

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Retrospektive Untersuchung der Aussagekraft
sonographisch ermittelter Nervenwurzeldurchmesser
im Rahmen der Polyneuropathie-Diagnostik vor dem
Hintergrund einer neuroforaminalen Enge**

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

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

vorgelegt von

Härtig, Kathrin Elisabeth

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Grimm
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Grözinger

Tag der Disputation: 16.05.2023

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	3
II. Abbildungsverzeichnis.....	4
III. Tabellenverzeichnis.....	4
1 Einleitung	5
1.1 Anatomische Grundlagen.....	5
1.2 Neuroforaminale Enge und zervikale Radikulopathie.....	8
1.2.1 Definition der neuroforaminalen Enge und zervikalen Radikulopathie.....	8
1.2.2 Ursachen der neuroforaminalen Enge	9
1.2.3 Ursachen der zervikalen Radikulopathie.....	10
1.2.4 Diagnostik der neuroforaminalen Enge und zervikalen Radikulopathie....	12
1.3 Polyneuropathien und systemische Radikulopathien.....	22
1.3.1 Definition und Epidemiologie von Polyneuropathien	22
1.3.2 Einteilung von Polyneuropathien	23
1.3.3 Diagnostik von Polyneuropathien	25
1.4 Fragestellung	34
2 Material und Methoden.....	35
2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv	35
2.2 Sonographie.....	36
2.3 Computer- und Kernspintomographie	38
2.4 Statistische Auswertung.....	40
2.5 Verwendete Computerprogramme	45
3 Ergebnisse	46
3.1 Deskriptive Statistik:.....	46
3.1.1 Detektion von Ausreißern und Prüfung auf Normalverteilung der Nervenwurzel­durchmesser	49
3.2 Schließende Statistik:.....	52
3.2.1 Nervenwurzel­durchmesser in Abhängigkeit der neuroforaminalen Enge .	52

3.2.2	Nervenwurzelndurchmesser in Abhängigkeit der Polyneuropathie.....	54
3.2.3	Nervenwurzelndurchmesser in Abhängigkeit der Polyneuropathie und der neuroforaminalen Enge.....	55
3.2.4	Receiver-Operating-Characterisitics-Kurve.....	57
3.2.5	Positiv und negativ prädiktiver Wert.....	59
4	Diskussion.....	61
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis.....	74
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	86
8	Veröffentlichungen	87
	Danksagung.....	88

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDP	akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
ANCOVA	Kovarianzanalyse, Varianzanalyse mit Kovariate
AUC	Fläche unter der Kurve
BMI	Body-Mass-Index
CIDP	chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CMT	Charcot Marie Tooth
CSA	cross-sectional area (engl. Querschnittsfläche)
CT	Computertomographie
CTS	Karpaltunnelsyndrom
EMG	Elektromyographie
Fa.	Firma
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GE	Gradient-Echo
GFAP	Gliafaserprotein
HMSN	Hereditär motorisch-sensorische Neuropathie
HNPP	hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen
IQR	interquartile range, engl. Interquartilsabstand
M	Mittelwert
MADSAM	multifokal erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie
Max.	Maximum
Mdn.	Median
Min.	Minimum
MMN	multifokale motorische Neuropathie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	motorisches Summenaktionspotenzial
n	Anzahl
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NPH	Normaldruckhydrocephalus
NPV	negativ prädiktiver Wert
ns	nicht signifikant
PNP	Polyneuropathien
PNS	Peripheres Nervensystem
PPV	positiv prädiktiver Wert
Q-Q-Plot	Quantil-Quantil Plot
SD	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SNAP	sensibles Nervenaktionspotenzial
TOC	Thoracic-Outlet-Syndrom
TSE	Turbo Spin-Echo
TSPO	18 kDA translocator protein
TTR	Transthyretin
ZNS	Zentrales Nervensystem

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung peripherer Nerven im Transversal- und Longitudinalschnitt und mögliche Fehlerquellen	37
Abb. 2: Ultraschalluntersuchung der Nervenwurzeln modifiziert nach Härtig et al. (2022)	38
Abb. 3: MRT: Keine Einengung des Neuroforamens auf der Höhe C5 rechts modifiziert nach Härtig et al. (2022)	40
Abb. 4: MRT: Hochgradige Einengung des Neuroforamens auf der Höhe C5 rechts modifiziert nach Härtig et al. (2022)	40
Abb. 5: Übersicht der Vergleiche und statistischen Tests	43
Abb. 6: Histogramme der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6	50
Abb. 7: Quantil-Quantil-Plots der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6	50
Abb. 8: Boxplots der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6	51
Abb. 9: Boxplots der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6 in Abhängigkeit der neuroforaminalen Enge modifiziert nach Härtig et al. (2022)	53
Abb. 10: Boxplots der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6 in Abhängigkeit der Polyneuropathie modifiziert nach Härtig et al. (2022)	55
Abb. 11: Boxplots der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6 in Abhängigkeit der Polyneuropathie und der neuroforaminalen Enge modifiziert nach Härtig et al. (2022)	56
Abb. 12: ROC-Kurven der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6 zur Diagnostizierung demyelinisierender Polyneuropathien modifiziert nach Härtig et al. (2022)	58

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vierfeldertafel modifiziert nach Akobeng (2007)	45
Tabelle 2: Radiologische Bewertung der Neuroforamina	47
Tabelle 3: Diagnoseübersicht modifiziert nach (Härtig et al. 2022)	48
Tabelle 4: Übersichtstabelle auf der Höhe C5 und C6 modifiziert nach Härtig et al. (2022)	49
Tabelle 5: Übersicht über die Nervenwurzel Durchmesser modifiziert nach Härtig et al. (2022)	52
Tabelle 6: Spezifität und Sensitivität festgelegter Grenzwerte zur Diagnosestellung einer demyelinisierenden PNP	59
Tabelle 7: Vierfeldertafel Nervenwurzel C5	60
Tabelle 8: Vierfeldertafel Nervenwurzel C6	60
Tabelle 9: Vergleich der Nervenwurzel Durchmesser gesunder ProbandInnen modifiziert nach Härtig et al. (2022)	70

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

Das menschliche Nervensystem wird anatomisch in das zentrale und das periphere Nervensystem unterteilt. Zum zentralen Nervensystem (ZNS) zählen das Gehirn und das Rückenmark. Dem peripheren Nervensystem (PNS) sind alle außerhalb des zentralen Nervensystems gelegenen Nerven zugehörig (Trepel 2017). Es verbindet somit das ZNS mit den peripher liegenden Organen und Geweben. Ebenfalls Teil des PNS sind die zugehörigen Bindegewebshüllen (Endo-, Epi- und Perineurium), Gliazellen, sowie Blut- und Lymphgefäße (Neundörfer und Heuß 2007).

Eine weitere mögliche Unterteilung des Nervensystems erfolgt anhand funktioneller Gesichtspunkte. Hierbei wird zwischen dem somatischen Nervensystem und dem vegetativen/autonomen Nervensystem unterschieden. Das somatische Nervensystem ermöglicht mittels somatosensibler Nervenfasern die bewusste Wahrnehmung der Umwelt und mittels somatomotorischer Nervenfasern die Willkürmotorik. Hingegen ist das vegetative Nervensystem mittels sympathischer und parasympathischer Reize für die viszeromotorische und viszerosensible Innervation der inneren Organe und Gewebe zuständig (Trepel 2017).

Im Allgemeinen bestehen Nerven aus einem Zellkörper (Perikaryon) und einem oder mehreren Nervenzellfortsätzen. Bei den Fortsätzen wird zwischen den Dendriten, die dem Erregungsempfang dienen und den Axonen, die für die Erregungsweiterleitung zuständig sind, unterschieden. Die Mehrheit der Nerven sind von sogenannten Gliazellen umgeben, die im PNS zum Großteil aus Schwann-Zellen bestehen. Ihre Aufgabe besteht hauptsächlich in der Ausbildung von Myelinscheiden, wodurch Abschnitte von Nervenzellfortsätzen umhüllt und dadurch elektrisch isoliert werden. Die Erregungsausbreitung findet entlang der nicht isolierten Nervenabschnitte statt, wodurch die Geschwindigkeit der Erregungsweiterleitung erhöht wird. Je dicker die Myelinscheide und je größer

der Abstand zwischen den nicht isolierten Abschnitten, desto schneller ist die Nervenleitgeschwindigkeit (Trepel 2017).

Der Übergang zwischen dem zentralen und peripheren Nervensystem erfolgt im Bereich des Rückenmarks in Form von 31 paarig angelegten Spinalnerven. Der einzelne Spinalnerv wird aus der Zusammenführung einer Vorder- und einer Hinterwurzel gebildet. Die Vorderwurzel (Radix anterior) führt efferente Fasern, die motorische Reize vom ZNS zum PNS leiten. Die Zellkörper dieser motorischen Fasern liegen im Vorderhorn des Rückenmarks. Die Hinterwurzel beinhaltet afferente Fasern, die sensible Informationen von der Peripherie zum ZNS führen. Die Zellkörper dieser Nervenfasern liegen im Spinalganglion, das am distalen Ende der Hinterwurzel kurz vor der Zusammenführung der beiden Wurzeln lokalisiert ist. Der aus der Hinter- und Vorderwurzel gebildete Spinalnerv ist nur wenige Millimeter lang und teilt sich kurz nach Verlassen des Spinalkanals in seine Äste auf. Die Rami posteriores innervieren die autochthone Rückenmuskulatur und ein begrenztes Hautareal am Rücken und die Rami anteriores versorgen den Großteil der Skelettmuskulatur und der Haut. Über die Rami communicantes steht das vegetative Nervensystem mit der Peripherie in Verbindung (Drake et al. 2007).

Die Spinalnerven werden häufig als Nervenwurzel bezeichnet und verlassen den Spinalkanal jeweils rechts und links durch die Foramina intervertebralia (Neuroforamina). Die knöcherne Begrenzung der Neuroforamina wird oben und unten durch knöchernen Verbindungsbrücken zwischen Wirbelkörper und Wirbelbogen (Pediculi) zweier benachbarter Wirbel, hinten durch die Facettengelenke und vorne durch die Zwischenwirbelscheiben sowie die Hinterkante des kranial gelegenen Wirbelkörpers gebildet (Drake et al. 2007). Eine Besonderheit im Bereich der Halswirbelsäule sind die Processus uncinati, die in der Regel am dritten bis siebten Halswirbelkörper aufzufinden sind. Sie befinden sich an der lateralen bis posterolateralen Außenkante der Wirbelkörperdeckplatten und artikulieren mit der Grundplatte des darüberliegenden Wirbelkörpers. Diese Artikulation wird als Uncovertebralgelenk

bezeichnet, das im Bereich der entsprechenden Halswirbelkörper die vordere Begrenzung des Foramen intervertebrale bildet (Hartman 2014).

Die Halswirbelsäule (HWS) besteht aus 7 knöchernen Wirbeln. Zwischen den dazugehörigen Wirbelkörpern befinden sich die Bandscheiben, die aus einem außenliegenden Faserring (Anulus fibrosus) und einem zentral gelegen gallertartigem Kern (Nucleus pulposus) aufgebaut sind. Im Bereich der HWS verlassen 8 Spinalnervenpaare das Rückenmark. Die Benennung der Spinalnerven erfolgt auf dieser Höhe anhand des Halswirbelkörpers, oberhalb dessen Pedicel sie den Spinalkanal verlassen. So tritt beispielweise der Spinalnerv C5 zwischen den Pediculi der Halswirbelkörper vier und fünf aus. Eine Ausnahme bildet der Spinalnerv C8, der zwischen dem siebten zervikalen Wirbelkörper und dem ersten thorakalen Wirbelkörper den Spinalkanal verlässt (Drake et al. 2007).

