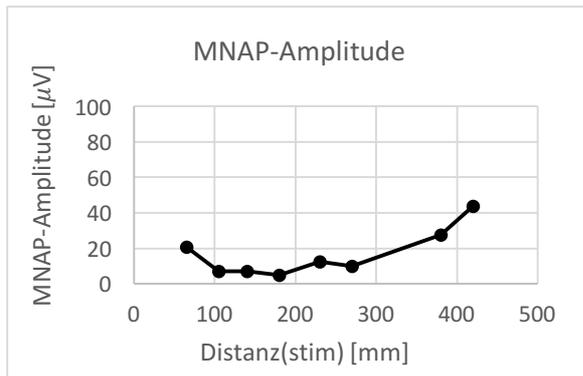
8.



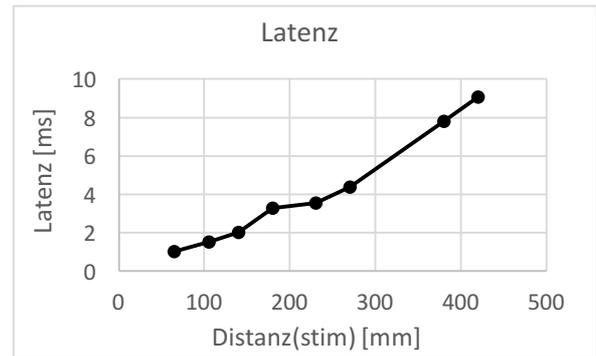
Patient 8 N. ulnaris rechts



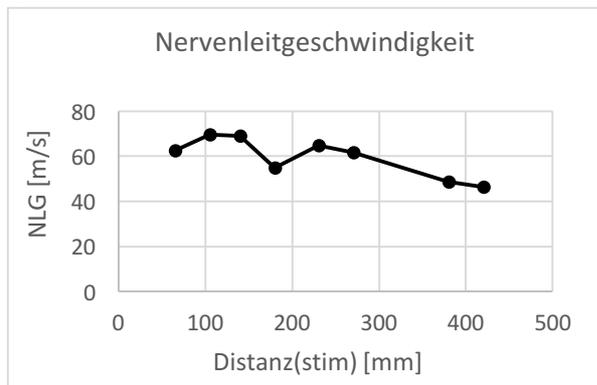
A



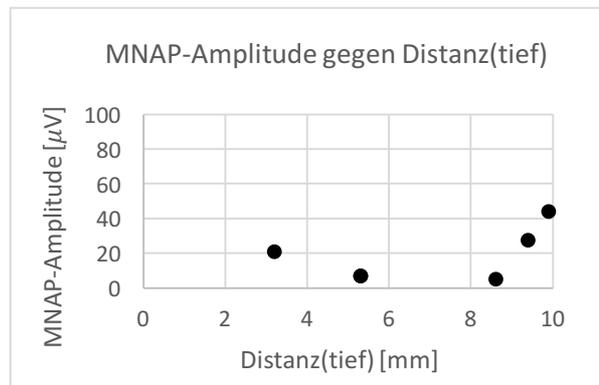
B



C

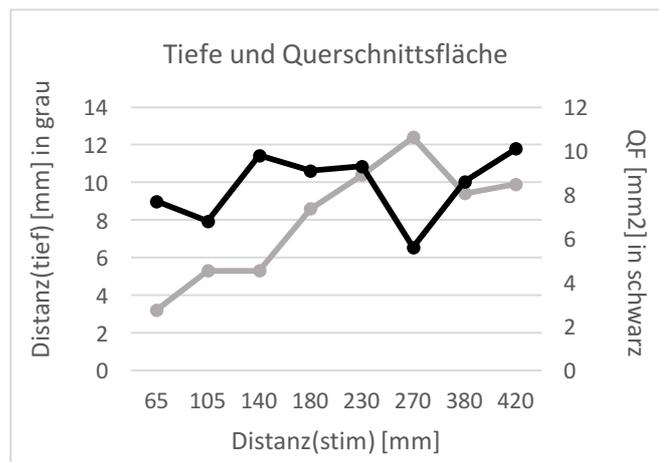


D



Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
65	3,2	7,7
105	5,3	6,8
140	5,3	9,8
180	8,6	9,1
230	10,4	9,3
270	12,4	5,6
380	9,4	8,6
420	9,9	10,1



1.



2.



3.



4.



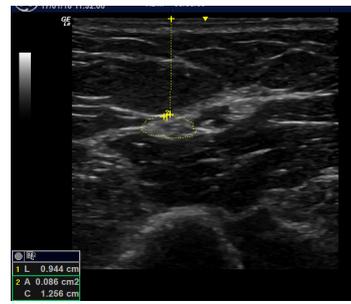
5.



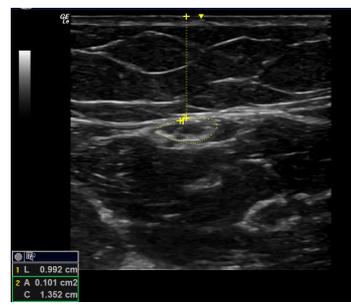
6.



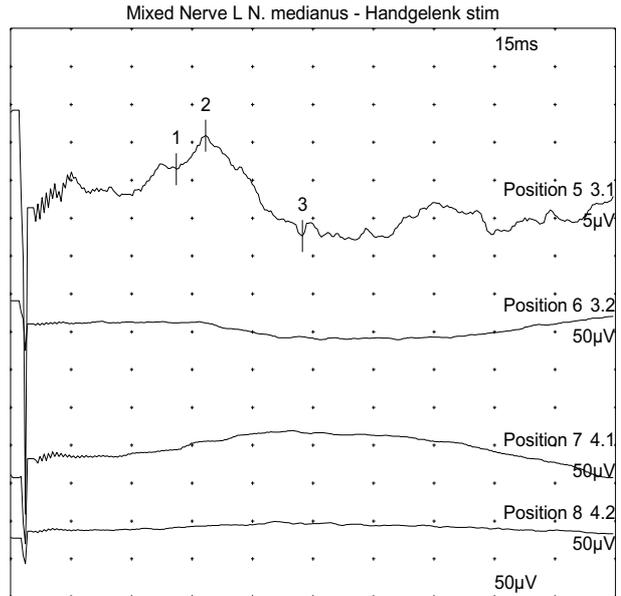
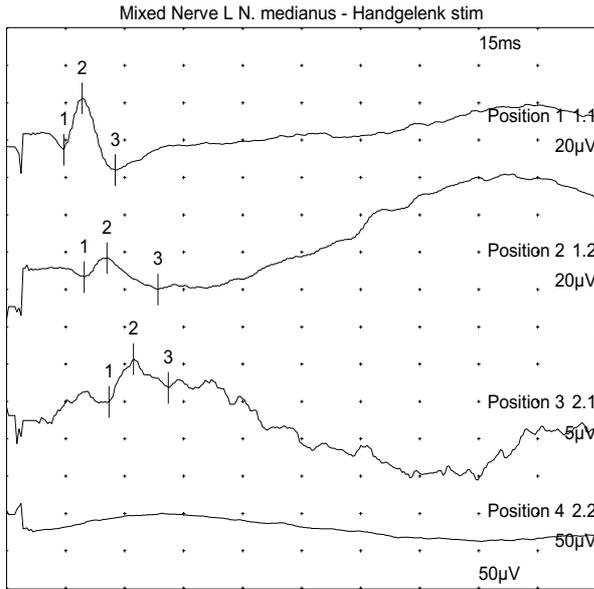
7.



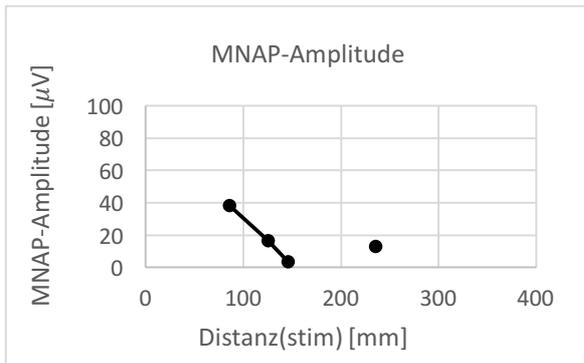
8.



