

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Nervenultraschall – Normwerte von Kleinkindern und
Kindern im Alter von zwei bis sieben Jahren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Schubert, Charlotte Leonie

2022

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Grimm

2. Berichterstatterin:

Privatdozentin Dr. M. Renovanz

3. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Lehmann

Tag der Disputation:

11.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Polyneuropathien, deren Diagnostik und die Rolle des Ultraschalls.....	1
1.2	Aufbau des Nerven und seine Darstellung.....	3
1.2.1	Physikalische und technische Grundlagen.....	3
1.2.2	Nervensonografie.....	4
1.3	Bedeutung der Nervensonografie bei Kindern.....	10
1.3.1	Aktueller Stand der Wissenschaft.....	10
1.3.2	Ziel der Studie und Fragestellung.....	11
2	Material und Methoden.....	13
2.1	Studieninhalt.....	13
2.1.1	Zustimmung der Ethikkommission.....	13
2.1.2	Einwilligungserklärung.....	13
2.1.3	Rekrutierung.....	13
2.1.4	Fallzahlplanung.....	13
2.2	Patienten.....	14
2.2.1	Aufklärung.....	14
2.2.2	Einschlusskriterien.....	14
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	15
2.2.4	Kollektivbeschreibung.....	15
2.3	Materialien.....	16
2.3.1	Gerät und Geräteeinstellung.....	16
2.3.2	Fragebogen.....	16
2.4	Durchführung.....	17
2.4.1	Untersucher.....	17
2.4.2	Untersuchungsmethode.....	17

2.4.3	Durchführung der Untersuchung	17
2.4.4	Messpunkte.....	18
2.5	Datenanalyse und Statistik	19
2.5.1	Deskriptive Statistik.....	19
2.5.2	Interraterreliabilität, Intraraterreliabilität und Intraklassen-Korrelation	21
2.5.3	Intranervalratio	21
2.5.4	Seitenvergleich der Nerven.....	22
2.5.5	Echogenität der Nerven	22
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Gegenüberstellung der zwei Gruppen	24
3.2	Nervenwachstum und CSA.....	24
3.2.1	Wachstumsraten der Nerven.....	29
3.2.2	Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum	32
3.2.3	Cut – off – Werte der CSA	35
3.2.4	Perzentilen der Nervenquerschnittsfläche.....	37
3.3	Intranervale Ratios.....	49
3.3.1	Intranervale Variabilität der CSA.....	49
3.3.2	Vergleich der beiden Körperseiten und Händigkeit	49
3.4	Echointensität	50
4	Diskussion	54
4.1	Nervenwachstum und CSA.....	54
4.1.1	Referenzwerte der CSA	54
4.1.2	Einflussfaktoren.....	55
4.1.3	Cut – off – Werte	56
4.1.4	Perzentilen	57

4.2	Internervale Ratios.....	58
4.2.1	Intranervale Variabilität	58
4.2.2	Seitenvergleich und Händigkeit.....	59
4.3	Echogenität.....	60
4.4	Limitationen der Studie	61
5	Zusammenfassung	63
6	Veröffentlichungen.....	65
6.1	Publikationen.....	65
6.2	Abstracts.....	65
6.2.1	Nerve ultrasound reference data in children from two to seven years	65
6.2.2	Normative Observational Nerve Ultrasound Values in School-Age Children and Adolescents and Their Application to Hereditary Neuropathies	66
7	Anhang	67
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	67
7.2	Tabellenverzeichnis.....	68
7.3	Fragebogen	68
7.4	Aufklärungsbögen.....	70
7.4.1	Aufklärung für Kinder	70
7.4.2	Aufklärung für Erziehungsberechtigte	74
7.5	Einverständniserklärung	80
7.5.1	Einverständniserklärung für Kinder	80
7.5.2	Einverständniserklärung für Erwachsene.....	83
7.6	Flyer.....	85
7.6.1	Flyer Außenseite	85
7.6.2	Flyer Innenseite.....	86

Inhaltsverzeichnis

8	Literaturverzeichnis.....	87
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	93
10	Danksagung.....	94

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASG	Anna Sophie Grimm
BMI	Body Mass Index
CIDP	Chronisch inflammatorische demyelisierende Polyradikuloneuropathie
CMT	Morbus Charcot-Marie-Tooth
CS	Charlotte Schubert
CSA	Cross Sectional Area
HRUS	Hochauflösender Ultraschall
ICC	Intraclass correlation
IQR	Interquartilbereich
KI	Konfidenzintervall
MADSAM	Multifokal erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie
MHz	Megahertz
MMN	Multifokal motorische Neuropathie
MRN	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
n	Anzahl der Probanden/Fallzahl
NA	Nicht anwendbar ($CSA < 1\text{mm}^2$)
PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheres Nervensystem

Abkürzungsverzeichnis

SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
UHFUS	Ultrahochfrequenz-Ultraschallsonden
VIF	Varianzinflationsfaktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

Genderhinweis

In der vorliegenden Dissertation wird zwecks leichter Lesbarkeit und Übersichtlichkeit die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Hierdurch ist keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts impliziert, vielmehr soll dies lediglich im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral verstanden werden.

1 Einleitung

1.1 Polyneuropathien, deren Diagnostik und die Rolle des Ultraschalls

„Polyneuropathien (PNP) sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Zu diesem zählen alle außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) liegenden Teile der motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwanzzellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie die sie versorgenden Blut- und Lymphgefäße“ (Heuß D. et al., 2019). Man unterscheidet verschiedene Gruppen der Polyneuropathien: Dazu gehört „die distal symmetrische Polyneuropathie (PNP), welche an den Beinen beginnt und einen neuronalen axonalen längenabhängigen Krankheitsprozess als Ursache hat. Daneben gibt es die Polyradikuloneuropathien mit einem proximalen und distalen Befall (seltener auch mit Rumpf- und Hirnnervenbeteiligung), bei denen in der Regel ursächlich die Schwanzzellen und Myelinscheiden erkrankt sind. Schließlich zu nennen ist auch die Mononeuropathia multiplex, bei der gleichzeitig oder zeitlich versetzt mehrere Nervenstämme beteiligt sind und die zu einem asymmetrischen Krankheitsbild führt. Am häufigsten findet man einen distal symmetrischen sensomotorischen Verteilungstyp mit vorwiegend sensibler Symptomatik. Häufig ist außerdem auch eine Small-Fiber-Neuropathie (SFN) mit überwiegendem Betroffensein der dünnen und nicht myelinisierten Nervenfasern“ (Heuß D. et al., 2019).

Klassischerweise werden periphere Nerven und ihre Erkrankungen durch eine Kombination aus Anamnese, Symptomen, körperlicher sowie elektrodiagnostischer Untersuchungen festgestellt und bestimmt (Cartwright et al., 2008). Obwohl die Elektrodiagnostik zusammen mit einer gründlichen neurologischen Untersuchung den Goldstandard in der Diagnosestellung der Neuropathie darstellt, geben bildgebende Verfahren, wie die Magnetresonanztomographie (MRT), Myelographie, Computertomographie (CT) und Ultraschallsonographie zusätzliche nützliche Informationen über Strukturen

des Nervs und des ihn umgebenden Gewebes (Fortin et al., 2002). Der hochauflösende Ultraschall (HRUS) der Nerven stellt ein immer bedeutenderes, sicheres, kostengünstiges, nicht invasives und zudem schmerzloses Bildgebendes Verfahren dar und wird weltweit zu Diagnostik peripherer Nervenerkrankungen eingesetzt (Goedee et al., 2013). Die Möglichkeit der Visualisierung und Lokalisation von morphologischen Veränderungen im peripheren Nerv und seinem umgebenden Gewebe ist bei neuromuskulären Erkrankungen bewiesen und von großem Wert, insbesondere bei Nerventraumata, Engpass-Syndromen, Polyneuropathien, Nerventumoren und fokalen Nervenläsionen (Peer et al., 2001, Gruber et al., 2007, Zaidman and Pestronk, 2014, Yiu et al., 2015). Im Ultraschall darstellbare Pathologien reichen von einer Größenzunahme der Nervenquerschnittsfläche (engl. Cross Sectional Area (CSA)), beispielsweise bei einer Entzündung (Zaidman et al., 2013a) bis zu einer Größenabnahme der CSA, so zu sehen bei neurodegenerativen Nervenprozessen, z.B. der spinalen Muskelatrophie oder der spinocerebellären Ataxie (Pelosi et al., 2018). Diese Größenveränderungen können den ganzen peripheren Nerven bis zu einzelnen Faszikeln betreffen (Rattay et al., 2018) oder mit dem Verlust der Faszikelstruktur enden, so z.B. bei Neuomen oder Tumoren (Gruber et al., 2018). Darüberhinaus führen einige Pathologien zu Veränderungen der Nerven-Echogenität oder des perineuralen Gewebes (Hartig et al., 2018, Padua et al., 2012, Fisse et al., 2019). Um Pathologien von Normalbefunden zu differenzieren und definieren zu können, sind Normwerte für Nerven- und Faszikelgrößen und der Echogenität notwendig. Verschiedene Forschungsgruppen haben in den letzten Jahren Referenzwerte für Nerven- und Faszikelgrößen publiziert (Bedewi et al., 2017a, Boehm et al., 2014, Burg et al., 2014, Cartwright et al., 2008, Cartwright et al., 2013, Grimm et al., 2014b, Grimm et al., 2017, Kerasnoudis et al., 2013, Qrimli et al., 2016, Sugimoto et al., 2013, Tagliafico et al., 2012, Tagliafico and Martinoli, 2013, Won et al., 2012, Won et al., 2013, Zaidman et al., 2009, Druzhinin et al., 2019, Grimm et al., 2018, Haun et al., 2010, Seok et al., 2014). Die Auswirkung und Korrelation von Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht wurde hierbei mit unterschiedlichem Einfluss beschrieben, jedoch befürworten die meisten Autoren einheitliche Referenzwerte

für Erwachsene. Im Gegensatz dazu gibt es bis jetzt nur wenige Publikationen zu Normwerten im Nervenultraschall für Kleinkinder, Kinder und Jugendliche und falls vorhanden, wurden diese nur mit kleinen Stichproben erhoben (Cartwright et al., 2013, Rasenack et al., 2016, Yiu et al., 2015, Zaidman et al., 2013b, Druzhinin et al., 2019). Aufgrund dieser Kenntnisse vermutet man bisher, dass epidemiologische Faktoren, wie beispielsweise Größe, Gewicht und Alter mehr Einfluss bei Kindern haben als bei Erwachsenen (Schubert et al., 2020).

1.2 Aufbau des Nervs und seine Darstellung

1.2.1 Physikalische und technische Grundlagen

„Als Ultraschall werden Schallwellen bezeichnet, deren Frequenzen über der menschlichen Hörschwelle liegen“ (Delorme S, 2012). In der medizinisch-diagnostischen Anwendung finden Frequenzen zwischen 1 und 25 MHz ihren Gebrauch. Mittlerweile gibt es Ansätze, sogenannte Ultrahochfrequenz-Ultraschallsonden (UHFUS) mit Frequenzen von 22 bis 70 MHz, in der Diagnostik kleinster Strukturen zu etablieren, welche vielversprechende Werkzeuge zur Beurteilung sehr oberflächlich liegender Strukturen, sind (Albano et al., 2020). „Schallwellen sind mechanische Schwingungen von Teilchen, die sich im Raum ausbreiten und deren Ausbreitung an Materie gebunden ist“ (Delorme S, 2012). Ultraschallwellen breiten sich als Longitudinalwellen aus. Die Schallgeschwindigkeit hängt hier von der Dichte und der Kompressibilität des Gewebes ab. Umso dichter und fester ein Medium ist, desto höher die Schallgeschwindigkeit. Als Grundlage der Erzeugung von Ultraschall gilt der piezoelektrische Effekt (Delorme S, 2012). Darunter versteht man die Verformung der piezoelektrischen Kristalle und Keramiken beim Anlegen von elektrischer Spannung. „Unter Verwendung von Wechselspannung entstehen Schallwellen. Durch die Umkehrung des Effektes wird das piezoelektrische Element zum Schallempfänger“ (Delorme S, 2012). Die Ultraschallwellen werden beim Durchtritt durch das Gewebe abgeschwächt. Für dieses Phänomen verantwortlich sind die Absorption, die Reflexion, die Brechung, die Streuung und die Divergenz des untersuchten Gewebes. Durch die Registrierung der Zeitdifferenz zwischen dem Aussenden und dem Empfangen der Schallwellen

kann ein Ultraschallbild abgebildet und die Tiefe berechnet werden (Delorme S, 2012). Deshalb werden auch unterschiedliche Schallköpfe eingesetzt, je nachdem welche Körperstruktur in welcher Tiefe beurteilt werden soll. Diese unterscheiden sich in ihrer Form und Frequenz. Dabei weisen hohe Frequenzen eine bessere axiale und laterale Auflösung auf, sind aber in ihrer Eindringtiefe auf wenige Zentimeter begrenzt. Für den Fall der Nervensonographie verwendet man üblicherweise Linearschallköpfe im Bereich von 8 bis 22 MHz (Baumer et al., 2017).

1.2.2 Nervensonografie

1.2.2.1 Nervengröße, Faszikel

Die Nervenbreite (Durchmesser von medial nach lateral), die Nervendicke (Durchmesser von anterior nach posterior) und die Nervenquerschnittsfläche, auch (cross-sectional area) CSA genannt, sind die am häufigsten verwendeten quantitativen Parameter in der Untersuchung des peripheren Nervs mit Hilfe des Ultraschalls. Die genauere Erforschung dieser drei Messgrößen sowie deren Einflussfaktoren ist Thema vieler Publikationen in den letzten Jahren, wobei das stärkste Augenmerk auf die Nervenquerschnittsfläche gelegt wurde. Zahlreiche Faktoren einschließlich des Axons, der Myelinscheide, des Fettgewebes, des Bindegewebes und der Gefäße tragen zur Größe des Nervendurchmessers bei (van Geffen et al., 2009). Man hat sich wissenschaftlich darauf geeinigt, den Nerv innerhalb seines echoreichen Epineuriums zu messen.

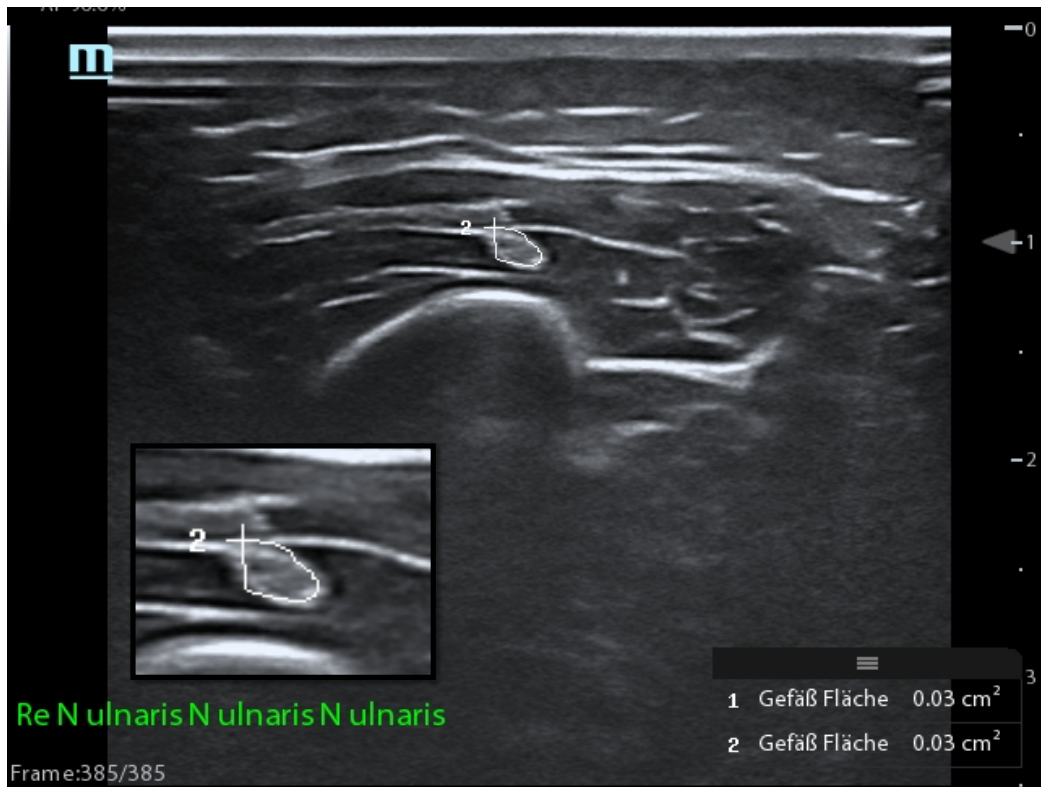


Abb. 1: Axialer Ultraschall des rechten N. ulnaris gemessen am mittleren Oberarm eines gesunden dreijährigen Probanden mit eingefügtem Zoom des Nervens

Folglich spiegelt sich das Aufteilen oder das Zusammenführen von Nerven nicht in einer direkten Veränderung des Nervendurchmessers wider, weshalb eine Etablierung von Normwerten an jeder klinisch bedeutenden Landmarke notwendig sein könnte (Won et al., 2012). Sowohl Referenzwerte der CSA wurden erhoben, als auch Abweichungen von diesen analysiert (Cartwright et al., 2008, Cartwright et al., 2013, Boehm et al., 2014, Bedewi et al., 2017a). Demographische Faktoren wie Geschlecht, Ethnie, Größe, Gewicht, BMI und Alter, deren Effekt und Einfluss auf die Nervengröße werden kontrovers diskutiert. Beispielsweise zeigen Studien an gesunden Probanden einerseits eine Korrelation der durchschnittlichen CSA mit der steigenden Körpergröße (unabhängig von BMI, Geschlecht und der Körperseite), wenn auch dieser Zusammenhang zwischen Körpergröße und durchschnittlicher CSA an Kindern deutlicher zu sehen ist als bei Erwachsenen (Zaidman et al., 2009). Andererseits wird in weiteren Studien dem Alter und dem BMI der größte Einfluss auf die CSA bestätigt (Cartwright et al., 2013, Cartwright et al., 2008, Kim et al., 2012, Qrimli et al., 2016). Wiederum andere Studien berichten von einer Korrelation zwischen

Geschlecht und CSA, wobei in der oberen Extremität die Nervenquerschnittsfläche zugunsten der Männer größer ausfällt (Heinemeyer and Reimers, 1999, Bedewi et al., 2017b). Ein Vergleich zwischen gesunden Studienteilnehmern aus Indien und den Niederlanden bestätigte Differenzen in den Normal- und Cut-off-Werten, die möglicherweise auf die einflussreiche Rolle der Ethnie zurückzuführen sind (Burg et al., 2014). Zusätzlich wurde beobachtet, dass sensorische Nerven in den unteren Gliedmaßen eine kleinere CSA haben als motorische Nerven an ähnlich anatomischen Lokalisationen und die motorischen Nerven der unteren Extremitäten größer sind als die der oberen Extremitäten (Qrimli et al., 2016). Des Weiteren ist die Nervenquerschnittsfläche distal kleiner als proximal, im Durchschnitt ist der Nerv im Oberarm um 10 % größer als im Unterarm (Zaidman et al., 2009). Mehrere Bewertungssysteme wurden entwickelt, um die Auswertung der CSA-Veränderungen und deren Diagnostik zu vereinfachen (Grimm et al., 2015b, Kerasnoudis et al., 2014, Padua et al., 2012). Außerdem werden Verhältnisse der CSA (CSA Ratio) unterschiedlicher Segmente eines einzelnen Nervs berechnet und zu diagnostischen Zwecken benutzt. Typischerweise ist ein Nerv distal schmaler als proximal, dies zeigt sich auch in den Berechnungen der CSA Ratio (Zaidman et al., 2009). Weil keine Korrelation zwischen demographischen Faktoren und der CSA Ratio gezeigt werden konnte, bietet sich dieses Verhältnis als Maßstab für Individuen an, welche aufgrund körperlicher Merkmale, z.B. eines sehr hohen oder eines sehr niedrigen BMI außerhalb der Norm liegen (Won et al., 2013). Durch die entdeckte Symmetrie zwischen den CSA-Werten der beiden Körperhälften wird vorgeschlagen, sich diesen Zusammenhang im Sinne eines Seitenvergleichs zu Nutze zu machen, in dem die eine Körperseite der anderen als interne Kontrollstruktur dienen kann (Qrimli et al., 2016, Tagliafico and Martinoli, 2013, Tagliafico et al., 2012). Aus diesem Grund ist eine relativ geringe intraindividuelle Seite-zu-Seite-Variabilität wichtig (Tagliafico et al., 2012). Ein Unterschied zwischen dominanter und nicht dominanter Seite wurde ebenfalls nicht gefunden (Tagliafico and Martinoli, 2013). Der hochauflösende Ultraschall bietet auch die Möglichkeit der Darstellung der Faszikel in peripheren Nerven (Cartwright et al., 2017). Ein kleiner Nerv besteht möglicherweise aus nur einem

einzelnen Faszikel, während größere Nerven sich generell aus einigen Faszikeln - bis zu 35 oder mehr - zusammensetzen (Sunderland, 1945). In der Literatur sind bis heute nur wenige Daten zu Faszikel-Anzahl und Faszikel-Größe und deren Messungen bei gesunden Probanden/Kontrollen zu finden (Grimm et al., 2017, Di Pasquale et al., 2015). Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass die Faszikel-Größe nicht mit Basischarakteristika wie Größe, Gewicht und Alter korreliert. Ferner wurden erste Referenzwerte für Faszikel-Größe und Faszikel-Anzahl der oberen Extremität (N. medianus und N. ulnaris) und der unteren Extremität (N. peroneus) erhoben (Grimm et al., 2017, Winter et al., 2019).

1.2.2.2 Echogenität

Die Echogenität beschreibt „das typische Aussehen eines Gewebes im Ultraschallbild und entsteht durch komplexe Überlagerung vieler Ultraschallwellen“ (Delorme S, 2012). Strukturen mit geringer Echogenität (z.B. Flüssigkeiten wie Blut oder Urin) zeigen sich im Ultraschallbild als schwarze Bildpunkte, wohingegen sich Strukturen mit einer hohen Echogenität (z.B. Knochen oder Muskelfaszien) als weiße Bildpunkte darstellen (Delorme S, 2012). Als Ergänzung zu CSA-Messungen und dem Berechnen von CSA-Verhältnissen gewinnt die Beurteilung der Nervenstruktur und deren Erscheinungsbild zur Evaluierung von Pathologien in der Sonographie an Bedeutung (Beekman and Visser, 2004). Die Echogenität der peripheren Nerven als ein weiterer morphologischer Marker ist erst kürzlich in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt, beispielsweise bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) (Fisse et al., 2019, Hartig et al., 2018). Eine Veränderung der Echogenität, eine gesteigerte Vaskularisation oder der Verlust der typischen Bienenwabenstruktur wurde bei vielen Neuropathie-Patienten beobachtet (Cartwright et al., 2011, Watanabe et al., 2010, Grimm et al., 2014a, Padua et al., 2014). Auch darüber, ob ein Patient auf eine Immuntherapie anspricht, kann die Echogenität bei CIDP Aufschluss geben und dient somit als prognostischer Marker (Hartig et al., 2018), während sie sich als Instrument der Überwachung und des Follow-up für die Auswertung von klinischen Veränderungen wohl eher nicht eignet (Fisse et al., 2019). Für weitere

Forschungen wären jedoch auch hier Referenzwerte essentiell, welche für Erwachsene nur spärlich und für Kleinkinder und Kinder gar nicht vorhanden sind.

1.2.2.3 Pathologien

In jüngster Vergangenheit gewann die Visualisierung des Nerven und seiner Pathologien immer mehr an Aufmerksamkeit. Durch den Gebrauch der Magnetresonanztomographie (MRN) und des HRUS wurde mehr Wissen über die Morphologie des Nerven gesammelt. Der Nutzen des hochauflösenden Ultraschalls der peripheren Nerven bei der Untersuchung und der Diagnosestellung von Polyneuropathien (PNP) wurde mehrfach gezeigt (Goedee et al., 2017, Grimm et al., 2014b, Padua et al., 2012, Scheidl et al., 2014, Zaidman et al., 2009, Zaidman et al., 2013a). Sollte ein Patient eine genetische Untersuchung ablehnen, welche einen Teil des klinischen Procederes bei Ausschluss von Differentialdiagnosen sein kann, beispielsweise zwischen der hereditären Charcot-Marie-Tooth (CMT) Neuropathie und der erworbenen chronisch inflammatorischen demyelisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP), spielt in solchen Fällen der Nervenultraschall eine wichtige und in der Diagnostik ergänzende Rolle zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und der Nervenbiopsie (Sugimoto et al., 2013). Während demyelinisierende Neuropathien regelhaft eine Vergrößerung des Nerven im Ultraschall aufweisen, zeigen axonale Neuropathien typischerweise keine solchen (Grimm et al., 2014b, Zaidman et al., 2013a, Grimm et al., 2017). Eine diffuse Vergrößerung der Nerven tritt vorherrschend in hereditären Neuropathien, beispielsweise der Charcot-Marie-Tooth Typ 1a (CMT1a) und CMT1b Neuropathie auf, wobei alle Segmente des Nerven meist annähernd gleichermaßen betroffen sind (Grimm et al., 2016, Noto et al., 2015). Zu selteneren hereditären Neuropathien liegen bisher nur Einzelfallberichte vor, deren Erwähnung dem hiesigen Manuskript nicht dienlich scheint. Im Gegensatz dazu findet man bei autoimmunen Neuropathien eine oftmals leichtgradige bis moderate Nervenvergrößerung mit einem bestimmten regionalen Verteilungsmuster, insbesondere zu sehen bei der multifokal motorischen Neuropathie (MMN) und der multifokal erworbenen demyelinisierenden, sensorischen und motorischen Neuropathie (MADSAM), bei denen die proximalen Nervenabschnitte sowie die Nervenwurzeln hauptsächlich

betroffen sind (Grimm et al., 2015a, Scheidl et al., 2012, Rattay et al., 2017, Beekman et al., 2005). Auch die Vergrößerung eines einzelnen Faszikels ist beschrieben, weshalb die Analyse der Faszikel, welche bei PNP sich abzeichnende Veränderungen vorweisen, hilfreich sein kann, um Subtypen der PNP zu unterscheiden und zu definieren (Grimm et al., 2016, Grimm et al., 2017, Zaidman et al., 2013a). Darüber hinaus können sowohl regionale Nervenvergrößerungen als auch einheitliche generelle Vergrößerungen der CSA bei CIDP vorhanden sein, was wiederum abhängig von der Krankheitsdauer ist (Grimm et al., 2016, Zaidman et al., 2009). Wie bereits gezeigt, wurden in der Literatur fokale oder diffuse Verdickungen des Nerven mit einer krankhaften Veränderung der Echostruktur als das Resultat eines pathologischen peripheren Nerven beschrieben. Diese Veränderungen können durch die Messungen der Nervenparameter, wie beispielsweise der CSA, quantifiziert werden, weshalb ein Vergleich der Nervenparameter mit Referenzwerten oder der gesunden kontralateralen Seite im Anschluss unumgänglich ist.