Während der embryonalen Entwicklung kommt es zu einer segmentalen Organisation der Vorläuferzellen des späteren axialen Skeletts, der Skelettmuskulatur und der Haut (Moore et al. 2013). Die Spinalnerven entwickeln sich in Assoziation mit diesen Segmenten, sodass in Bezug auf die Innervation von Haut und Skelettmuskulatur von einer segmentalen Innervation gesprochen wird. Das Hautgebiet, das von einem Spinalnerven somatosensibel innerviert wird, wird als Dermatome bezeichnet. Nebeneinanderliegende Dermatome haben Überlappungsbereiche, in denen zwei benachbarte Spinalnerven an der Innervation beteiligt sind. Den zentralen Teil eines Dermatoms, der ausschließlich von einem Spinalnerven innerviert wird, wird als autonomes Gebiet bezeichnet (Drake et al. 2007). Es ist darauf hinzuweisen, dass die dermatomale Aufteilung der Versorgungsbereiche einer Nervenwurzel nicht immer lehrbuchhaft verläuft und es neben interindividuell relativ konstanten Versorgungsgebieten auch Bereiche mit hoher Variabilität zwischen verschiedenen Individuen gibt (Lee et al. 2008). Analog zu den Dermatomen, wird der Anteil der Skelettmuskulatur, der von einem Spinalnerven innerviert wird, als Myotom bezeichnet (Drake et al. 2007). Die meisten Muskeln erhalten motorische Nervenfasern aus mindestens zwei Segmenten, sodass es bei Schädigung eines einzelnen Spinalnervs in der

Regel zu einer Schwächung, jedoch nicht zu einer kompletten Lähmung des betroffenen Muskels kommt. Es werden häufig Kennmuskeln beschrieben, deren Betroffensein auf die Beteiligung einer bestimmten Segmenthöhe hinweist (Drenckhahn et al. 2004).

1.2 Neuroforaminale Enge und zervikale Radikulopathie

1.2.1 Definition der neuroforaminalen Enge und zervikalen Radikulopathie

Eine neuroforaminale Enge oder Stenose beschreibt eine Einengung des Foramen intervertebralis, durch welches der Spinalnerv das Rückenmark verlässt. Diese tritt insbesondere auf dem Boden degenerativer Wirbelsäulenveränderungen auf (Rhee et al. 2007; Carette und Fehlings 2005).

Eine Schädigung der Nervenwurzel und/oder des Spinalnervs als Folge einer Nervenkompression oder Nervenirritation wird als Radikulopathie bezeichnet (Pohl und et al 2017; Onks und Billy 2013; Carette und Fehlings 2005; Yoon 2011; Ellenberg et al. 1994). Im Bereich der Halswirbelsäule wird dies zervikale Radikulopathie (ZR) genannt. Das Vorliegen typischer radikulärer Symptome wird häufig für die Diagnose einer Radikulopathie vorausgesetzt (Pohl und et al 2017; Iyer und Kim 2016; Woods und Hilibrand 2015; Onks und Billy 2013; Yoon 2011; Rhee et al. 2007; Carette und Fehlings 2005; Ellenberg et al. 1994). Die klassische kompressive Genese durch knöchernes oder bindegewebiges Material, mit konsekutiver Ausbildung einer neuroforaminalen Enge, ist die häufigste Ursache der Radikulopathie (Radhakrishnan et al. 1994). Es gibt auch zahlreiche nicht-kompressive Ursachen, wie beispielsweise Entzündungen, Neoplasien, Infektionen oder metabolische Prozesse, die zu einer Radikulopathie führen können (Pohl und et al 2017).

Ein bildmorphologischer Nachweis einer neuroforaminale Einengung alleinig ist nicht beweisend für das Vorliegen einer Wurzelschädigung im Sinne einer Radikulopathie (Teresi et al. 1987; Matsumoto et al. 1998; Boden et al. 1990; Schwarz et al. 2018).

1.2.2 Ursachen der neuroforaminalen Enge

Die häufigsten Ursachen neuroforaminaler Stenosen sind degenerative Veränderungen knöcherner oder bindegewebiger Natur (Rhee et al. 2007; Carette und Fehlings 2005). Zu selteneren Ursachen einer Verkleinerung des inneren Durchmessers des Neuroforamens zählen unter anderem Tumore, synoviale oder meningeale Zysten, arterio-venöse Fisteln oder gewundene Vertebralarterien (Abbed und Coumans 2007; Shelerud und Paynter 2002).

Bandscheiben besitzen die Aufgabe, benachbarte Wirbelkörper miteinander zu verankern, Belastungen zu verteilen, sowie die Stabilität und Flexibilität der Wirbelsäule zu gewährleisten (Buckwalter 1995). Im Laufe des Alterns verlieren die Zwischenwirbelscheiben aufgrund von Proteoglykanverlust ihre Fähigkeit, Wasser zu binden, und durchlaufen eine Veränderung in ihrer Kollagenzusammensetzung (Antoniou et al. 1996; Drake et al. 2007; Abbed und Coumans 2007). Im Bereich des Anulus fibrosus kommt es außerdem zur Entstehung kleiner Risse (Drake et al. 2007). Das Resultat dieser Vorgänge sind eine Abnahme der Elastizität und eine erhöhte Komprimierbarkeit der Bandscheiben, eine Abnahme der Bandscheibenhöhe sowie eine unphysiologische Lastenverteilung (Abbed und Coumans 2007; Schünke et al. 2011). Im Bereich der HWS wird die Höhenabnahme durch die Anwesenheit der Processus uncinati und einer daraus resultierenden, horizontalen Rissbildung innerhalb der Zwischenwirbelscheiben verstärkt (Schünke et al. 2011).

Gelenknahe knöchernen Strukturen reagieren auf mechanische Überbelastung mit der Ausbildung knöcherner Wucherungen (Osteophyten), um die kraftaufnehmende Fläche zu vergrößern (Schünke et al. 2011). Knochenneubildungen dieser Art werden an den Wirbelkörpern als Spondylophyten bezeichnet. Die mechanische Mehrbelastung führt ebenfalls an den Uncovertebral- und Facettengelenke zu Verschleißerscheinungen (Uncovertebral- und Spondylarthrose) mit resultierenden osteophytären Hypertrophien (Schünke et al. 2011). Diese degenerativ bedingten knöchernen Veränderungen werden im Bereich der Wirbelsäule unter dem Begriff Spondylose zusammengefasst (Yoon 2011). Auf Grund der topographischen Nähe resultieren

spondylotische Veränderungen der genannten Strukturen regelhaft in einer Einengung der Foramina intervertebralia mit einer möglichen Kompression der Nervenwurzeln und/oder der Spinalnerven (Rhee et al. 2007).

Eine weitere Konsequenz der altersbedingten Bandscheibenveränderungen ist das potenzielle Vorwölben von Bandscheibengewebe. Bei der Vorwölbung von Bandscheibenmaterial mitsamt intaktem Anulus fibrosus wird von einem Bandscheibenprolaps gesprochen. Eine Bandscheibenprotrusion beschreibt die Herniation des Nucleus pulposus durch den perforierten Faserring (Magnus T. et al. 2012). Ein postero-lateraler Prolaps bzw. eine Protrusion (am hinteren Längsband vorbei) kann zu einer isolierten Einklemmung einer Nervenwurzel mit akut einsetzenden radikulären Symptomen führen. Ein Vorfall nach postero-medial (durch das hintere Längsband hindurch) ist seltener und kann eine Kompression des Rückenmarks zur Folge haben, die sich mit spastischen Paresen, Hinterstrang-Syndrom und Blasenstörungen äußern kann (Magnus T. et al. 2012).

1.2.3 Ursachen der zervikalen Radikulopathie

1.2.3.1 Kompressionsbedingte zervikale Radikulopathie

In einer retrospektiven Studie aus Rochester, Minnesota konnten im Zeitraum von 1976 bis 1990 561 PatientInnen mit einer symptomatischen zervikalen Radikulopathie identifiziert werden. Die Auswertung der krankheitsbezogenen Daten liefert wichtige epidemiologische Anhaltspunkte. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz zervikaler Radikulopathien beträgt in dieser Studie 83,2 pro 100.000 Einwohner. Hierbei zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe zwischen 50-54 Jahren. Am häufigsten war die Nervenwurzel C7 betroffen, gefolgt von den Nervenwurzeln C6, C5 und C8 in absteigender Inzidenz. In 21,9% der Fälle konnte ein Bandscheibenvorfall als Ursache der Nervenwurzelläsion identifiziert werden. In 68,4% war eine Assoziation mit degenerativen pathologischen Prozessen („spondylosis, disc or both“) auffindbar. Etwa 3% der Radikulopathien waren traumatisch bedingt und in knapp 6% blieb

die Ursache unklar (Radhakrishnan et al. 1994). Somit konnte gezeigt werden, dass eine Kompression der Nervenwurzel oder des Spinalnerven auf dem Boden degenerativer Veränderungen im Bereich der Halswirbelsäule zu den häufigsten Ursachen einer zervikalen Radikulopathie zählen (Radhakrishnan et al. 1994). Die Entstehung degenerativ bedingter Stenosen der Foramina intervertebralia wurde bereits in Abschnitt 1.2.2 beschrieben.

Pathophysiologisch sind sowohl mechanische als auch chemische Prozesse an der Entstehung einer kompressionsbedingten Radikulopathie beteiligt (Jonsson und Olmarker 2020; Yoon 2011; Leonardi und Boos 2008). Die mechanische Kompression geht mit einer Abnahme der Leitfähigkeit der Nerven (Sato et al. 1995), einer eingeschränkten Blutzirkulation (Olmarker et al. 1989b), Ödembildung (Olmarker et al. 1989a), einer reduzierten Versorgung mit Nährstoffen (Olmarker et al. 1990) sowie einer Behinderung axonaler Transportmechanismen (Rydevik et al. 1980) einher. Die Konsequenz der mechanischen Schädigung ist primär der Funktionsverlust von motorischen und sensiblen Nervenfasern mit entsprechenden Ausfallerscheinungen (Jonsson und Olmarker 2020). Schmerzen werden in der Regel nicht durch eine alleinige Kompression ausgelöst, sondern bedingen eine chemische Komponente (Kawakami et al. 1994; Yoon 2011). Hierzu zählen proinflammatorische Zytokine und Schmerzmediatoren, die von geschädigtem Bandscheibengewebe oder sensiblen Nervenzellkörpern freigesetzt werden und eine Sensibilisierung nozizeptiver Rezeptoren verursachen (Jonsson und Olmarker 2020; Leonardi und Boos 2008; Cornefjord et al. 1995). Des Weiteren besteht die Theorie, dass intraneurale Fibrose und Ödembildung den Schwellwert zur Impulsweiterleitung schmerzhafter Reize senken kann (Cooper et al. 1995).

1.2.3.2 Weitere Ursachen der zervikalen Radikulopathie

Zervikale Radikulopathien können darüber hinaus ohne das Vorliegen einer mechanischen Kompression durch entzündliche Vorgänge verursacht werden (Pohl und et al 2017). Einige Autoimmunerkrankungen können durch immunvermittelte Entzündungsprozesse eine Schädigung der Nervenwurzel hervorrufen. Die häufigsten Vertreter dieser Gruppe sind das Guillain-Barré-

Syndrom (GBS) sowie die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP). Diese Erkrankungen gehören zur Kategorie der Polyneuropathien, werden jedoch auf Grund der regelhaften Nervenwurzelbeteiligung häufig als Polyradikulitiden bezeichnet (Mattle und Mumenthaler 2013). Im Weiteren gibt es infektiöse Erkrankungen, die eine Entzündungsreaktion im Bereich der Nervenwurzeln hervorrufen können. Hierzu zählt beispielsweise die Infektion mit dem neurotrophen Varizella-Zoster-Virus, bei der insbesondere Spinalganglien befallen werden und eine Zoster-Radikulitis hervorrufen. Dadurch werden Beschwerden in Form von Hauterscheinungen und Schmerzen im zugehörigen Dermatome ausgelöst, die zum Teil von motorischen Störungen begleitet werden (Mattle und Mumenthaler 2013). Daneben kommen auch weitere erregerbedingte Erkrankungen, wie die Borreliose oder die Frühsommer-Meningoenzephalitis bei einer Nervenwurzelbeteiligung in Betracht (Sommer und Koeppen 2012).