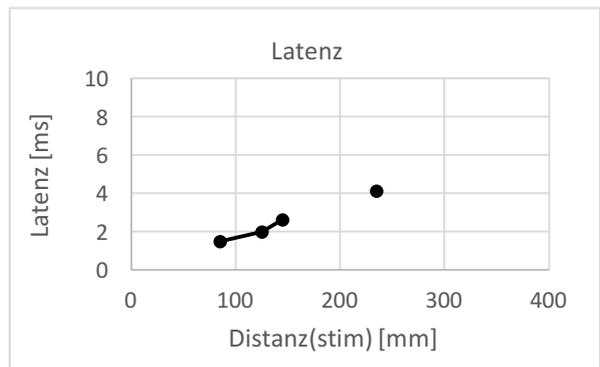
Patient 8 N. medianus links



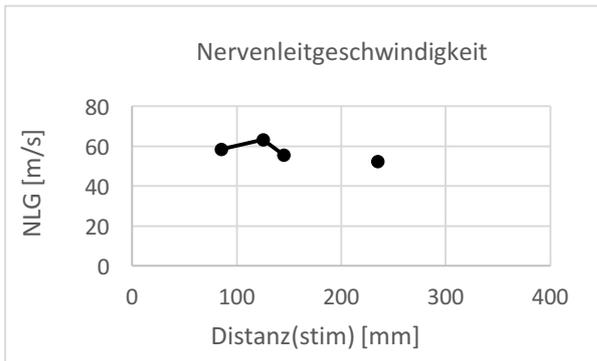
A



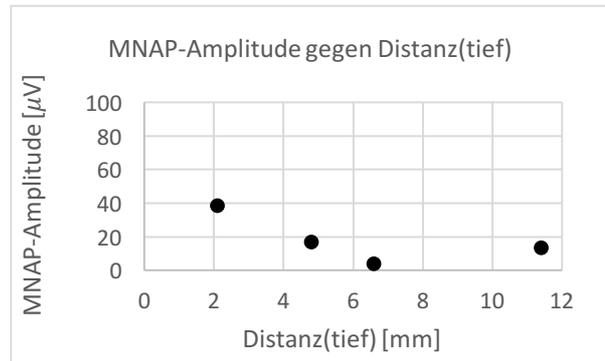
B



C



D

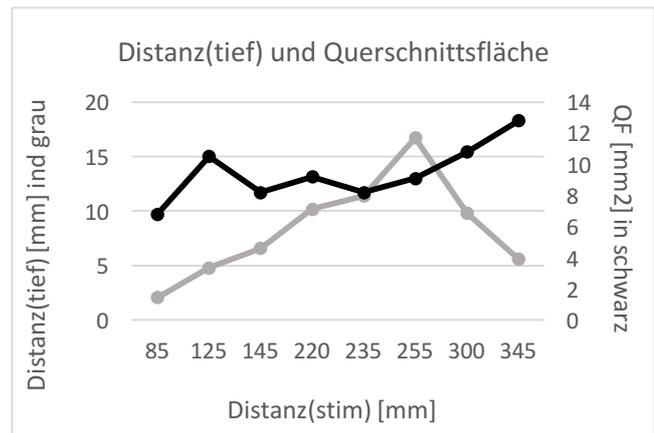


Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2018 eines Guillain-Barré-Syndroms. Klinisch progrediente, distal betonte, generalisierte Kraftminderung sowie ulnar betonte Kribbeldysästhesien beidseits. Anamnestisch vor einigen Wochen Erkältung mit Nesselsucht.

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
85	2,1	6,8
125	4,8	10,5
145	6,6	8,2
220	10,2	9,2
235	11,4	8,2
255	16,7	9,1
300	9,8	10,8
345	5,6	12,8



1.



2.



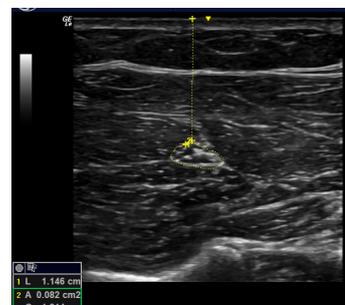
3.



4.



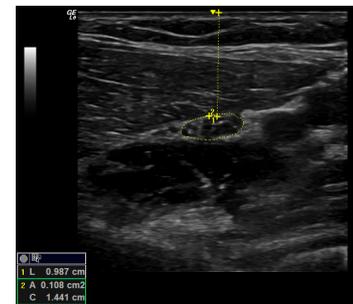
5.



6.



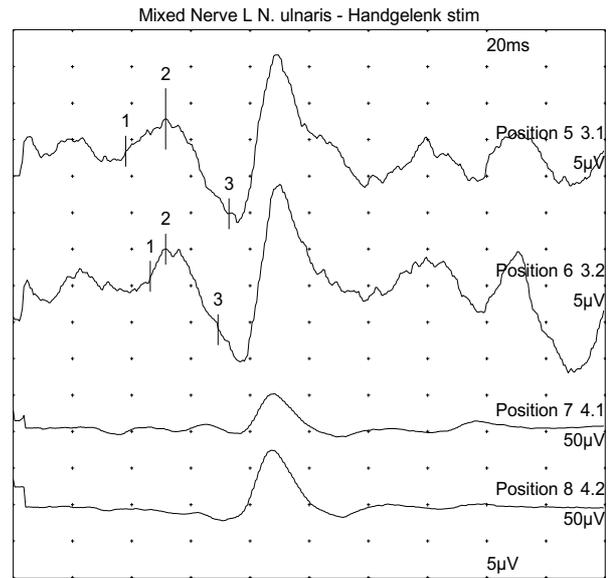
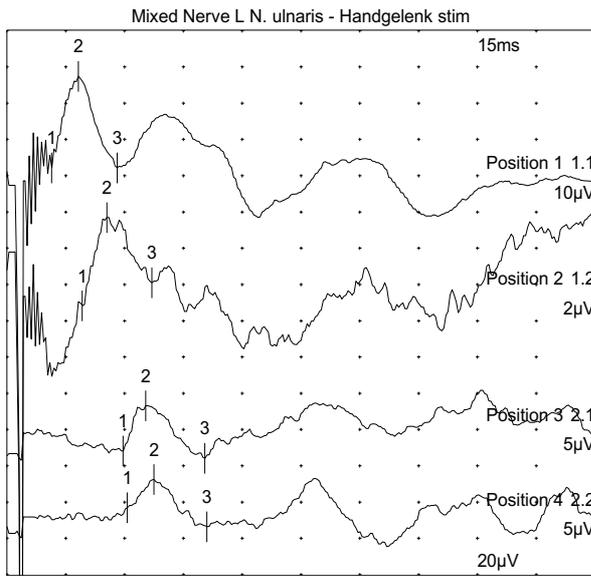
7.



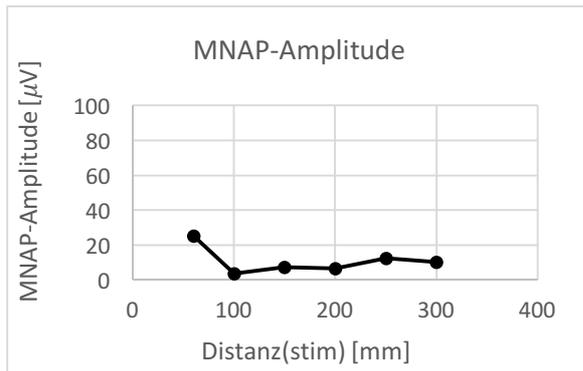
8.



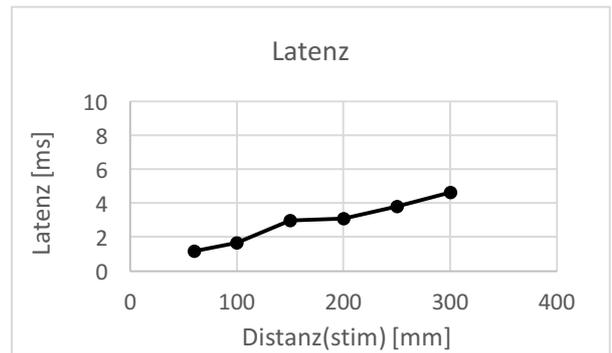
Patient 8 N. ulnaris links



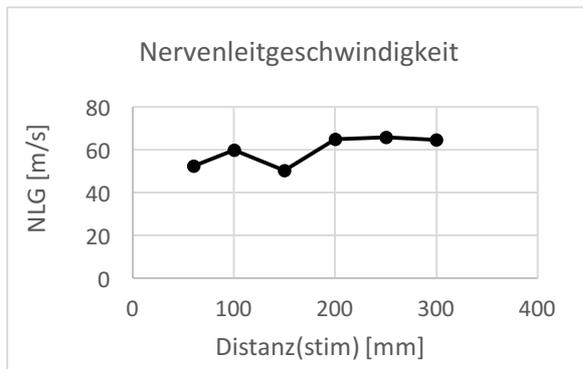
A



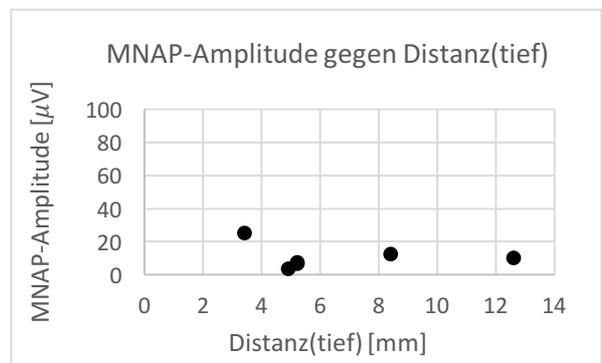
B



C

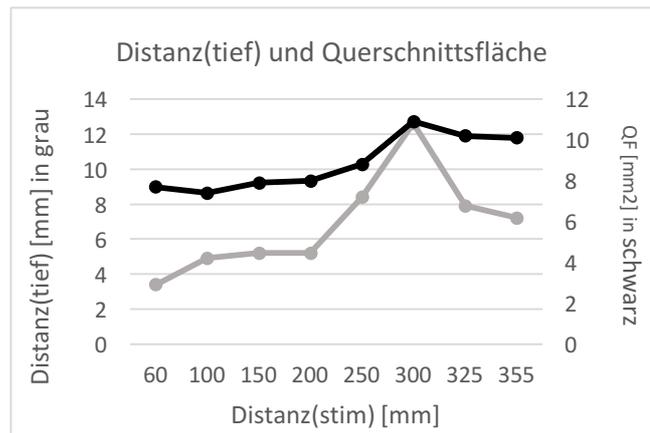


D



Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
60	3,4	7,7
100	4,9	7,4
150	5,2	7,9
200	5,2	8
250	8,4	8,8
300	12,6	10,9
325	7,9	10,2
355	7,2	10,1



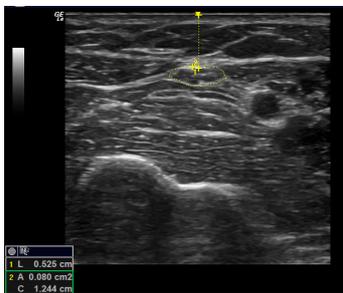
1.



2.



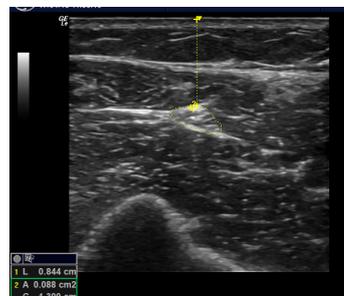
3.