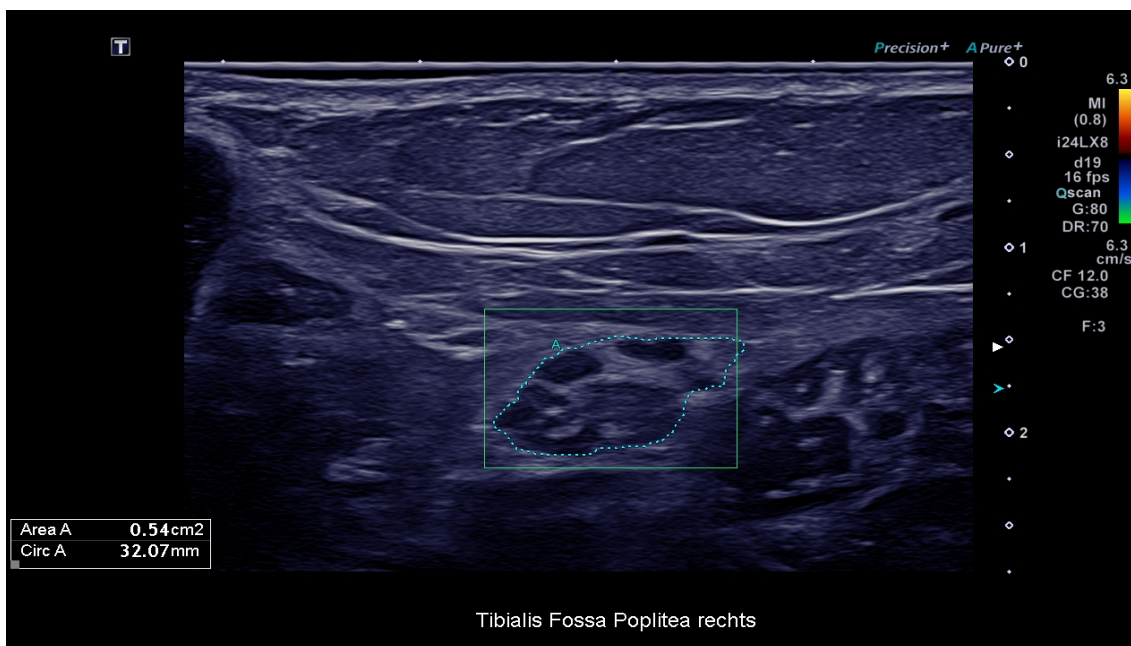


Abb. 2: Axialer Ultraschall des rechten N.tibialis gemessen in der Fossa Poplitea eines Patientin mit CIDP. Zu sehen ist eine veränderte binnen Struktur des Nerven, sowie eine Vergrößerung der CSA

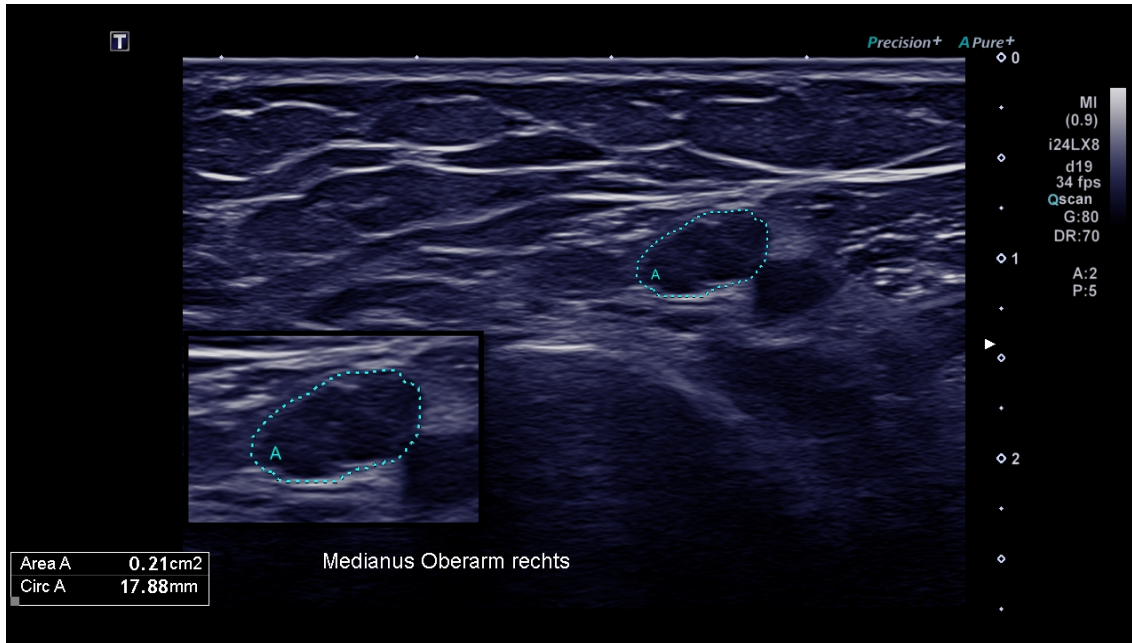


Abb. 3: Axialer Ultraschall des rechten, hypoechogenen N. medianus gemessen am mittleren Oberarm bei einer Patientin mit multifokaler motorischer Neuropathie

1.3 Bedeutung der Nervensonografie bei Kindern

1.3.1 Aktueller Stand der Wissenschaft

Periphere Nervenerkrankungen sind die häufigsten Gründe, weswegen Patienten einen Neurologen konsultieren (Kerasnoudis et al., 2013). Die European Society of Musculoskeletal Radiology spricht sich auf Basis der Delphi-Methode für den muskuloskeletalen Ultraschall als Untersuchungstechnik der ersten Wahl bei der Evaluation der peripheren Nerven aus. Erstaunlicherweise wird diese Empfehlung nicht von auf wissenschaftlichen Beweisen basierenden Level A- und B-Studien gestützt, wie es das Oxford Center for Evidence-Based Medicine vorsieht (Klauser et al., 2012). Diese Unstimmigkeiten verdeutlichen, dass es ein wachsendes Interesse an der Verwendung des muskuloskeletalen Ultraschalles bei der Beurteilung der peripheren Nerven gibt und folglich ein großer Bedarf an mehr Forschungstätigkeit besteht, damit die Reliabilität des peripheren Nervenultraschalls sich entwickeln und steigern kann (Tagliafico et al., 2012). Hierfür ist die Verfügbarkeit einer großen Bandbreite an Referenzwerten fundamental, jedoch fehlt es an diesen gerade bei Kindern und Kleinkindern. Lediglich wenige Arbeiten (Cartwright et al., 2013, Rasenack et al.,

2016, Yiu et al., 2015, Zaidman et al., 2009, Zaidman et al., 2013b, Druzhinin et al., 2019, Schubert et al., 2020) beschäftigten sich bisher mit dieser Thematik. Es wird angenommen, dass die CSA mit dem Alter des Kindes zunimmt, d.h. umgekehrt also auch, je jünger das Kind, desto kleiner auch die CSA (Cartwright et al., 2013). Auch bei Kindern sind die genauen Auswirkungen der demographischen Einflussfaktoren und deren Korrelation zu der Nervengröße noch nicht ausreichend geklärt. Eine Studie postuliert das Alter als besten Indikator für die Nervengröße (gemessen an der CSA) (Cartwright et al., 2013), eine andere wiederum schreibt der Körpergröße den stärksten Einfluss zu (Zaidman et al., 2009). Zusätzlich deuten Daten darauf hin, dass die Beziehung zwischen Alter und CSA überproportional größer ist bei Kindern mit CMT1a als bei der gesunden Kontrollgruppe (Yiu et al., 2015). Da es sich bei Kindern um ein spezielles Patientenkollektiv handelt, sind die bereits in anderen Unterpunkten aufgeführten Vorteile des HRUS, wie beispielsweise die gute Tolerierbarkeit von besonders großem Wert. Schlussendlich könnte der Nervenultraschall, inklusive dessen Anwendung im klinischen Alltag bei Kleinkindern und Kindern von einer sogar noch größeren Bedeutung sein, als dies im Vergleich zu den Erwachsenen ohnehin schon der Fall ist.

1.3.2 Ziel der Studie und Fragestellung

Ziel der Studie ist es deshalb, Daten über die Entwicklung von peripheren Nerven bei gesunden Kleinkindern und Kindern zu erheben, um die Faktenlage für den klinischen Alltag zu verbessern. Dies beinhaltet sowohl die Ermittlung von Referenz- und Normwerten an verschiedenen, klinisch interessanten Lokalisationen inklusive eines Seitenvergleichs der beiden Körperseiten, als auch die Untersuchung der Echogenität der Nerven an unterer und oberer Extremität. Mithilfe dieser Daten ist es möglich, Rückschlüsse über die Nerven der Kinder mit unterschiedlichen Pathologien, zum Beispiel Polyneuropathie zu ziehen, wie dies auch schon bei Erwachsenen der Fall ist. Eventuelle Veränderungen, Abweichungen und Störungen in der Nervenentwicklung können so in Zukunft früher erkannt werden. Zusätzlich liegt ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit in der Frage nach den epidemiologischen Einflussfaktoren und deren Auswirkung auf das Nervenwachstum, speziell auf die CSA. Ebenso soll

durch die Studie geklärt werden, ob die Händigkeit der Studienteilnehmer für Nervenparameter eine Rolle spielt und ob bzw. wie sich das Wachstum intranerval und internerval unterscheidet.

2 Material und Methoden

2.1 Studieninhalt

2.1.1 Zustimmung der Ethikkommission

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen erteilte ihre Zustimmung zur Durchführung der vorliegenden Studie (Projektnummer 765/2018BO1).

2.1.2 Einwilligungserklärung

Das Einverständnis der Probanden, an der Studie teilzunehmen, wurde durch eine Einwilligungserklärung bezeugt. Da es sich bei allen Studienteilnehmern um Minderjährige handelte, musste die Erlaubnis per Unterschrift mindestens eines Erziehungsberechtigten schriftlich festgehalten werden. Mit Unterzeichnung der Einwilligungserklärung akzeptierten die Probanden die Studienbedingungen, bestätigten das durchgeführte Aufklärungsgespräch und machten persönliche Angaben zu Geschlecht und Geburtsdatum des Probanden. Um Teilnehmer der Studie zu werden, musste den Untersuchern eine gültige Einwilligungserklärung vorliegen.

2.1.3 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte vom 19.12.2017 bis zum 26.05.2019 sowohl über die Neurologische Universitätsklinik Tübingen, als auch über die Universitätskinderklinik Tübingen. Des Weiteren konnten durch persönliche Beziehungen der Doktorandinnen Probanden über Schulen, Kindergärten und Tagesmütter für die Studie gewonnen werden.

2.1.4 Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung und deren Berechnung wurde mit Hilfe des biometrischen Institutes der Universität Tübingen durchgeführt. Grundlage der Fallzahlplanung sind Schätzungen der Verteilung der Messwerte für die Nervendurchmesser, die sich je nach Altersgruppe unterscheiden. Um schließlich ein 95%-Konfidenzintervall des 90%-Quantils – welches eine obere Grenze des Normalen darstellt – mit ausreichender Sicherheit (Power ~90%) zu bestimmen, ist die folgende

Anzahl an Probanden ermittelt worden: Für die Gruppe A, welche Kleinkinder von zwei bis einschließlich dem vierten Lebensjahr beinhaltet, gilt bei $n = 58$ eine Power von 87%. In die Gruppe B, die Kinder im Alter von fünf bis sieben Jahren einschließt, errechnet sich eine Power von 91% bei $n = 58$.

2.2 Patienten

2.2.1 Aufklärung

Sowohl die Erziehungsberechtigten als auch die Probanden erhielten zur Aufklärung eine altersgerechte und von der Ethikkommission geprüfte Studieninformation sowie ausreichend Zeit, sich damit zu beschäftigen. Im Anschluss erfolgte ein Gespräch zu noch offen gebliebenen Fragen. Zusätzlich wurde erneut darüber informiert, dass die Studienteilnahme auf Freiwilligkeit beruht und folglich die Einwilligung zur Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann. Weiterhin wurde darüber aufgeklärt, dass die erhobenen, sensiblen Daten nur verschlüsselt verwendet werden und unter den Datenschutz fallen. Außerdem wurden die Unbedenklichkeit und die Risikofreiheit der Untersuchungsmethode mittels Ultraschalls und der dazugehörigen vorausgehenden kurzen neurologischen Untersuchung thematisiert, sowie der Ablauf der Untersuchung und die Ziele der Studie besprochen. Zusätzlich kam zur Sprache, dass die Teilnahme an der Studie für den Probanden selbst keinen direkten Nutzen bringe, demgegenüber aber der Allgemeinnutzen stehe, da die Erhebung von Normwerten nur anhand von Studien und mit der Hilfe von Probanden möglich sei. Das Vor- und Aufklärungsgespräch endete mit dem beiderseitigen Unterzeichnen der Einwilligungserklärung des bevollmächtigten Elternteils sowie des Studienarztes.

2.2.2 Einschlusskriterien

Als Voraussetzung zur Eignung als Studienteilnehmer mussten die Probanden folgende Kriterien erfüllen: Zum Einschlussdatum durfte ein Mindestalter von zwei Jahren und ein maximales Alter von sieben Jahren nicht unter- bzw. überschritten werden. Obligat war das Vorliegen einer vollständig ausgefüllten und durch einen bevollmächtigten Elternteil unterzeichneten

Einwilligungserklärung. Zusätzliche Voraussetzung war eine unauffällige frühkindliche Entwicklung als weiteres Einschlusskriterium. Sowohl die Anamnese des Studienteilnehmers als auch die Familienanamnese musste unauffällig gegenüber neurologischen und muskuloskelettalen Erkrankungen sein, sodass von einem gesunden Normkollektiv ausgegangen werden konnte.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Neben der Ablehnung der Untersuchung und dem Fehlen der vollständigen Unterlagen zum Einschlussdatum konnten Personen, bei denen ein Seitenvergleich der Nerven an den entsprechend zu untersuchenden Stellen nicht möglich war, nicht in die Studie eingeschlossen werden. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Kinder mit einer familiären Vorgeschichte erblicher Neuropathien, ebenso wie Kinder mit einer Entwicklungsverzögerung oder einer Neuropathie verursachenden Grunderkrankungen, wie zum Beispiel einem Diabetes mellitus, wurden nicht als Studienteilnehmer zugelassen.

2.2.4 Kollektivbeschreibung

Insgesamt wurden 232 gesunde, weibliche und männliche Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 17 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die vorgelegte Arbeit befasst sich mit insgesamt 116 Kindern und Kleinkindern im Alter von zwei bis sieben Jahren.

Tab. 1: Übersicht des Probandenkollektivs

	Alter (in Jahren) / Anzahl n	Geschlecht männlich:weiblich	BMI (kg/m ²)	Händigkeit rechts:links
Gruppe A	2 n=23	13:10	15,9 (+ -1,5)	51:3 (4 NA)
	3 n=21	12:9		
	4 n=14	9:5		
Gruppe B	5 n=26	11:15	15,2 (+ -2,1)	48:5 (5 NA)
	6 n=22	13:9		
	7 n=10	3:7		

2.3 Materialien

2.3.1 Gerät und Geräteeinstellung

Ein mobiles Ultraschallgerät der in Darmstadt ansässigen Firma namens Mindray Medical Germany GmbH mit Multi-Touch-Sonographiesystem wurde für die Messungen verwendet. Zur Anwendung kam das Model Typ TE7 mit einem hochauflösenden linearen 14MHz Schallkopf.

Um exakte, unverfälschte und reproduzierbare Ergebnisse erzielen zu können, wurde ein besonderes Augenmerk auf die Geräteeinstellungen des Ultraschalls gelegt und stets darauf geachtet, dass diese Einstellungen sowohl zwischen den Untersuchungen, als auch während der einzelnen Messungen nicht verändert wurden. Dies betraf neben der Sondenfrequenz, der Bildverstärkung (auf dem Gerät als „Gain“ zu erkennen) auch die Bildvergrößerung (auf dem Gerät als „Zoom“ bezeichnet). Die einzige Ausnahme bildete die Einstellung des Fokus. Zur bestmöglichen Darstellung der Zielstruktur wurde dieser jeweils auf die Eindringtiefe der zu messenden Struktur angepasst.

2.3.2 Fragebogen

Um weitere, für Studienzwecke wichtige Daten zu erheben, füllte jeder Proband vor der Untersuchung einen einseitigen Fragebogen aus. Diese Aufgabe wurde aus Gründen der Praktikabilität meist von den Erziehungsberechtigten übernommen. Hierbei wurden die Kontaktdaten des Probanden, das Geburtsdatum, das Alter, das Geschlecht, der BMI, die Größe, das Körpergewicht und die Händigkeit erfragt. Erfasst wurde außerdem, ob die frühkindliche Entwicklung altersentsprechend war, neurologische oder muskuloskelettale Erkrankungen vorliegen, Medikamente eingenommen werden und welches die Muttersprache beider Elternteile ist. Der hierbei verwendete Fragebogen ist dem Anhang dieser Arbeit beigelegt.

2.4 Durchführung

2.4.1 Untersucher

Sowohl die Doktorandin Charlotte Schubert (CS), als auch die Doktorandin Anna Sophie Grimm (ASG) führten die Ultraschalluntersuchung und die kurze neurologische Voruntersuchung durch. Um die Reproduzierbarkeit, Qualität und Korrektheit dieser Untersuchungen sicherstellen zu können, wurden die Doktorandinnen vor dem Start der Studie in die Techniken der Untersuchungen eingewiesen und hatten die Möglichkeit, diese im Rahmen einer Schulung der neurologischen Universitätsklinik Tübingen zu trainieren und zu vertiefen. Zu Beginn erfolgten die Messungen nur unter Aufsicht eines erfahrenen Professors oder von Ärzten in Weiterbildung der neurologischen Universitätsklinik, die eine langjährige Erfahrung in der Nervenultraschalldiagnostik vorweisen konnten. Mit der Zeit erlangten die Doktorandinnen Routine und konnten die Probanden alleine untersuchen.

2.4.2 Untersuchungsmethode

Ziel der Untersuchung war die Bestimmung der Cross sectional area (CSA), welche der Nervenquerschnittsfläche entspricht und anhand der Darstellung der Nerven per Ultraschall realisiert wurde. Als Orientierung für die Ultraschalluntersuchung dienten vorangegangene Studien, die mit Erwachsenen getestete Protokolle enthielten. Dies wurde unter anderem erst kürzlich durch Härtig et al. sehr genau beschrieben. Die insgesamt 20 verschiedenen Nervenpunkte wurden mittels des bereits definierten Verfahrens mit Hilfe standardisierter anatomischer Landmarken vermessen (Grimm et al., 2017, Grimm et al., 2014a, Grimm et al., 2018).

2.4.3 Durchführung der Untersuchung

Die Messung der Nervendicke erfolgte einmalig und nahm pro Studienteilnehmer ungefähr einen Zeitrahmen zwischen 15 und 20 Minuten ein. Zunächst wurde der vollständige Name und das Geburtsdatum des Probanden erneut erfragt und anschließend in das Gerätesystem eingetragen, sowie die vorgeschriebenen Geräteeinstellungen überprüft. Als nächstes wurde der Proband gebeten, die zu

untersuchenden Körperstellen zu entkleiden und im Anschluss auf der für ihn vorbereiteten Sitzgelegenheit Platz zu nehmen. Gerade bei den sehr jungen Teilnehmern erwies es sich als hilfreich, die Untersuchung auf dem Schoß eines Elternteils durchzuführen. Auch deshalb wurde auf eine vorab festgelegte Lagerung der Probanden während der Untersuchung verzichtet. Nachdem die nun folgende Untersuchungsmethode kurz demonstriert und das Ultraschallgel an den zu untersuchenden Punkten des Körpers aufgetragen war, konnte mit dem Vermessen der einzelnen Nervenpunkte begonnen werden. Hierzu musste der jeweilige Nerv an den vorab fest definierten Messstellen mit dem Schallkopf aufgesucht werden. Durch die Verwendung der „Freeze“-Funktion des Ultraschallgerätes konnte die Abbildung des Nervenmesspunktes angehalten und nach Protokoll dargestellt werden. Sobald die Messfunktion mit der Untereinstellung „Trace“ des Ultraschallgerätes ausgewählt und der Nerv in seinem kompletten Umfang mit dem Finger auf dem Touchscreen umfahren war, berechnete die Software den Oberflächeninhalt (CSA) des dargestellten Nervs in Quadratmillimetern. Das so bearbeitete Bild wurde beschriftet und abgespeichert. Dieses Procedere wurde bei allen Messpunkten angewandt.

2.4.4 Messpunkte

Insgesamt wurden bei jedem Probanden neun periphere Nerven an den Armen, den Beinen und dem Hals gemessen. Am Arm wurden der N. medianus, der N. ulnaris und der N. radialis von der Axilla abwärts bis zum Handgelenk untersucht, während am Bein der N. peroneus und der N. tibialis von der Kniekehle bis zum Malleolus medialis oder lateralis des Sprunggelenkes und der N. suralis an der Wade gemessen wurde. Die Messpunkte der Nervenwurzeln C5 und C6 befanden sich lateral des Processus transversus des jeweiligen Halswirbels. Der N. vagus wurde im Karotisdreieck geschallt. Die CSA sowohl des N. medianus als auch des N. ulnaris wurde am mittleren Oberarm, am Ellenbogen, am mittleren Unterarm und der N. medianus zusätzlich am Handgelenk gemessen. Der N. radialis wurde in der Frohse-Arkade untersucht, so konnte zwischen dem N. interosseus posterior und dem Ramus superficialis unterschieden werden. Neben der CSA des N. tibialis wurde die CSA des N. peroneus in der Kniekehle untersucht. Außerdem wurde der N. peroneus superficialis am Außenknöchel

des Sprunggelenks und der N. tibialis unterhalb der Tibial-Gefäße gemessen. Bei allen Studienteilnehmern wurde die rechte Körperseite untersucht, ein Seitenvergleich fand lediglich an folgenden Messpunkten statt: Am mittleren Oberarm des N. medianus, an der Nervenwurzel C5 und am Innenknöchel des Sprunggelenks des N. tibialis. Alle Nerven wurden stets streng innerhalb des eichreichen Randes des Epineuriums gemessen. Die Wurzel C5 und C6 wurde im Längsschnitt in mm gemessen, alle übrigen Nerven im Querschnitt in mm².

2.5 Datenanalyse und Statistik

2.5.1 Deskriptive Statistik

Deskriptive Statistiken wurden verwendet, um die Basischarakteristika zu beschreiben. Stetige Variablen wurden je nach Verteilung der Daten entweder als Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) oder als Median und Interquartilbereich (IQR) analysiert. Die Normalverteilung wurde durch Untersuchung der Kurtosis, der Schiefe sowie der Histogramme und Q-Q-Diagramme beurteilt. Kategoriale Variablen wurden als Prozentsätze und absolute Häufigkeiten beschrieben. Zusätzlich wurden 95% -Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Die bivariate Analyse wurde durchgeführt, um die Basischarakteristika zu vergleichen. Der exakte Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen wurde nach Bedarf angewandt. Ebenso wurden t-Tests mit unabhängigen Stichproben verwendet, um numerische Variablen zu vergleichen, die ungefähr normalverteilt waren, während der Mann-Whitney-Test eingesetzt wurde, um nicht normalverteilte Variablen zu bewerten. Zur Bestimmung der Referenzbereiche der ausgewerteten Nerven wurde die folgende Definition verwendet: Das Vorhersageintervall, in das 95% der Werte einer Referenzgruppe fallen, kann in diesem Fall als das Intervall definiert werden, das 1,96 Standardabweichungen auf beiden Seiten vom arithmetischen Mittelwert des Studienkollektivs abweicht (Normalverteilung). Die verwendete Formel war daher wie folgt:

$$95\%PI = mean \pm t_{0.975,n-1} \sqrt{\frac{n+1}{n}} sd,$$

Abb. 4: Formel zur Bestimmung der Referenzbereiche

Als Nächstes wurde die Assoziation der Querschnittsfläche (CSA) der Nervenwerte mit demografischen Parametern untersucht. Hierfür kam eine Einweg-Varianzanalyse (one – way ANOVA) zur Anwendung, wobei das Alter, der BMI und das Geschlecht als die unabhängigen Variablen gelten und die CSA-Werte abhängige Variablen waren. Zu Beginn des Modells wurden verschiedene Annahmen mittels Tests überprüft: 1. Normalverteilung der quantitativen Variablen, 2. Normalverteilung der Residuen der Regression, 3. Homoskedastizität: Durch ein Streudiagramm des Residuums, 4. Multikollinearität: Es wurde geprüft, ob es Ähnlichkeiten zwischen den im Modell verwendeten unabhängigen Variablen beim Multikollinearitätstest gibt. Es zeigt sich eine Toleranzstatistik unter 0,2 für jede unabhängige Variable und der Varianzinflationsfaktor (VIF) war < 10, sodass keine Multikollinearität vorliegt. 5. Die Homogenität der Varianz nach dem Levene-Test. Der Vergleich der Wachstumsraten verschiedener Segmente des gemessenen Nervs wurde mit einer wiederholten Varianzanalyse durchgeführt, die Sphärizität wurde durch den Mautchy-Test überprüft und falls die Sphärizität nicht erfüllt war, wurde die Geisser-Gewächshauskorrektur angewandt. Die Perzentil-Kurven der Nerven wurden nach der LMS-Methode mit der VGAM-Paketversion von R berechnet. Die LMS-Methode stellt die Formen der Perzentile durch drei unkorrelierte Kurven dar: die L-, M- und S-Kurven. Die erste definiert die Schiefe (L) der Verteilung in jedem Alter, die zweite den Median (M) und die dritte den Variationskoeffizienten (S). Die drei Parameter sind darauf beschränkt, sich mit zunehmender Kovarianz reibungslos ändern und können, wie die Perzentile, gegen die Kovariable gezeichnet werden. So ergibt sich ein Vorteil der LMS-Methode, dass die drei Kurven L, M und S die Verteilung der Messung über den Bereich der Kovariablen vollständig zusammenfassen (Cole and Green, 1992, Dai et al., 2014). Die Perzentilkurven wurden mit qtplot, R Studio Version 3.6 erstellt. Bei der LMS-Methode wird die Variable von Interesse - Größe des Nervs

- als positiv und normalverteilt angenommen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ eingestellt. Die Ergebnisse werden mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) angegeben. Zusätzlich wurde die lineare Regression für jeden Nervenpunkt durchgeführt, um den Regressionskoeffizienten zu berechnen. Die Analysen wurden mit SPSS (IBM 25 Corp, Armonk, NY) und R-Software durchgeführt.