1.2.4 Diagnostik der neuroforaminalen Enge und zervikalen Radikulopathie

Zur Detektion struktureller Veränderungen der Wirbelsäule, die mit einer Einengung des Neuroforamens einhergehen, stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung.

Der bildmorphologische Nachweis einer Einengung per se entscheidet noch nicht über das Vorliegen einer kompressionsbedingten ZR. Hierfür ist nach Angaben der meisten Autoren das zusätzliche Vorliegen radikulärer Symptome notwendig (Pohl und et al 2017; Iyer und Kim 2016; Woods und Hilibrand 2015; Onks und Billy 2013; Yoon 2011; Rhee et al. 2007; Carette und Fehlings 2005; Ellenberg et al. 1994). Einige Studien zeigten außerdem, dass die Ultraschalluntersuchung der entsprechenden Nervenwurzeln einen zusätzlichen Nutzen in der Diagnostik der kompressionsbedingten ZR liefern können (Kim et al. 2015; Takeuchi et al. 2017; Metin Ökmen et al. 2018). Zudem stehen noch weitere Untersuchungsmöglichkeiten zur Diagnostik einer ZR zur Verfügung.

1.2.4.1 Klinischer Befund der zervikalen Radikulopathie

Wegweisend für die Diagnosestellung einer ZR ist der klinische Befund, welcher erste Anhaltspunkte für das Bestehen und die Höhe der Wurzelschädigung liefert. Die Kenntnis der den Nervenwurzeln zugehörigen Versorgungsgebiete ist hierbei essentiell (Woods und Hilibrand 2015). Einige Autoren geben an, dass eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung meist hinreichend für die Diagnosestellung und Identifikation der beteiligten Nervenwurzel sind (Yoss et al. 1957; Honet und Ellenberg 2003; Carette und Fehlings 2005).

Klinisch äußern PatientInnen bei Schädigung des Spinalnervs typischerweise Schmerzen und/oder neurologische Auffälligkeiten entlang des Versorgungsgebietes des betroffenen Nervens. Radikuläre Schmerzen sind meist von brennender oder stechender Qualität und breiten sich zunächst im Bereich des zugehörigen Dermatoms aus (Magnus T. et al. 2012). Zu weiteren Symptomen zählen Sensibilitätsstörungen wie Parästhesien (Missempfindungen wie Kribbeln oder Ameisenlaufen) oder Taubheit im Bereich des betroffenen Dermatoms (Abbed und Coumans 2007; Magnus T. et al. 2012). Störungen der Motorik äußern sich durch schlaffe Paresen von Kennmuskeln des entsprechenden Myotoms mit möglicher Abschwächung oder Ausfall des Muskeleigenreflexes. Die komplette Lähmung eines Muskels ist bei Schädigung eines einzelnen Spinalnervs auf Grund der zusätzlichen Innervation aus anderen Segmenten nicht zu erwarten (Magnus T. et al. 2012; Drenckhahn et al. 2004). In einer Studie von Henderson et al. wurden die Symptome von über 700 PatientInnen mit zervikaler Radikulopathie analysiert. Hierbei fand sich bei 53,9 % eine Schmerzausbreitung mit klassischer dermatomaler Ausbreitung, bei 45,5% traten die Schmerzen diffus auf. Häufige Schmerzlokalisationen waren die Arme (94%) und der Hals (80%). 85,2% der PatientInnen klagten über sensible, 68% über motorische Defizite und bei 71,2% der PatientInnen konnte eine Reflexminderung festgestellt werden (Henderson et al. 1983).

1.2.4.2 Bildgebende Diagnostik der neuroforaminalen Enge

Radiologische Verfahren ermöglichen die bildliche Darstellung degenerativer Wirbelsäulenveränderungen. Hierbei stehen radiologische Verfahren, wie das klassische Röntgenbild, die Computertomographie (CT), die Myelographie oder CT-Myelographie sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung (Magnus T. et al. 2012). Die Auswahl der Untersuchung richtet sich hauptsächlich nach der vermuteten zu Grunde liegenden Pathologie (Magnus T. et al. 2012).

Das klassische Röntgenbild beruht auf der Durchdringung des Körpers mit ionisierender Strahlung. Durch Dichteunterschiede der im Körper befindlichen Gewebe werden die Röntgenstrahlen unterschiedlich stark abgeschwächt. Je dichter ein Gewebe, desto mehr Strahlung wird absorbiert und desto weniger Strahlung kann den hinter dem PatientInnen befindlichen Röntgenfilm belichten. Dies führt zu einer Differenzierbarkeit der durchstrahlten Strukturen auf dem Röntgenbild (Wunsch et al. 2006). Die Vorteile dieser Untersuchung sind die schnelle Durchführbarkeit und flächendeckende Verfügbarkeit. Einen Nachteil stellt die Belastung mit ionisierender Strahlung dar, die Zellschäden induzieren kann (Klett 2012). Des Weiteren kommt es auf Grund der zweidimensionalen Abbildung von Körperstrukturen zur Überlagerung hintereinanderliegender Organe und Gewebe, wodurch die Interpretation erschwert sein kann (Reiser et al. 2006). Bei der Röntgendiagnostik der Wirbelsäule können typische knöcherne Veränderungen - verursacht unter anderem durch Traumata, Wirbelgleiten oder degenerative Prozesse (insb. Osteophytenbildung oder Höhenminderung des Zwischenwirbelraums) - abgebildet werden (Magnus T. et al. 2012; Rhee et al. 2007). Weichteile sind im Röntgenbild nur eingeschränkt beurteilbar (Klett 2012). Zur Darstellung der Wirbelsäule mitsamt der Foramina intervertebralia werden anterior-posteriore, laterale und schräge Aufnahmen angefertigt (Iyer und Kim 2016). Aufnahmen in Flexions- und Extensionsstellung können dabei helfen, die Mobilität und Stabilität der Wirbelsäule einzuschätzen (Malanga 1997; Abbed und Coumans 2007). Röntgenbildaufnahmen werden häufig eingesetzt, um sich einen ersten Eindruck über die Konstitution der Wirbelsäule zu verschaffen (Abbed und Coumans 2007; Onks und Billy 2013; Mink et al. 2003), spielen jedoch aufgrund ihrer geringen Spezifität und

Sensitivität eine eher untergeordnete Rolle in der Detektion von Nervenwurzelläsionen (Abbed und Coumans 2007; Pyhtinen und Laitinen 1993; Mink et al. 2003; Onks und Billy 2013; Malanga 1997).

Die Computertomographie (CT) ist ein auf Röntgenstrahlung basierendes Schnittbildverfahren, bei der eine Röntgenröhre mit gegenüberliegenden Strahendetektoren um den Patienten bzw. die Patientin rotiert, während der Untersuchungstisch kontinuierlich in Längsrichtung vorgeschoben wird. Es wird die Intensitätsminderung der Röntgenstrahlung beim Durchdringen verschiedener Körperstrukturen aus unterschiedlichen Richtungen erfasst. Somit können überlagerungsfreie Querschnittsbilder in transversaler Ebene erstellt werden. Hieraus lassen sich im Nachhinein sagittale, koronare und 3-dimensionale Rekonstruktionen errechnen (Radeleff et al. 2006; Klett 2012). Dieses Verfahren ermöglicht die überlagerungsfreie Beurteilung von Weite und Form der Neuroforamina und des Spinalkanals (Klett 2012; Lala 2006). Es werden über 2000 verschiedene Dichtewerte erfasst (Radeleff et al. 2006), sodass knöcherne und weiche Strukturen in unterschiedlichen Graustufen zur Darstellung kommen (Klett 2012). Durch die hohe Absorption von Röntgenstrahlung durch Knochenstrukturen, eignet sich die Computertomographie besonders gut zur Erfassung knöcherner Veränderungen, wohingegen die Darstellung von Weichteilen weniger differenziert ausfällt (Pennekamp et al. 2005). Auf Grund der weiten Verbreitung und kurzen Untersuchungsdauer (Klett 2012) hat die CT-Untersuchung einen hohen Stellenwert in der Traumatologie und weist dabei eine höhere Treffsicherheit in der Detektion traumatisch bedingter Wirbelsäulenverletzungen als das klassische Röntgenbild auf (Nordin et al. 2009; Holmes und Akkinepalli 2005). Des Weiteren können mittels CT atraumatische Veränderungen wie insbesondere Stenosen der Neuroforamina, Bandscheibenhernien, Wirbelkörpermetastasen, Neurinome, Meningeome und Ossifikationen von Bandscheibenveränderungen oder des hinteren Längsbandes dargestellt werden (Pohl und et al 2017). Mittels Zugabe von intravenösem Kontrastmittel eignet sich die Computertomographie ebenfalls zu Detektion von Spondylodiszitiden oder Neoplasien (Pohl und et al 2017). Die Nervenwurzeln

und Spinalnerven werden in den Neuroforamina von Fettgewebe umgeben, das im CT einen guten Kontrast zum Nervengewebe darstellt. Somit ist es möglich Verlagerungen und Kompressionen der Nervenwurzeln und Spinalnerven im Foramen intervertebralis zu erfassen (Jarvik und Deyo 2002). Hinsichtlich der Detektion eines Bandscheibenvorfalles mittels CTs ergab ein Review mehrerer Studien eine Sensitivität zwischen 62 und 90% bei einer Spezifität zwischen 70 und 87% (Jarvik und Deyo 2002). Die Nachteile der CT-Untersuchung sind die höhere Strahlenexposition als bei einem konventionellen Röntgenbild, sowie die Artefaktbildung bei Vorhandensein metallischer Implantate (Klett 2012).