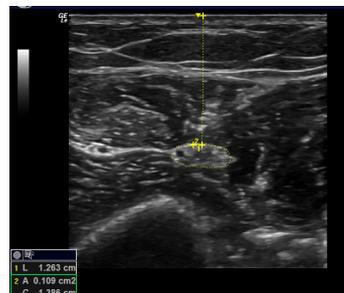
4.



5.



6.



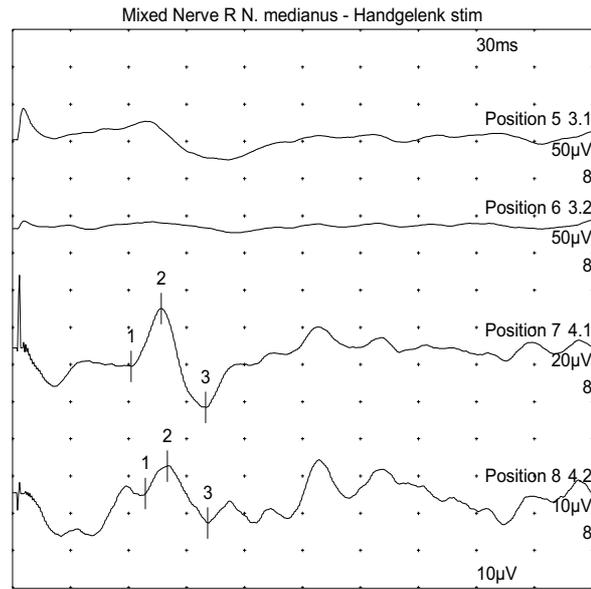
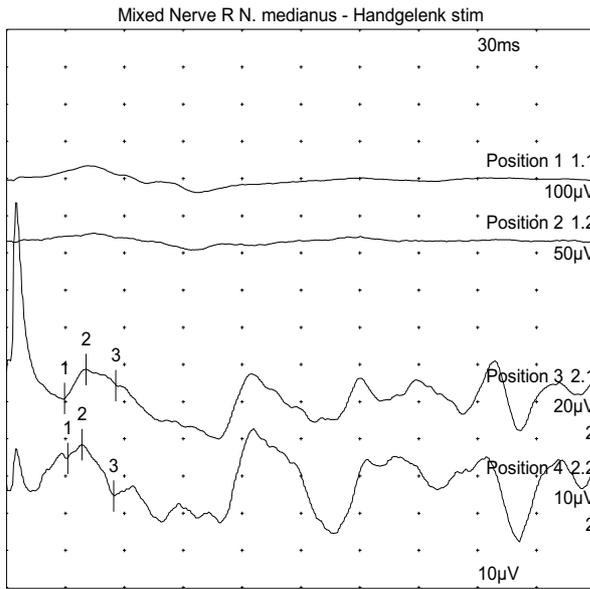
7.



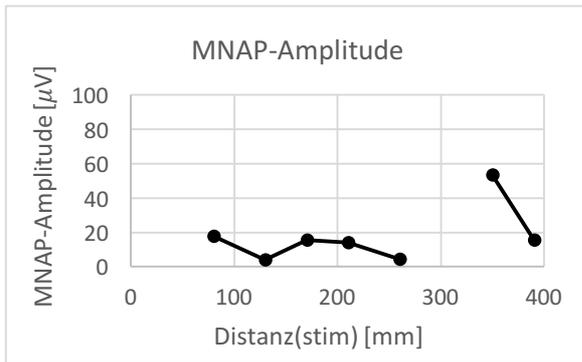
8.



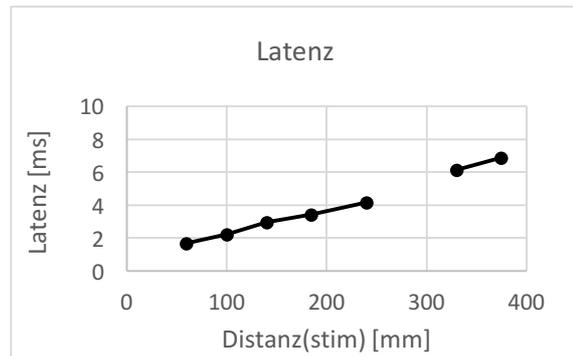
Patient 9 N. medianus



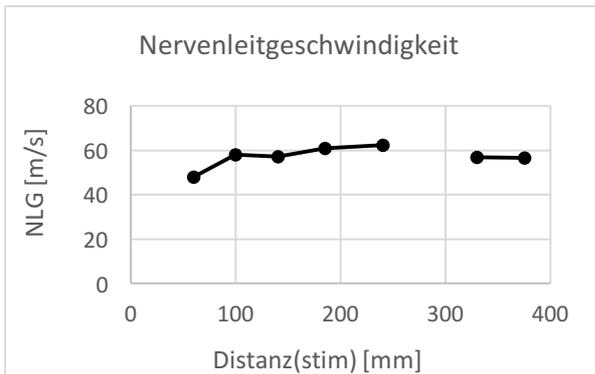
A



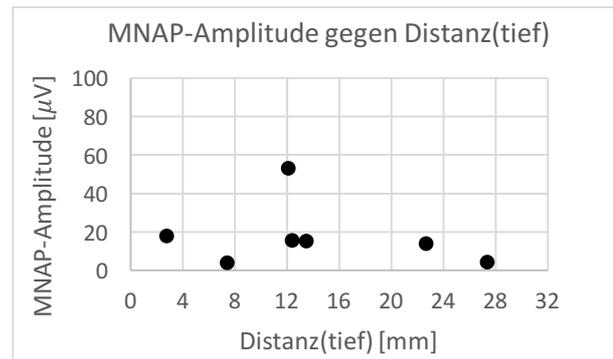
B



C



D

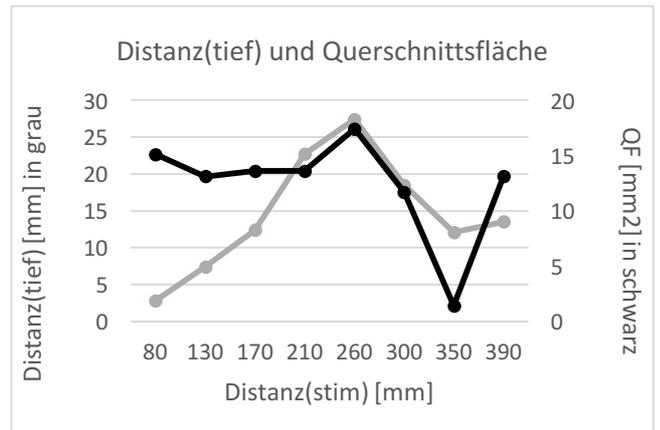


Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2018 eines Guillain-Barré-Syndroms (Variante Miller-Fisher-Syndrom). Initial Hypästhesien der Füße und Hände, Dysphagie, Gangunsicherheit, horizontal versetzte Doppelbilder und Dysarthrie. Anamnestisch gastrointestinaler Infekt vor wenigen Tagen zu eruieren. Normwertiger Liquorbefund.

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
80	2,8	15,1
130	7,4	13,1
170	12,4	13,6
210	22,7	13,6
260	27,4	17,4
300	18,5	11,7
350	12,1	1,4
390	13,5	13,1



1.



4.



7.



2.



5.



8.



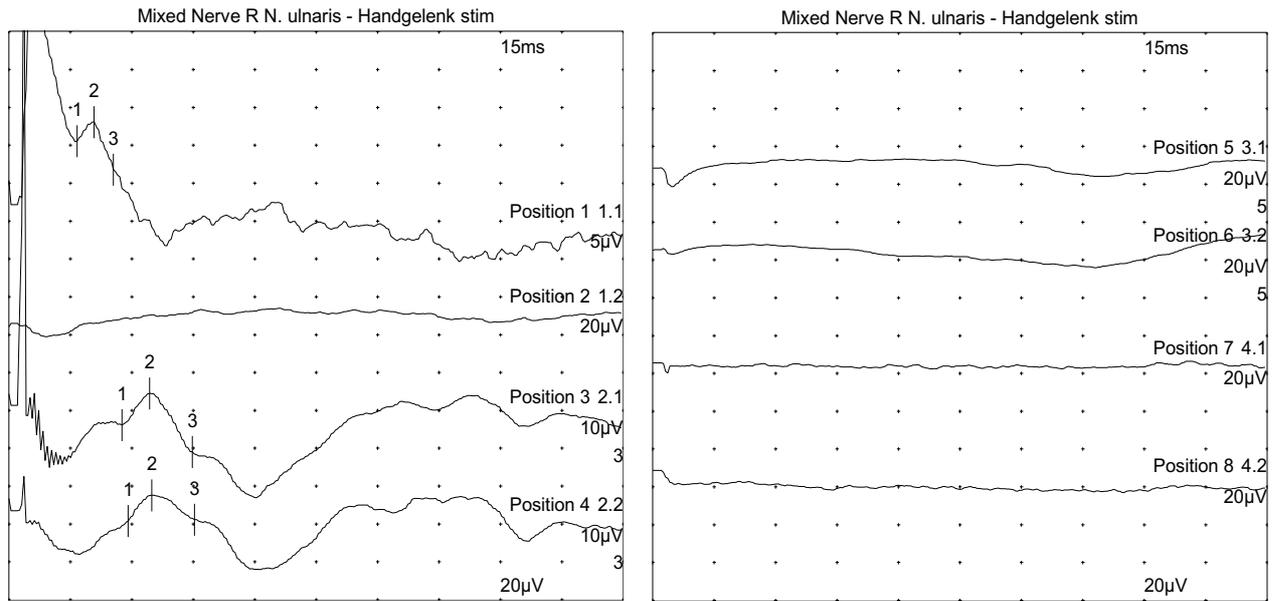
3.