2.5.2 Interraterreliabilität, Intraraterreliabilität und Intraklassen-Korrelation

Die Interraterreliabilität bezeichnet die Übereinstimmung von Messungen oder Bewertungen zwischen verschiedenen Beobachtern (CS und ASG) (Koo and Li, 2016). Entscheidend ist, dass ein und dieselbe Stichprobe von verschiedenen Ratern bewertet wird. Im Vergleich dazu gibt die Intraraterreliabilität Auskunft über die Wiederholbarkeit von Messungen ein und desselben Untersuchers. Hierbei wird ein und dieselbe Stichprobe mehrfach von einer Person bewertet. Die Deckungsgleichheit von mehreren Beobachtungen an den gleichen Stichproben kann für intervallskalierte Messungen durch die Intraklassen-Korrelation (ICC intra-class correlation) beurteilt werden, hierbei entspricht ICC gleich null keiner Übereinstimmung und ICC gleich eins einer kompletten Übereinstimmung. Die Berechnung beruht auf einem Ansatz, indem die Varianz zwischen den Fällen und innerhalb der Fälle verglichen wird (Koo and Li, 2016). Anhand von 20 zufällig ausgewählten Probanden und vier vorab definierten Messpunkten wurden von beiden Untersuchern Nachmessungen erhoben, damit die oben beschriebenen Übereinstimmungskriterien errechnet werden konnten.

2.5.3 Intranervalratio

Die Intranervalratio, welche der intranervalen CSA Variabilität entspricht, wurde in jenen Nerven analysiert, die an mehreren Stellen vermessen wurden. Dafür verwendet wurde die in den von (Padua et al., 2012, Kerasnoudis et al., 2013) beschriebene und entwickelte Vermessungstechnik. Hierzu gehörte der N. medianus, der N. ulnaris und der N. tibialis. Für die Berechnung wurde ein Quotient zwischen dem maximalen CSA und dem minimalen CSA des

entsprechenden Nervs gebildet, um so das Verhältnis zwischen der dicksten und der dünnsten Stelle in diesem Nerv zu zeigen.

2.5.4 Seitenvergleich der Nerven

Um einen Vergleich zwischen den Nerven an beiden Körperseiten vornehmen zu können, wurden sowohl die Nervenwurzel C5, der N. medianus am mittleren Oberarm als auch der N. tibialis am Innenknöchel des Sprunggelenks zusätzlich auf der linken Seite gemessen und die Differenz der CSA von rechter zu linker Seite berechnet, sodass in einem weiteren Rechenschritt die erhaltene Differenz durch den CSA der rechten Körperseite geteilt und schließlich das Ergebnis des Seitenvergleiches in Prozent angegeben werden konnte. Das Modell des Abhängigen-t-Tests (paired t-test) wurde zur Ermittlung der Messunterschiede der rechten und linken Seite benutzt. Das Maximum des Seitenunterschieds wurde durch den mittleren Prozentsatz der Differenz plus einer Standardabweichung berechnet.

2.5.5 Echogenität der Nerven

Das „open source“ Programm Image J (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA in der Version 1.5.1) ermöglichte die Erhebung weiterer Daten, welche die genauere farbliche Abstufung der Grautöne des Nervenultraschallbildes bei Kleinkindern und Kindern erfasste. So konnte eine Analyse der Echogenität der Nerven durchgeführt werden. Hierfür wurden die bereits selbst erhobenen Ultraschallbilder der Probanden verwendet. Durch die Untersucher (CS und ASG) wurde die Zielregion manuell festgelegt und überprüft (Fisse et al., 2019). Die Messung der Echogenität wurde exakt innerhalb der echoreichen Begrenzung der Nerven vorgenommen, um Verfälschungen – ausgelöst durch das Epineurium – zu vermeiden (Fisse et al., 2019) (Hartig et al., 2018). Beispielhaft für alle gemessenen Nerven und zur besseren Übersicht wurde die Analyse auf die folgenden Messpunkte beschränkt: N. medianus und N. ulnaris in seinem Segment am Mittleren Oberarm und N. tibialis in seiner Darstellung am Innenknöchel des Sprunggelenks. Die Software quantifizierte jeden einzelnen Pixel der Nervenultraschallaufnahme und ordnete ihn in einer Skala beginnend bei 0 für den dunkelsten und echoärmsten, bis hin zu einem

Wert von 255 für das hellste und echoreichste Signal an, sodass ein Histogramm unter Angabe von Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung erstellt werden konnte. Sowohl die oberen als auch die unteren Normgrenzwerte der Echogenität wurden durch die Berechnung des mittleren Prozentsatzes der Differenz plus einer Standardabweichung evaluiert (Tabelle 8 und Abbildung 20).

3 Ergebnisse

3.1 Gegenüberstellung der zwei Gruppen

Insgesamt wurden die erhobenen Daten von 116 Kleinkindern und Kindern ausgewertet (Gruppe A: $n = 58$ im Alter von zwei bis vier Jahren und Gruppe B: $n = 58$ im Alter von fünf bis sieben Jahren). Obwohl alle Studienteilnehmer anhand eines einheitlichen, kindgerechten Studienprotokolls untersucht wurden und nach Möglichkeit auf die Wünsche der sehr jungen Probanden explizit eingegangen wurde, fehlen - auf Grund von mangelnder Kooperation auf Seiten der Probanden oder durch den schwierigen anatomischen Zugang - Messungen der Nervenwurzeln C5 und C6 (siehe auch Tabelle 2). In Tabelle 1 sind des Weiteren wichtige demographische Daten des Probandenkollektivs - welches zu mehr als 90 % kaukasischer Abstammung ist - und die Einteilung in die beiden Gruppen aufgeführt. Die Anwendung des exakten Fisher-Tests zeigt weder für die Geschlechterverteilung (3,234; $p > 0,05$) noch für die Verteilung der Händigkeit (0,968; $p > 0,05$) einen Unterscheid zwischen den Gruppen. Jedoch unterscheiden sich die Gruppen signifikant bezüglich des Gewichtes (72,370; $p < 0,05$) und der Körpergröße (95,832; $p < 0,001$) zugunsten der älteren Kinder in Gruppe B. Weil keine signifikante Differenz des BMI ($p > 0,05$) im Vergleich der zwei Gruppen besteht, eignet sich dieser als Parameter für einen statistischen Vergleich des Nervenwachstums.

3.2 Nervenwachstum und CSA

Mittels deskriptiver Statistik lässt sich der N. medianus am Handgelenk (Gruppe A: 5,19 (+ - 1,34) und Gruppe B: 6,07 (+ - 1,34)) als dickster und somit größter Nerv der Oberen Extremität feststellen. In der Unteren Extremität nimmt diesen Platz der N. tibialis in der Kniekehle ein (Gruppe A: 12,97 (+ - 4,28) und Gruppe B: 15,91 (+ - 4,96)) und dieser ist somit der insgesamt größte gemessene Nervenpunkt in dieser Studie. Im Gegensatz dazu misst der N. suralis an der Wade in Gruppe A nur 1,10 (+ - 0,31) und in Gruppe B 1,26 (+ - 0,44) und ist folglich der kleinste Nerv der unteren Extremität. Als kleinster Nerv der Oberen

Extremität und schlussendlich in der gesamten Studie stellt sich der N. radialis interosseus posterior heraus (Gruppe A: 1,12 (+ - 0,33) und Gruppe B: 1,29 (+ - 0,46)). Wie bei gesunden Erwachsenen werden alle Nerven, welche in mehr als einem Segment analysiert wurden – in unserer Studie betrifft dies: N. medianus, N. ulnaris, N. tibialis und N. peroneus – in ihrem Verlauf von proximal nach distal kleiner (Tabelle 2). Eine Ausnahme bildet der N. medianus am Handgelenk, der an dieser Lokalisation einen größeren CSA aufweist als am Messpunkt des mittleren Unterarmes (Abbildung 5).

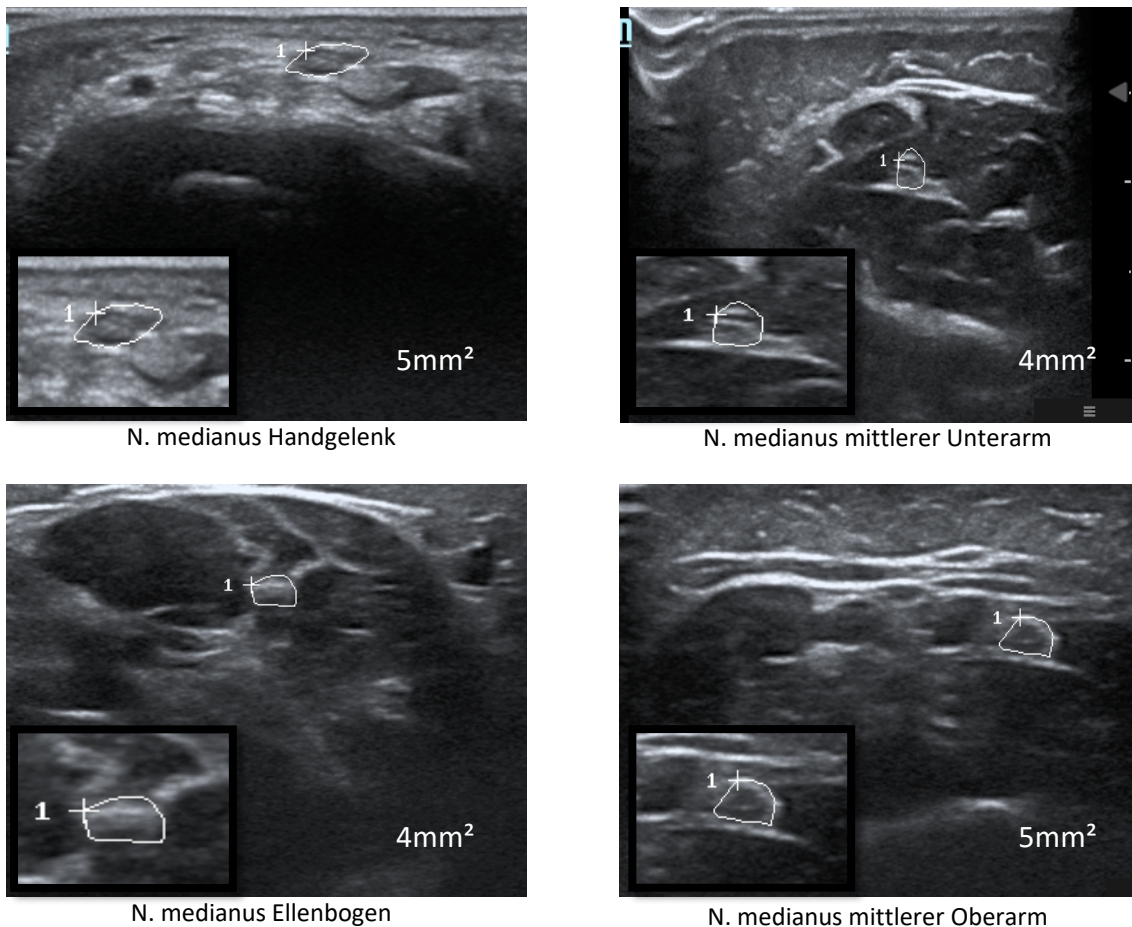


Abb. 5: Darstellung des N. medianus in all seinen analysierten Segmenten

Die spinale Nervenwurzel C5 war bei allen Studienteilnehmern kleiner als die spinale Nervenwurzel C6. Die Durchschnittswerte der CSA sind in den meisten Segmenten signifikant kleiner in der jüngeren Gruppe A verglichen mit der älteren Gruppe B ($p < 0,01$), außer der N. radialis (an beiden Messpunkten), der N.

peroneus (an beiden gemessenen Segmenten), der N. suralis und die Nervenwurzel C5, welche in beiden Gruppen nahezu gleich groß sind (Tabelle 2). Alle aufgelisteten Werte der Tabelle sind signifikant mit Ausnahme der mit einem Gradsymbol (°) markierten Messpunkte.

Tab. 2: Übersicht der CSA - Werte

Nerv und Anatomische Lokalisation	Fallzahl (n)	Mittelwert (\pm SD)	95% Konfidenzintervall (KI)
Rechte Körperseite			
N. medianus mittlerer Oberarm			
2 - 4 Jahre	58	5,05 (\pm 1,38)	4,69 – 5,42
5 - 7 Jahre	58	5,85 (\pm 1,44)	5,47 – 6,22
N. medianus Ellenbogen			
2 - 4 Jahre	57	4,30 (\pm 1,66)	3,86 – 4,74
5 - 7 Jahre	58	5,03 (\pm 1,61)	4,61 – 5,46
N. medianus mittlerer Unterarm			
2 - 4 Jahre	57	4,25 (\pm 1,31)	3,90 – 4,59
5 - 7 Jahre	58	4,86 (\pm 1,05)	4,59 – 5,14
N. medianus Handgelenk			
2 - 4 Jahre	58	5,19 (\pm 1,34)	4,84 – 5,55
5 - 7 Jahre	58	6,07 (\pm 1,34)	5,72 – 6,42
N. ulnaris mittlerer Oberarm			

Ergebnisse

2 - 4 Jahre	58	3,78 ($\pm 1,09$)	3,49 – 4,06
5 - 7 Jahre	58	4,24 ($\pm 1,06$)	3,96 – 4,52
N. ulnaris Ellenbogen			
2 - 4 Jahre	58	2,40 ($\pm 1,17$)	2,09 – 2,70
5 - 7 Jahre	58	3,16 ($\pm 1,32$)	2,81 – 3,50
N. ulnaris mittlerer Unterarm			
2 - 4 Jahre	58	3,03 ($\pm 1,01$)	2,80 – 3,30
5 - 7 Jahre	58	3,66 ($\pm 1,02$)	3,39 – 3,92
N. radialis interosseus posterior °			
2 - 4 Jahre	58	1,12 ($\pm 0,33$)	1,03 – 1,21
5 - 7 Jahre	58	1,29 ($\pm 0,46$)	1,17 – 1,41
N. radialis superficialis °			
2 - 4 Jahre	58	1,14 ($\pm 0,34$)	1,02 - 2,01
5 - 7 Jahre	58	1,27 ($\pm 0,45$)	1,13 - 2,18
N. tibialis Kniekehle			
2 - 4 Jahre	57	12,97 ($\pm 4,28$)	11,83 – 14,10
5 - 7 Jahre	57	15,91 ($\pm 4,96$)	14,60 – 17,23
N. tibialis Malleolus medialis			
2 - 4 Jahre	58	4,31 ($\pm 1,38$)	3,95 – 4,67

Ergebnisse

5 - 7 Jahre	58	5,07 ($\pm 1,51$)	4,67 – 5,47
N. peroneus Kniekehle °			
2 - 4 Jahre	57	2,90 ($\pm 0,99$)	2,63 – 3,16
5 - 7 Jahre	56	3,25 ($\pm 1,64$)	2,81 – 3,69
N. peroneus superficialis °			
2 - 4 Jahre	57	2,04 ($\pm 0,93$)	1,79 – 2,28
5 - 7 Jahre	57	2,23 ($\pm 0,96$)	1,97 – 2,49
N. suralis Wade			
2 - 4 Jahre	58	1,10 ($\pm 0,31$)	1,05 - 2,02
5 - 7 Jahre	56	1,26 ($\pm 0,44$)	1,12 - 2,21
Nervenwurzel C5			
2 - 4 Jahre	18	1,46 ($\pm 0,44$)	1,24 – 1,67
5 - 7 Jahre	26	1,79 ($\pm 0,31$)	1,67 – 1,91
Nervenwurzel C6			
2 - 4 Jahre	14	2,01 ($\pm 0,64$)	1,64 – 2,38
5 - 7 Jahre	18	2,41 ($\pm 0,41$)	2,22 – 2,60
N. vagus			
2 - 4 Jahre	53	1,14 ($\pm 0,37$)	1,04 – 1,24
5 - 7 Jahre	55	1,38 ($\pm 0,49$)	1,25 – 1,51
Linke Körperseite			
N. medianus Oberarm			
2 - 4 Jahre	49	4,37 ($\pm 1,37$)	3,96 – 4,76

5 - 7 Jahre	51	5,35 ($\pm 1,38$)	4,98 – 5,73
N. tibialis Malleolus medialis			
2 - 4 Jahre	49	4,61 ($\pm 1,30$)	4,25 – 4,96
5 - 7 Jahre	50	5,52 ($\pm 1,46$)	5,12 – 5,92
Nervenwurzel C5			
2 - 4 Jahre	13	1,54 ($\pm 0,55$)	1,22 – 1,80
5 - 7 Jahre	16	1,74 ($\pm 0,24$)	1,62 – 1,84

3.2.1 Wachstumsraten der Nerven

Betrachtet man zusammengefasst alle erhobenen Werte unter dem Aspekt des Nervenwachstums im Verlauf des Alters, lassen sich Wachstumsraten erstellen. Anhand dieser ist ein kontinuierliches Wachsen der Nerven während des Kleinkind- und Kindesalters nachzuvollziehen. Dies ist gut zu erkennen am Beispiel des N. medianus am mittleren Oberarm, welcher in der jüngeren Altersgruppe eine durchschnittliche Wachstumsrate von 5,070 (SD gerundet 1,39) und in der älteren Altersgruppe eine durchschnittliche Wachstumsrate von 5,845 (SD gerundet 1,44) aufweist. Der N. tibialis in der Kniekehle zeigt die in beiden Gruppen höchste Wachstumsrate (Gruppe A: 12,965 und Gruppe B: 15,912), wohingegen hierfür am N. peroneus superficialis in beiden Altersgruppen die kleinsten Werte (Gruppe A: 2,018 und Gruppe B: 2,236) auftreten. Die in Tabelle 3 aufgelisteten Wachstumsraten postulieren eine stärkere CSA-Zunahme in größeren Nerven (N. tibialis und N. medianus) als in kleineren Nerven (N. peroneus), unabhängig von den Altersgruppen.

Tab. 3: Übersicht der Nervenwachstumsraten

Nerv und Lokalisation	Altersgruppe	Fallzahl	Mittelwert	Standardabweichung
N. medianus mittlerer Oberarm				
	2 – 4 Jahre	57	5,070	1,3869
	5 – 7 Jahre	58	5,845	1,4364
N. medianus Ellenbogen				
	2 – 4 Jahre	57	4,298	1,6579
	5 – 7 Jahre	58	5,034	1,6110
N. medianus mittlerer Unterarm				
	2 – 4 Jahre	57	4,246	1,3131
	5 – 7 Jahre	58	4,862	1,0505
N. medianus Handgelenk				
	2 – 4 Jahre	57	5,193	1,3422
	5 – 7 Jahre	58	6,069	1,3359
N. ulnaris mittlerer Oberarm				
	2 – 4 Jahre	58	3,776	1,0929
	5 – 7 Jahre	58	4,241	1,0648

Ergebnisse

N. ulnaris Ellenbogen				
	2 – 4 Jahre	58	2,397	1,1689
	5 – 7 Jahre	58	3,155	1,3219
N. ulnaris mittlerer Unterarm				
	2 – 4 Jahre	58	3,034	1,0081
	5 – 7 Jahre	58	3,655	1,0183
N. tibialis Kniekehle				
	2 – 4 Jahre	57	12,965	4,2802
	5 – 7 Jahre	57	15,912	4,9580
N. tibialis Malleolus medialis				
	2 – 4 Jahre	57	4,298	1,3883
	5 – 7 Jahre	57	5,105	1,4962
N. peroneus Kniekehle				
	2 – 4 Jahre	56	2,893	1,0032
	5 – 7 Jahre	55	3,236	1,6551
N. peroneus superficialis				
	2 – 4 Jahre	56	2,018	0,9242
	5 – 7 Jahre	55	2,236	0,9806

3.2.2 Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum

Die multivariante Regressions-Analyse hinsichtlich des Alters und der CSA beweisen eine signifikante Korrelation für alle analysierten Segmente ($p < 0,01$), ausgenommen ist der N. peroneus und der N. radialis. Folglich besteht eine enge Verknüpfung zwischen dem Alter und der Nervenquerschnittsfläche - wie ANOVA in dem untersuchten Probandenkollektiv zeigt, sogar die mit dem stärksten Zusammenhang. Ein Beispiel solch einer Korrelation anhand des N. medianus ist an drei Messpunkten (mittlerer Oberarm, Ellenbogen und mittlere Unterarm) in der unten gezeigten Abbildung 6 zu sehen.

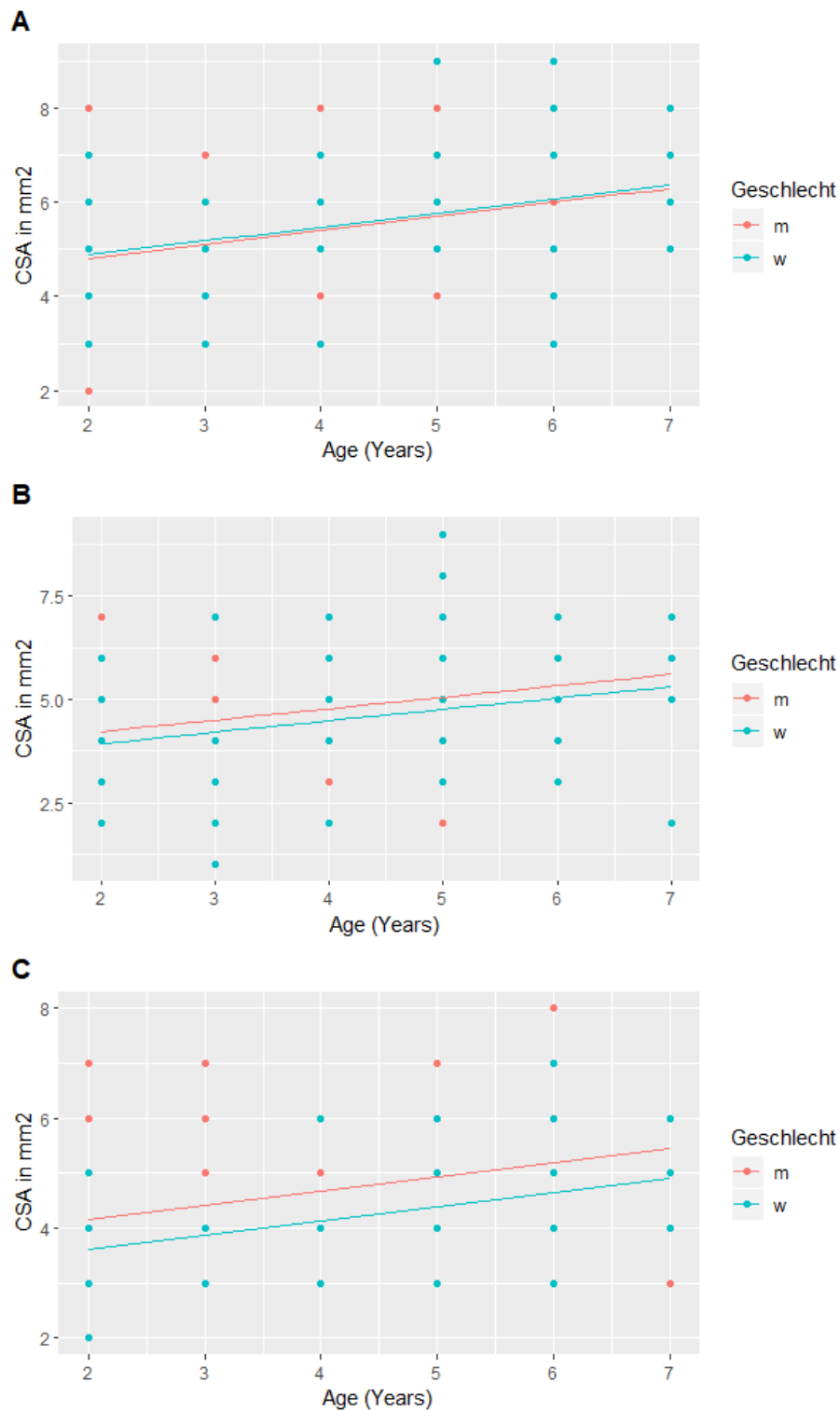


Abb. 6: Beispielkorrelation der medianen Nervenquerschnittsfläche (CSA in mm²) am mittleren Oberarm (A), Ellenbogen (B) und mittleren Unterarm (C) mit dem Alter (Age) (in Jahren (Years)). Mit zusätzlicher Differenzierung zwischen männlichem (m) und weiblichem (w) Geschlecht

In Abbildung 7 wird sonographisch das Nervenwachstum beispielhaft an jeweils denselben drei Lokalisationen (N. medianus am mittleren Oberarm, N. ulnaris am mittleren Oberarm und N. tibialis am Malleolus medialis) im Verlauf zwischen einem zwei-, vier- und sechsjährigen Probanden dargestellt.