Die Kombination einer CT-Untersuchung mit einer intrathekalen Kontrastmittelapplikation wird als CT-Myelographie bezeichnet. Diese eignet sich besonders zur Darstellung knöcherner Einengungen des Subarachnoidalraums (Magnus T. et al. 2012). In einer Studie von Scotti et. al konnte gezeigt werden, dass die reine CT-Untersuchung und die CT-Myelographie eine ähnlich gute Detektionsrate von osteophytären Einengungen der Neuroforamina aufweisen (Scotti et al. 1983). Bei der Darstellung bandscheibenbedingter Kompressionen erwies sich jedoch die CT-Myelographie als vorteilhaft und zeigte sich des Weiteren überlegen in der Differenzierung zwischen Osteophyten und Bandscheibenherniation. Ein großer Nachteil der CT-Myelographie ist die Invasivität der Untersuchung, bedingt durch die Notwendigkeit der intrathekalen Applikation von Kontrastmittel. Hier besteht ein potenzielles Infektions- und Blutungsrisiko (Pennekamp et al. 2005).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein weiteres Schnittbildverfahren, bei dem im Gegensatz zur Röntgen- und CT-Untersuchung keine Belastung mit ionisierender Strahlung entsteht. Bei diesem Verfahren kann die Schnittbildebene frei gewählt werden. Die Untersuchung beruht auf der Darstellung von frei beweglichem Wasserstoff. Dazu werden Wasserstoffatome anhand eines äußeren Magnetfeldes ausgerichtet und mittels einstrahlender Hochfrequenzimpulse in ein höheres Energielevel angeregt. Die Rückkehr in das niedrigere Energieniveau wird als Relaxation bezeichnet und die dabei entstehenden elektromagnetischen Wellen können gemessen und später in

Bildform übersetzt werden (Radeleff et al. 2006; Bücheler und Götttsche 2006). Dadurch zeigen Strukturen mit höherem Wasserstoffanteil, wie Weichteilgewebe, eine sehr gute Auflösung (Tilscher und Graf 2010). Kortikaler Knochen kann auf Grund fehlender freier Wasserstoffatome nicht direkt dargestellt werden (Pennekamp et al. 2005; Jarvik und Deyo 2002). Somit eignet sich die MRT-Untersuchung insbesondere dann, wenn Weichteilgewebe als Ursache einer neuroforaminalen Enge vermutet wird (Iyer und Kim 2016; Tilscher und Graf 2010). Im Gegensatz zur CT-Untersuchung lassen sich die einzelnen Strukturen der Bandscheibe mittels MRT voneinander unterscheiden. Im MRT werden Bandscheibenvorfälle mit einer Sensitivität von 60 – 100% erfasst (Jarvik und Deyo 2002). Somit weist diese Untersuchung eine vergleichbare Treffsicherheit wie die CT-Untersuchung auf. Nervenwurzelkompressionen lassen sich im MRT direkt visualisieren (Jarvik und Deyo 2002). Ihre Detektionsrate mittels MRT wird in der Literatur mit 74 - 92% angegeben (Wilson et al. 1991; Modic et al. 1986; Larsson et al. 1989). Die CT-Myelographie und MRT-Untersuchung sind bei einer vorliegenden Nervenwurzelaffektion vergleichbar gut in der Identifikation der Läsionshöhe (Modic et al. 1986). Die CT-Myelographie weist jedoch im Vergleich zu der MRT-Untersuchung eine mindestens genauso gute (Larsson et al. 1989) oder sogar bessere Genauigkeit in der Spezifikation der Läsionsursache, insbesondere in der Differenzierung zwischen knöchernen oder weichteilbedingten Kompressionen auf (Larsson et al. 1989; Modic et al. 1986). Nichtsdestotrotz ist die MRT-Untersuchung auf Grund ihrer guten Detektionsrate, der fehlenden Strahlenbelastung und der Nicht-Invasivität heutzutage häufig das diagnostische Mittel der ersten Wahl (Woods und Hilibrand 2015; Onks und Billy 2013; Abbed und Coumans 2007; Malanga 1997; Bono et al. 2011). Sollte eine MRT-Untersuchung auf Grund von Kontraindikationen (bspw. Herzschrittmacher) nicht durchgeführt werden können, kann auf die CT oder die CT-Myelographie zurückgegriffen werden (Iyer und Kim 2016). Nachteile der MRT-Untersuchung sind unter anderem eine lange Untersuchungsdauer mit resultierender Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und die Entstehung von Artefakten bei metallischen Implantaten (Tilscher und Graf 2010; Klett 2012).

1.2.4.3 Diskrepanz zwischen der Bildgebung und dem Vorliegen einer zervikalen Radikulopathie

Degenerative Veränderungen an der Halswirbelsäule sind mit zunehmendem Alter häufig (Boden et al. 1990; Matsumoto et al. 1998; Teresi et al. 1987). Die in der Bildgebung festgestellte Pathologien korrelieren nicht immer mit der klinischen Präsentation (Pohl und et al 2017).

In einer Studie von Kuijper et al. wurden PatientInnen mit typischen radikulären Beschwerden im Bereich der Halswirbelsäule mittels MRT untersucht. Bei 73% der PatientInnen konnte eine Kompression (durch Bandscheibenherniation und/oder spondylotische Veränderungen) der klinisch zu erwartenden Nervenwurzel erfasst werden. Jedoch zeigten sich in zusätzlichen 45% der Fälle Einengungen von Nervenwurzeln, die zu keiner klinischen Symptomatik führten (Kuijper et al. 2011). Schwarz et al. (2018) zeigten in einer Studie, dass mittels MRT der Halswirbelsäule zwar bei allen klinisch symptomatischen Nervenwurzeln (Sensitivität: 100%) eine neuroforaminale Stenose nachgewiesen wurde, jedoch ebenfalls in 30,7% der Nervenwurzeln ohne korrelierende klinische Symptomatik ebenfalls eine foraminale Stenose aufgefunden werden konnte. Hierdurch ergibt sich eine Spezifität von 69,3% für der Identifikation betroffener Nervenwurzeln mittels MRT-Untersuchung der HWS.

Weitere Studien bestätigten, dass degenerative Wirbelsäulenveränderungen auch bei asymptomatischen PatientInnen regelhaft vorkommen (Teresi et al. 1987; Boden et al. 1990; Matsumoto et al. 1998). Beispielsweise fanden Boden et al. (1990) hochgradige degenerative Veränderungen (verminderte Höhe des Zwischenwirbelraums, Bandscheibendegeneration, Bandscheibenherniation, Myelonkompression) in den MRT-Bildern asymptomatischer PatientInnen bei 14% der unter 40-Jährigen und bei 28% der PatientInnen im Alter über 40 Jahren (Boden et al. 1990). Matsumoto et al. (1998) konnte nach Betrachtung der MRT Bilder von 497 asymptomatischen ProbandInnen eine foraminale Einengung bedingt durch Bandscheibenherniation oder knöchernen Wucherungen in 5,9% der PatientInnen ausmachen und fand eine Korrelation der Häufigkeit

bildmorphologisch festgestellter degenerativer Veränderungen mit zunehmendem Alter (Matsumoto et al. 1998).

1.2.4.4 Ultraschalldiagnostik bei kompressions-bedingter zervikaler Radikulopathie

Die Ultraschalldiagnostik, auch Sonographie genannt, ist ein nicht-invasives, kostengünstiges, dynamisches und häufig schnell verfügbares Verfahren (Radeleff et al. 2006). Der Schallkopf dient als Sender und Empfänger hochfrequenter Schallwellen, die an unterschiedlichen Organen reflektiert, gestreut, gebrochen oder geschwächt werden. Anhand der zum Schallkopf zurückkehrenden Wellen kann ein Querschnittsbild des untersuchten Bereichs errechnet werden. Die Schnittbildebene kann vom Untersuchenden frei gewählt und mittels Dopplersonographie der Gefäßfluss untersucht werden (Radeleff et al. 2006). Die Ultraschalluntersuchung wird bei der Diagnostik von Nervenpathologien wie Traumata, Tumoren, Polyneuropathien, Entzündungen, Infektionen und Engpassyndromen eingesetzt (Kele 2012).

Bei Engpassyndromen kommt es an Orten anatomischer Engen zu einer Kompression peripherer Nerven (Müller-Vahl et al. 2014). Häufige Vertreter dieser Erkrankung sind das Karpaltunnelsyndrom (Kompression des Nervus medianus im Bereich des Handgelenks) oder das Sulcus-Ulnaris-Syndrom (Kompression der Nervus ulnaris im Bereich des Ellenbogens). Im Ultraschallbild wird bei Engpassyndromen häufig eine Verdickung des Nervens proximal und distal des Kompressionsortes beschrieben (Beekman et al. 2004; Wong et al. 2002). Evidenz-basierte cut-off-Werte der Nervenverdickung können bei der Diagnosestellung dieser Krankheitsbilder behilflich sein (Cartwright und Walker 2013). Zu weiteren möglichen bildmorphologische Auffälligkeiten zählen eine Abflachung des Nervs im Bereich der Kompression, Hypoechogenität, eine erhöhte Vaskularisierung und eine erhöhte oder erniedrigte Mobilisierbarkeit des Nervs (Cartwright und Walker 2013).

Analog zu den Engpass-Syndromen zeigten sich in einigen Studien Verdickungen der Nervenwurzeln bei deren Kompression (Kim et al. 2015; Metin Ökmen et al. 2018; Takeuchi et al. 2017). Kim et al. (2015) untersuchten mittels Ultraschalls die Querschnittsflächen (engl. cross-sectional area, CSA) der Nervenwurzeln von 24 PatientInnen mit unilateral diagnostizierter, kompressionsbedingter Radikulopathie und verglichen diese mit der CSA der gegenüberliegenden, nicht-betroffenen Nervenwurzel. Die Diagnose einer kompressionsbedingten Radikulopathie wurde in Zusammenschau typischer Symptome, einer Bildgebung mittels MRT und einer elektrophysiologischen Untersuchung gestellt. Die Nervenwurzeln wurden mittels Ultraschalluntersuchung in der transversalen Ebene auf der Höhe dargestellt, auf der sie das Tuberculum anterius und posterius des Processus transversus passieren. Mittels Tracer-Funktion wurde die Querschnittsfläche der Nervenwurzeln erfasst. Die durchschnittliche Querschnittsfläche aller Nervenwurzeln der betroffenen Seite war signifikant größer als die durchschnittliche Querschnittsfläche der nicht betroffenen Seite. Gleiches ließ sich bei Betrachtung der Querschnittsflächen auf den einzelnen Nervenwurzelhöhen (C5, C6, C7) feststellen, jedoch zeigten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz (Kim et al. 2015). Eine Studie von Metin Ökmen et al. (2018) verfolgte eine vergleichbare Herangehensweise, bei welcher die Querschnittsflächen von chronisch affektierten Nervenwurzeln mit der Querschnittsfläche der nicht-betroffenen Nervenwurzel verglichen wurde. Hierbei stellte sich die betroffenen Nervenwurzeln im direkten Vergleich sonographisch signifikant dicker als die nicht affektierte Wurzel dar. Die Autoren führten dies auf eine Ödembildung im Rahmen der Kompression zurück (Metin Ökmen et al. 2018).

Eine Studie von Takeuchi et al. (2017) erzielte ähnliche Ergebnisse. Die Nervenwurzelndurchmesser von 102 PatientInnen mit symptomatischer kompressionsbedingter Radikulopathie sowie 219 gesunder ProbandInnen wurden auf der Höhe C5, C6 und C7 gemessen und daraus die Querschnittsfläche berechnet. Sowohl der Vergleich zwischen Nervenwurzeln der betroffenen mit der nicht betroffenen Seite als auch der Vergleich mit den

Nervenwurzeln gesunder ProbandInnen zeigte eine signifikant größere Querschnittsfläche der betroffenen Nervenwurzeln. Es wurden ebenfalls Grenzwerte für die CSA berechnet, die das Vorliegen einer Radikulopathie wahrscheinlich machen. Diese betragen für die Nervenwurzel C5 9,6 mm² (90% Sensitivität, 91% Spezifität), für die Wurzel C6 15 mm² (92% Sensitivität, 90% Spezifität) und die C7-Wurzel 15 mm² (89% Sensitivität, 96% Spezifität) (Takeuchi et al. 2017).

Eine Studie von Byun et al. zeigte, dass sich auch mittels MRT bei 17 von 34 PatientInnen eine Verdickung der Nervenwurzeln im Rahmen bandscheibenbedingter Kompression im Vergleich zur Gegenseite nachweisen ließen (Byun et al. 2012).

1.2.4.5 Weitere diagnostische Mittel der zervikalen Radikulopathie

Besteht Unsicherheit bezüglich der betroffenen Nervenwurzel, kann mittels Elektromyographie (EMG) die elektrische Aktivität des dem vermuteten Spinalnerv zugehörigen Kennmuskels und der paravertebralen Muskulatur abgeleitet werden (Pohl und et al 2017). Hiermit kann sowohl eine Denervierung der Kennmuskeln in Form von spontaner elektrischer Aktivität (Fibrillationen und positive scharfe Wellen) im ruhenden Muskel als auch im Verlauf das Ausmaß der Reinnervation erfasst werden (Pohl und et al 2017; Malanga 1997). Auf die Prinzipien der elektrophysiologischen Untersuchungen wird im Abschnitt der Polyneuropathie-Diagnostik ausführlicher eingegangen.