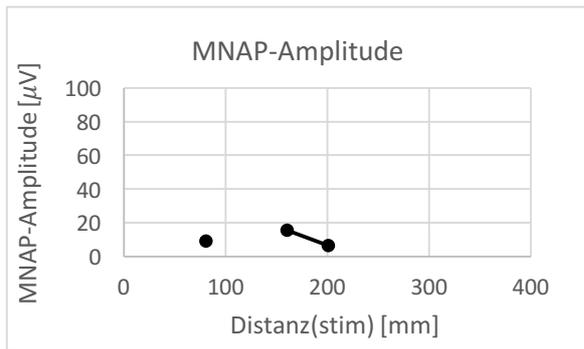
6.



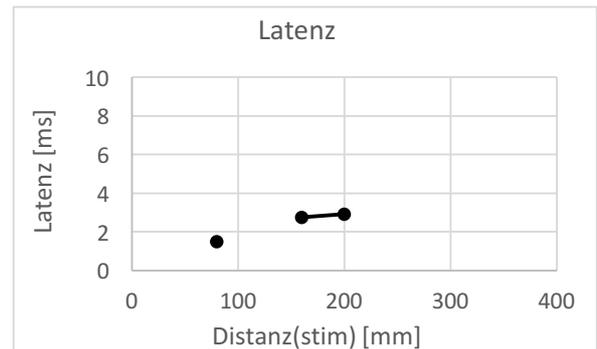
Patient 9 N. ulnaris



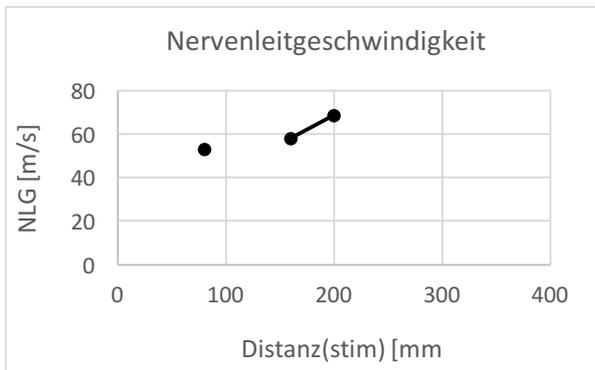
A



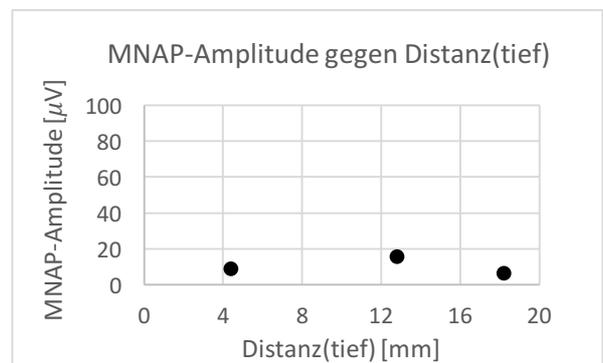
B



C

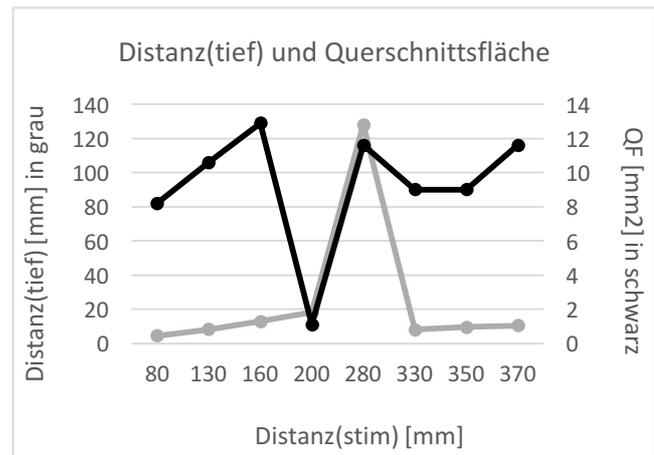


D

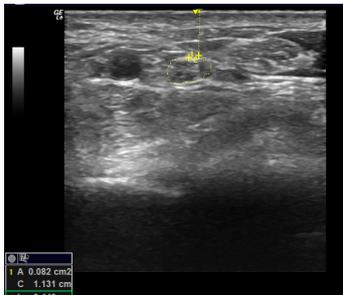


Nervenprofil:

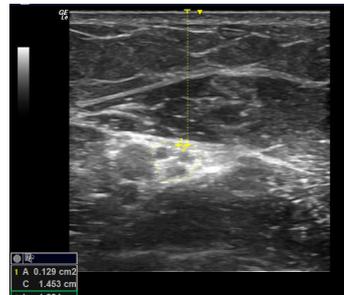
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
80	4,4	8,2
130	8,2	10,6
160	12,8	12,9
200	18,2	1,1
280	128	11,6
330	8	9
350	9,6	9
370	10,5	11,6



1.



4.



7.



2.



5.



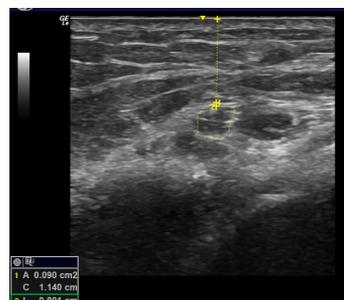
8.



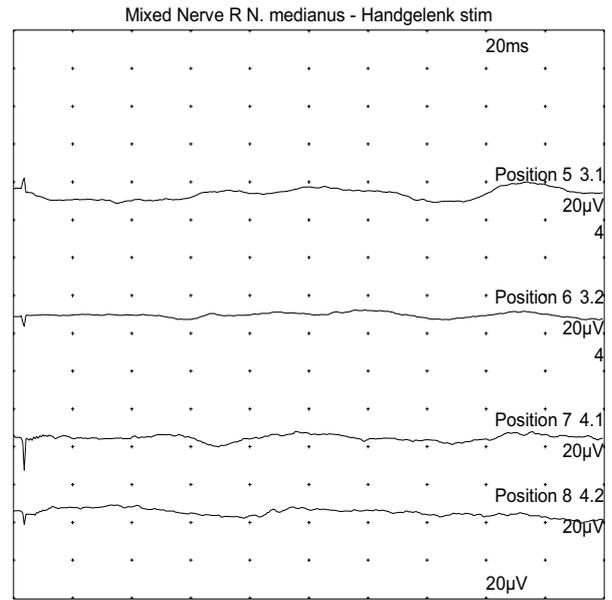
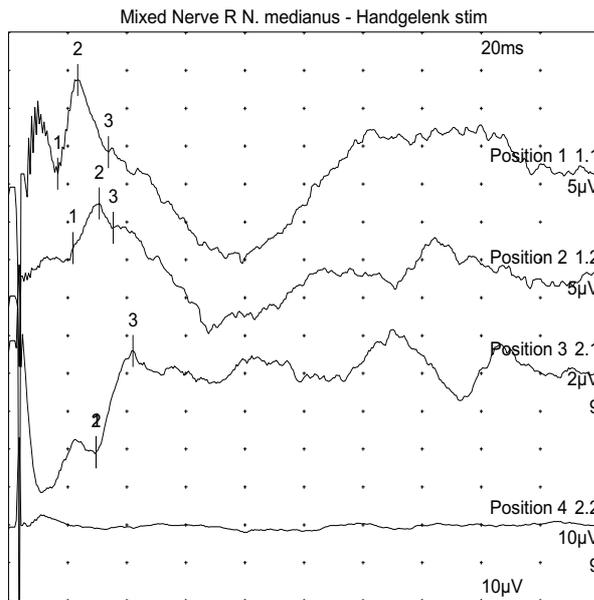
3.



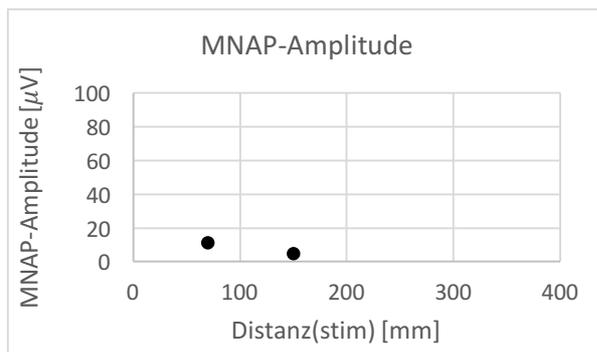
6.