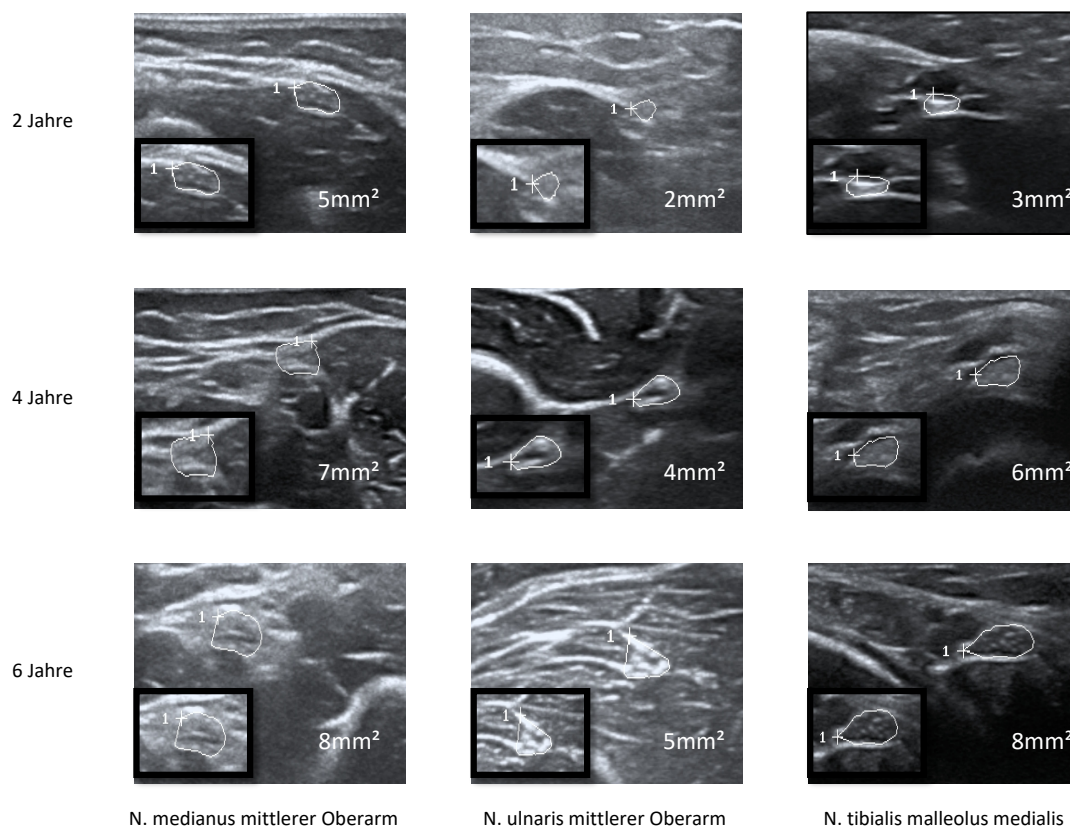


Abb. 7: Nervenwachstum aufgezeigt nach Alter an verschiedenen Messpunkten und Nerven

Indessen zeigen bezüglich des Geschlechts und der CSA nur der N. medianus am mittleren Unterarm ($p < 0,05$), der N. ulnaris am mittleren Unterarm ($p < 0,05$) und der N. tibialis in der Kniekehle ($p < 0,05$) einen signifikanten Unterschied zugunsten eines höheren Durchschnittswertes für das männliche Geschlecht. An allen anderen Messpunkten besteht unter diesem Aspekt keine signifikante Korrelation. Bezüglich einer Korrelation zwischen des BMI und des CSA weist lediglich der N. ulnaris am mittleren Unterarm ($p < 0,05$) und der N. radialis interosseus posterior ($p < 0,01$) einen signifikanten Zusammenhang auf,

ansonsten zeigen sich hinsichtlich dieses Gesichtspunktes keine weiteren Korrelationen.

3.2.3 Cut – off – Werte der CSA

Aus den erhobenen CSA Daten errechnen sich unter Verwendung des Einstichproben t-Tests mit $n - 1$ Freiheitsgraden für jedes Alter zwischen zwei und sieben Jahren sowohl Obere Grenzwerte (upper limit) als auch Untere Grenzwerte (lower limit) für die Größe der Nervenquerschnittsfläche im Verhältnis zu dem dementsprechenden Lebensalter (Tabelle 4).

Tab. 4: Beispiele der Ober- und Untergrenzen (Ober- / Untergrenzen) der CSA für jedes Alter zwischen 2 und 7 Jahren

Jahre	2 (n=23)	3 (n=21)	4 (n=14)	5 (n=26)	6 (n=22)	7 (n=10)
N. medianus mittlerer Oberarm	7,72/2,11	7,84/2,23	7,90/2,29	8,73/2,89	8,75/2,91	8,84/2,99
N. ulnaris mittlerer Oberarm	5,91/1,76	5,99/1,84	6,18/2,00	6,42/2,12	6,51/2,21	6,12/2,06
N. tibialis Malleolus medialis	6,71/1,56	7,05/2,12	7,61/2,67	8,01/2,04	8,09/2,12	8,10/2,13

Weil die analysierten Werte der Obergrenze und Untergrenze zwischen den Zwei-, Drei- und Vierjährigen genau wie zwischen den Fünf-, Sechs- und Siebenjährigen sehr ähnlich sind und sich nur minimal voneinander unterscheiden, bietet sich das Konzept der Gruppierung, wie bereits weiter oben erwähnt, in zwei Gruppen auch hier an. Basierend auf dieser Gruppierung und der Berechnung (Mittelwert plus eine Standardabweichung) ergeben sich die in Tabelle 5 gerundeten oberen und unteren Cut – off – Werte der CSA für die vordefinierten Messpunkte bei gesunden Kindern (Schubert et al., 2020). Einige Untergrenzen waren nicht berechenbar und sind daher mit NA = nicht anwendbar

(CSA<1mm²) gekennzeichnet. Dies ist der begrenzten Auflösungsfähigkeit der Ultraschallsonde geschuldet. Die Spinalnerven werden im Durchmesser gemessen und sind deshalb mit dem Symbol ^ markiert.

Tab. 5: Cut - off - Werte der CSA

	2 - 4 Jahre (n=58)* Obergrenze	2 - 4 Jahre (n=58)* Untergrenze	5 - 7 Jahre (n=58)* Obergrenze	5 - 7 Jahre (n=58)* Untergrenze
N. medianus mittlerer Oberarm	8mm ²	2mm ²	9mm ²	3mm ²
N. medianus Ellenbogen	8mm ²	1mm ²	8,5mm ²	2mm ²
N. medianus mittlerer Unterarm	7mm ²	1,5mm ²	7mm ²	2,5mm ²
N. medianus Handgelenk	8mm ²	2,5mm ²	9mm ²	3mm ²
N. ulnaris mittlerer Oberarm	6mm ²	1,5mm ²	6,5mm ²	2mm ²
N. ulnaris Ellenbogen	5mm ²	1mm ²	6mm ²	1mm ²
N. ulnaris mittlerer Unterarm	5,5mm ²	1mm ²	6mm ²	1,5mm ²
N. radialis interosseous posterior	2mm ²	NA	2,5mm ²	NA
N. radialis superficialis	2mm ²	NA	2,5mm ²	NA

N. tibialis Kniekehle	22mm ²	4,5mm ²	26mm ²	6mm ²
N. tibialis Malleolus medialis	7,5mm ²	2mm ²	8,5mm ²	2,5mm ²
N. peroneus Kniekehle	5mm ²	NA	7mm ²	NA
N. peroneus superficialis	4mm ²	NA	4,5mm ²	NA
N. suralis	2mm ²	NA	2,5mm ²	NA
N. vagus	2mm ²	NA	2,5mm ²	NA
C5 [^]	2,5mm	1mm	2,5mm	1mm
C6 [^]	3,3mm	1,5mm	3,3mm	1,5mm

3.2.4 Perzentilen der Nervenquerschnittsfläche

Zusätzlich zu den Ober- und Untergrenzen der CSA wurden anhand der Analyse des Regressionswachstums Perzentilen (Perzentile 5, Perzentile 50, Perzentile 90 und Perzentile 95) berechnet. Die kalkulierten Werte können für das jeweilige Alter und den entsprechenden Nerv an seiner jeweiligen anatomischen Lokalisation in der Tabelle 6 abgelesen werden. In einer Gegenüberstellung der postulierten Cut – off – Werte der CSA aus Tabelle 5 mit den Ergebnissen aus den Perzentilen stellt sich passenderweise heraus, dass sich die Obergrenze der CSA in allen Altersstufen zwischen der 90. und 95. Perzentile (blaue und lila Kurve) befindet und die Untergrenze sich der 5. Perzentile (rote Kurve) annähert.

Tab. 6: Übersicht der Perzentilen

Nerv und Lokalisation	Alter in Jahren	Perzentile 5	Perzentile 25	Perzentile 50	Perzentile 90	Perzentile 95
N. medianus mittlerer Oberarm						
	2	2,76	3,90	4,79	6,59	8,18
	3	3,01	4,17	5,09	6,93	8,56
	4	3,24	4,43	5,38	7,26	8,92
	5	3,46	4,68	5,65	7,57	9,25
	6	3,65	4,90	5,88	7,82	9,53
	7	3,83	5,12	6,11	8,09	9,83
N. medianus Ellenbogen						
	2	1,77	2,98	4,00	6,30	8,52
	3	2,00	3,23	4,24	6,52	8,70
	4	2,25	3,50	4,52	6,78	8,92
	5	2,52	3,78	4,80	7,04	9,15
	6	2,77	4,04	5,05	7,27	9,34
	7	3,00	4,28	5,30	7,50	9,55
N. medianus mittlerer Unterarm						
	2	2,37	3,11	3,77	5,51	7,60
	3	2,67	3,44	4,13	5,90	8,00
	4	2,92	3,72	4,42	6,21	8,28

Ergebnisse

	5	3,13	3,95	4,66	6,44	8,47
	6	3,28	4,11	4,82	6,60	8,60
	7	3,40	4,24	4,96	6,74	8,72
N. medianus Handgelenk						
	2	3,15	4,05	4,81	6,67	8,69
	3	3,39	4,32	5,11	7,03	9,09
	4	3,63	4,60	5,42	7,38	9,48
	5	3,89	4,89	5,74	7,75	9,89
	6	4,13	5,17	6,04	8,11	10,29
	7	4,37	5,45	6,34	8,46	10,70
N. ulnaris mittlerer Oberarm						
	2	2,11	2,83	3,47	5,00	6,65
	3	2,28	3,03	3,71	5,30	7,00
	4	2,42	3,19	3,89	5,53	7,27
	5	2,54	3,35	4,06	5,74	7,51
	6	2,66	3,49	4,22	5,93	7,74
	7	2,73	3,59	4,33	6,08	7,92
N. ulnaris Ellenbogen						
	2	0,89	1,44	1,96	3,49	5,42
	3	1,01	1,65	2,24	3,96	6,13
	4	1,15	1,84	2,52	4,44	6,87
	5	1,26	2,02	2,77	4,89	7,56
	6	1,33	2,14	2,94	5,21	8,07
	7	1,34	2,17	2,99	5,33	8,30

Ergebnisse

N. ulnaris mittlerer Unterarm						
	2	1,49	2,13	2,71	4,14	5,70
	3	1,65	2,32	2,94	4,43	6,04
	4	1,84	2,55	3,21	4,76	6,44
	5	2,02	2,77	3,45	5,06	6,79
	6	2,17	2,96	3,65	5,30	7,06
	7	2,27	3,08	3,78	5,45	7,21
N. tibialis Kniekehle						
	2	6,71	9,18	11,39	16,89	23,04
	3	7,55	10,20	12,61	18,49	25,01
	4	8,39	11,24	13,83	20,09	26,97
	5	9,14	12,16	14,88	21,42	28,58
	6	9,81	12,99	15,79	22,55	29,88
	7	10,46	13,77	16,60	23,51	31,00
N. tibialis Malleolus medialis						
	2	2,38	3,07	4,21	5,92	6,63
	3	2,67	3,28	4,60	6,77	9,10
	4	2,75	3,52	4,76	7,02	9,43
	5	3,24	3,79	5,38	7,73	10,22
	6	3,26	4,11	5,44	7,86	10,41
	7	3,56	4,43	5,83	8,31	10,91
N. peroneus Kniekehle						
	2	1,51	2,02	2,50	4,13	6,94
	3	1,59	2,10	2,65	4,41	7,49

Ergebnisse

	4	1,66	2,17	2,80	4,69	8,06
	5	1,71	2,23	2,90	4,92	8,58
	6	1,76	2,32	3,01	5,16	9,14
	7	1,82	2,42	3,13	5,44	9,78
N. peroneus superficiali s						
	2	0,82	1,32	1,78	3,15	4,92
	3	0,87	1,38	1,85	3,25	5,05
	4	0,92	1,46	1,94	3,39	5,23
	5	0,97	1,52	2,03	3,51	5,39
	6	1,00	1,57	2,08	3,58	5,48
	7	1,02	1,59	2,10	3,60	5,48
N. vagus						
	2	0,72	0,89	1,04	1,53	1,73
	3	0,75	0,92	1,09	1,62	1,85
	4	0,77	0,96	1,14	1,72	1,98
	5	0,80	1,00	1,20	1,85	2,14
	6	0,84	1,04	1,27	1,99	2,31
	7	0,86	1,07	1,32	2,11	2,45

In bildlicher Form sind hier die fünf berechneten Perzentilen eines jeden Nerven an dem dazugehörigen Messpunkt dargestellt.

Nervenwachstum

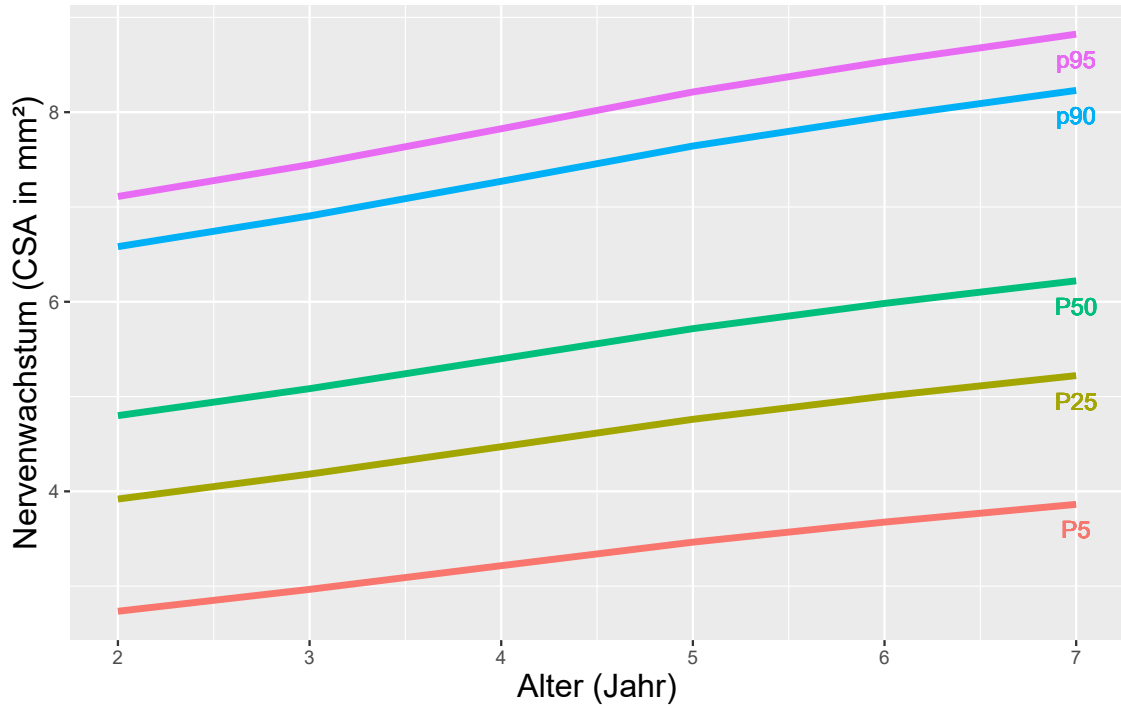


Abb. 8: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt mittleren Oberarm

Nervenwachstum

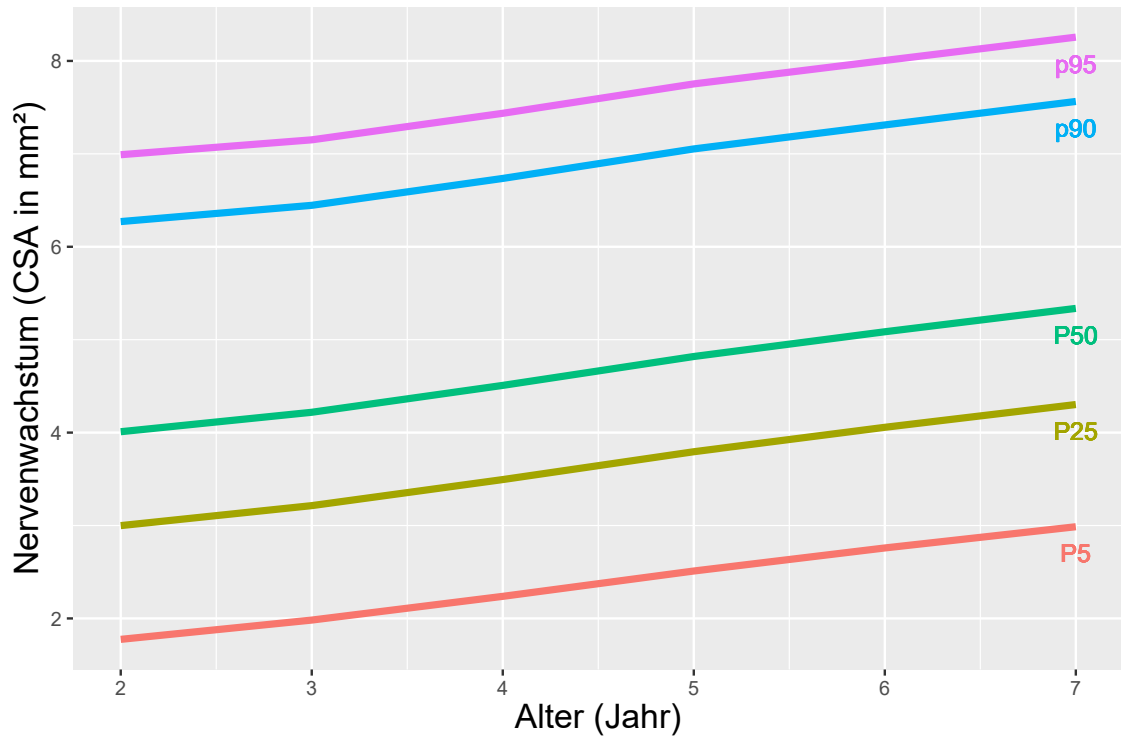


Abb. 9: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt Ellenbogen

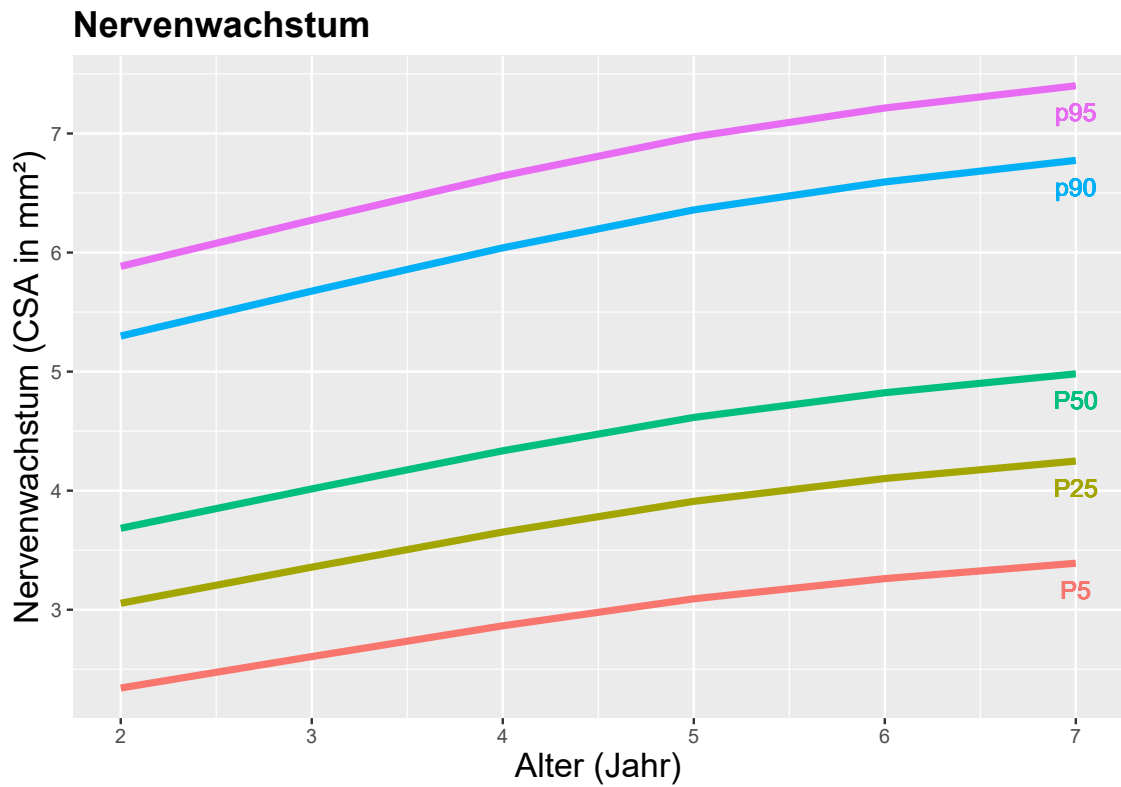


Abb. 10: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt mittlerer Unterarm