Bei Verdacht auf eine Entzündung der Bandscheibe (Spondylodiszitis) mit Affektion der Nervenwurzel wird eine laborchemische Blutuntersuchung mit Erfassung der Entzündungsparameter empfohlen (Pohl und et al 2017). Eine Liquoruntersuchung ist bei entzündlichen und demyelinisierenden Erkrankungen sowie bei einer vermuteten neoplastischen Grunderkrankung hilfreich (Pohl und et al 2017; Mattle und Mumenthaler 2013). Hierbei sind insbesondere Zellzahl und Eiweißgehalt wegweisend. Im Falle entzündlicher Polyneuropathien, wie dem GBS oder der CIDP, ist meist nur eine milde Erhöhung der Zellzahl (< 10

µL) zu beobachten. Auf Grund einer isolierten Schrankenstörung kommt es zu einem deutlich erhöhten Eiweißgehalt im Nervenwasser (Sommer und Koeppen 2012; Mattle und Mumenthaler 2013). Bei weitgehend normaler Zellzahl mit einhergehend erhöhtem Proteingehalt im Liquor wird von einer zytoalbuminären Dissoziation (Mattle und Mumenthaler 2013) gesprochen. Bei verschiedenen weiteren Formen der Polyneuropathie, wie beispielsweise im Rahmen eines Diabetes mellitus oder eines Vitamin B 12-Mangels, kann es auf Grund einer Schrankenstörung ebenfalls zu einer isolierten Erhöhung des Liquorproteingehalts kommen (Mattle und Mumenthaler 2013; Heuß und et al. 2019). Im Rahmen von Infektionen zeigt sich je nach Erreger eine mäßig bis deutlich erhöhte Zellzahl. Bei einer viralen Infektion handelt es sich dabei vornehmlich um eine Lymphozytose, bei bakteriellen Erkrankungen um ein granulozytär dominiertes Zellbild (Mattle und Mumenthaler 2013). Im Falle neoplastischer Grunderkrankungen können ggf. pathologische Zellen im Liquor nachgewiesen werden (Mattle und Mumenthaler 2013).

1.3 Polyneuropathien und systemische Radikulopathien

1.3.1 Definition und Epidemiologie von Polyneuropathien

Polyneuropathien (PNP) bezeichnen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die generalisiert das periphere Nervensystem betreffen (Sommer et al. 2018) und zu einer Funktionseinschränkungen der motorischen, sensiblen und/oder vegetativen Nerven führen können (Limmroth und Bäumer 2012). Es handelt sich somit nicht um ein einzelnes Krankheitsbild, sondern beschreibt verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlicher Ätiologie und Pathophysiologie sowie einer heterogenen Ausprägung der klinischen Präsentation. Aus diesem Grund wird von manchen Autoren der Begriff des polyneuropathischen Syndroms empfohlen (Hermann 2018). Bei den PNP können mehrere Nerven oder das gesamte periphere Nervensystem betroffen sein (Sommer 2010).

Mit einer Prävalenz von 1-3% in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 7% in der älteren Bevölkerung ist die Polyneuropathie ein häufiges Krankheitsbild (Hanewinckel et al. 2016).

1.3.2 Einteilung von Polyneuropathien

Polyneuropathien können anhand verschiedener Gesichtspunkte eingeteilt werden. Im Folgenden wird auf die Unterschiede hinsichtlich der Ätiologie und pathogenetischen Eigenschaften eingegangen. Die unterschiedlichen Verlaufs- und Manifestationstypen werden im Kapitel 1.3.3.1 „Klinischer Befund bei PNP“ dargestellt. Die Einteilung anhand elektrophysiologischer Eigenschaften wird in Kapitel 1.3.3.2 „Elektrophysiologische Diagnostik bei PNP“ aufgegriffen.

Es gibt über 100 verschiedene Ursachen, die einzeln oder in Kombination die Entstehung einer PNP bedingen können (Sommer 2010). Bei der Betrachtung der Ätiologie wird zwischen erworbenen und hereditären Auslösern unterschieden. Zu den erworbenen Formen der PNP zählen endogen-metabolische (z.B. Diabetes mellitus, Vitaminmangel), exogen-toxische (z.B. Alkohol, Medikamente, Umweltgifte), erregerassoziierte (z.B. durch Herpesviren, Borrelien) und entzündliche/immunvermittelte Schädigungsmechanismen (Dengler et al. 1999; Neundörfer und Heuß 2007). Vertreter der immunvermittelten PNP sind unter anderem das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die multifokale motorische Neuropathie (MMN), sowie die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) (Dengler et al. 1999). Auch vaskulitische Neuropathien sind inflammatorischer Natur. Hierbei kommt es zu einer Entzündung der Blutgefäße der Nerven mit Infiltration und Schädigung der Gefäßwände durch Entzündungszellen und sekundärer ischämischer Schädigung (Gwathmey et al. 2014). Als hereditäre PNP werden vererbare Formen bezeichnet, denen meist ein bestimmter genetischer Defekt zu Grunde liegt (Dengler et al. 1999). Beispiele hereditärer PNP sind die Charcot-Marie-Tooth (CMT) Erkrankung, auch HMSN (hereditary motor and sensory neuropathy) genannt, sowie die hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP).

Zu den häufigsten Ursachen einer PNP zählen in Deutschland mit etwa 20-30% der Diabetes mellitus, sowie mit weiteren 20-30% der chronische Alkoholabusus (Sommer 2010). In einem Viertel der Fälle werden andere Ursachen für die Entstehung der Polyneuropathie verantwortlich gemacht und bei weiteren 25% bleibt die Ursache unklar (Sommer 2010; Ferbert und Roth 2019).

Pathomorphologisch kann es zu einer Affektion unterschiedlicher anatomischer Strukturen kommen. Hierbei kann zwischen Schädigungsmechanismen, die primär die Nervenfasern (Axonopathie), die Markscheiden (Myelinopathie) oder die Nervenzellkörper (Neuronopathie) betreffen, unterschieden werden (Schaumburg et al. 1992). Des Weiteren können ischämische Schädigungen im Rahmen einer Beteiligung der Vasa nervorum eine PNP bedingen (Sommer 2010; Neundörfer und Heuß 2007).

Am häufigsten wird anhand der Beteiligung der Markscheide oder der Nervenfaser unterschieden. Bei Beginn einer primär axonalen Schädigung kommt es zunächst zum Untergang distaler Nervenfasern. Im Verlauf breitet sich die Schädigung nach proximal in Richtung der Nervenzellkörper aus, was als „Dying-Back Mechanismus“ bezeichnet wird (Schaumburg et al. 1992). Diese Art der Schädigung lässt sich insbesondere bei toxischen (z.B. Alkohol, Cisplatin) oder metabolischen PNP (z.B. Diabetes mellitus) auffinden, kommt jedoch unter anderem ebenfalls bei genetischen (z.B. CMT Typ II) und Malignom-assoziierten PNP vor (Schaumburg et al. 1992; Neundörfer und Heuß 2007; Sommer 2010). Sind primär die Markscheiden betroffen und kommt es zu einem Verlust der Myelinhüllen, wird von einer demyelinisierenden Schädigung gesprochen (Schaumburg et al. 1992). Ursachen einer Demyelinisierung können unter anderem metabolischer, immunologisch-entzündlicher, toxischer, kompressiver oder hereditärer Natur sein. Beispiele hierfür sind die immunologischen PNP wie das GBS oder die CIDP und ihre Varianten sowie die genetisch-bedingten CMT-Erkrankung Typ I, III und IV. Eine sekundäre Demyelinisierung kann im Rahmen einer primär axonalen Polyneuropathie auftreten (Dengler et al. 1999). Neben der häufigsten, der längenabhängigen Polyneuropathie, gibt es auch Varianten, die sehr proximal beginnen und dann besser als Polyradikulopathien bezeichnet

werden. Zu Letzteren zählen z.B. entzündliche Formen wie das GBS oder die CIDP, aber auch die diabetische Radikulopathie (Dengler et al. 1999; Neundörfer und Heuß 2007; Mattle und Mumenthaler 2013).

1.3.3 Diagnostik von Polyneuropathien

Die Diagnostik von Polyneuropathien beruht auf einer ausführlichen Anamnese, dem klinischen Befund, sowie neurophysiologischen Untersuchungen. Zusätzlich können bildgebende, serologische oder genetische Untersuchungen, als auch eine Liquoranalyse hilfreiche Hinweise liefern. In manchen Fällen wird ebenfalls eine Nerven- oder Hautbiopsie in Betracht gezogen (Sommer et al. 2018; Heuß und et al. 2019).

1.3.3.1 Klinischer Befund bei PNP

Anamnestisch sollte das Augenmerk auf der Erfassung des zeitlichen Verlaufs, sowie der Art und dem Verteilungsmuster der geschilderten Beschwerden liegen. Auch das Erfragen von Grunderkrankungen, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme und einer familiären Belastung ist von Relevanz (Bischoff 2018; Heuß 2020).

Ein rasch progredienter Verlauf innerhalb von 4 Wochen wird als akut angesehen und tritt beispielsweise bei dem GBS auf. Ein zeitlicher Verlauf zwischen 4 bis 8 Wochen wird als subakut und mit über 8 Wochen als chronisch (z.B. CIDP, CMT) bezeichnet (Neundörfer und Heuß 2007; Sommer 2010; van den Bergh et al. 2010).

Die Qualität der Beschwerden, mit denen PatientInnen vorstellig werden, hängt vornehmlich davon ab, ob sensible, motorische und/oder autonome Nervenfasern betroffen sind. Es lassen sich hierbei Reizerscheinungen (Plussymptomatik) von Ausfallerscheinungen (Minussymptomatik) unterscheiden (Hermann 2018). Zu sensiblen Reizsymptomen zählen Parästhesien (Missempfindungen wie Kribbeln oder Ameisenlaufen), Juckreiz oder

neuropathische Schmerzen. Ausfallerscheinungen sensibler Nervenfasern können sich in Form verminderter Oberflächensensibilität mit Taubheit und Abnahme des Schmerz-, Temperatur-, Berührungs- oder Vibrationsempfindens, sowie verminderter Tiefensensibilität mit folglich Gangunsicherheit oder Ataxien äußern (Hermann 2018). Motorische Plusssymptome können in Form von Muskelzuckungen oder -krämpfen bemerkbar werden, wohingegen motorische Minussymptome in der Regel mit einer Kraftlosigkeit einhergehen (Hermann 2018). Bei der Schädigung autonomer Nervenfasern können verschiedene Organsysteme, wie der Gastrointestinaltrakt, das Herz-Kreislaufsystem, der Urogenitaltrakt, die Haut oder die Okulomotorik betroffen sein. Beispielsweise kann sich die Schädigung autonomer Fasern des Herz-Kreislaufsystems in Form von Blutdruck-Regulationsstörungen oder fehlender viszeraler Schmerzen im Rahmen eines Koronarsyndroms äußern (Hermann 2018).

Weiterhin aufschlussreich ist das Verteilungsmuster der Beschwerden. Dieses kann symmetrisch oder asymmetrisch, distal oder proximal betont, sowie fokal oder generalisiert ausfallen.