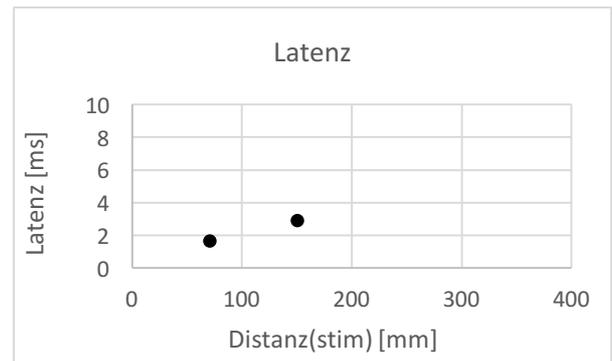
Patient 10 N. medianus



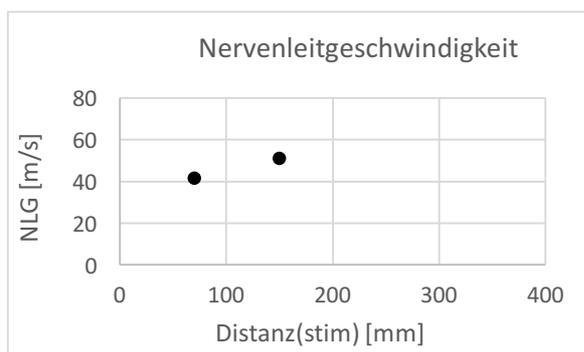
A



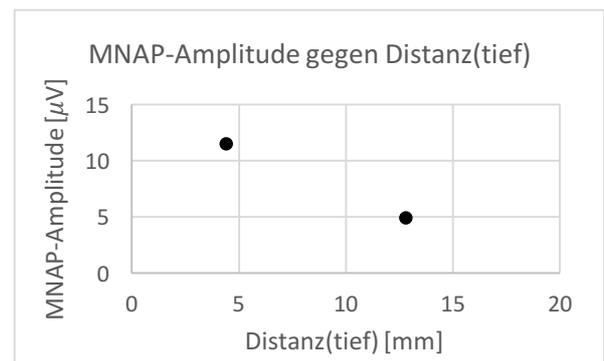
B



C



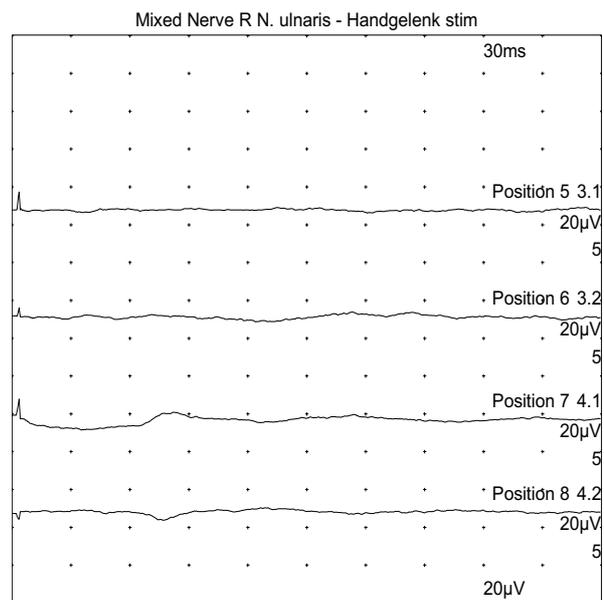
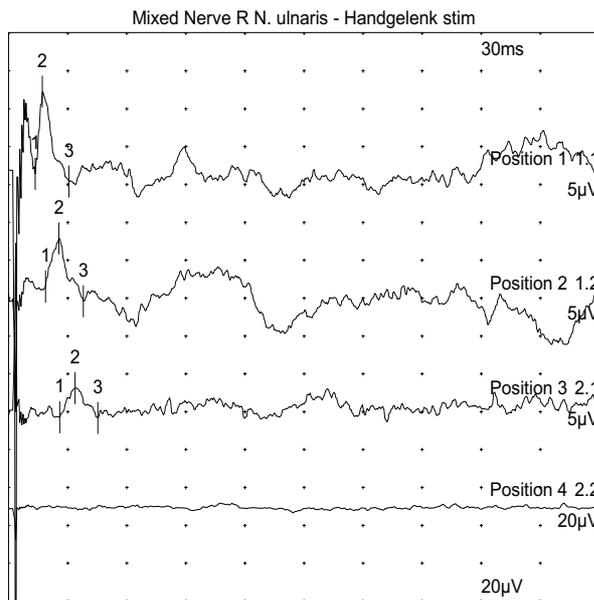
D



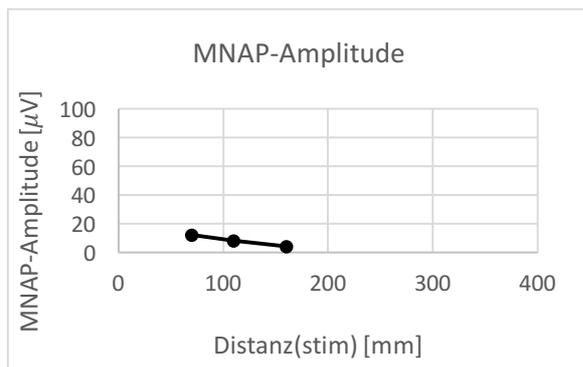
Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2018 eines Guillain-Barré-Syndroms. Aufsteigende Kribbelparästhesien in allen Extremitäten und der Zunge sowie progrediente Paresen aller Extremitäten mit Verlust der Gehfähigkeit. Zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor. Therapeutisch erfolgte eine stationäre Aufnahme und eine Behandlung mit Immunglobulinen.

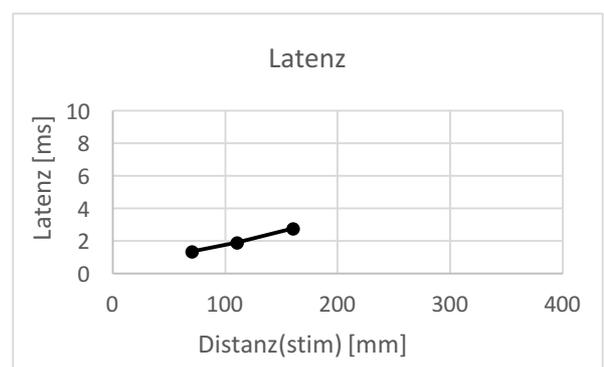
Patient 10 N. ulnaris



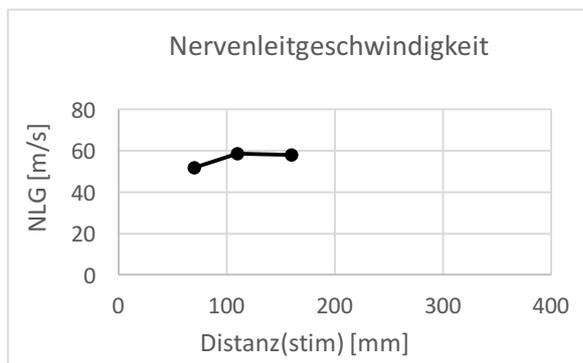
A



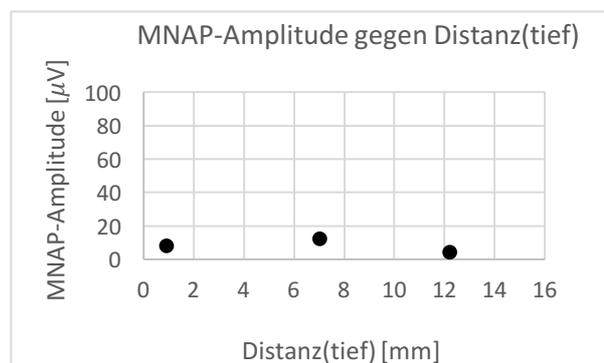
B



C

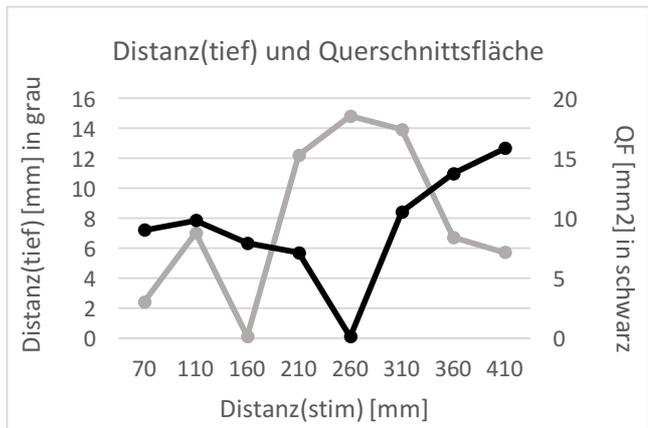


D



Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
70	2,4	9
110	7	9,8
160	9	7,9
210	12,2	7,1
260	14,8	0,1
310	13,9	10,5
360	6,7	13,7
410	5,7	15,8



1.



2.



3.



4.



5.



6.



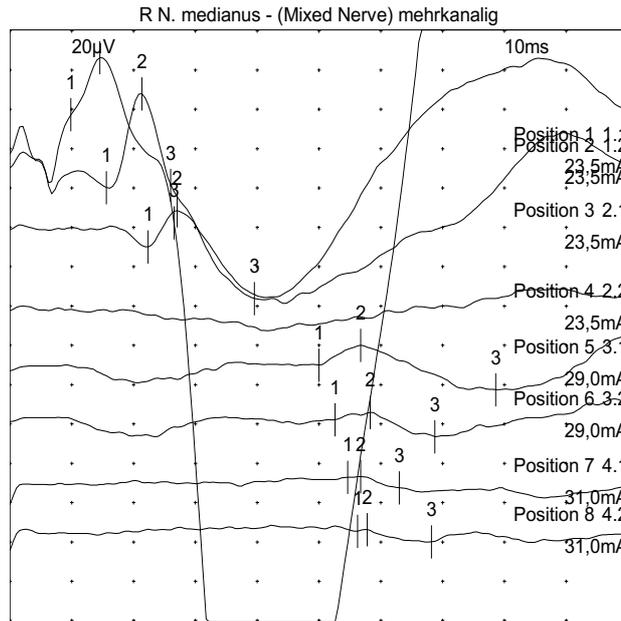
7.



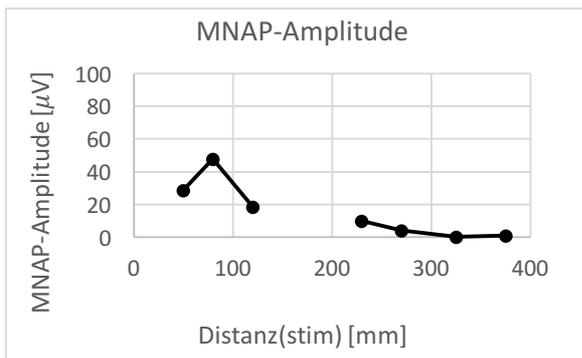
8.