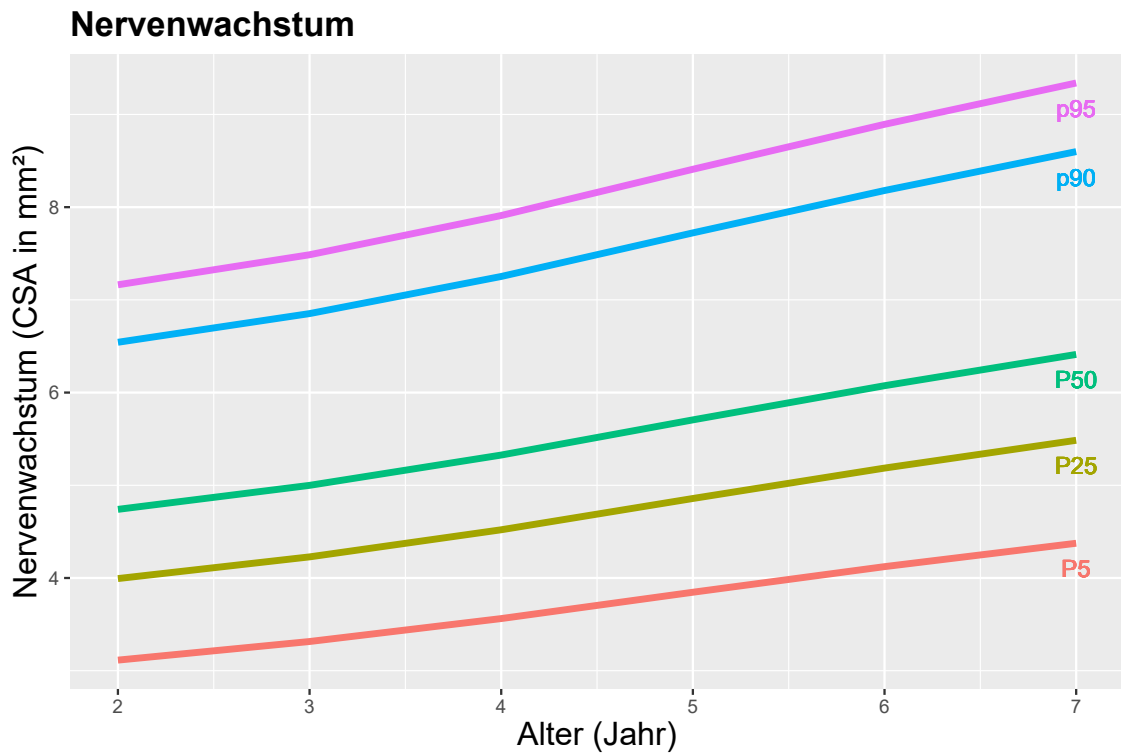


Abb. 11: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt Handgelenk

Nervenwachstum

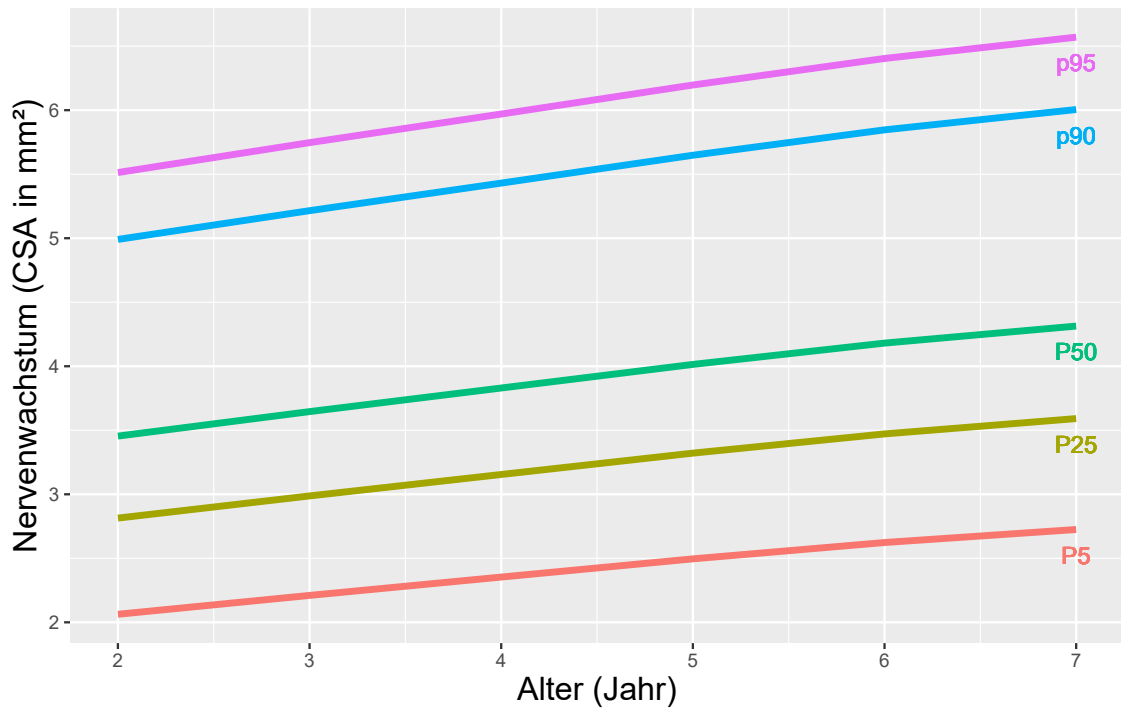


Abb. 12: Perzentilen des N. ulnaris für den Messpunkt mittlerer Oberarm

Nervenwachstum

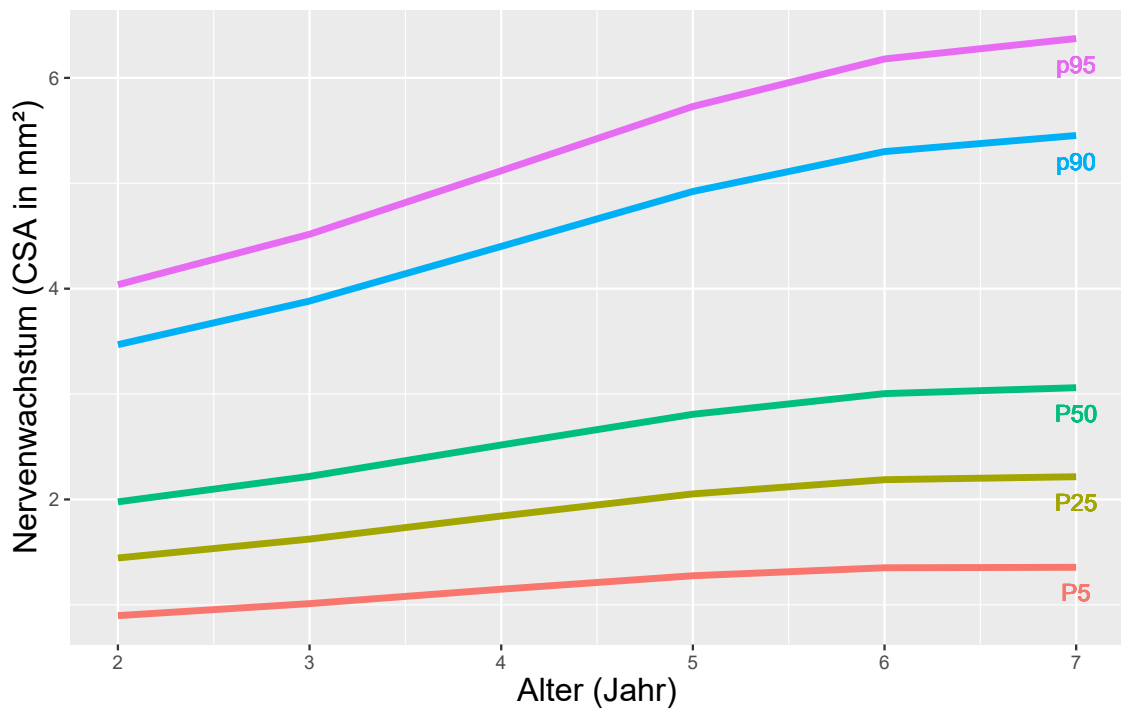


Abb. 13: Perzentilen des N. ulnaris für den Messpunkt Ellenbogen

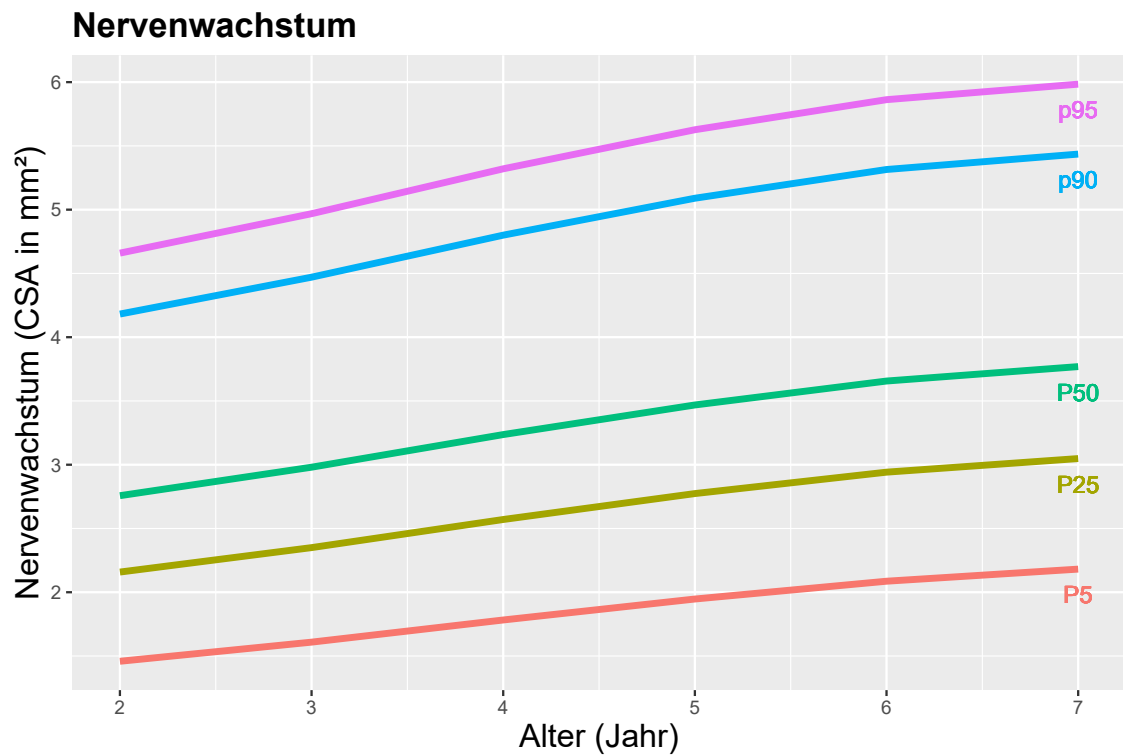


Abb. 14: Perzentilen des N. ulnaris für den Messpunkt mittlerer Unterarm

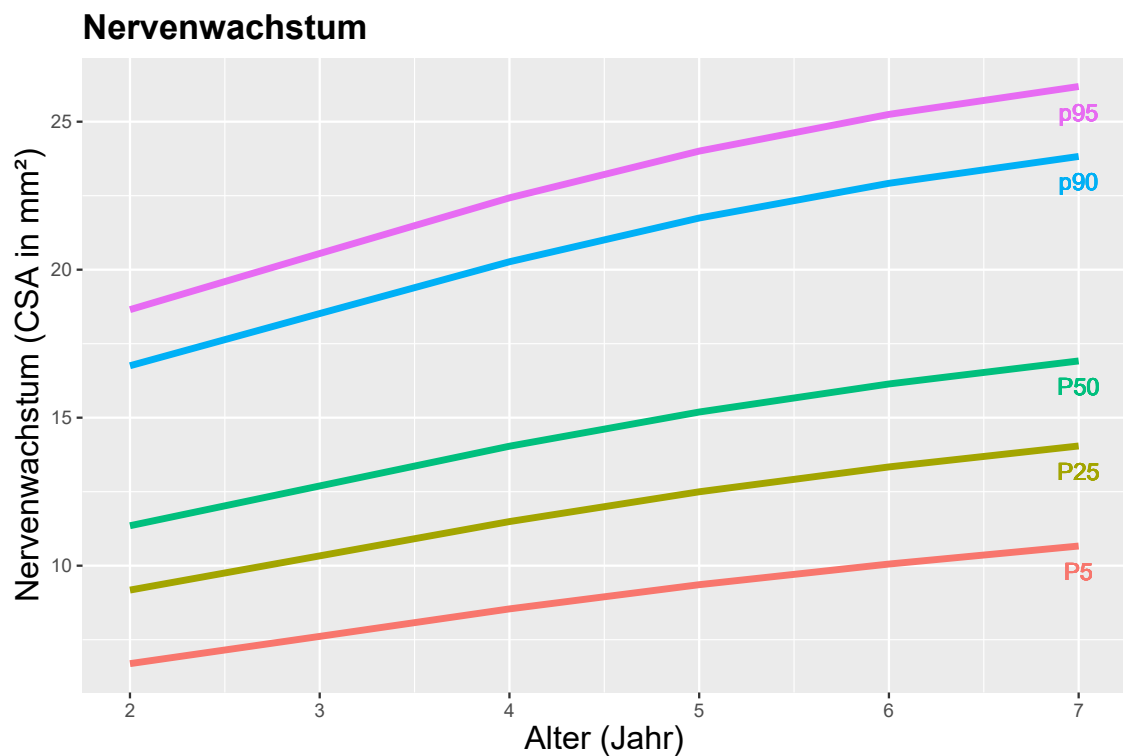


Abb. 15: Perzentilen des N. tibialis für den Messpunkt Kniekehle

Nervenwachstum

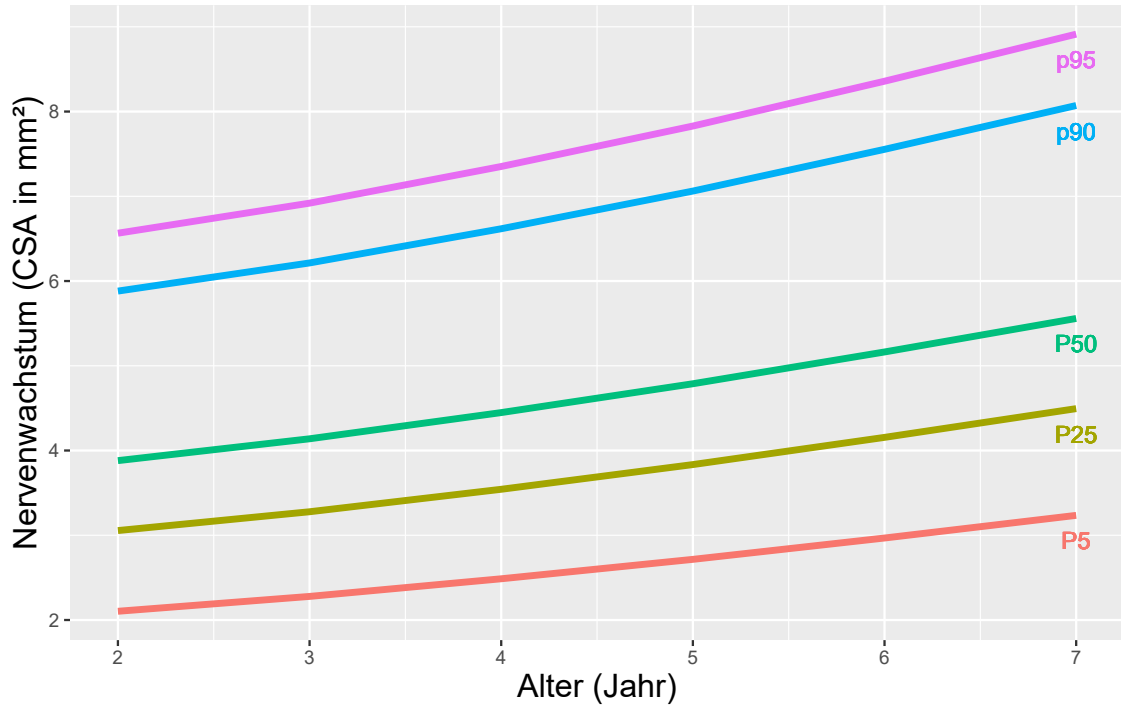


Abb. 16: Perzentilen des N. tibialis am Messpunkt Malleolus medialis

Nervenwachstum

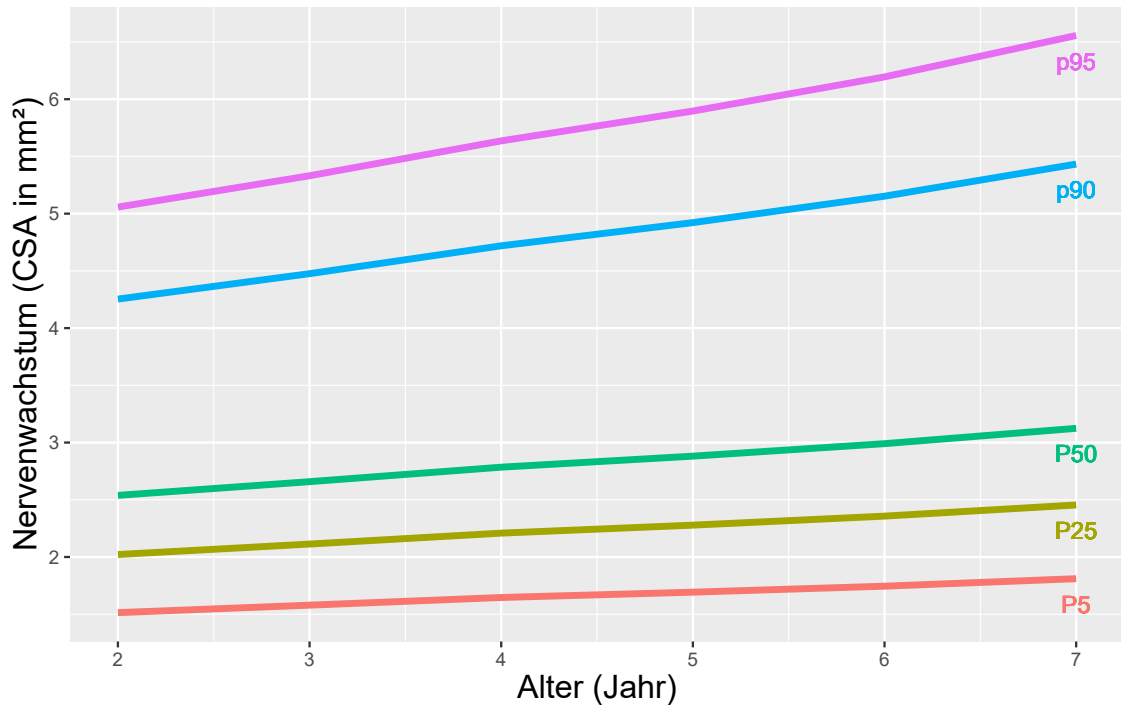


Abb. 17: Perzentilen des N. peroneus (fibularis) für den Messpunkt Kniekehle

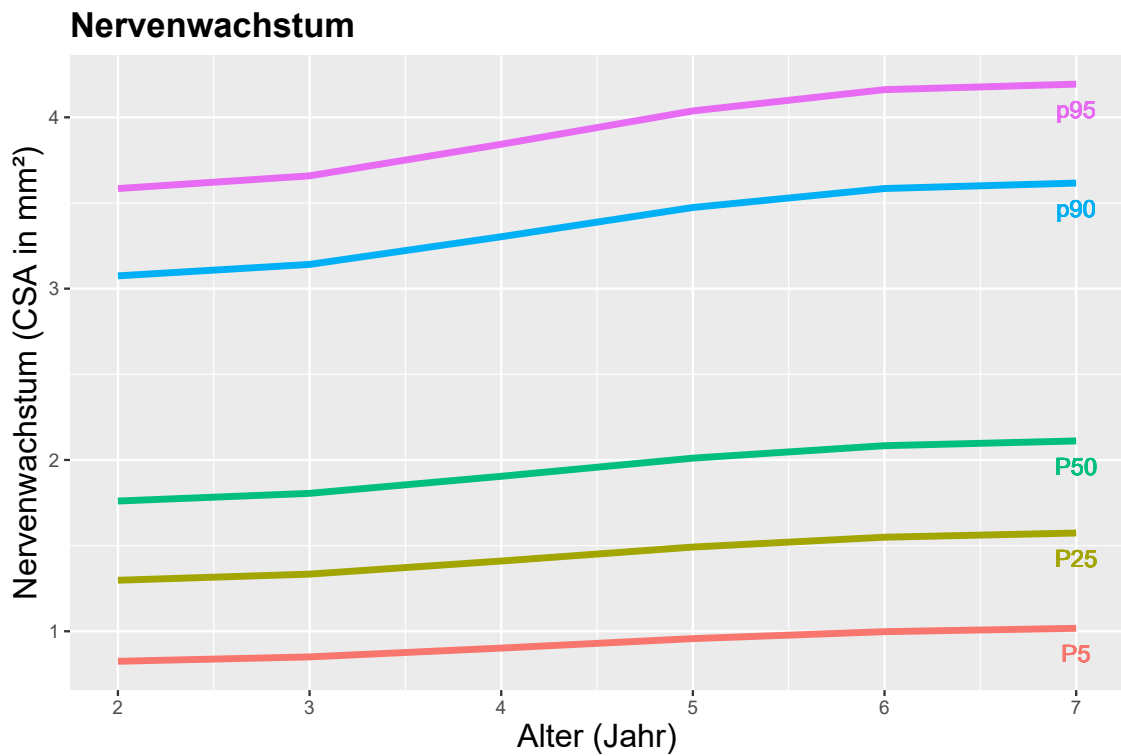


Abb. 18: Perzentilen des N. peroneus (fibularis) superficialis

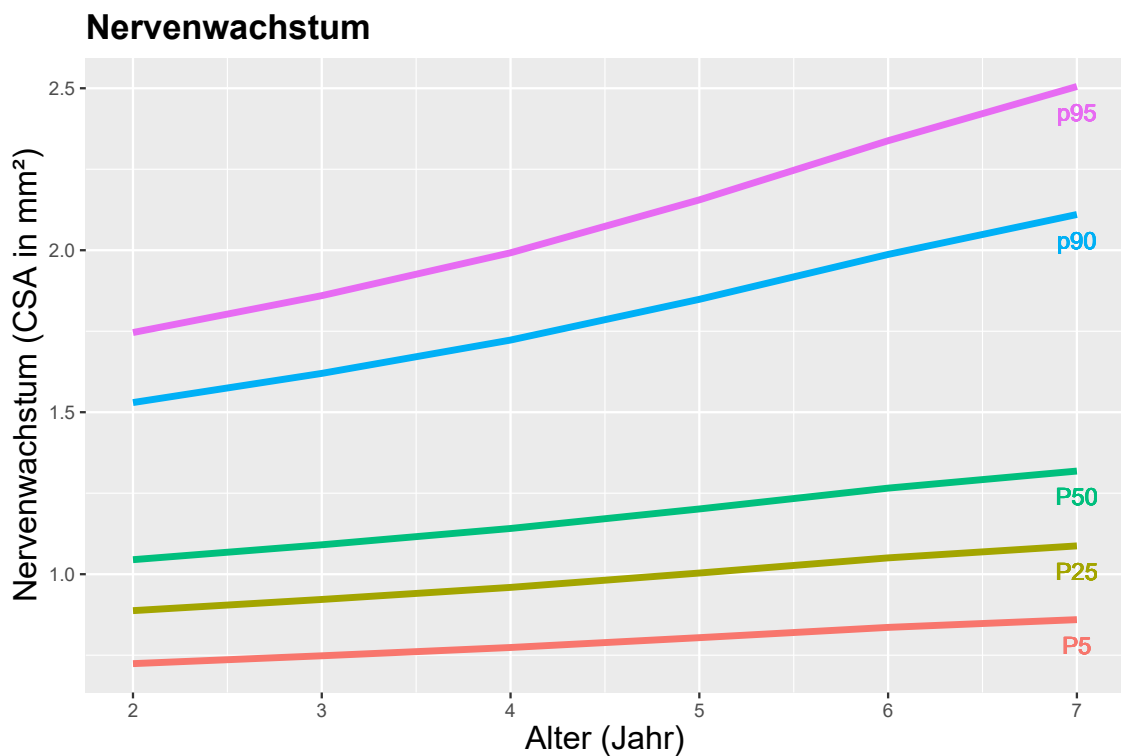


Abb. 19: Perzentilen des N. vagus im Trigonum caroticum

Anhand der Analyse der linearen Regression wurde der Regressionskoeffizient für einige Messpunkte berechnet, der das durchschnittliche Nervenwachstum pro Jahr angibt (Tabelle 7). Auch das 95%-Konfidenzintervall, der p-Wert und R^2 sind angegeben. Da alle p-Werte $< 0,001$ entsprechen, können die Ergebnisse als signifikant angesehen werden. Betrachtet man den Regressionskoeffizient genauer, ist zu erkennen, dass die Werte an den untersuchten Messpunkten sich nur minimal unterscheiden und folglich der gesamte Nerv fast gleichschnell an unterschiedlichen Messpunkten wächst (Regressionskoeffizient des N. medianus: Handgelenk: 0,333; mittlerer Unterarm: 0,236; Ellenbogen: 0,363 und mittlerer Oberarm: 0,371). Außerdem scheint der N. ulnaris etwas langsamer zu wachsen als der N. medianus und der N. tibialis (Tabelle 7).

Tab. 7: Berechnung der linearen Regression zur Beziehung zwischen CSA und Alter

	R^2	Regressionskoeffizient	95 % KI	p – Wert
N. medianus Handgelenk	0,484	0,333	0,285- 0,380	$< 0,001$
N. medianus mittlerer Unterarm	0,397	0,236	0,196- 0,277	$< 0,001$
N. medianus Ellenbogen	0,448	0,363	0,307- 0,419	$< 0,001$
N. medianus mittlerer Oberarm	0,495	0,371	0,319- 0,423	$< 0,001$
N. ulnaris mittlerer Unterarm	0,333	0,173	0,139- 0,207	$< 0,001$
N. ulnaris Ellenbogen	0,277	0,213	0,166- 0,260	$< 0,001$
N. ulnaris mittlerer Oberarm	0,399	0,227	0,188- 0,266	$< 0,001$

N. tibialis	0,448	0,306	0,259-	< 0,001
Malleolus medialis			0,353	

Die Intraraterreliabilität erreichte Werte zwischen 0,92 und 1,0 in beiden Extremitäten, abhängig von dem speziellen Nervenmesspunkt und die Interraterreliabilität zwischen den beiden Untersuchern (CS und ASG) entspricht > 0,98 für alle Segmente.

3.3 Intranervale Ratios

3.3.1 Intranervale Variabilität der CSA

Die durchschnittliche Intranervale CSA Variabilität, welche im N. medianus der Gruppe A bei 1,25 (SD 0,4) und im Vergleich dazu in Gruppe B bei 1,23 (SD 0,33) liegt, lässt mit $p > 0,05$ keine signifikanten Rückschlüsse auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu. Ebenso finden sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Intranervalen CSA Variabilitäten der Gruppen bei Werten von 1,38 (SD 0,65) gehörend zu Gruppe A und 1,20 (SD 0,40) für die Gruppe B im N. ulnaris ($p > 0,05$). Für beide Gruppen gilt 3,37 als Intranervale CSA Variabilität entweder mit SD von 1,71 (Gruppe A) oder eine SD mit 1,48 (Gruppe B). Aber auch hier kann keine Signifikanz entdeckt werden ($p > 0,05$). Folglich sind in allen drei analysierten Nerven und den zwei Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Intranervalen Variabilität zu finden.

3.3.2 Vergleich der beiden Körperseiten und Händigkeit

Im Seitenvergleich ist der rechte N. medianus am mittleren Oberarm signifikant größer als auf der linken Seite und der N. tibialis am linken Malleolus medialis signifikant größer als auf der gegenüberliegenden Körperseite (Abhängiger – t – Test $p < 0,001$). Bei der Analyse zwischen der rechten und linken spinalen Nervenwurzel C5 findet sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Bei genauer Untersuchung der Händigkeit im Probandenkollektiv fällt auf, dass Rechtshänder einen signifikant größeren rechten N. medianus am mittleren Oberarm besitzen, als linken N. medianus an dieser Lokalisation ($p < 0,01$). Im

Gegensatz dazu ist solch eine Signifikanz bei den Linkshändern nicht zu dokumentieren ($p > 0,05$). ANOVA weist weder bei dem Seitenvergleich des N. medianus noch bei dem des N. tibialis und der Nervenwurzel C5 eine signifikante Differenz zwischen den beiden Altersgruppen A und B auf ($p > 0,05$). Die Gruppe A erreichte bei der Seitendifferenz des N. medianus einen Mittelwert von 0,51 (SD 1,14) und die Gruppe B einen Mittelwert von 0,55 (SD 1,21). Bei der Seitendifferenz des N. tibialis liegt der Mittelwert der Gruppe A bei $- 0,28$ (SD 0,98) und der Gruppe B bei $- 0,37$ (SD 1,12). Und schließlich liegt der Mittelwert der Gruppe A bei $- 0,1$ (SD 0,11) und der Mittelwert der Gruppe B bei 0,0 (SD 0,25) bei der Seitendifferenz der spinalen Nervenwurzel C5. Die Seitendifferenz zwischen rechts und links beträgt für beide Gruppen, mit vernachlässigbar kleinen Unterschieden, durchschnittlich 7,6 % ($- + 24,2$ %) bei dem N. medianus, 5,3 % ($- + 19,2$ %) bei dem N. tibialis und 5,5 % ($- + 16,3$ %) bei der Nervenwurzel C5. Die Seitenpräferenz ist jedoch heterogen. Anhand von Berechnungen sind die maximalen Unterschiede zwischen den beiden Körperseiten in unserem Studienkollektiv annäherungsweise bei Werten zwischen 20 % bis 30 % einzuordnen.