In Zusammenschau des Verteilungsmusters, der Art der Beschwerden und des Verlaufstyps lassen sich klinische Manifestationstypen voneinander unterscheiden (Heuß und et al. 2019). Klassischerweise manifestieren sich viele Arten der PNP mit einem distal-symmetrischen Verteilungsmuster (Sommer 2010). Darunter fällt der symmetrisch-sensible Manifestationstyp, der meist bei endo- und exotoxischen PNP aufzufinden ist (Heuß und et al. 2019). PatientInnen klagen hierbei häufig über strumpf- oder handschuhförmige Sensibilitätsstörungen. Bei dem symmetrisch-sensomotorischen Manifestationstyp treten neben den sensiblen Symptomen auch distal betonte motorische Störungen, wie Muskelschwäche oder -atrophie auf. Dieser Typ kann sich bei Fortschreiten aus dem symmetrisch-sensiblen Manifestationstyp entwickeln oder von Beginn an in dieser Form vorkommen, wie beispielsweise bei dem GBS oder der CIDP (Heuß und et al. 2019). Des Weiteren gibt es distal-symmetrische PNP mit ausgeprägten autonomen Symptomen (Heuß und et al. 2019). Bei den asymmetrischen Manifestationstypen wird zwischen der Mononeuropathia

multiplex, die Ausfälle im Versorgungsgebiet mehrerer einzelner Nerven verursacht, und der Schwerpunkt-Polyneuropathie, die eine Kombination des Multiplex-Typs und des distal symmetrischen Typs darstellt, unterschieden (Neundörfer und Heuß 2007). Eine asymmetrische Verteilung tritt beispielsweise bei vaskulitischen PNP, der HNPP, der multifokal motorischen Neuropathie (MMN), aber auch bei einigen diabetisch bedingten Polyneuropathien auf (Sommer 2010). Ein proximales Auftreten von Beschwerden ist bei der Plexusneuritis, der proximalen diabetischen Neuropathie und der CIDP zu erwarten. Ein gleichzeitig proximales und distales Verteilungsmuster kann beim GBS, der CIDP oder der Porphyrrie auftreten (Sommer 2010; van den Bergh et al. 2010).

1.3.3.2 Elektrophysiologische Diagnostik bei PNP

Zu den Elektrophysiologischen Verfahren zählen die Elektroneurographie sowie die Elektromyographie (EMG). Bei der Neurografie-Untersuchung können durch elektrische Nervenstimulation Funktionsparameter peripherer Nerven bestimmt werden (Schepelmann 2010). Motorische Nerven werden an zwei auseinanderliegenden Punkten stimuliert. Die bioelektrische Aktivität der dadurch ausgelösten Muskelzuckung wird über am Muskelbauch angebrachten Elektroden als motorisches Summenaktionspotenzial (MSAP) erfasst. Die zeitliche Differenz der beiden Reizantworten geteilt durch die Distanz zwischen den beiden Reizorten ergibt die motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG). Ist eine Stimulierung an zwei verschiedenen Nervenpunkten aus anatomischen Gründen nicht möglich, wird die Dauer zum Auslösen eines Muskelaktionspotenzials nach Reizung an einem einzelnen Punkt erfasst und mit bekannten Normwerten verglichen. Diese Messung wird als Überleitungszeit oder auch distale (motorische) Latenz bezeichnet (Schepelmann 2010). Im Rahmen der elektrischen Nervenstimulation kommt es nicht ausschließlich zu einer nach distal verlaufenden Erregungsausbreitung. Ein Teil der Erregung verläuft antidrom (von distal nach proximal) und verursacht auf Höhe des Rückenmarks die Depolarisation einiger Motoneurone, die wiederum

Aktionspotenziale in Richtung des Muskels entsenden (Kincaid 2017). Die dadurch am Muskel ableitbare F-Welle gibt Aufschluss über die proximal des Stimulationsortes gelegenen Nervenabschnitte (Schepelmann 2010). Sensible Nervenaktionspotenziale (SNAP) werden durch die Stimulation sensibler Nerven und die anschließende Ableitung elektrischer Potenziale an einem weiter proximal (orthodrome Methode) oder distal (antidrome Methode) liegenden Nervenpunkt erfasst (Bischoff et al. 2005). Der Quotient aus dem Abstand der Reiz- und Ableitelektrode und der Zeitdifferenz zwischen Nervenstimulation und Ableitung des SNAP bildet die sensible NLG (Schepelmann 2010). Die Amplituden der MSAP und SNAP geben Aufschluss über die Anzahl der weiterleitenden Nervenfasern (Kincaid 2017). Bei der EMG-Untersuchung wird die bioelektrische Aktivität motorischer Einheiten mittels einer Nadelelektrode sowohl in Ruhe als auch bei willkürlicher Aktivierung der Muskulatur abgeleitet (Schepelmann 2010). Hierbei können die gemessenen Potenziale unter quantitativen Gesichtspunkten betrachtet sowie pathologische Potenziale nachgewiesen werden (Schepelmann 2010).

Die elektrophysiologische Untersuchung im Rahmen der Polyneuropathie-Diagnostik ist insbesondere hilfreich zur Differenzierung zwischen axonalen und demyelinisierenden Schädigungen (Heuß 2020). Des Weiteren dient sie dem Nachweis einer möglichen subklinischen Beteiligung des sensiblen oder motorischen Nervensystems, der Bestimmung des Verteilungstyps, dem Aufdecken spezieller Schädigungsmuster und der Feststellung der Akuität von Muskelschädigungen (Heuß und et al. 2019)

Bei axonalen Schädigungsmustern kommt es vornehmlich zu einer Abnahme oder zum Ausfall der Amplitude des MSAP bzw. des SNAP (Bischoff et al. 2005). In der EMG können pathologische Spontanaktivitäten (u.a. positive scharfe Wellen, Fibrillationen), Veränderungen der Aktionspotenziale motorischer Einheiten (u.a. Amplitudenerhöhung) sowie ein gelichtetes Interferenzmuster erfasst werden (Bischoff et al. 2005). Die NLG, motorische Latenz und F-Wellen sind in der Regel unauffällig (Bischoff et al. 2005), eine Reduktion der NLG um

maximal 30% der altersentsprechenden Normwerte ist jedoch möglich (Heuß und et al. 2019).

Im Rahmen von demyelinisierenden Schädigungsmustern kommt es zu einer deutlichen Herabsetzung der sensiblen bzw. motorischen Nervenleitgeschwindigkeit. Die distale Latenz und F-Wellen-Latenz sind verlängert (Heuß und et al. 2019). Bei proximaler Stimulation kann es zu einer Verbreiterung und Amplitudenabnahme des MSAP kommen. Die EMG stellt sich in der Regel normal dar (Bischoff et al. 2005).

1.3.3.3 Ultraschalldiagnostik bei PNP

Um die Einordnung einer Polyneuropathie zu unterstützen, können bildgebende Verfahren angewendet werden. Die Ultraschalluntersuchung bietet eine geeignete Ergänzung zur elektrophysiologischen Diagnostik und kann insbesondere bei der Lokalisation neuropathischer Veränderungen und differenzialdiagnostischen Überlegungen behilflich sein (Telleman et al. 2018). Mittels Hochfrequenz-Ultraschall lassen sich bei bestimmten PNP Veränderungen wie eine Zunahme der Nervendicke sowie eine Veränderung der Echogenität oder der Vaskularität detektieren (Telleman et al. 2018; Goedee et al. 2013).

Die Feststellung einer Nervenverdickung durch Messung der Nervenquerschnittsfläche ist eine gut quantifizierbare und sensitive Methode, bei der die Fläche innerhalb des echoreichen Epineuriums bestimmt wird (Winter et al. 2019). Seltener wird der Nervendurchmesser im longitudinal eingestellten Nerven als Abstand zwischen den inneren Grenzen des Epineuriums gemessen. Letzteres wird insbesondere bei Messungen der zervikalen Nervenwurzeln angewandt, da die Bestimmung der Querschnittsfläche auf Grund des schrägen Verlaufs der Nervenwurzeln beim Verlassen der Neuroforamina erschwert sein kann (Telleman et al. 2018).

Axonale Polyneuropathien weisen in der Regel keine oder nur eine geringe Nervenverdickung auf. Beispielsweise zeigen sich Nerven im Rahmen einer diabetischen Neuropathie zum Teil normalgroß (Hobson-Webb et al. 2013) oder leicht verdickt (Pitarokoili et al. 2016; Kang et al. 2016; Breiner et al. 2017). Insgesamt sind Nervenvergrößerungen im Rahmen axonaler PNP abgesehen von weniger Ausnahmen jedoch weniger stark ausgeprägt, als im Rahmen demyelinisierender PNP (Grimm et al. 2014; Zaidman et al. 2009; Telleman et al. 2018; Winter et al. 2019).

Sowohl bei erworbenen als auch bei hereditären Formen demyelinisierender Polyneuropathien treten regelhaft Vergrößerungen der peripheren Nerven auf (Grimm et al. 2014; Zaidman et al. 2009; Telleman et al. 2018). Das Ausmaß und das Verteilungsmuster der Nervenvergrößerung unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Formen der demyelinisierenden Polyneuropathien (Zaidman et al. 2013).

Die CMT-Erkrankung Typ 1 gehört zu den demyelinisierenden hereditären PNP. Ihre häufigste Unterform, der Typ 1a, stellt sich im Ultraschall mit einer generalisierten, diffusen und ausgeprägten Nervenhypertrophie dar (Hobson-Webb 2013; Zaidman et al. 2013; Zaidman et al. 2009). Eine Vergrößerung über das Zweifache der Referenzwerte konnte in ca. 80% der Fälle der CMT Typ 1 festgestellt werden (Zaidman et al. 2013). Die Nervenwurzeln C5 und C6 zeigen sich hierbei regelhaft vergrößert (Noto et al. 2015; Sugimoto et al. 2013a).

Die HNPP äußert sich insbesondere durch Nervenverdickungen im Bereich von anatomischen Engstellen (Hooper et al. 2011), es können jedoch auch außerhalb dieser Engstellen Nervenvergrößerungen auftreten (Beekman und Visser 2002).

Eine mildere oder regionale Nervenvergrößerung deutet auf das Vorliegen einer erworbenen demyelinisierenden PNP hin (Zaidman et al. 2013). Bei der CIDP treten regelhaft Nervenverdickungen mit Beteiligung der Nervenwurzeln auf (Hobson-Webb 2013). Diese können ein regionales (d.h. vergrößerte und nicht vergrößerte Abschnitte kommen innerhalb eines Nervens vor), inhomogenes (d.h. es treten milde und ausgeprägte Vergrößerungen innerhalb eines Nervens

auf) oder homogenes (d.h. innerhalb eines Nervens kommt es zu einer milden oder ausgeprägten Nervenvergrößerung) Verteilungsmuster annehmen (Telleman et al. 2018; Padua et al. 2014). Zu Beginn einer CIDP scheint es häufiger zu regionalen und proximal betonten Nervenvergrößerungen zu kommen, die im Verlauf generalisierter auftreten (Grimm et al. 2016c). Die Nervenvergrößerung bei der CIDP ist in der Regel schwächer ausgeprägt als im Rahmen der CMT Typ 1 (Sugimoto et al. 2013a; Zaidman et al. 2009) mit Ausnahme der Nervenwurzeln. Diese zeigen eine ähnlich stark ausgeprägte Verdickung in diesen beiden Formen der PNP (Sugimoto et al. 2013a).

Im Rahmen des GBS kommt es häufig innerhalb der ersten 3 Tage nach Symptombeginn zu einer Vergrößerung der peripheren Nerven, die auch noch 14 Tage später aufzufinden ist. Hiervon sind ebenfalls regelhaft die Nervenwurzeln betroffen (Grimm et al. 2016a). Im Rahmen eines Follow-Ups konnte nach 6 Monaten und Erhalt einer intravenösen Immunglobulin-Therapie ein Rückgang der Nervenwurzelgröße auf annähernd normale Werte beobachtet werden. Ähnliches konnte für den N. vagus bei Beteiligung des autonomen Nervensystems festgestellt werden. Die weiteren untersuchten Nerven (N. medianus, N. ulnaris, N. peroneus, N. tibialis) zeigten 6 Monaten nach Symptombeginn keine Veränderung des Nervendurchmessers im Vergleich zum Ausgangswert, sodass eine Verdickung peripherer gelegener Nerven im Rahmen des GBS bestehen blieb (Grimm et al. 2016a).