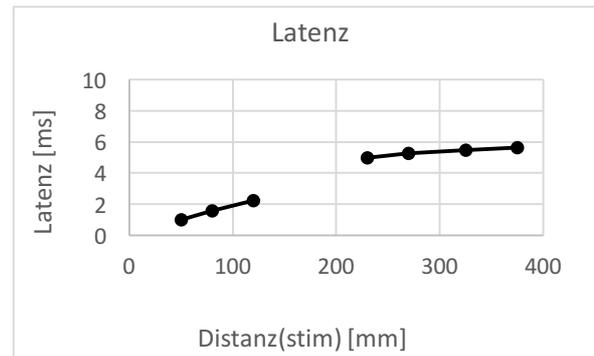
Patient 11 N. medianus



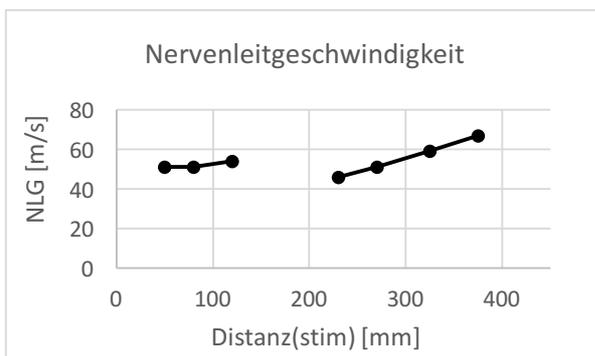
A



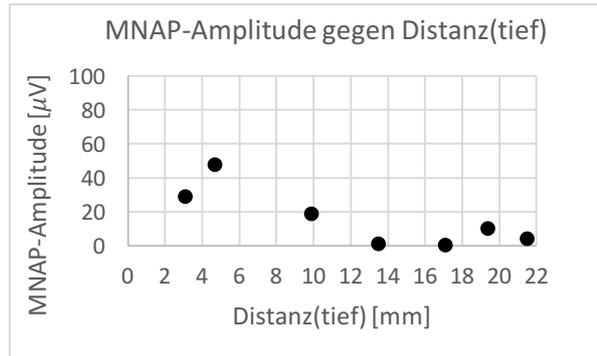
B



C



D

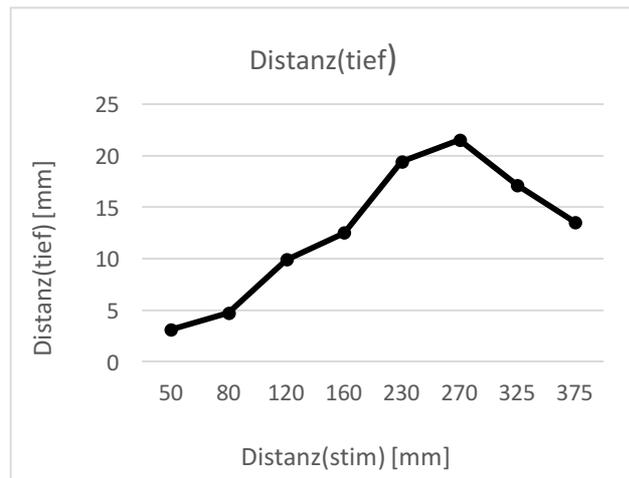


Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2016 einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuroradikulitis. Progrediente Hyp- und Dysästhesien distal beginnend vor allem der unteren Extremitäten und der rechten Gesichtshälfte. Zusätzlich Veränderung des Gangbildes. Ausgeprägte Schrankenstörung im Liquor ohne Zellzahlerhöhung. Seit 2017 erfolgt eine Therapie mit Immunglobulinen.

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
50	3,1
80	4,7
120	9,9
160	12,5
230	19,4
270	21,5
325	17,1
375	13,5



1.



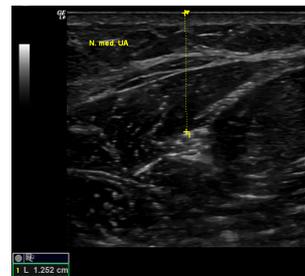
2.



3.



4.



5.



6.



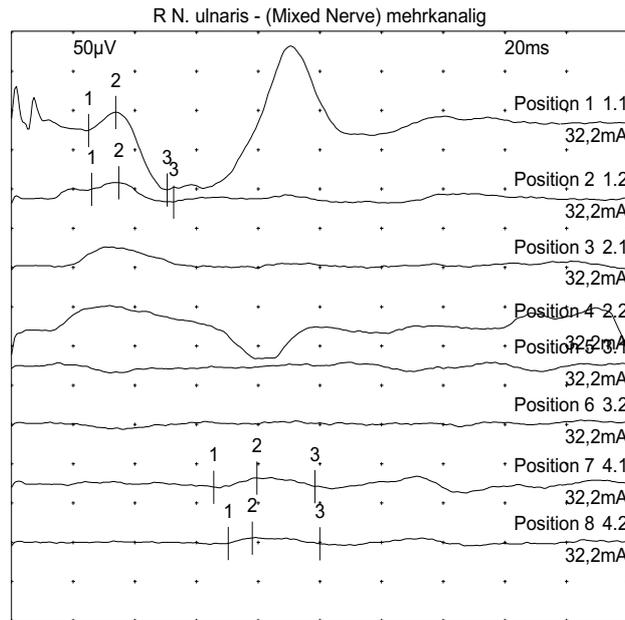
7.



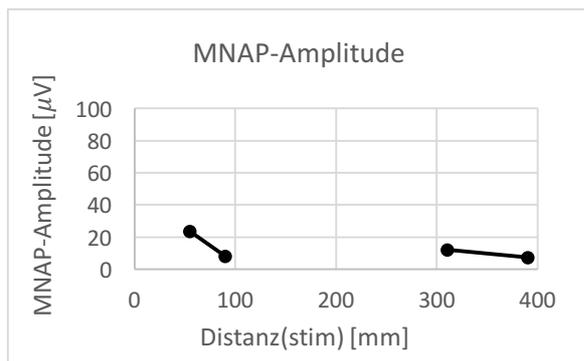
8.



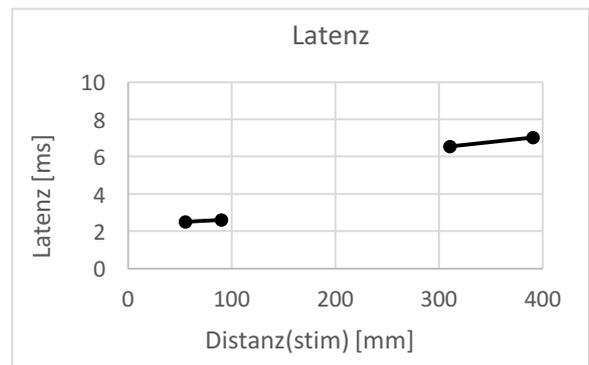
Patient 11 N. ulnaris



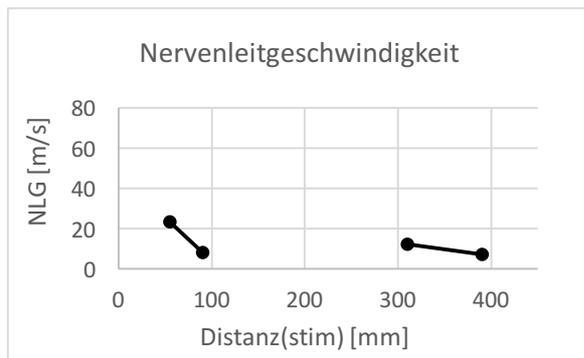
A



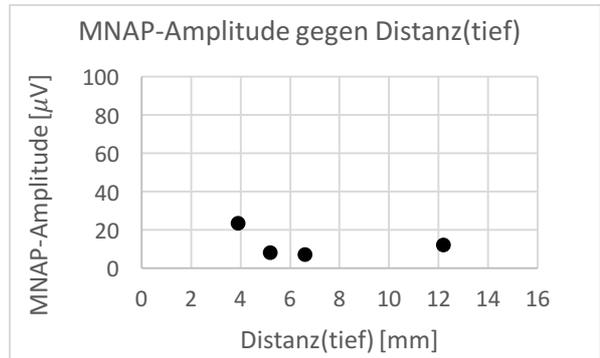
B



C

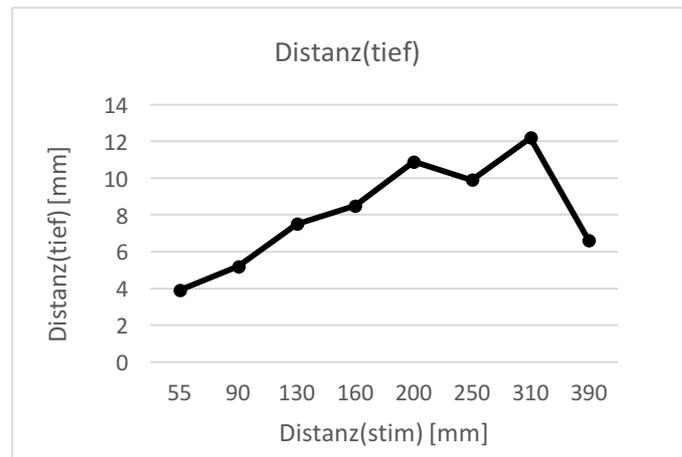


D



Nervenprofil:

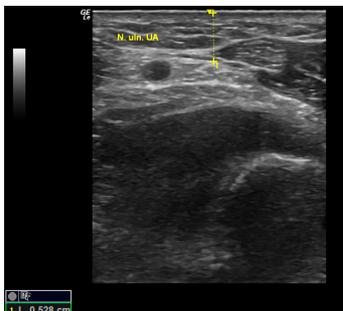
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]
55	3,9
90	5,2
130	7,5
160	8,5
200	10,9
250	9,9
310	12,2
390	6,6



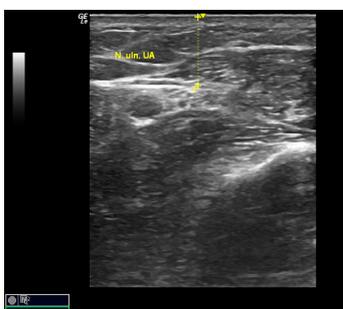
1.