3.4 Echointensität

Die Auswertung der Echogenität/Echointensität des N. medianus am mittleren Oberarm auf der rechten Körperseite ergibt einen Mittelwert der Graustufen bei 101,2 mit einer SD von 29,7, das durchschnittliche Minimum liegt bei einem Wert von 50 (SD 24), wohingegen das durchschnittliche Maximum bei einem Wert von 184 (SD 43) zu finden ist. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen des N. ulnaris - auch gemessen am mittleren Oberarm der rechten Seite – welche einen durchschnittlichen Mittelwert von 107,1 (SD 32,2), ein durchschnittliches Minimum von 53 (SD 27) und ein durchschnittliches Maximum von 197 (SD 45) aufweisen, offenbaren sich Ähnlichkeiten in den Werten und folglich der Echogenität. Die Analyse der Graustufen des N. tibialis am Malleolus medialis am rechten Sprunggelenk veranschaulicht durch ihre Werte von 81,7 als durchschnittlicher Mittelwert mit einer SD von 30,5, einem durchschnittlichen Minimum von 38 (SD 26) und einem durchschnittlichen Maximum von 161 (SD

52) einen Unterschied in der Echogenität verglichen mit den gesammelten Werten des N. medianus und N. ulnaris. Mittels des Abhängigen t-Tests (mit Mittelwert von N. medianus und N. ulnaris $p < 0,001$) lässt sich eine signifikant geringere Echogenität des N. tibialis an dieser Lokalisation in dem Studienkollektiv beweisen. Des Weiteren zeigt sich keine signifikante Differenz zwischen den beiden Altersgruppen ($p > 0,05$) und deren Echogenität in allen drei untersuchten Nerven. Ausnahmen stellen das Graustufen-Minimum des N. ulnaris dar, welches in der Gruppe A höher ist als in Gruppe B ($p < 0,05$) und das Graustufen-Maximum des N. tibialis, welches wiederum in Gruppe B höher ist als in Gruppe A ($p < 0,05$). Bezüglich des Alters und Geschlechts sind zusätzlich keine weiteren signifikanten Unterschiede zu erkennen ($p > 0,05$), weshalb für die Graustufen-Mittelwerte der drei Nervenpunkte jeweils eine Obergrenze und eine Untergrenze der Echogenität als eine Art Referenzbereich definiert wurden (Tabelle 8).

Tab. 8: Graustufen-Werte und deren Ober- und Untergrenze

	N	Mittelwert	\pm SD	Obergrenze	Untergrenze
N. medianus mittlerer Oberarm					
Minimum	115	50	24		
Maximum	115	184	43		
Mittelwert	115	101,2	29,7	130	70
N. ulnaris mittlerer Oberarm					
Minimum	114	53	27		
Maximum	114	197	45		
Mittelwert	114	107,1	32,2	140	75

Ergebnisse

N. tibialis Malleolus medialis					
Minimum	114	38	26		
Maximum	114	161	52		
Mittelwert	114	81,7	30,5	110	50

Abbildung 20 zeigt eine Graustufenanalyse des N. medianus am mittleren Oberarm, des N. ulnaris am mittleren Oberarm und des N. tibialis am Malleolus medialis (Ultraschallbilder). Alle Graustufen liegen innerhalb der vordefinierten Cut Offs, wobei die Werte des N. tibialis niedriger sind als die des N. ulnaris. Die Punktdiagramme auf der linken Seite zeigen die zusammengefassten Werte aller Teilnehmer und die Mittelwerte (als Zahl im Kasten). Jeder Punkt steht für einen Teilnehmer, die y-Achse zeigt die Graustufenwerte, die x-Achse das Min = mittleres Minimum der Graustufenwerte (grüne Punkte), mean = Mittelwerte der Graustufenwerte (orange Punkte) und Max = mittleres Maximum der Graustufenwerte (lila Punkte), während N die Anzahl der untersuchten Teilnehmer darstellt.

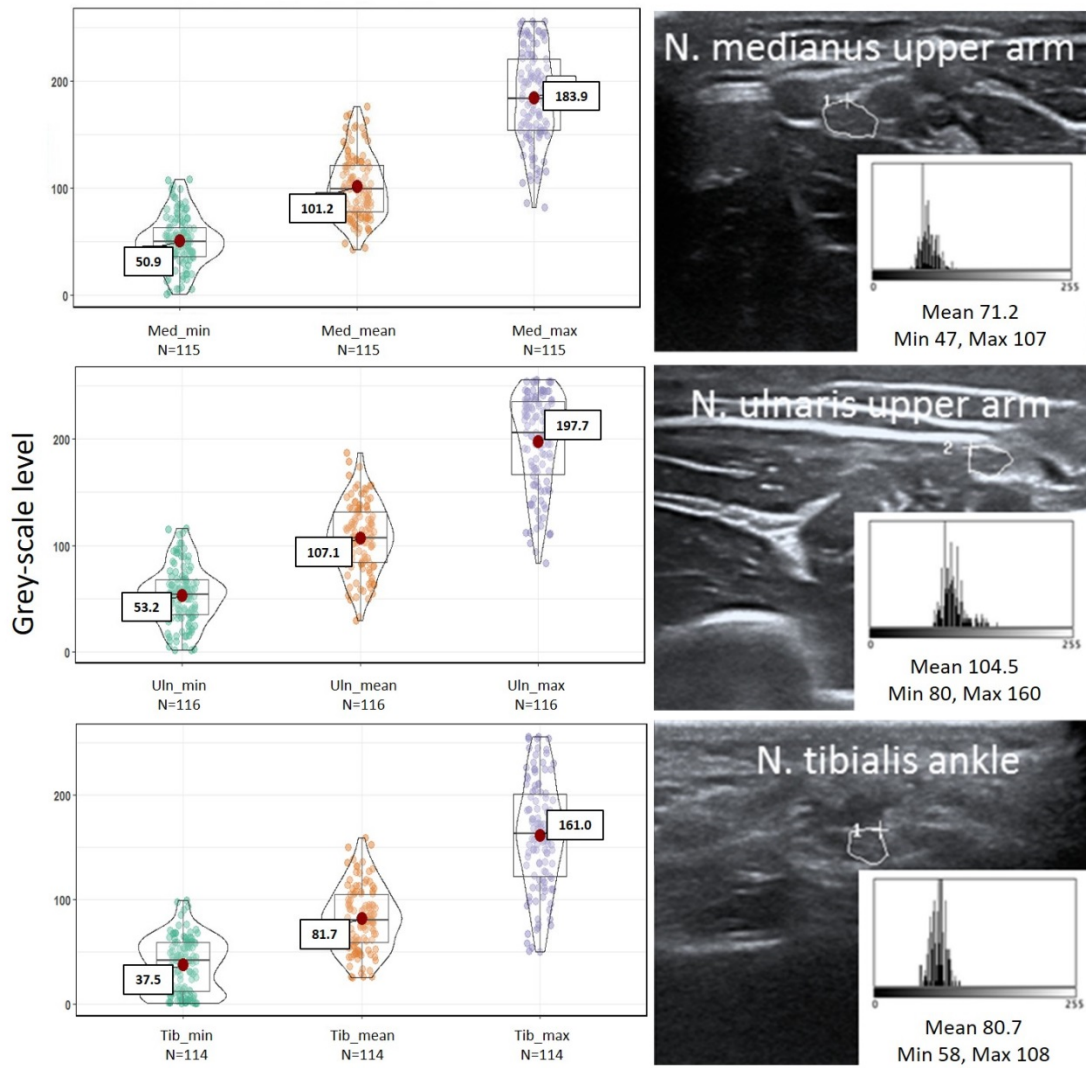


Abb. 20: Beispiel für die Echointensitäts-Graustufenskala-Analyse

4 Diskussion

4.1 Nervenwachstum und CSA

4.1.1 Referenzwerte der CSA

Kindernerven zeigen bereits in früher Kindheit ein altersabhängiges Wachstum. Als größter Nerv der Oberen Extremität der analysierten Messpunkte stellte sich der N. medianus heraus, gefolgt von dem N. ulnaris und schließlich dem N. radialis. Eine Größenzunahme von distal nach proximal konnte an allen drei Nerven gezeigt werden, mit Ausnahme des N. medianus am Handgelenk. An der unteren Extremität sind die Unterschiede deutlicher erkennbar - mit der größten Querschnittsfläche beim N. tibialis, gefolgt vom N. peroneus und dem sensiblen N. suralis. Die spinale Nervenwurzel C5 war bei allen Probanden kleiner als diejenige von C6. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Normwerten für Erwachsene aus verschiedenen Studien (Boehm et al., 2014, Haun et al., 2010, Grimm et al., 2018), differieren die durchschnittlichen Referenzwerte der CSA, wobei erwachsene Probanden größere Nerven aufweisen als Kinder und Kleinkinder. Der N. medianus ist allerdings - wie bei Kindern - größer als der N. ulnaris und der N. radialis an den korrespondierenden Lokalisationen, auch eine Größenabnahme von proximal nach distal ist nachweisbar. Dasselbe Muster der Nervengrößen wie bei Kindern ist ebenso in der unteren Extremität bei Erwachsenen zu sehen. Die Mittelwerte der CSA unterscheiden sich in den meisten Segmenten moderat von den Referenzwerten für Kinder von Cartwright und jenen, die von (Druzhinin et al., 2019) publiziert wurden. Eine mögliche Ursache hierfür liegt in der Verwendung von unterschiedlichen Untersuchungsgeräten oder in einer anderen Zusammensetzung der Studienpopulation (Schubert et al., 2020).

Im Verlaufe der Kindheit nimmt die Nervengröße allmählich zu und korreliert in den meisten Segmenten mit dem Alter. Solch eine wechselseitige Beziehung ist bereits in der Literatur beschrieben und unsere Studie bestätigt diese Hypothese. Jedoch beinhaltet das bisherige Studienkollektiv nur weniger als zehn kindliche Probanden (Cartwright et al., 2013). Des Weiteren belegt auch ((Druzhinin et al.,

2019) mit seinen Ergebnissen diese These, wobei auch hier das Probandenkollektiv mit $n = 26$ (im Alter zwischen zwei und sieben Jahren) eher klein ausfällt. Unterschiede von Referenzwerten sind auch bei Erwachsenenpopulationen angezeigt, Grund hierfür könnten die Anwendung unterschiedlicher Protokolle oder das Verwenden verschiedener Ultraschallgeräte und Ultraschallsonden sein, sowie beispielsweise Abweichungen von Ethnie und Probandenkollektiv.

Aufgrund der Analysen lässt sich konstatieren, dass das Nervenwachstum an fast allen gemessenen Lokalisationen während der Lebenszeit einen Höhepunkt erreicht und im Anschluss daran beendet ist. Wahrscheinlich wird dieser Wachstumsgipfel zwischen der späten Kindheit und dem frühen Erwachsenenalter erlangt (Druzhinin et al., 2019, Grimm et al., 2020), weshalb folglich die Verwendung der Referenzwerte von Erwachsenen für Kinder unter dieser kritischen Altersgrenze nicht zu empfehlen ist. Sowohl die erhobenen Daten dieser Studie - inklusive der erweiterten Ergebnisse über Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 14 Jahren unter Einbeziehung erwachsener Normwerte - als auch weitere Studien (Cartwright et al., 2013, Boehm et al., 2014, Druzhinin et al., 2019, Seok et al., 2014), in welchen die Referenzwerte in den meisten Segmenten zwischen jungen und älteren Erwachsenen wenig voneinander abweichen, unterstützen diese Annahme. Deshalb empfiehlt es sich, diese Hypothesen in weiteren Studienpopulationen von Jugendlichen und Adoleszenten zu bestätigen (Schubert et al., 2020). Bei älteren Menschen über 70 Jahre kann sich die Nervengröße jedoch wieder zurückbilden, möglicherweise als Zeichen einer verminderten intraneuralen Flüssigkeit und einer erhöhten Steifigkeit (Cartwright et al., 2013).

4.1.2 Einflussfaktoren

Es wurden Referenz-Werte für Kleinkinder und Kinder zwischen zwei und sieben Jahren von sowohl peripheren Nerven als auch von den spinalen Nervenwurzeln erhoben. Die Größe des Nervs korreliert - bis auf zwei Ausnahmen - signifikant mit dem Alter in allen Segmenten, aber nur punktuell mit Geschlecht oder BMI (Schubert et al., 2020).

Außerdem zeigen weitere Studien mit Kindern eine vorrangige Assoziation und einen festen Zusammenhang von Nervengröße und Alter (Yiu et al., 2015, Zaidman et al., 2009, Druzhinin et al., 2019). Auch bei Erwachsenen bestätigen einige Autoren diese Korrelation mit dem Alter (Zaidman et al., 2009, Boehm et al., 2014, Won et al., 2012, Seok et al., 2014, Grimm et al., 2018) jedoch nur an einigen Nervenpunkten. Dies betrifft vor allem Engpassstellen, welche einen größeren Anteil an Epineurium und Endoneurium aufweisen oder ein höheres Level an intraneuralem oder perineuralem fibrotischem Gewebe oder Fett besitzen (z.B. der N. ischiadicus und der N. tibialis).

Des Weiteren stellt sich das Geschlecht als Einflussfaktor auf die Nervengröße an einigen Nervenmesspunkten dar, wobei größere Durchschnittswerte der CSA an männlichen Studienteilnehmern gesehen werden. Ähnliche Daten wurden auch für Erwachsene nachgewiesen (Kerasnoudis et al., 2013). Hier zeigen Männer insbesondere höhere Werte im Bereich des proximalen N. medianus und des N. tibialis in der Kniekehle (Grimm et al., 2018). Möglicherweise hängt diese Differenz zwischen den Geschlechtern vom entsprechenden Unterschied der Muskelmasse oder des intraneuralen Fettanteils ab, es sind hier jedoch weitere Daten erforderlich, um Klarheit zu schaffen. Letztendlich ist auf Grund der insgesamt begrenzten Unterschiede die Verwendung von geschlechtsspezifischen Normalwerten folglich nicht zu befürworten.

Nicht zuletzt diskutieren verschiedene Autoren die Beeinflussung der Nervenquerschnittsfläche durch Gewicht, Körpergröße und BMI. Die Werte anderer Autoren bei Kindern korrelieren zu einem gewissen Grad mit Gewicht und Größe (Cartwright et al., 2013, Zaidman et al., 2009, Cartwright et al., 2008). Weil Parameter wie Größe und Gewicht bei gleichaltrigen Kindern sehr variieren können, bietet sich für die tägliche Praxis eine Korrelation der CSA mit dem BMI an - ein Parameter, welcher in beiden Altersgruppen unserer Studie stabil bleibt (Schubert et al., 2020). Hier zeigt sich bei uns eine signifikante Korrelation.

4.1.3 Cut – off – Werte

Als weitere Konsequenz der erhobenen Daten lassen sich Normwerte mit Unter- und Obergrenze der Nervengröße berechnen, wobei sich die analysierten

Grenzen auf die Abhängigkeit zum Alter konzentrieren. Beide Cut – off – Werte, sowohl nach oben als auch nach unten sind notwendig, da eine Nervenvergrößerung (z.B. Tumore, Entzündungen, Vernarbung) wie auch eine Nervenatrophie (bei neurodegenerativen Prozessen) auftreten können (Walker et al., 2018 und Pelosi et al., 2018). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gehen pathologische Zustände der peripheren Nerven mit einer Größenveränderung derselben einher, weshalb die Kenntnis dieser Referenzwerte eine hohe klinische Relevanz aufweist. Da die meisten Unterschiede für die Gruppe der Kleinkinder zwischen 2 und 4 Jahren und der Kinder zwischen 5 und 7 Jahren gefunden wurden, haben wir Grenzwerte für diese beiden Gruppen und nicht für jede Altersgruppe aus Gründen der Praktikabilität festgelegt (Tabelle 5). Dies erleichtert die Anwendung im klinischen Alltag (Schubert et al., 2020). Aufgrund der großen anatomischen Unterschiede zwischen jungen Kindern und Erwachsenen, weichen die in dieser Studie berechneten Ober- und Untergrenzen stark von denen der für Erwachsene von Cartwright et al., 2013 publizierten Werte ab, weshalb zukünftig weitere Studien für eine Etablierung dieser Messwerte im Kindesalter benötigt werden.

4.1.4 Perzentilen

Perzentilen sind besonders in der Pädiatrie ein viel verwendetes Hilfsmittel, um die Entwicklung von gewissen Messgrößen (z.B. Körpergröße) von Kindern im Vergleich zu anderen Kindern einzuschätzen. Damit solch eine Vergleichbarkeit auch für die Nervenquerschnittsfläche, verteilt über das Alter der Kinder zu erreichen ist, wurden an Hand der erhobenen Daten Perzentilen berechnet, wobei sich auf die Analyse der 5., 25., 50., 90. und 95. Perzentilen beschränkt wurde. Sowohl in der Tabelle 6 als auch in den Abbildungen 8 - 19 kann man das kontinuierliche Wachstum der CSA in Abhängigkeit zum Alter sehen. Dies wiederum untermauert die bereits postulierte Hypothese der starken Korrelation zwischen Alter und Größe der CSA (Druzhinin et al., 2019, Schubert et al., 2020). Zusätzlich zeigt sich eine Übereinstimmung der bemessenen Ober- und Untergrenzen (siehe Tabelle 5) mit den errechneten Werten der 5. Perzentile für das untere Limit und der 90. und 95. Perzentile für das obere Limit, womit sich beide Messgrößen optimal ergänzen. Eine Limitation dieser berechneten

Perzentilen stellt sicherlich die eher kleiner ausfallende Probandenzahl ($n = 116$) dar, weshalb ein Abgleich mit den angekündigten Perzentilen von (Rasenack et al., 2016) wissenschaftlich sicherlich höchst interessant wäre und weitere Studien mit größerem Probandenkollektiv für die Festlegung von standardisierten Referenzperzentilen als unumgänglich erachtet werden.

Auch (Yiu et al., 2015) analysiert in seiner Studie mit Hilfe des Regressionskoeffizienten die Beziehung zwischen Alter, CSA und dem durchschnittlichen Wachstum der Nerven pro Jahr. Vergleicht man die Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe aus Yius Publikation mit den Daten dieser nun vorgelegten aktuellen Studie, ist eine große Ähnlichkeit der Ergebnisse und Werte zu sehen. So liegt beispielsweise der Regressionskoeffizient des N. medianus am Handgelenk in Yuis Probandenkollektiv bei 0,34 (95% KI: 0,15 – 0,53; $p = 0,001$), während der Regressionskoeffizient in dieser Studie an derselben Stelle einen Wert von 0,333 (95% KI: 0,285 – 0,380; $p < 0,001$) aufweist.

4.2 Internervale Ratios

4.2.1 Intranervale Variabilität

Im Verlauf der gesamten Kindheit bleibt die intranervale Variabilität der CSA stabil - dies entspricht den bereits in der Literatur bekannten Werten für Erwachsene (Padua et al., 2012, Zaidman et al., 2009, Kerasnoudis et al., 2013). Die Intranerven-CSA-Variabilität, ein Marker für intraneurale CSA-Ratios in dieser Studie, war ähnlich wie die in den bereits genannten publizierten Studien für den Nervus ulnaris und den Nervus medianus bei Erwachsenen. Dies unterstützt die Gültigkeit der Anwendung dieser Maßeinheiten auch bei Kindern. Es zeigten sich keine Unterschiede über die Altersklassen in unseren Gruppen hinweg für den N. ulnaris, den N. medianus und den N. tibialis. Dies wiederum unterstreicht die Theorie eines stabilen stufenweisen Nervenwachstums innerhalb des gesamt-menschlichen Wachstums (Schubert et al., 2020). Zusätzlich scheint die altersabhängige Zunahme der Nervengröße proximale und distale Segmente gleichermaßen zu betreffen, wie auch schon von (Druzhinin et al., 2019) postuliert. Diese Ergebnisse könnten helfen, Patienten mit fokalen von

solchen mit generalisierten Nervenpathologien zu unterscheiden, insbesondere diejenigen mit hypertrophischer Neuropathie, wie chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikulitis (CIDP) und hereditäre Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie Typ 1 (Padua et al., 2012) oder fokale Nervenschäden. Nicht zuletzt kann die intra- und internervale Größenvariabilität in verschiedenen Altersgruppen bei der ultraschallgestützten Diagnose von dysimmunen Polyneuropathien nützlich sein, welche durch multifokale statt diffusen Nervenvergrößerungen gekennzeichnet sind (Druzhinin et al., 2019).

4.2.2 Seitenvergleich und Händigkeit

Bezüglich des Einflusses der Händigkeit wurden in dieser Studie nur inkonsistente Daten ausgewertet. Der rechte N. medianus war bei allen Kindern signifikant größer, insbesondere bei Rechtshändern. Weiter war der Nervus tibialis links größer als rechts. Eine plausible Erklärung für diesen Unterschied ist noch nicht gefunden. Insgesamt sind jedoch die Differenzen von Seite zu Seite bemerkenswert, da sie - je nach Nervensegment - im Mittel etwa 5 bis 7% betragen und in einem weiten Bereich bei mehr als 20 bis 30% liegen (Schubert et al., 2020). Diese mittleren Unterschiede waren in beiden Altersgruppen ähnlich, was die Hypothese eines allmählichen Nervenwachstums aller Nervensegmente untermauert. Einzelne Autoren haben auch Unterschiede zwischen 10 und 20% zwischen den Seiten (Sugimoto et al., 2013, Haun et al., 2010, Kerasnoudis et al., 2013, Tagliafico and Martinoli, 2013) für einige erwachsene Nerven-CSA und Nervenwurzeldurchmesser beschrieben. Dies bedeutet, dass bei asymmetrischer Pathologie die kontralaterale Nervenseite für intraindividuelle Vergleiche herangezogen werden sollte. Cut - off - Werte für einen Seitenvergleich wurden nicht festgelegt, jedoch sind weitere Untersuchungen und Analysen in diesem Bereich nötig und medizinisch relevant. Zu diesem Schluss kommt auch (Won et al., 2013, Won et al., 2012) und stellt fest, dass ab einer größer als 30%igen Zunahme der Nerven-CSA bei der Seite-zu-Seite-Diskrepanz weitere Auswertungen zur Abklärung gerechtfertigt sind. Diese Aussage bekräftigen folglich die in dieser Studie errechneten Ergebnisse. Ein möglicher Grund für die ähnlichen Daten, trotz ethnisch unterschiedlicher Studienkollektive (asiatisch und kaukasisch), könnte darin liegen, dass es sich

bei einem Seitenvergleich um ein Verhältnismaß handelt und so einzelnen, differierenden Einflussfaktoren, wie beispielsweise der Körpergröße eine geringere Bedeutung zukommt.

4.3 Echogenität

Als zusätzliche Parameter wurden der Mittelwert der Echointensität sowie Bandbreiten zwischen minimalem und maximalem Graustufenwert analysiert. Die Echogenität des Nervs setzt sich aus Faszikel-, Nervenhüll- und Nervenbinnengewebsstruktureigenschaften zusammen und weist im Gesunden eher echoarme Anteile (Faszikel) und eher echoreiche Anteile (Hüllstrukturen) auf, was dem Nerv den Honigwabenaspekt verleiht. Die durchschnittlichen Graustufenwerte der Echointensität im N. medianus und N. ulnaris ähneln sich, jedoch ist der N. tibialis in seiner Echogenität signifikant niedriger. In den Armnerven (N. medianus und N. ulnaris, jeweils am mittleren Oberarm) erreicht der Mittelwert der Graustufen eine Intensität von ca. 100 - 110 und nur ca. 80 im N. tibialis am Malleolus medialis, wie in Abbildung 20 zu sehen ist (Schubert et al., 2020) – und dies ohne signifikante Differenzen der Echointensität innerhalb der beiden Gruppen und zwischen Alter und Geschlecht (wie zuvor in einer semiquantitativen Studie (Stolz et al., 2018) berichtet - mit Ausnahme geringfügiger Ausreißer im ulnaren Minimumgrauwert und im tibialen Höchstgrauwert, die jedoch als nicht wesentlich betrachtet werden. Interessanterweise ist der Mittelwert der Echogenität des Tibianervs erkennbar niedriger als der Mittelwert der Armnerven. Dies muss nicht zwangsläufig auf die Nervenarchitektur selbst zurückzuführen sein, sondern kann vielmehr auf der subkutanen, subvaskulären Lage des Nervs in der Nähe der Tibialis-Posterior-Gefäßgruppe beruhen. Stattdessen wurden der N. medianus und der N. ulnaris innerhalb der Muskelschichten analysiert. Weil bei Entzündungen oder Ödemen möglicherweise mehr echoarme Nerven und bei Axonopathie oder Fibrose möglicherweise erhöhte Werte der Echointensität der Nerven zu finden sind (Hartig et al., 2018, Fisse et al., 2019, Stolz et al., 2018), können diese Normdaten für weitere diagnostische Schritte sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen hilfreich sein. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die

umgebende Muskelpathologie, die Lage des Nervs, die vorhandene Menge an Fettgewebe und andere Störfaktoren die Echointensität beeinflussen können, wie dies auch für den Muskel berichtet wurde (Nijboer-Oosterveld et al., 2011).

In Bezug auf die Echointensität müssen die Werte mit Vorsicht interpretiert werden, da sie bei weiteren, noch nicht analysierten Nerven unterschiedlich sein können, je nach Ultraschallsonde, vordefinierter Verstärkung (Gain) und anderen Voreinstellungen. Außerdem ist der Einfluss der Nervenfasernzahlen auf die Echointensität in verschiedenen Nervensegmenten noch nicht klar definiert und muss in zukünftigen Projekten mit der Histologie korreliert werden (Schubert et al., 2020).

4.4 Limitationen der Studie

Als Einschränkung dieser Studie gilt es zu berücksichtigen, dass größtenteils Kinder kaukasischer Abstammung analysiert wurden. Wie durch (Burg et al., 2014) in der Literatur bekannt, sind CSA-Referenzwerte nicht in allen ethisch unterschiedlichen Gruppen vergleichbar. Daher sollte bei deren Verwendung Vorsicht geboten sein und der ethische Hintergrund mitbedacht werden. Des Weiteren wurde ein 14-MHz-Array verwendet, das die Messung sehr kleiner Nerven beeinflusst haben könnte. Dieser Aspekt schränkt auch die unteren Grenzwerte der meisten Nerven (Tabelle 4) bei unseren Kindern ein (Schubert et al., 2020). Die C5- und C6-Daten sind begrenzt, da nur etwa die Hälfte der Kinder in dieser Region untersucht werden konnte. Wie schon (Tagliafico et al., 2012) betont, beeinflusst die tiefe anatomische Position des Plexus brachialis die exakte Messung durch eine erschwerte Visualisierung; weitere Analysen mit größeren Fallzahlen werden hier benötigt. Ebenso wurde der Seitenvergleich exemplarisch mit Hilfe von drei speziellen Messpunkten berechnet, ein Abgleich an mehreren Messpunkten in weiteren Studien wird für mehr Reliabilität sorgen. Hier kann eine höhere Auflösung, beispielsweise größer 20 MHz oder noch höher, genauere Daten liefern (Cartwright et al., 2017). Außerdem sollte in Betracht gezogen werden, dass Einflüsse von Geschlecht und BMI sowie Unterschiede innerhalb unserer Gruppen der Zwei- bis Vierjährigen und Fünf- bis Siebenjährigen unter- bzw. überschätzt werden können, wenn dieselben

Referenzdaten für das gesamte Altersspektrum verwendet werden. Jedoch wird durch die tägliche klinische Anwendung mit diesen gruppierten Werten eine Vereinfachung und höhere Praktikabilität erreicht werden können.