Um die Interpretation der Ultraschalluntersuchung zu erleichtern und den Ablauf der Untersuchung zu standardisieren wurden einige Scoring-Systeme entwickelt (Telleman et al. 2018; Grimm et al. 2017). Eines dieser Scoring Systeme ist der Ultrasound Pattern Sum Score (UPSS) (Grimm et al., 2015). Anhand statistisch ermittelter Grenzwerte kann bestimmt werden, ob an definierten Messpunkten eine Nervenverdickung vorliegt. Der Gesamt-Score setzt sich aus drei Teil-Scores zusammen. In der Teilbewertung UPS-A werden die Nervenquerschnittsflächen von peripheren sensomotorischen Nerven (N. medianus, N. ulnaris, N. tibialis und N. peroneus) an acht Messpunkten bestimmt. Eine Vergrößerung über 100% des Grenzwertes wird mit einem Punkt,

eine Vergrößerung über 150% mit 2 Punkten gewertet. Bei der Teilbewertung des UPS-B werden die Durchmesser der Nervenwurzel C5 und C6, sowie die Querschnittsfläche des N. vagus berücksichtigt. Die im Rahmen des UPS-B ermittelten Grenzwerte für das Vorhandensein einer Verdickung der Nervenwurzeln liegt für die Wurzel C6 bei einem Durchmesser von $\geq 4,2$ mm, für die Wurzel C5 bei einem Durchmesser von $\geq 2,9$ mm (Grimm et al., 2018). Im dritten Teilbereich, dem UPS-C, werden die Querschnittsflächen rein sensibler Nerven (Nn. suralis, Nn. peroneus, Nn. radialis superficialis) erfasst. Bei den Teil-Scores UPS-B und -C wird jede Nervenvergrößerung mit einem Punkt gewertet. Insgesamt kann der UPSS-Score einen maximalen Wert von 22 Punkten erreichen. Durch eine Erweiterung des UPSS um den Teil-Score UPS-D („entrapment score“) können hereditäre demyelinisierende PNP weiter unterschieden werden. Hierbei werden Nervenquerschnittsflächen an Lokalisationen anatomischer Engstellen mit der Querschnittsfläche an Nervenpunkten ohne Einengung ins Verhältnis gesetzt (CSA Sulcus ulnaris/CSA Oberarm; CSA Handgelenk/CSA Unterarm). Ein Verhältnis $> 1,4$ wird mit zwei Punkten bewertet und besagt, dass die Querschnittsfläche am Ort der anatomischen Engstelle größer ist als an der Lokalisation ohne Engstelle. Ein Verhältnis $> 1,0$ gibt einen Punkt und ein Verhältnis $< 1,0$ ergibt null Punkte (Grimm and Rasenack et al., 2016).

Mit Hilfe des UPSS können Aussagen zum Verteilungsmuster von Nervenverdickungen bei verschiedenen PNP getroffen werden (Grimm et al. 2015). Insgesamt stellen sich Nerven im Rahmen einer demyelinisierenden PNP in der Regel größer dar als bei axonalen PNP oder in der Kontrollgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass ein UPS-B Score ≥ 1 , d.h. eine Nervenverdickung im Bereich der Nervenwurzel C5, C6 oder des Vagusnervs, bei allen getesteten CIDP-PatientInnen und bei knapp 90% der GBS-PatientInnen gefunden werden konnte. Eine weitere Unterscheidung zwischen der CIDP und dem GBS lässt sich bei Betrachtung des UPSS Gesamtscores und des UPS-A Teil-Scores treffen. Sind diese ebenfalls erhöht (UPSS ≥ 10 Punkte, UPS-A ≥ 7 Punkte) ist das Vorliegen einer CIDP wahrscheinlich. Ist dies nicht der Fall, sprechen die Ergebnisse vor dem Hintergrund eines erhöhten UPS-B-Scores für das Vorliegen

eines GBS. Auch die hereditären Formen der demyelinisierenden PNP zeigen erhöhte Punktwerte im UPSS. Die Ausprägung in den einzelnen Teilwertungen lässt unter anderem eine Differenzierung zwischen der CMT Typ1a und CMT 1B zu anderen Unterformen der CMT-Erkrankung zu. Außerdem zeigt die CMT Typ 1A größere UPSS-Werte als die CIDP. Ein erhöhter UPS-D Score in Kombination mit einem niedrigen Gesamt-UPS deutet auf das Vorliegen einer HNPP hin (Grimm et al. 2016b).

1.3.3.4 Weitere diagnostische Mittel bei PNP

Eine Laboruntersuchung im Rahmen der PNP-Diagnostik sollte in Zusammenschau mit den anamnestischen, klinischen und elektrophysiologischen Befunden erfolgen. Sie ist insbesondere sinnvoll, sollte ein Diabetes mellitus, ein Vitaminmangel, eine chronische Alkoholerkrankung oder eine Paraproteinämie als Grunderkrankung vermutet werden (Bischoff 2018).

Insbesondere bei dem Verdacht einer entzündlichen PNP kann eine Liquoruntersuchung hinsichtlich Zellzahl, Zytologie, Eiweiß, Laktat und Glucose in Betracht gezogen werden (Bischoff 2018; van den Bergh et al. 2010; Neundörfer und Heuß 2007).

Bei klinischem Verdacht auf eine hereditäre Genese sollte unter Berücksichtigung der neurophysiologischen Befunde eine genetische Testung der vermuteten zugrundeliegenden Mutationen erfolgen (Bischoff 2018).

Nervenbiopsien sind eher selten indiziert und werden bei der Klärung spezifischer Fragen eingesetzt (Neundörfer und Heuß 2007). Sie kommen unter anderem bei dem Verdacht auf eine vaskulitische Neuropathie oder eine Sarkoidose zum Einsatz. Eine Hautbiopsie wird häufig zur Bestätigung einer small-fiber-Neuropathie verwendet (Bischoff 2018).

1.4 Fragestellung

In bisherigen wissenschaftlichen Publikationen konnte gezeigt werden, dass einige Formen der Polyneuropathie mit einer Verdickung der Nervenwurzel einhergehen. Diese Eigenschaft wird in Scoring-Protokollen wie beispielsweise dem UPSS genutzt. Des Weiteren zeigten einige Studien, dass kompressionsbedingte, symptomatische zervikale Radikulopathien ebenfalls mit einer Größenzunahme der Nervenwurzeln einhergehen.

In dieser Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine in der MRT- oder CT-Untersuchung festgestellte neuroforaminale Einengung per se einen Einfluss auf den mittels Ultraschalles ermittelten Durchmesser der zugehörigen Nervenwurzel hat. Zudem sollten Unterschiede elektrophysiologisch diverser Neuropathien bezüglich der Nervenwurzelstärke erarbeitet werden und diese wiederum hinsichtlich einer möglichen Abhängigkeit einer begleitenden neuroforaminalen Enge beobachtet werden. Dies diene der Klärung der klinisch relevanten Frage, ob eine neuroforaminale Enge die Aussagekraft einer festgestellten Nervenwurzelverdickung im Rahmen der Polyneuropathie-Diagnostik beeinträchtigen kann.

2 Material und Methoden

Einige der in dieser Arbeit erhobenen Daten wurden bereits am 04.07.2022 im Journal Clinical Neurophysiology des Elsevier Verlags publiziert (Härtig et al. 2022). Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass die in Kapitel 2 vorgestellten Methoden und Herangehensweisen zur genannten Publikation identisch sind. Angesichts des hiermit vorangegangenen Hinweises wird auf weitere Vermerke innerhalb des Kapitels 2 verzichtet.

2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten von Patienten und Patientinnen, die in dem Zeitraum von Mai 2017 bis Juli 2020 in der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen vorstellig wurden. Die Datenerhebung erfolgte nach Zustimmung durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen (Aktenzeichen: 440/2018BO2). Die patientenbezogenen Daten wurden dem IT-System des Universitätsklinikum entnommen und zum Zwecke der Analyse pseudonymisiert sowie im Rahmen der Promotionsschrift anonymisiert.

Zu den Einschlusskriterien der Studie zählten die gesicherte Diagnose oder der Verdacht einer Polyneuropathie. Die Diagnosestellung und Unterscheidung zwischen axonalen und demyelinisierenden Formen der PNP erfolgte anhand des in der elektronischen Patientenakte erfassten klinischen Verlaufs, der elektrophysiologischen Befunde und soweit vorhanden mit Hilfe von Labor- und Liquoruntersuchungen. PatientInnen in der Kontrollgruppe durften keine Hinweise für das Vorliegen einer Polyneuropathie aufweisen.

Innerhalb der Kontrollgruppe wurden PatientInnen mit Erkrankungen ausgeschlossen, welche nicht in die Kategorie einer PNP im engeren Sinne fielen, aber ebenfalls einen Einfluss auf die Nervenwurzelgröße haben konnten – hierzu zählten Motoneuronerkrankungen (Hobson-Webb und Simmons 2019), Neurofibromatosen (Winter et al. 2017) oder andere entzündliche Veränderungen

der Nervenwurzel, wie das Parsonage-Turner-Syndrom (Seror 2017). PatientInnen mit einer Small-Fiber-Polyneuropathy ohne Hinweis einer Beteiligung der proximaler gelegenen Nerven wurden nicht aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Des Weiteren musste eine Ultraschalluntersuchung der Nervenwurzeln C5 und C6 mit Messungen der Nervenwurzeldurchmesser entsprechend dem UPSS-Protokoll erfolgt sein (Grimm et al. 2015; Grimm et al. 2016b; Grimm et al. 2018). Zur Beurteilung der Konstitution der Neuroforamina und der Erfassung einer foraminalen Einengung musste außerdem eine MRT- oder CT-Untersuchung der Halswirbelsäule oder des Plexus brachialis in einem Zeitraum von 24 Monaten vor oder nach der Ultraschalluntersuchung stattgefunden haben.

2.2 Sonographie

Die sonographische Untersuchung erfolgte im B-Modus der hochauflösenden Ultraschallgeräte der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen (Mindray TE7, Mindray Medical Germany GmbH, Darmstadt, Deutschland oder Canon Aplio i800, Canon Medical Systems, Neuss, Germany). Hierbei kam der Linearschallkopf mit einer Frequenz von 5-14 MHz (Mindray), bzw. 4-18 MHz und 8,8-24 MHz (Canon) zur Verwendung. Die Untersuchung erfolgte anhand des UPSS-Protokolls, sodass die Längsdurchmesser der in longitudinaler Ebene dargestellten Nervenwurzeln C5 und C6 nach Verlassen der Neuroforamina und Passieren des Processus transversus gemessen wurden (Grimm et al. 2015; Grimm et al. 2016b; Grimm et al. 2018). Die Messung erfolgte in Millimeterangabe. Eine schematische Darstellung der Messmethode und einer möglichen Fehlerquelle ist in Abbildung 1 zu sehen (C und D). In dieser Abbildung wird ebenfalls die schematische Darstellung der Messung des Durchmessers bzw. der Fläche eines quer angeloteten Nerven aufgezeigt (A), wie es in anderen Publikationen beschrieben wurde (Kim et al. 2015; Metin Ökmen et al. 2018; Takeuchi et al. 2014). Auch diese Art der Messung geht mit einer in der Abbildung dargestellten potenziellen Fehlerquelle einher (B).