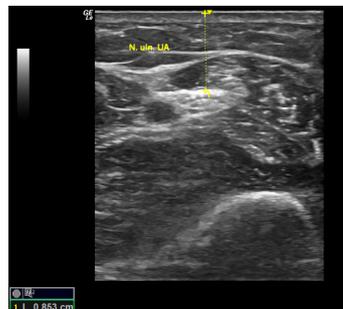
2.



3.



4.



5.



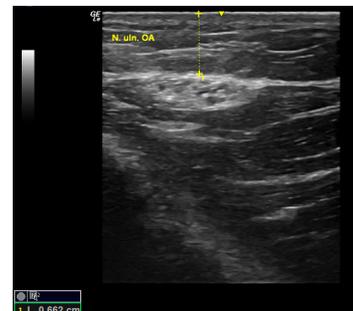
6.



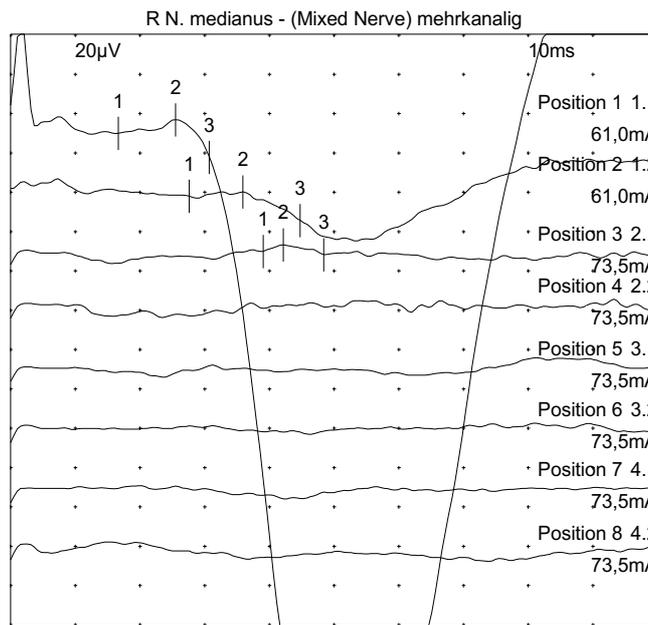
7.



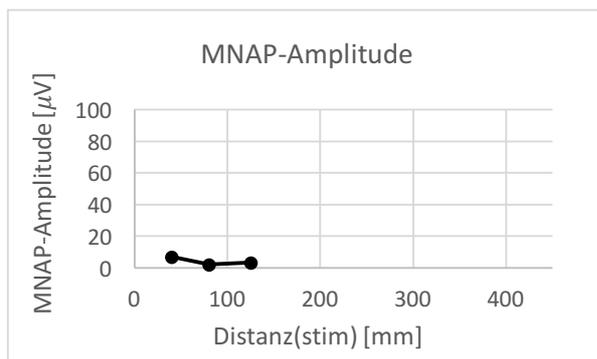
8.



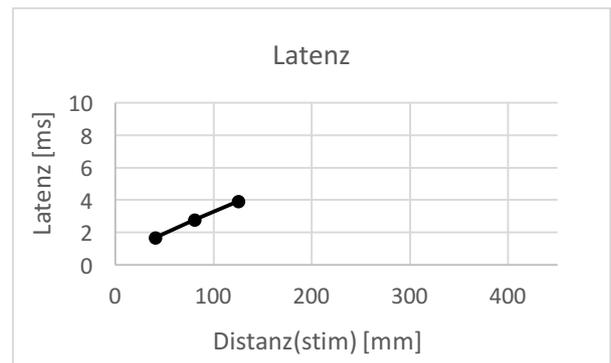
Patient 12 N. medianus



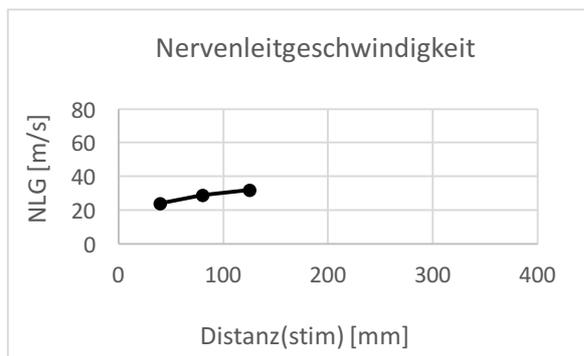
A



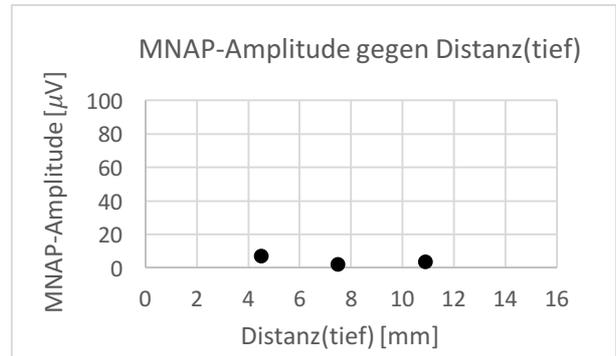
B



C



D

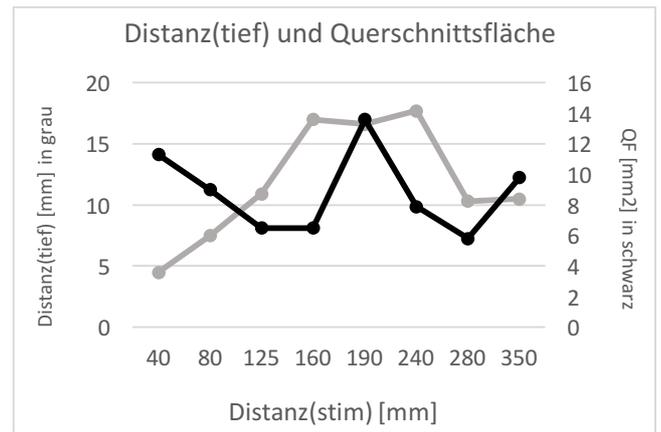


Klinische Synopsis:

Erstdiagnose 2017 einer chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuroradikulitis. Langsam progrediente Symptomatik der distalen Muskulatur und erhöhtes Gesamteiweiß im Liquor. Eine Therapie erfolgt seit 2017 mit Immunglobuline.

Nervenprofil:

Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
40	4,5	11,3
80	7,5	9
125	10,9	6,5
160	17	6,5
190	16,6	13,6
240	17,7	7,9
280	10,3	5,8
350	10,5	9,8



1.



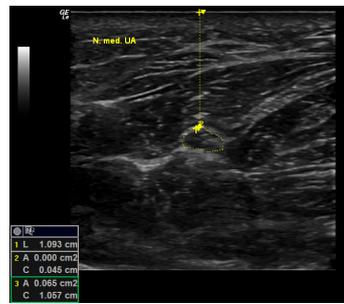
2.



3.



4.



5.



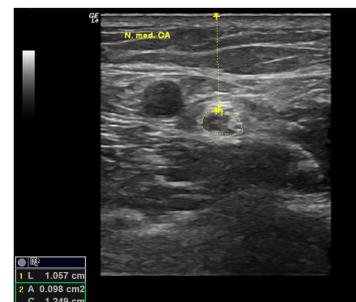
6.



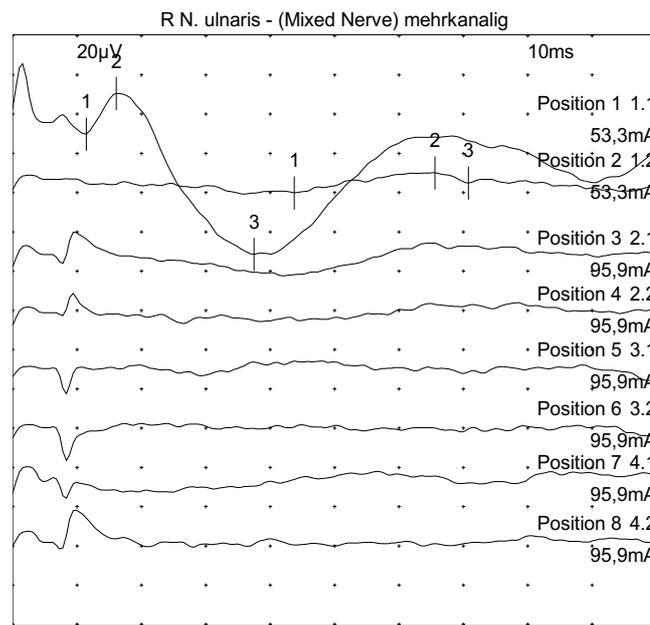
7.



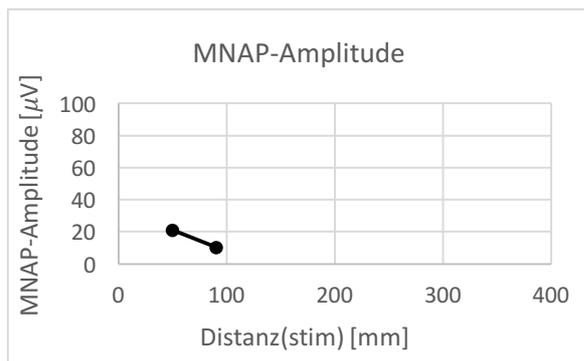
8.