Die Reliabilität zwischen den Ratern wurde in mehreren Berichten analysiert, wobei die Interrater-Reliabilität in dieser Studie im Vergleich zu früheren Studien hoch war ($> 0,98$) (Cartwright et al., 2008, Haun et al., 2010, Impink et al., 2010). Dies kann dadurch erklärt werden, dass beide Untersucher während der Trainingssitzung eng zusammenarbeiteten, gemeinsam von Spezialisten geschult und die Messungen anhand genau vordefinierter anatomischer Landmarken durchgeführt wurden. Bisher gab es über die Zuverlässigkeit im Intra-Rater bei Ultraschallmessungen am peripheren Nerv wenig Aussagen (Kluge et al., 2010). Der hohe ICC-Wert ($0,92 - 1,0$) spiegelt die ausgezeichnete Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der Neurosonographie in der Hand eines erfahrenen und gut ausgebildeten Untersuchers wider. Resümierend wird die gute Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Neurosonographie bei der Untersuchung von peripheren Nervenstörungen durch erfahrene Untersucher in dieser Studie hervorgehoben und bestätigt. Die Verwendung von vordefinierten anatomischen Landmarken ist wesentlich, um vergleichbare Daten zu erhalten. Die ausgezeichnete Zuverlässigkeit der Messungen dient als Grundlage für die Akzeptanz der von unserer Studie gelieferten Normalwerte. Dennoch ist es wichtig, wie beispielhaft bei (Boehm et al., 2014) schon in früheren Studien erwähnt, zu beachten, dass die ultraschallgrafischen Messungen der peripheren Nerven in den Kontext der klinischen und elektrophysiologischen Daten gestellt werden sollten.

5 Zusammenfassung

Es wurden ausgewählte periphere Nerven- und Wurzelsegmente von Kindern im Alter zwischen zwei und sieben Jahren mittels hochauflösenden Ultraschalles untersucht. Es konnten bei 116 Kindern an 19 vordefinierten Landmarken der Nervus (N.) medianus, N. ulnaris, N. radialis, N. tibialis, N. peroneus, N. suralis und des N. vagus sowie an den Nervenwurzeln C5 und C6 der Halswirbelsäule Messungen durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde an ausgewählten Nervenstellen ein Seit-zu-Seit-Vergleich und eine Echointensitätsanalyse der Nervenquerschnittsfläche vorgenommen.

Im Fazit zeigte sich, dass Nerven von Kindern im Durchschnitt kleiner als die von Erwachsenen sind und dass das Nervenwachstum bei allen Nerven signifikant mit dem Alter korreliert. Die Mittelwerte waren im Alter von zwei bis vier Jahren und von fünf bis sieben Jahren ähnlich. Der BMI und das Geschlecht wiesen an einigen Nervenstellen eine mäßige positive Korrelation mit der Nervengröße auf, jedoch nicht bei der Mehrheit der Messpunkte. Bei gesunden Personen kann eine Seite-zu-Seite-Differenz von bis zu 30% im N. medianus und bis zu 20% im N. tibialis in Ausnahmefällen auftreten, was bei der Interpretation von unterschiedlichen Nervengrößen im Seitenvergleich beachtet werden muss. Zusätzlich wurden mehrere Perzentilen (5., 25., 50., 90. und 95.), sowie Cut - off - Werte und Regressionskoeffizienten berechnet. Außerdem wurde eine Grauskala-Analyse der Echointensität für den N. medianus, N. ulnaris und N. tibialis durchgeführt, wobei sich die durchschnittlichen Graustufenwerte der Echointensität des N. medianus und N. ulnaris ähneln, jedoch der N. tibialis in seiner Echogenität signifikant niedriger ist.

Als Schlussfolgerung lässt sich eine Zunahme der Nervengröße mit dem Alter festhalten, während der BMI und das Geschlecht einen moderaten Effekt auf das Nervenwachstum haben. Es kann eine Seite-zu-Seite-Differenz von bis zu 30% bestehen.

Signifikanz: Referenzwerte der Nervenquerschnittsfläche, der Seite-zu-Seite-Differenz und der Echointensität sind notwendig, um Nervenpathologien sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu erkennen (Schubert et al., 2020).

6 Veröffentlichungen

6.1 Publikationen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

SCHUBERT, C., GRIMM, A. S., STAHL, J. H., KUPPER, H., KEGELE, J., WITTLINGER, J., SERNA-HIGUITA, L., WINTER, N., GROESCHEL, S. & GRIMM, A. 2020. Nerve ultrasound reference data in children from two to seven years. *Clin Neurophysiol*, 131, 859-865.

GRIMM, A. S., SCHUBERT, C., GRIMM, A., STAHL, J. H., KÜPPER, H., HORBER, V., KEGELE, J., WILLIKENS, S., WITTLINGER, J., HIGUITA, L., WINTER, N. & GROESCHEL, S. 2020. Normative Observational Nerve Ultrasound Values in School-Age Children and Adolescents and Their Application to Hereditary Neuropathies. *Frontiers in Neurology*.

6.2 Abstracts

6.2.1 Nerve ultrasound reference data in children from two to seven years

Objective: We examined selected peripheral and spinal nerves of children aged between two and seven years.

Method: High resolution ultrasound was performed in 116 children (2–7 years of age) at 19 predefined landmarks of median, ulnar, tibial, fibular, sural and radial nerves, the vagus as well as cervical spinal nerve 5 and 6. Further, side-to-side measuring and grey-scale analysis was done at selected nerve sites.

Results: Nerves of children were on average smaller than those of adults. Nerve growth correlates significantly with age in all nerves, the mean values were similar in the age of two to four years and five to seven years. Body mass index (BMI) and gender showed moderate effect at some nerve sites, however not uniformly in all. A side-to-side difference of up to 30% in median, and up to 20% in tibial nerve can occur in healthy individuals. Grey-scale analysis for echointensity has been performed in median, ulnar and tibial nerves.

Conclusion: Nerve size increases with age, BMI and gender have moderate effect. A side-to-side- difference of up to 30% can exist. Significance: Reference values of nerve cross-sectional area, side-to-side-difference and echo intensity are necessary to detect nerve pathology in children as well as in adults.

6.2.2 Normative Observational Nerve Ultrasound Values in School-Age Children and Adolescents and Their Application to Hereditary Neuropathies

Backgrounds: We have aimed to establish nerve ultrasound reference data in 8 to 17-year-old children and adolescents and to compare those data to younger children, adults, and age-matched children with polyneuropathies.

Methods: High-resolution ultrasounds of the nerves were performed in 117 healthy children and adolescents at 20 predefined landmarks in the neck and the extremities of both sides. Mean values, side-to-side differences and intraneural ratios, as well as upper limits have been calculated. In a second step, a comparison between 25 children and adolescents of the same age range with proven hereditary and acquired neuropathies and lysosomal storage diseases has been carried out.

Results: Nerve growth correlates significantly with age and reaches adult values at the age of around 15 years. The influence of body mass index and gender is negligible at most segments. By the use of age-specific upper limits, nerve enlargement could be seen in distinct types of neuropathies, particularly in demyelinating hereditary and inflammatory types, which is comparable to findings in adults, but also in rare lysosomal storage diseases.

Conclusion: Nerve size correlates with age during childhood and reaches a climax in younger adults. Age-matched reference data are inevitable to differ between hypertrophic and non-hypertrophic nerve damage, e.g., in neuropathies.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Axialer Ultraschall des rechten N. ulnaris gemessen am mittleren Oberarm eines gesunden dreijährigen Probanden mit eingefügtem Zoom des Nervens	5
Abb. 2: Axialer Ultraschall des rechten N.tibialis gemessen in der Fossa Poplitea eines Patientin mit CIDP. Zu sehen ist eine veränderte binnen Struktur des Nervens, sowie eine Vergrößerung der CSA	9
Abb. 3: Axialer Ultraschall des rechten, hypoechogenen N. medianus gemessen am mittleren Oberarm bei einer Patientin mit multifokaler motorischer Neuropathie	10
Abb. 4: Formel zur Bestimmung der Referenzbereiche	20
Abb. 5: Darstellung des N. medianus in all seinen analysierten Segmenten	25
Abb. 6: Beispielkorrelation der medianen Nervenquerschnittsfläche (CSA in mm ²) am mittleren Oberarm (A), Ellenbogen (B) und mittleren Unterarm (C) mit dem Alter (Age) (in Jahren (Years)). Mit zusätzlicher Differenzierung zwischen männlichem (m) und weiblichem (w) Geschlecht.....	33
Abb. 7: Nervenwachstum aufgezeigt nach Alter an verschiedenen Messpunkten und Nerven	34
Abb. 8: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt mittleren Oberarm....	42
Abb. 9: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt Ellenbogen	42
Abb. 10: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt mittlerer Unterarm..	43
Abb. 11: Perzentilen des N. medianus für den Messpunkt Handgelenk	43
Abb. 12: Perzentilen des N. ulnaris für den Messpunkt mittlerer Oberarm	44
Abb. 13: Perzentilen des N. ulnaris für den Messpunkt Ellenbogen	44
Abb. 14: Perzentilen des N. ulnaris für den Messpunkt mittlerer Unterarm	45
Abb. 15: Perzentilen des N. tibialis für den Messpunkt Kniekehle	45
Abb. 16: Perzentilen des N. tibialis am Messpunkt Malleolus medialis.....	46
Abb. 17: Perzentilen des N. peroneus (fibularis) für den Messpunkt Kniekehle	46
Abb. 18: Perzentilen des N. peroneus (fibularis) superficialis	47

Abb. 19: Perzentilen des N. vagus im Trigonum caroticum47
Abb. 20: Beispiel für die Echointensitäts-Graustufenskala-Analyse..... 53

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht des Probandenkollektivs..... 15
Tab. 2: Übersicht der CSA - Werte26
Tab. 3: Übersicht der Nervenwachstumsraten..... 30
Tab. 4: Beispiele der Ober- und Untergrenzen (Ober- / Untergrenzen) der CSA für jedes Alter zwischen 2 und 7 Jahren 35
Tab. 5: Cut - off - Werte der CSA..... 36
Tab. 6: Übersicht der Perzentilen 38
Tab. 7: Berechnung der linearen Regression zur Beziehung zwischen CSA und Alter 48
Tab. 8: Graustufen-Werte und deren Ober- und Untergrenze 51

7.3 Fragebogen



Universitätsklinikum Tübingen Neurologische Klinik

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler-Straße 3 • 72076 Tübingen
+49 (0)7071/29-86804

Fragebogen für Probanden

Name	
Vorname	

Adresse	
Tel.	
E-Mail	
Geburtsdatum	
Alter	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
Körpergröße in m	
Körpergewicht in kg	
BMI	
frühkindliche Entwicklung	<input type="checkbox"/> altersentsprechend <input type="checkbox"/> nicht altersentsprechend
Neurologische/muskuloskelettale Erkrankungen	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ja, _____
Medikation	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ja, _____

Mutterspache der Eltern	
--------------------------------	--

Ort, Datum

Unterschrift Studienteilnehmer-/in, Bevollmächtigte/-r

7.4 Aufklärungsbögen

7.4.1 Aufklärung für Kinder



Universitätsklinikum Tübingen Neurologische Klinik

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler-Straße 3 • 72076 Tübingen
+49 (0)7071/29-86804

Information für Kinder von 2-11 Jahren

Liebe Kinder,

wir sind ärztliche Mitarbeiter des Krankenhauses Tübingen.

Danke, dass Du dir Zeit nimmst, an unserer Studie teilzunehmen.

Wer kann mitmachen?

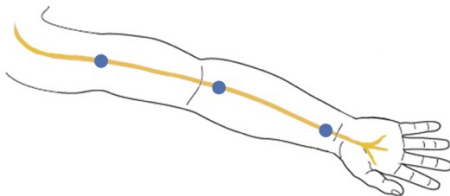
Du bist zwischen 2 und 11 Jahre alt, gesund und hast die Erlaubnis eines Elternteils.

Ziele der Studie

Wir wollen mit dieser Studie untersuchen, wie dick deine Nerven an Armen und Beinen sind. Später können wir dann mit diesem Wissen kranken Kindern helfen, indem wir wissen, ob deren Nerven zu dick oder zu dünn sind.

Allgemeine Informationen zur Studie

Ein Nerv ist eine Art Strang oder Leitungsbahn, über die Informationen fließen. Zum Beispiel das Empfinden von Berührungen und Temperatur. Im Gehirn werden diese Informationen dann verarbeitet.



Es gibt Krankheiten, die die Nerven schädigen können. Dafür kann es mehrere Gründe geben. Leider sind diese Gründe noch nicht genügend bekannt und erforscht. Mit deiner Hilfe hoffen wir dies ändern zu können.

Was passiert?

Bitte fülle zusammen mit deinen Eltern unseren Fragebogen aus.

Danach wollen wir uns an deinem Arm und deinem Bein die Nerven anschauen.

Dafür benutzen wir ein spezielles Gerät.

Die Untersuchung dauert höchstens 30 Minuten und tut nicht weh.

Was brauchst Du zum Mitmachen?

Du kannst selbst entscheiden, ob Du mitmachen willst.

Wenn ja, fülle bitte den Fragebogen aus.

Zudem benötigen wir die Unterschrift eines Elternteils.

Du und deine Eltern dürft jederzeit Fragen zu der Studie stellen, auch kannst Du jederzeit aussteigen, ohne dass dies Nachteile für dich hätte.

Was ist noch wichtig?

Bitte sage uns, ob Du an einer Krankheit leidest oder Medikamente nimmst. Oder frage deine Eltern, wenn Du es selber nicht weißt.

Risiken

Es entstehen keine Risiken, Gefahren oder Schmerzen für dich.

Die Teilnahme ist kostenlos und Du bekommst am Ende einen Gutschein für deine Mühe.

Was passiert mit meinen Daten?

Wir werden für diese Studie Informationen zu dir notieren. Deinen Namen werden wir aber so verändern, dass andere Personen nicht erkennen können, von wem die Informationen sind.

Was passiert mit den Daten nach der Studie?

Wenn Du aussteigen möchtest, kannst Du das jederzeit tun. Du darfst dann selbst entscheiden, was mit deinen Daten passiert.

Belohnung

Wenn Du bei dieser Studie mitmachst, bekommst du dafür ein kleines Geschenk.

Wer bezahlt?

Die Studie wird vom Universitätsklinikum Tübingen bezahlt.

Wen kann ich fragen?

Wenn Du oder deine Eltern Fragen habt, dann wendet Euch bitte an eine der folgenden Personen:

Anna Grimm, Doktorandin

Charlotte Schubert, Doktorandin

ultraschallstudie@web.de

Tel. 0151 / 70897230

0174 / 1718158

Leiterin der Studie:

Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann

Ingeborg.Kraegeloh-Mann@med.uni-tuebingen.de

Abt. Neuropädiatrie, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen

Tel. 07071 29-84735

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Alexander.grimm@med.uni-tuebingen.de

Abt. Neurologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

Tel. +49 (0)7071/29-86804

7.4.2 Aufklärung für Erziehungsberechtigte



Universitätsklinikum Tübingen Neurologische Klinik

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler-Straße 3 • 72076 Tübingen
+49 (0)7071/29-86804

Information für Eltern / Bevollmächtigte

Titel der Studie

**Untersuchung des peripheren Nervensystems mittels hochauflösenden
Ultraschalls bei gesunden Kindern und bei Kindern mit Polyneuropathie**

Sponsor: Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Neurologie

Universitätsklinikum Tübingen, Kinderklinik

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr!

Wir sind ärztliche Mitarbeiter der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Tübingen und der Kinderklinik Tübingen und beschäftigen uns mit der Möglichkeit, die Nerven gesunder Kinder und die Nerven von Kindern mit Polyneuropathie mittels Ultraschall des Nervensystems zu untersuchen.

Auswahl der Personen, die an der Studie teilnehmen können

Gesunde Kontrollkohorte: Hierzu werden gesunde Kinder zwischen zwei und siebzehn Jahren untersucht. An diesen werden als freiwillige Probanden mit

ihrem Einverständnis und dem ihrer Kinder eine Ultraschalluntersuchung der Nerven durchgeführt.

Ziele der Studie

Wir wollen mit dieser Studie untersuchen, inwieweit mittels Ultraschall der Nerven eine Polyneuropathie bei Kindern (z.B. bei MLD) besser, weniger schmerzhaft und schneller diagnostiziert werden kann, als mit elektrophysiologischen Methoden alleine. Hierzu gibt es bereits einige Voruntersuchungen, die gute Resultate zeigten.

Des Weiteren wollen wir anhand einer gesunden, pädiatrischen Kontrollpopulation Normwerte ermitteln. Bisher gibt es solche Normwerte weltweit nicht. Die Normwerte für Erwachsene können dafür nicht übernommen werden.

Allgemeine Informationen zur Studie

Polyneuropathien, das heißt Schädigung der Nervenfasern des peripheren Nervs, z.B. der Nerven der Arme und Beine sind ein häufiges Krankheitsbild. Klassische Symptome sind diffuse Missempfindungen, v.a. der Hände und Füße, Taubheitsgefühl, Schmerzen und Schwäche. Auch Veränderungen der Hautdurchblutung oder der Schweißproduktion können Folge einer Nervenschädigung sein. Ursachen gibt es viele und die Suche nach den Auslösern ist oft langwierig und aufwendig. Häufige Auslöser einer Schädigung des Nervensystems sind Blutzucker, übermäßiger Alkoholkonsum, Vitaminmangelzustände und Entzündungen. Auch Gifte, Schwermetalle und bösartige Erkrankungen können dies jedoch auslösen.

Mittels Untersuchungen des Blutes, elektrischen Messungen der Nervenfasern, vereinzelt auch einer Entnahme von Nervenwasser und einer Nervenbiopsie kann man in den meisten Fällen einen Auslöser finden und eine Behandlung einleiten.

Studiendesign: Wir dokumentieren die Symptome und Befunde der Polyneuropathiepatienten. Diese Untersuchungen werden routinemäßig bei uns

durchgeführt. An dieser Studie nehmen Teilnehmer mit Polyneuropathie in Deutschland (Fallzahl offen) und zusätzlich etwa 232 (2-17 Jahre, sowohl männliche als auch weibliche Probanden) gesunde Probanden ohne Polyneuropathie als Kontrollgruppe teil.

Die Studie dauert bei Erstvorstellung maximal 30 Minuten. In einzelnen Fällen kann je nach Fragestellung eine gleichartige Folgeuntersuchung nach 6 Monaten stattfinden.

Wir gestalten diese Studie so, wie es die Gesetze vorschreiben. Außerdem beachten wir alle international anerkannten Richtlinien. Die zuständige Ethikkommission hat die Studie geprüft und eine berufsrechtliche Beratung durchgeführt.

Ablauf für die Teilnehmenden

Neben der geplanten Untersuchung der Symptome der Kinder mit Polyneuropathie, wird im Rahmen der Studie nur der Nervenultraschall ergänzt.

Sonstige Untersuchungen fallen NICHT an.

Der Nervenultraschall Ihres gesunden Kindes wird am Tag der Erstvorstellung bei uns oder einem Ihnen besser gelegenen Termin stattfinden und ca. 30 Minuten in Anspruch nehmen.

Rechte der Teilnehmenden

Voraussetzung für die Teilnahme Ihres Kindes ist dessen Einwilligung und Ihr Einverständnis, welche auf der Einverständniserklärung festgehalten wird. Niemand darf Sie oder Ihr Kind dazu in irgendeiner Weise drängen oder dazu überreden. Die laufende medizinische Behandlung, falls Ihr Kind bereits Patient ist, geht genau gleich weiter, auch wenn Ihr Kind nicht mitmachen sollte. Sie und Ihr Kind müssen nicht begründen, warum Sie nicht mitmachen wollen. Wenn Sie und Ihr Kind sich entscheiden mitzumachen, können Sie diesen Entscheid jederzeit zurücknehmen. Sie müssen ebenfalls nicht begründen, wenn Sie aus der Studie aussteigen wollen.

Ihr Kind und Sie dürfen jederzeit alle Fragen zur Studie stellen. Wenden Sie sich dazu bitte an die Person, die am Ende dieser Studieninformation genannt ist.

Pflichten der Teilnehmenden

Wir bitten Sie und Ihr Kind den Studienarzt über die gleichzeitige Behandlung und Therapien bei einem anderen Arzt und über die Einnahme von Medikamenten zu informieren. Nennen Sie bitte alle Medikamente, auch solche, die Sie selbst gekauft haben, für die Sie kein Rezept brauchen, oder auch Kräutertees, pflanzliche Arzneien etc. Wie bitten Sie, uns auch Medikamente der Alternativmedizin zu nennen: Homöopathie, Spagyrik, etc.

Nutzen für die Teilnehmenden

Die Ultraschalluntersuchung sowie die körperliche Untersuchung stellen für Ihr Kind keinerlei Risiko oder Gefahr dar.

Aus der Ultraschalluntersuchung entsteht kein direkter Nutzen für Sie oder Ihr Kind. Demgegenüber steht ein erheblicher Allgemeinnutzen, da die Ergebnisse des Kontrollkollektivs in Form einer Publikation international verfügbar gemacht werden. Die Resultate des Vergleichs mit Kindern mit Polyneuropathie können aber dazu beitragen, die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung besser zu verstehen.

Risiken und Belastungen für die Teilnehmenden

Es entstehen keine Risiken für Sie oder Ihr Kind.

Wenn Ihr Kind bei dieser Studie mitmacht, so ist dies für Sie kostenlos und wird mit einem Gutschein entlohnt.

Andere Behandlungsmöglichkeiten

Ihr Kind und Sie müssen bei dieser Studie nicht mitmachen. Wenn Sie nicht mitmachen, hat dies KEINEN Einfluss auf die eventuell notwendigen Therapien.

Vertraulichkeit der Daten

Wir werden für diese Studie die persönlichen und medizinischen Daten Ihres Kindes erfassen. Diese Daten werden wir verschlüsseln, d.h. wir werden anstelle des vollen Namens Ihres Kindes nur eine Durchnummerierung je nach Gruppenzuordnung inkl. des Geburtsdatums verwenden (z.B. A1 1965), um sie zu kennzeichnen. Einzig der Leiter der Studie weiß, wer sich hinter dieser Abkürzung verbirgt. Die Forschenden werden nur mit den so verschlüsselten Daten arbeiten.

Alle Personen, die mit der Studie in irgendeiner Weise zu tun haben, müssen absolute Vertraulichkeit wahren. Wir werden den Namen Ihres Kindes nirgends, in keinem Bericht, keiner Publikation, nicht gedruckt und nicht im Internet veröffentlichen.

Verantwortlich für die Einhaltung der nationalen und internationalen Richtlinien zum Datenschutz ist der Sponsor.

Weitere Verwendung von Material und Daten

Ihr Kind kann jederzeit aus der Studie aussteigen, wenn es dies wünscht. Die medizinischen Daten, die wir bis dahin erhoben haben, können je nach Ihrem Einverständnis gelöscht oder weiterverwendet werden.

Entschädigung für Teilnehmende

Wenn Ihr Kind bei dieser Studie mitmacht, bekommt es dafür eine kleine Aufwandsentschädigung.

Finanzierung der Studie

Die Studie wird vom Universitätsklinikum Tübingen bezahlt.

Kontaktperson(en)

Bei allen Unklarheiten, Befürchtungen oder Notfällen, die während der Studie oder danach auftreten, können Sie und Ihr Kind sich jederzeit an eine dieser Kontaktpersonen wenden.

Anna Grimm, Doktorandin

Charlotte Schubert, Doktorandin

ultraschallstudie@web.de

Tel. 0151 / 70897230

0174 / 1718158

Leiterin der Studie:

Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann

Ingeborg.Kraegeloh-Mann@med.uni-tuebingen.de

Abt. Neuropädiatrie, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen

Tel. 07071 29-84735

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Alexander.grimm@med.uni-tuebingen.de

Abt. Neurologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

Tel. +49 (0)7071/29-86804

Glossar

Was **heißt** **„Polyneuropathie“?**

Polyneuropathie, das heißt Schädigung der Nervenfasern des peripheren Nervens, z.B. der Nerven der Arme und Beine sind ein häufiges Krankheitsbild. Klassische Symptome sind diffuse Missempfindungen, vor allem der Hände und Füße, Taubheitsgefühl, Schmerzen und Schwäche. Auch Veränderungen der Hautdurchblutung oder der Schweißproduktion können Folge einer Nervenschädigung sein.

Ursachen gibt es viele und die Suche nach den Auslösern ist oft langwierig und aufwendig. Häufige Auslöser einer Schädigung des Nervensystems sind Blutzucker, übermäßiger Alkoholkonsum, Vitaminmangelzustände und Entzündungen. Auch Gifte, Schwermetalle und bösartige Erkrankungen können diese jedoch auslösen.

Mittels Untersuchungen des Blutes, elektrischen Messungen der Nervenfasern, vereinzelt auch einer Entnahme von Nervenwasser und einer Nervenbiopsie kann man in den meisten Fällen einen Auslöser finden und eine Behandlung einleiten.

Ein bekanntes und schonendes Verfahren, Nerven darzustellen, ist der Ultraschall, der Ihnen wahrscheinlich aus anderen Untersuchungen, z.B. des Bauches oder des Herzens bekannt ist. Durch verbesserte Technologie ist es möglich, einen Großteil unserer Nervenfasern an Armen und Beinen darzustellen.

7.5 Einverständniserklärung

7.5.1 Einverständniserklärung für Kinder



Universitätsklinikum Tübingen Neurologische Klinik

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler-Straße 3 • 72076 Tübingen
+49 (0)7071/29-86804

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

- Bitte lies dieses Formular genau durch.
- Bitte frage nach, wenn Du etwas nicht verstehst oder wissen möchtest.

- Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie aussteigen. Dadurch habe ich keinen Nachteil in späteren Behandlungen.
- Ich hatte genügend Zeit, meine Entscheidung zu treffen.
- Ich weiß, dass meine **persönlichen Daten nur in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken** weitergegeben werden können. Alle Personen, die mit der Studie in irgendeiner Weise zu tun haben, müssen **absolute Vertraulichkeit** wahren. **Namen werden nirgends, in keinem Bericht erwähnt, nicht gedruckt und nicht im Internet veröffentlicht.**
- Ich bin mir bewusst, dass ich mich an die Pflichten aus der Studieninformation während der Studie halten muss. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich der Leiter / die Leiterin jederzeit von der Studie ausschließen.

Ort, Datum	Unterschrift Studienteilnehmer/-in
------------	------------------------------------

Ort, Datum	Unterschrift Eltern/Bevollmächtigte/-r/Sonderberechtigte/-r
------------	---

Bestätigung des Studienarztes: Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/diesem Teilnehmer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser Studie stehenden Verpflichtungen gemäß dem geltenden Recht zu erfüllen. Sollte ich zu irgendeinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft der Teilnehmerin/des Teilnehmers zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, werde ich sie/ihn umgehend darüber informieren.

Ort, Datum	Unterschrift der Studienärztin/des Studienarztes
------------	--

7.5.2 Einverständniserklärung für Erwachsene



Universitätsklinikum Tübingen Neurologische Klinik

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler-Straße 3 • 72076 Tübingen
+49 (0)7071/29-86804

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Studie

- Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch.
- Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten.

Titel der Studie:	Peripherer Nervenultraschall der Wurzeln, Arme und Beine - Werte für Kinder mit und ohne Polyneuropathie
verantwortliche Institution (Sponsor)	Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen
Ort der Durchführung:	Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen
Leiter / Leiterin der Studie Name und Vorname in Druckbuchstaben:	Dr. Alexander Grimm, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurologie Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, Ärztliche Direktorin der Kinderklinik Dr. Samuel Gröschel
Teilnehmerin/Teilnehmer Geschlecht Geburtsdatum	 <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich

- Ich wurde vom unterzeichnenden Arzt mündlich und schriftlich über den Zweck, den Ablauf der Studie über die zu erwartenden Wirkungen, über mögliche Vor- und Nachteile sowie über eventuelle Risiken informiert.
- Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich kann die schriftliche Studieninformation behalten und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einwilligungserklärung. Ich akzeptiere den Inhalt der zur oben genannten Studie abgegebenen schriftlichen Studieninformation.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass ich deswegen Nachteile bei der weiteren medizinischen Betreuung erleide.
- Ich wurde über mögliche andere Behandlungen und Behandlungsverfahren aufgeklärt.
- Ich hatte genügend Zeit, meine Entscheidung zu treffen.
- Ich weiß, dass meine **persönlichen Daten nur in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken** weitergegeben werden können. Alle Personen, die mit der Studie in irgendeiner Weise zu tun haben, müssen **absolute Vertraulichkeit** wahren. **Namen werden nirgends, in keinem Bericht, und keiner Publikation erwähnt, nicht gedruckt und nicht im Internet veröffentlicht.**
- Ich bin mir bewusst, dass die in der Teilnehmerinformation genannten Pflichten während der Studie einzuhalten sind. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich der Leiter / die Leiterin jederzeit von der Studie ausschließen.

Ort, Datum	Unterschrift Studienteilnehmer/-in, Bevollmächtigte/-r
------------	--

Bestätigung des Studienarztes: Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/diesem Teilnehmer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser Studie stehenden Verpflichtungen gemäß dem geltenden Recht zu erfüllen. Sollte ich

zu irgendeinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft der Teilnehmerin/des Teilnehmers zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, werde ich sie/ihn umgehend darüber informieren.

Ort, Datum	Unterschrift der Studienärztin/des Studienarztes
------------	--

7.6 Flyer

7.6.1 Flyer Außenseite



Wir führen derzeit eine wissenschaftliche Studie durch, um die Nervendicke bei gesunden Kindern mit Hilfe des Nervenultraschalls zu bestimmen. Ziel ist es, die Datenlage zur Nervenentwicklung bei Kindern zu verbessern. Wir würden uns freuen, wenn Sie sich dazu entschließen, Teil dieser Studie zu werden.

Wo kann man sich melden?

Sie haben Interesse an unserer Studie mitzumachen? Dann nehmen Sie mit uns Kontakt auf:

Anna Grimm, Doktorandin
Charlotte Schubert, Doktorandin

Email: ultraschallstudie@web.de
Mobil: 0174 / 1718158
0151 / 70897230

Studienleitung:
PD Dr. med. Alexander Grimm
Oberarzt für Neurologie
Neurologische Klinik Universität Tübingen

PD Dr. med. Samuel Gröschel
Facharzt für Pädiatrie
Kinderklinik Universität Tübingen

**Studien-
teilnehmer
gesucht!**

Wissenschaftliche
Untersuchung der Nerven-
dicke bei gesunden Kindern

ERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

7.6.2 Flyer Innenseite

Was wird untersucht?

Um die Dicke der Nerven zu bestimmen, werden wir mit einem Ultraschallgerät verschiedene Nervenpunkte an den Armen und Beinen untersuchen (siehe Bild).

Des Weiteren werden wir eine kurze neurologische Untersuchung durchführen und es gibt einen kurzen Fragebogen zum Ausfüllen.

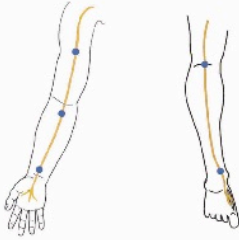


Abb 1: Hier ist jeweils ein Arm und Bein mit Nerv (gelb) dargestellt. An denen mit einem blauen Punkt versehenen Stellen würden wir eine Ultraschallmessung durchführen.

Wer kann teilnehmen?

Teilnehmen können Kinder und Jugendliche im **Alter von 2-17 Jahren**, die **keine schweren orthopädischen Erkrankungen** und **keine neurologischen Erkrankungen** haben.

Gibt es gesundheitliche Risiken?

Die Ultraschalluntersuchung ist **vollkommen schmerzfrei** und stellt **keinerlei Risiko** für den Probanden dar. Außerdem besteht **keinerlei Strahlenbelastung**.

Wie lange dauert die Untersuchung?

Die Untersuchung nimmt ungefähr **20 Minuten** in Anspruch und findet in der **Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen** statt.

Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Hoeppe-Seyler-Straße 1
72076 Tübingen



Abb. 2: Ein Schallkopf wird oberflächlich auf den Arm gesetzt. Das Ultraschallgerät misst nun die Schallwellen und kann daraus ein Bild erstellen.

Herzlichen Dank, dass Sie sich kurz Zeit genommen haben, den Flyer zu lesen!

Sollten wir Ihr Interesse geweckt haben, würden wir uns sehr freuen, wenn Sie sich dazu entschließen, an unserer Studie teilzunehmen!

Falls Sie Fragen haben, können Sie uns jederzeit gerne kontaktieren!

8 Literaturverzeichnis

- ALBANO, D., ARINGHIERI, G., MESSINA, C., DE FLAVIIS, L. & SCONFIENZA, L. M. 2020. High-Frequency and Ultra-High Frequency Ultrasound: Musculoskeletal Imaging up to 70 MHz. *Semin Musculoskelet Radiol*, 24, 125-134.
- BAUMER, T., GRIMM, A. & SCHELLE, T. 2017. [Diagnostic nerve ultrasonography]. *Radiologe*, 57, 157-165.
- BEDEWI, M. A., ABODONYA, A., KOTB, M., MAHMOUD, G., KAMAL, S., ALQABBANI, A., ALHARIQI, B., ALANAZY, M. H., ALDOSSARI, K., SWIFY, S. & AL-BADER, F. 2017a. Estimation of ultrasound reference values for the upper limb peripheral nerves in adults: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 96, e9306.
- BEDEWI, M. A., YOUSEF, A. M., ABD-ELGHANY, A. A., EL-SHARKAWY, M. S. & AWAD, E. M. 2017b. Estimation of ultrasound reference values for the ulnar nerve fascicular number and cross-sectional area in young males: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 96, e6204.
- BEEKMAN, R., VAN DEN BERG, L. H., FRANSSSEN, H., VISSER, L. H., VAN ASSELDONK, J. H. & WOKKE, J. H. J. 2005. Ultrasonography Shows Extensive Nerve Enlargements in Multifocal Motor Neuropathy. *Neurology*.
- BEEKMAN, R. & VISSER, L. H. 2004. High-resolution sonography of the peripheral nervous system -- a review of the literature. *Eur J Neurol*, 11, 305-14.
- BOEHM, J., SCHEIDL, E., BERECZKI, D., SCHELLE, T. & ARANYI, Z. 2014. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med*, 35, 459-67.
- BURG, E. W., BATHALA, L. & VISSER, L. H. 2014. Difference in normal values of median nerve cross-sectional area between Dutch and Indian subjects. *Muscle Nerve*, 50, 129-32.
- CARTWRIGHT, M. S., BAUTE, V., CARESS, J. B. & WALKER, F. O. 2017. Ultrahigh-frequency ultrasound of fascicles in the median nerve at the wrist. *Muscle Nerve*, 56, 819-822.
- CARTWRIGHT, M. S., MAYANS, D. R., GILLSON, N. A., GRIFFIN, L. P. & WALKER, F. O. 2013. Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve*, 47, 890-3.
- CARTWRIGHT, M. S., PASSMORE, L. V., YOON, J. S., BROWN, M. E., CARESS, J. B. & WALKER, F. O. 2008. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve*, 37, 566-71.
- CARTWRIGHT, M. S., WHITE, D. L., DEMAR, S., WIESLER, E. R., SARLIKIOTIS, T., CHLOROS, G. D., YOON, J. S., WON, S. J., MOLNAR, J. A., DEFRANZO, A. J. & WALKER, F. O. 2011. Median nerve changes following steroid injection for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*, 44, 25-9.
- COLE, T. J. & GREEN, P. J. 1992. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*, 11, 1305-19.

- DAI, L., DENG, C., LI, Y., ZHU, J., MU, Y., DENG, Y., MAO, M., WANG, Y., LI, Q., MA, S., MA, X. & ZHANG, Y. 2014. Birth weight reference percentiles for Chinese. *PLoS One*, 9, e104779.
- DELORME S, D. J., JENDERKA K 2012. *Sonografie*, Stuttgart,DE, Thieme.
- DI PASQUALE, A., MORINO, S., LORETI, S., BUCCI, E., VANACORE, N. & ANTONINI, G. 2015. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology*, 84, 803-9.
- DRUZHININ, D., NAUMOVA CAPITAL IE, C. & NIKITIN, S. 2019. Nerve ultrasound normal values in children and young adults. *Muscle Nerve*, 60, 757-761.
- FISSE, A. L., PITAROKOILI, K., MOTTE, J., GAMBER, D., KERASNOUDIS, A., GOLD, R. & YOON, M. S. 2019. Nerve echogenicity and intranerve CSA variability in high-resolution nerve ultrasound (HRUS) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol*, 266, 468-475.
- FORTIN, J., RIETHMILLER, D. W. & VILENSKY, J. A. 2002. No Clear Winner in Differing Imaging Modalities for Cervical Radiculopathy. *Pain Physician*, 5, 285-287.
- GOEDEE, H. S., BREKELMANS, G. J., VAN ASSELDONK, J. T., BEEKMAN, R., MESS, W. H. & VISSER, L. H. 2013. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy--a review of the literature. *Eur J Neurol*, 20, 1342-51.
- GOEDEE, H. S., VAN DER POL, W. L., VAN ASSELDONK, J. H., FRANSSSEN, H., NOTERMANS, N. C., VRANCKEN, A. J., VAN ES, M. A., NIKOLAKOPOULOS, S., VISSER, L. H. & VAN DEN BERG, L. H. 2017. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*, 88, 143-151.
- GRIMM, A., AXER, H., HEILING, B. & WINTER, N. 2018. Nerve ultrasound normal values - Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clin Neurophysiol*, 129, 1403-1409.
- GRIMM, A., DECARD, B. F., ATHANASOPOULOU, I., SCHWEIKERT, K., SINNREICH, M. & AXER, H. 2015a. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol*, 262, 870-80.
- GRIMM, A., DECARD, B. F., AXER, H. & FUHR, P. 2015b. The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*, 126, 2216-25.
- GRIMM, A., DECARD, B. F., BISCHOF, A. & AXER, H. 2014a. Ultrasound of the peripheral nerves in systemic vasculitic neuropathies. *J Neurol Sci*, 347, 44-9.
- GRIMM, A., HEILING, B., SCHUMACHER, U., WITTE, O. W. & AXER, H. 2014b. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*, 50, 976-83.
- GRIMM, A., VITTORE, D., SCHUBERT, V., LIPSKI, C., HEILING, B., DECARD, B. F. & AXER, H. 2016. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating

- inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiol*, 127, 2618-24.
- GRIMM, A., WINTER, N., RATTAY, T. W., HARTIG, F., DAMMEIER, N. M., AUFFENBERG, E., KOCH, M. & AXER, H. 2017. A look inside the nerve - Morphology of nerve fascicles in healthy controls and patients with polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*, 128, 2521-2526.
- GRIMM, A. S., SCHUBERT, C., GRIMM, A., STAHL, J. H., KÜPPER, H., HORBER, V., KEGELE, J., WILLIKENS, S., WITTLINGER, J., HIGUITA, L., WINTER, N. & GROESCHEL, S. 2020. Normative Observational Nerve Ultrasound Values in School-Age Children and Adolescents and Their Application to Hereditary Neuropathies. *Frontiers in Neurology*.
- GRUBER, H., GLODNY, B., BENDIX, N., TZANKOV, A. & PEER, S. 2007. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors. *Eur Radiol*, 17, 2880-8.
- HARTIG, F., ROSS, M., DAMMEIER, N. M., FEDTKE, N., HEILING, B., AXER, H., DECARD, B. F., AUFFENBERG, E., KOCH, M., RATTAY, T. W., KRUMBHOLZ, M., BORNEMANN, A., LERCHE, H., WINTER, N. & GRIMM, A. 2018. Nerve Ultrasound Predicts Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy-a Prospective Follow-Up. *Neurotherapeutics*, 15, 439-451.
- HAUN, D. W., CHO, J. C. & KETTNER, N. W. 2010. Normative cross-sectional area of the C5-C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1422-30.
- HEINEMEYER, O. & REIMERS, C. D. 1999. Ultrasound of radial, ulnar, median, and sciatic nerves in healthy subjects and patients with hereditary motor and sensory neuropathies. *Ultrasound Med Biol*, 25, 481-5.
- HEUS D. ET AL. 2019. Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie, 2019. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- IMPINK, B. G., GAGNON, D., COLLINGER, J. L. & BONINGER, M. L. 2010. Repeatability of ultrasonographic median nerve measures. *Muscle Nerve*, 41, 767-73.
- KERASNOUDIS, A., PITAROKOILI, K., BEHRENDT, V., GOLD, R. & YOON, M. S. 2013. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin Neurophysiol*, 124, 1881-8.
- KERASNOUDIS, A., PITAROKOILI, K., BEHRENDT, V., GOLD, R. & YOON, M. S. 2014. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*, 125, 635-41.
- KIM, H. S., JOO, S. H., HAN, Z. A. & KIM, Y. W. 2012. The nerve/tunnel index: a new diagnostic standard for carpal tunnel syndrome using sonography: a pilot study. *J Ultrasound Med*, 31, 23-9.
- KLAUSER, A. S., TAGLIAFICO, A., ALLEN, G. M., BOUTRY, N., CAMPBELL, R., COURT-PAYEN, M., GRAINGER, A., GUERINI, H., MCNALLY, E., O'CONNOR, P. J., OSTLERE, S., PETROONS, P., REIJNIERSE, M., SCONFIENZA, L. M., SILVESTRI, E., WILSON, D. J. & MARTINOLI, C. 2012. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based

- consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology. *Eur Radiol*, 22, 1140-8.
- KLUGE, S., KREUTZIGER, J., HENNECKE, B. & VOGELIN, E. 2010. Inter- and intraobserver reliability of predefined diagnostic levels in high-resolution sonography of the carpal tunnel syndrome - a validation study on healthy volunteers. *Ultraschall Med*, 31, 43-7.
- KOO, T. K. & LI, M. Y. 2016. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 15, 155-63.
- NIJBOER-OOSTERVELD, J., VAN ALFEN, N. & PILLEN, S. 2011. New normal values for quantitative muscle ultrasound: obesity increases muscle echo intensity. *Muscle Nerve*, 43, 142-3.
- NOTO, Y., SHIGA, K., TSUJI, Y., MIZUTA, I., HIGUCHI, Y., HASHIGUCHI, A., TAKASHIMA, H., NAKAGAWA, M. & MIZUNO, T. 2015. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86, 378-84.
- PADUA, L., GRANATA, G., SABATELLI, M., INGHILLERI, M., LUCCHETTA, M., LUIGETTI, M., CORACI, D., MARTINOLI, C. & BRIANI, C. 2014. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol*, 125, 160-5.
- PADUA, L., MARTINOLI, C., PAZZAGLIA, C., LUCCHETTA, M., GRANATA, G., ERRA, C. & BRIANI, C. 2012. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve*, 45, 730-3.
- PEER, S., BODNER, G., MEIRER, R., WILLEIT, J. & PIZA-KATZER, H. 2001. Examination of postoperative peripheral nerve lesions with high-resolution sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 177, 415-9.
- PELOSI, L., MULROY, E., LEADBETTER, R., KILFOYLE, D., CHANCELLOR, A. M., MOSSMAN, S., WING, L., WU, T. Y. & ROXBURGH, R. H. 2018. Peripheral nerves are pathologically small in cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome: a controlled ultrasound study. *Eur J Neurol*, 25, 659-665.
- QRIMLI, M., EBADI, H., BREINER, A., SIDDIQUI, H., ALABDALI, M., ABRAHAM, A., LOVBLOM, L. E., PERKINS, B. A. & BRIL, V. 2016. Reference values for ultrasonography of peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 53, 538-44.
- RASENACK, M., DÉCARD, B. F., SCHADELIN, S., GRIMM, A., FISCHER, D. & HAFNER, P. 2016. Ultrasonographic reference values for peripheral nerves and nerve roots in the normal population of children and adolescents: study protocol for an observational-prospective trial. *BMJ Open*, 6, e014662.
- RATTAY, T. W., JUST, J., ROBEN, B., HENGEL, H., SCHULE, R., SYNOFZIK, M., SOHN, A. S., WINTER, N., DAMMEIER, N., SCHOLS, L. & GRIMM, A. 2018. Nerve ultrasound characterizes AMN polyneuropathy as inhomogeneous and focal hypertrophic. *Orphanet J Rare Dis*, 13, 194.
- RATTAY, T. W., WINTER, N., DÉCARD, B. F., DAMMEIER, N. M., HÄRTIG, F., CEANGA, M., AXER, H. & GRIMM, A. 2017. Nerve Ultrasound as Follow-Up Tool in Treated Multifocal Motor Neuropathy. *J Neurol*.
- SCHEIDL, E., BOHM, J., SIMO, M., BEREZNAI, B., BERECZKI, D. & ARANYI, Z. 2014. Different patterns of nerve enlargement in polyneuropathy

- subtypes as detected by ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*, 40, 1138-45.
- SCHEIDL, E., BOHM, J., SIMO, M., ROZSA, C., BEREZNAI, B., KOVACS, T. & ARANYI, Z. 2012. Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks. *Neuromuscul Disord*, 22, 627-31.
- SCHUBERT, C., GRIMM, A. S., STAHL, J. H., KUPPER, H., KEGELE, J., WITTLINGER, J., SERNA-HIGUITA, L., WINTER, N., GROESCHEL, S. & GRIMM, A. 2020. Nerve ultrasound reference data in children from two to seven years. *Clin Neurophysiol*, 131, 859-865.
- SEOK, H. Y., JANG, J. H., WON, S. J., YOON, J. S., PARK, K. S. & KIM, B. J. 2014. Cross-sectional area reference values of nerves in the lower extremities using ultrasonography. *Muscle Nerve*, 50, 564-570.
- STOLZ, L. A., ACUNA, J. G., GASKIN, K., MURPHY, A. M., FRIEDMAN, L., STEARS-ELLIS, S., JAVEDANI, P., STOLZ, U. & ADHIKARI, S. 2018. Echogenicity and ultrasound visibility of peripheral nerves of the upper extremity. *Med Ultrason*, 20, 199-204.
- SUGIMOTO, T., OCHI, K., HOSOMI, N., TAKAHASHI, T., UENO, H., NAKAMURA, T., NAGANO, Y., MARUYAMA, H., KOHRIYAMA, T. & MATSUMOTO, M. 2013. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*, 260, 2580-7.
- SUNDERLAND, S. 1945. The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. *Brain*, 68, 243-99.
- TAGLIAFICO, A., CADONI, A., FISCI, E., BIGNOTTI, B., PADUA, L. & MARTINOLI, C. 2012. Reliability of side-to-side ultrasound cross-sectional area measurements of lower extremity nerves in healthy subjects. *Muscle Nerve*, 46, 717-22.
- TAGLIAFICO, A. & MARTINOLI, C. 2013. Reliability of side-to-side sonographic cross-sectional area measurements of upper extremity nerves in healthy volunteers. *J Ultrasound Med*, 32, 457-62.
- VAN GEFFEN, G. J., MOAYERI, N., BRUHN, J., SCHEFFER, G. J., CHAN, V. W. & GROEN, G. J. 2009. Correlation Between Ultrasound Imaging, Cross-Sectional Anatomy, and Histology of the Brachial Plexus: A Review. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*.
- WATANABE, T., ITO, H., SEKINE, A., KATANO, Y., NISHIMURA, T., KATO, Y., TAKEDA, J., SEISHIMA, M. & MATSUOKA, T. 2010. Sonographic evaluation of the peripheral nerve in diabetic patients: the relationship between nerve conduction studies, echo intensity, and cross-sectional area. *J Ultrasound Med*, 29, 697-708.
- WINTER, N., DAMMEIER, N., SCHAFFER, E., BORNEMANN, A., STAHL, J. H., HERLAN, S., SCHUHMANN, M. U. & GRIMM, A. 2019. Nerve Ultrasonography as an Additive Tool to Clinical Examination and Electrodiagnostics in Sporadic Mononeuritis - Imaging is the Key. *Ultraschall in Der Medizin*, 40, 465-472.

- WON, S. J., KIM, B. J., PARK, K. S., KIM, S. H. & YOON, J. S. 2012. Measurement of cross-sectional area of cervical roots and brachial plexus trunks. *Muscle Nerve*, 46, 711-6.
- WON, S. J., KIM, B. J., PARK, K. S., YOON, J. S. & CHOI, H. 2013. Reference values for nerve ultrasonography in the upper extremity. *Muscle Nerve*, 47, 864-71.
- YIU, E. M., BROCKLEY, C. R., LEE, K. J., CARROLL, K., DE VALLE, K., KENNEDY, R., RAO, P., DELATYCKI, M. B. & RYAN, M. M. 2015. Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*, 84, 569-74.
- ZAIDMAN, C. M., AL-LOZI, M. & PESTRONK, A. 2009. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*, 40, 960-6.
- ZAIDMAN, C. M., HARMS, M. B. & PESTRONK, A. 2013a. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol*, 260, 3115-21.
- ZAIDMAN, C. M., HOLLAND, M. R., NOETZEL, M. J., PARK, T. S. & PESTRONK, A. 2013b. Newborn brachial plexus palsy: evaluation of severity using quantitative ultrasound of muscle. *Muscle Nerve*, 47, 246-54.
- ZAIDMAN, C. M. & PESTRONK, A. 2014. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve*, 50, 733-8.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Klinik an der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Alexander Grimm durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch die Doktorandin in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Alexander Grimm und Herrn PD Dr. med. Samuel Gröschel.

Die Datenerhebung fand in Kooperation mit der Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen durch die Doktorandin und ihrer Partnerin Anna Grimm statt. Die für diese Studie benötigten Patientendaten wurden von der Doktorandin selbst zusammengetragen.

Die statistische Auswertung und Interpretation dieser Daten erfolgte mit Unterstützung des Biometrischen Instituts der Universität Tübingen durch die Doktorandin. Die Diskussion der Ergebnisse wurde gemeinsam mit Prof. Dr. med. Alexander Grimm durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Alexander Grimm, meinem Betreuer und Doktorvater für die Unterstützung und die hervorragende Betreuung während des Dissertationsprojekts sowie für seine Ratschläge, Ermutigungen und Geduld bedanken. Dies gilt auch für Projekte außerhalb der Dissertation. Von der Konzipierung dieser Arbeit bis zum Druck der Dissertation stand er hinter mir und hierfür bin ich ihm sehr dankbar. Darüber hinaus möchte ich mich auch für die gute Zusammenarbeit bei der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) der Universität Tübingen bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Samuel Gröschel und allen Mitarbeitern der Abteilung für Neuropädiatrie der Universitätskinderklinik Tübingen für ihre große Hilfsbereitschaft und die allseits angenehm empfundene Arbeitsatmosphäre.

Ein besonderes Dankeschön geht auch an meine Freundin und Partnerin dieser Dissertation, Anna Grimm, die mich in allen Phasen begleitet und unterstützt hat und mir immer mit Rat und einer helfenden Hand zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Lina Serna-Higueta und dem Institut der medizinischen Statistik der Universität Tübingen für die Beratung und das stets offene Ohr für meine Fragen bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch der Firma Mindray, im besonderen Herrn Stephan Gambert, der uns mehrmals mobile Geräte zur Rekrutierung kostenlos zur Verfügung stellte.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium einschließlich der Promotion überhaupt erst ermöglicht haben, mich in meinem bisherigen Werdegang immer unterstützten und auch beim Rekrutieren der Probanden mitgeholfen haben.