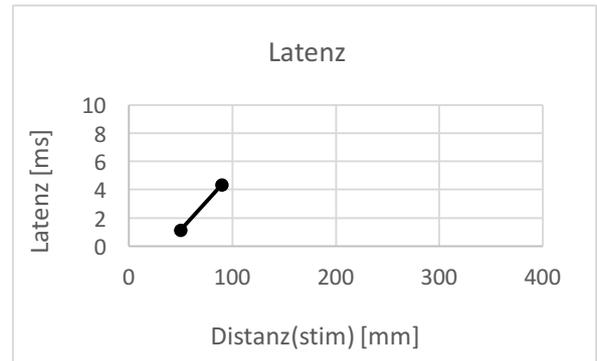
Patient 12 N. ulnaris



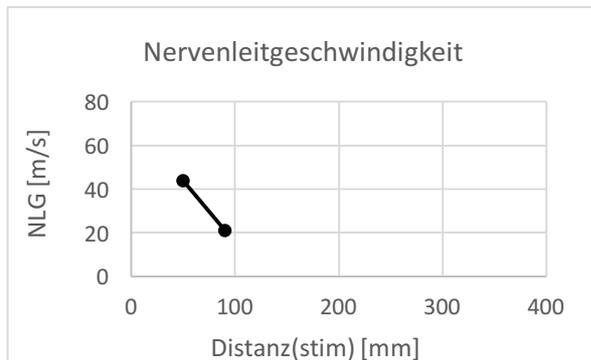
A



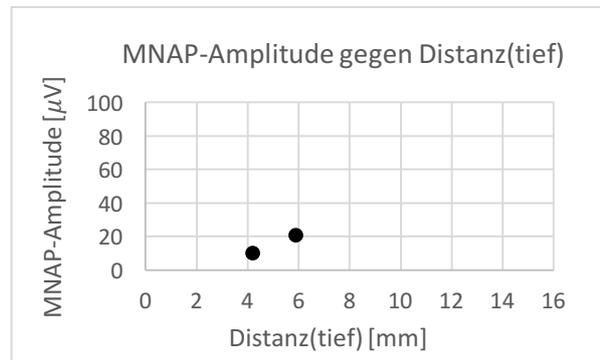
B



C

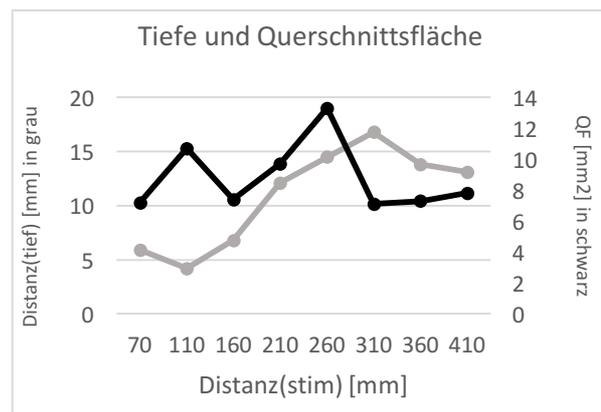


D

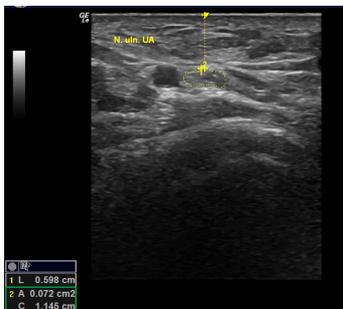


Nervenprofil:

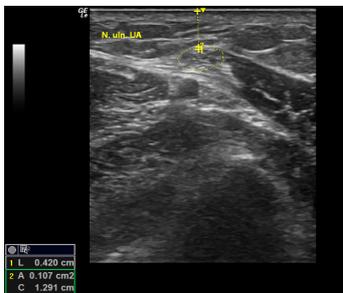
Distanz(stim) [mm]	Distanz(tief) [mm]	Querschnittsfläche [mm ²]
50	5,9	7,2
90	4,2	10,7
115	6,8	7,4
160	12,1	9,7
210	14,5	13,3
255	16,8	7,1
365	13,8	7,3
400	13,1	7,8



1.



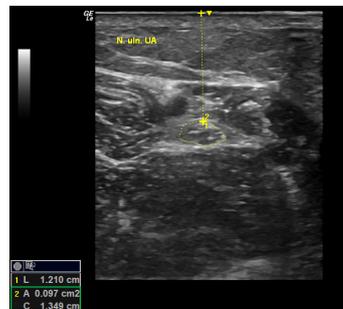
2.



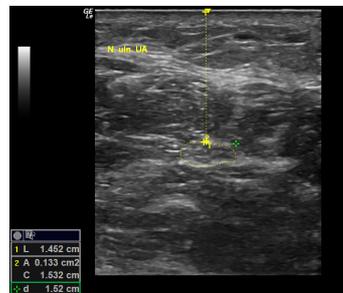
3.



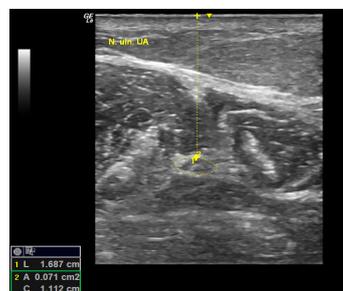
4.



5.



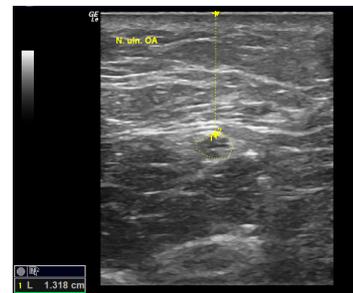
6.



7.



8.



9.3. Eigene Veröffentlichungen

Weitkamp, F., E. Elzenheimer, W. Schulte-Mattler, G. Schmidt, H. Laufs. 2018. „*Multimodal Mapping of Nerve Pathology with a Multichannel Approach*“. DGKN. Berlin.

Elzenheimer E., F. Weitkamp, H. Laufs, T. Sander-Tömmes, G. Schmidt. 2018. „*Magnetoneurografie eines elektrisch stimulierten Armnervs*“. Biosignale Workshop. Erfurt.

Abstract: Multimodal Mapping of Nerve Pathology with a Multichannel Approach

Clinical electroneurography, the diagnostic standard for the assessment of thickly myelinated peripheral nerves, is of limited spatial resolution since it provides only average data (nerve conduction velocity, nerve or muscle action potential amplitude) on relatively large nerve segments. Accordingly, different distribution patterns of pathologies cannot be distinguished: axon pathologies result in the same net amplitude decrease, myelin pathologies in the same conduction velocity reduction irrespective of the location and extent of the destruction. But precisely the distribution and type of nerve damage is relevant to ensure correct diagnosis and therapy. These range from spontaneous recovery to highly sophisticated chronic treatment regimens, which are often expensive - both financially and in terms of burden for the patient. Hence, our main objective is to optimize the diagnostic specificity by developing a finer grained functional-spatial model consisting of a multichannel neurographical approach combined with ultrasound data.

Based on ultrasound, eight electrodes are positioned along the course of the median and ulnar nerves and nerve depth (distance to skin) profiles are recorded. Bipolar direct current stimulation is applied in the palm of the hand, resulting in the excitation of both motor and sensory nerve fibers (mixed nerve technique) such that eight mixed nerve action potentials (MNAPs) can be recorded along the nerve. We performed measurements in ten healthy volunteers and twelve times in patients (4 CIDP, 2 MMN, 5 GBS, 1 CTS).

We found a constant nerve conduction velocity over all segments in healthy subjects. Also, we determined a relevant amplitude decay as a function of the distance to the surface recording-electrode (inverse-square law) and an amplitude decay as a function of the distance to the stimulation electrode (temporal dispersion). We present the attempt of an amplitude signal adjusted to depth from the surface. Furthermore, we assess disease specific characteristics such as focal demyelination in CIDP patients.

Using the setup described, we reliably obtain MNAP and their latencies of two peripheral nerves along their course without averaging. Unfortunately, the measurement of diseased nerves with reduced MNAPs is more difficult owing to limited sensitivity. In the future, measurements with needle electrodes might contribute to a better understanding of peripheral nerve pathologies.

9.4. Danksagungen

Für die ausgesprochen gute Betreuung, möchte ich mich bei dir, lieber Helmut, sehr herzlich bedanken. Deine ständige Verfügbarkeit und dein unermüdliches Engagement für unser Projekt und meine Arbeit waren etwas ganz Besonderes. Ich habe mich bei dir stets gut aufgehoben gefühlt, fachlich wie persönlich, und möchte deine immer vorhandene Motivation und humorvolle Arbeitsweise über unser gemeinsames Projekt hinaus beherzigen.

Dir, lieber Eric, möchte ich für die gute Zusammenarbeit und Kommunikation danken. Ohne dein Fachwissen im technischen und sehr rasch auch im medizinischen Bereich, deine Motivation und deine Gewissenhaftigkeit wäre unser gemeinsames Projekt nie so weit vorangeschritten. Ich wünsche dir für deine weitere(n) Arbeit(en) alles Gute!

Für die Kooperation mit der technischen Fakultät, vor allem durch dich, lieber Gerhard, möchte ich mich herzlich bedanken. Deine Offenheit der Medizin gegenüber, gepaart mit deiner technischen Kompetenz und deinem Ideenreichtum haben dem Projekt die richtigen Anstöße gegeben.

Bei den Mitarbeiter/innen des Elektrophysiologischen Labors des Universitätskrankenhauses Schleswig-Holstein, besonders bei dir, lieber Sebastian, möchte ich mich für die Unterstützung bei allen Messungen und Reisen und die immer fröhlichen gemeinsamen Stunden bedanken.

Bei allen Probanden und Patienten, die sich für unsere Messungen zur Verfügung gestellt haben, möchte ich mich von Herzen bedanken. Insbesondere danke ich allen Patienten, die uneigennützig an der Studie teilnahmen, in der Hoffnung, dass unsere Bemühungen zukünftig weiteren Erkrankten zugutekommen werden.

Bei Herrn PD Dr. med. Leyboldt und Frau Dr. med. Stürner bedanke ich mich für die vorbehaltlose Kooperation sowie die aktive Unterstützung bei der Patientenauswahl und –vermittlung.

Auch bei Frau Professor Dr. med. Berg bedanke ich mich, ohne deren Befürwortung und Unterstützung das Projekt und diese Arbeit nicht hätten entstehen können.

Das Projekt wurde finanziell unterstützt durch den Sonderforschungsbereich 1261 der Deutschen Forschungsgemeinschaft.