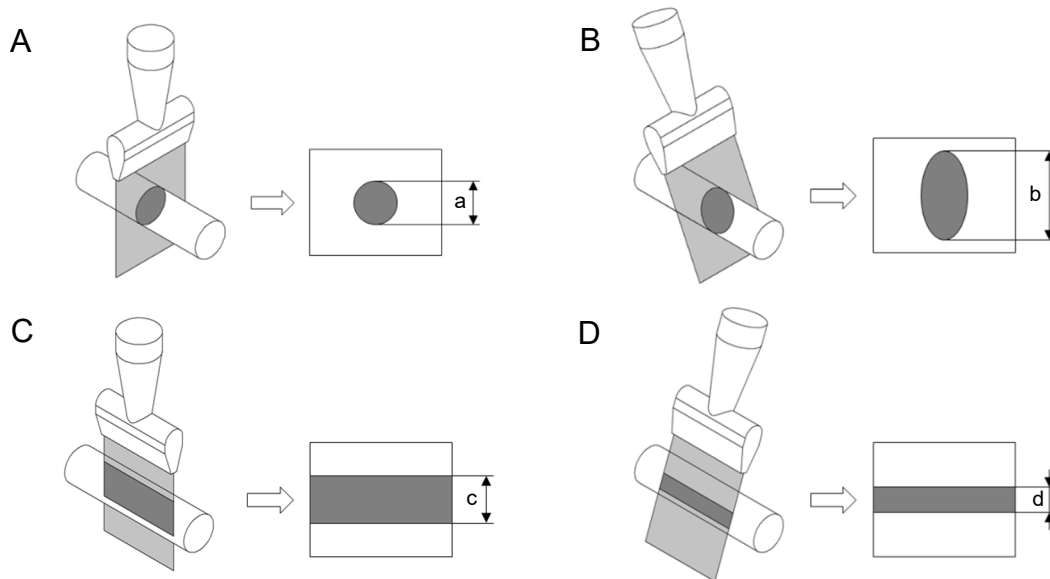


Abb. 1: Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung peripherer Nerven im Transversal- und Longitudinalschnitt und mögliche Fehlerquellen

Die Abbildung zeigt die Darstellung der Nerven im Transversal- (A und B) und Longitudinalschnitt (C und D) mittels Ultraschalles. Bild A stellt den idealen transversalen Anschnitt des Nerven dar, bei welchem der Nerv in exakt 90 Grad angeschnitten wird und im Ultraschallbild rund erscheint. Bild B zeigt die Auswirkung eines schrägen Anschnitts des Nerven in transversaler Ebene. Hierdurch stellt sich der Nerv im Ultraschallbild oval dar und sowohl der Durchmesser (b) als auch die Querschnittsfläche werden artifiziiell vergrößert. Bild C zeigt den idealen Nervenanschnitt in longitudinaler Ebene, der durch Einstellung des größtmöglichen Durchmessers (c) im Ultraschallbild aufzufinden ist. Entsprechend dieses Prinzips erfolgt die Messung im Rahmen des UPSS (Grimm et al. 2015; Grimm et al. 2016b; Grimm et al. 2018), dessen Messmethode Grundlage der in dieser Arbeit vorliegenden Daten war. Wird der Nerv durch das Abkippen oder den Versatz des Schallkopfes nach vorne oder hinten nicht mittig getroffen, resultiert dies in einer artifiziiellen Verkleinerung des Durchmessers (d) im Ultraschallbild.

Der Abdruck der nicht publizierten Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Markus Härtig.

Bei einem Großteil der PatientInnen lagen ausschließlich einseitige Messungen der Nervenwurzeln vor. In Fällen, in denen eine Ultraschalluntersuchung sowohl auf der rechten als auch auf der linken Patientenseite stattgefunden hatte, schlossen wir die Messungen derjenigen Seite ein, auf der aus radiologischer Sicht eine ausgeprägtere neuroforaminale Enge vorzufinden war. Wenn die rechte und linke Untersuchungsseite hinsichtlich des Grades der foraminale Einengung gleichwertig waren, schlossen wir in Anlehnung an den UPSS-Score die Untersuchungsergebnisse der rechten Nervenwurzel ein (Grimm et al. 2018).

Abbildung 2 zeigt beispielhaft die Darstellung von Nervenwurzeln mittels Ultraschalls entsprechend der Messmethode des UPSS.

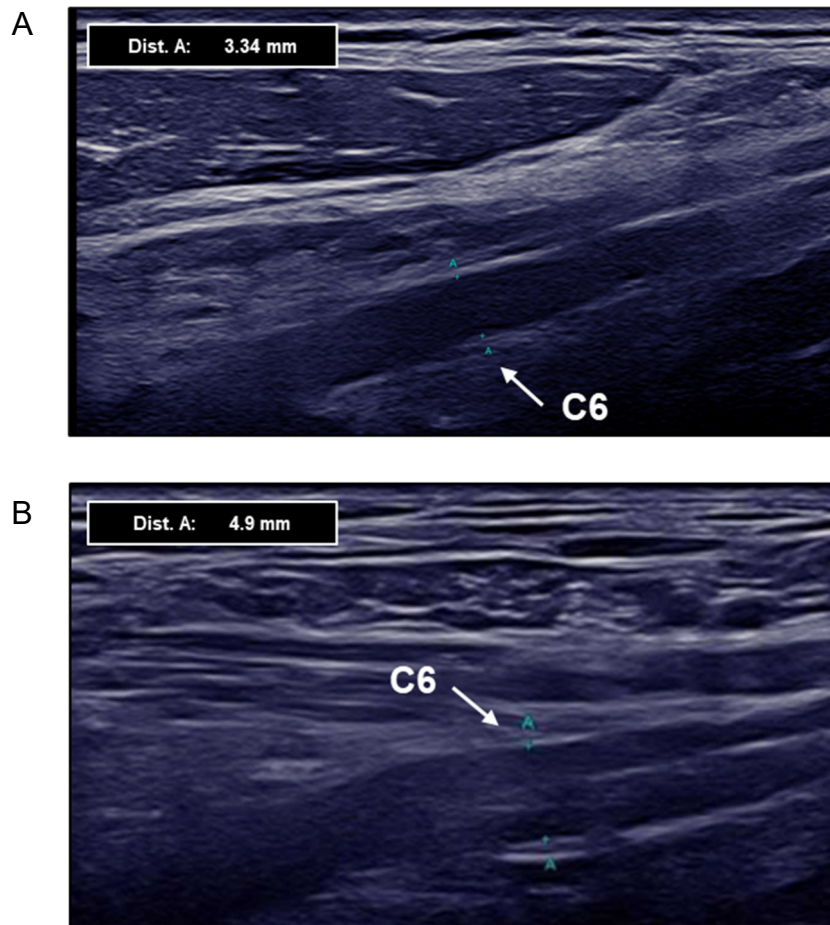


Abb. 2: Ultraschalluntersuchung der Nervenwurzeln modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Die Abbildungen zeigen jeweils exemplarisch die longitudinale Darstellung der Nervenwurzeln C6 mittels Ultraschall. Die Längsdurchmesser wurden innerhalb des hyperechogenen Epineuriums erfasst. In A ist die Nervenwurzel C6 eines Patienten ohne PNP dargestellt (Durchmesser: 3,3 mm). In B ist die Nervenwurzel C6 eines Patienten mit demyelinisierender PNP zu sehen (Durchmesser: 4,9 mm). PNP = Polyneuropathie, mm= Millimeter

2.3 Computer- und Kernspintomographie

Eine CT- oder MRT-Untersuchung der Halswirbelsäule oder des Plexus brachialis musste innerhalb von 24 Monaten vor oder nach der Ultraschalluntersuchung stattgefunden haben und die Bilder im Computersystem des Universitätsklinikums Tübingen vorliegen. Auf Grund des retrospektiven

Charakters der Arbeit sind die vorliegenden Untersuchungsmodalitäten nicht vollständig einheitlich. Großteils lagen MRT-Untersuchungen der Halswirbelsäule vor, welche mittels eines 1,5 Tesla Systems mit Mehrkanal-Spule erfasst wurden. Die analysierten Bilder bestanden hauptsächlich aus T2-gewichteten TSE (Turbo Spin-Echo)-Sequenzen in sagittaler und axialer Ausrichtung und einer Schichtdicke von 3 Millimeter. Sofern verfügbar wurden zusätzlich GE (Gradient-Echo)- und T1-SE (Spin-Echo)-Sequenzen begutachtet. In 8 Fällen lagen keine MRT-Bilder vor, sodass die Beurteilung der Neuroforamina mit Hilfe von transversalen und sagittalen CT-Rekonstruktionen der Wirbelsäule im Knochen- als auch im Weichteilfenster erfolgte.

Die Bewertung der MRT- bzw. der CT-Untersuchung erfolgte in einem ersten Schritt auf Grundlage des schriftlichen Befundberichts. Hierbei wurden folgende Befunde als Einengung des Foramen intervertebralis gewertet: „Stenosierung des Neuroforamens“, „Einengung des Neuroforamens“, „neuroforaminale Stenose“, „neuroforaminale Einengung“, „(Neuro-) Foramenstenose“, „Neuroforaminalstenose“, „Kompression des Neuroforamens“, „Protrusion in Richtung des Neuroforamens“ sowie „Bandscheibenvorfall bis in das Neuroforamen“. In einem zweiten Schritt wurden die Untersuchungsbilder durch einen Kollegen der radiologischen Abteilung beurteilt und der Grad der neuroforaminalen Enge an Hand der folgenden Kriterien eingeteilt (Park et al. 2013): Neuroforamina ohne Nachweis einer neuroforaminalen Enge wurden der Kategorie null zugeteilt (keine Enge). Neuroforamina der Kategorie eins und zwei wiesen eine eindeutige Einengung des Neuroforamens auf, wobei in Kategorie eins unter 50 % (leichtgradige Enge) und in Kategorie zwei über 50 % (mittelgradige Enge) des Neuroforamens von der Einengung betroffen waren. In der Kategorie 3 war die Einengung so ausgeprägt, dass es zu einer Beteiligung der Nervenwurzel selbst mit sichtbaren morphologischen Veränderungen kam (hochgradige Enge). Abbildung 3 und 4 zeigen beispielhaft die MRT-Befunde von Neuroforamina ohne und mit einer hochgradigen Einengung. Neuroforamina der Kategorie eins bis drei wurden in der Gruppe „Einengung positiv“ zusammengefasst, Foramina der Kategorie null erhielten die Bezeichnung „Einengung negativ“.

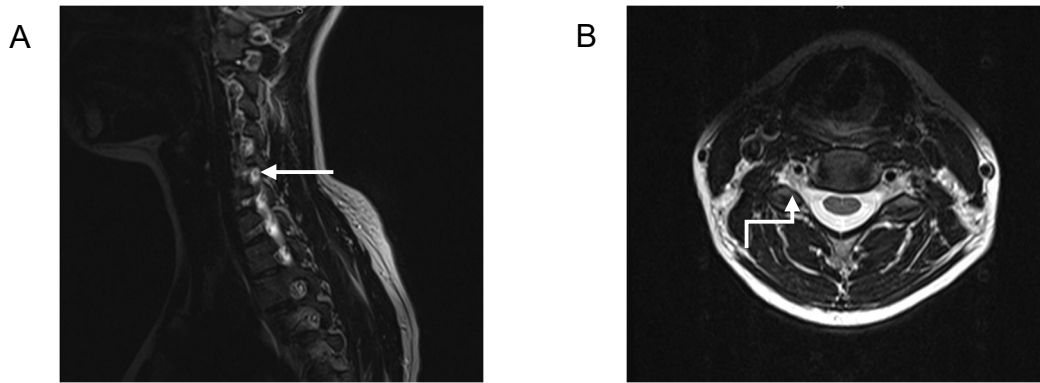


Abb. 3: MRT: Keine Einengung des Neuroforamens auf der Höhe C5 rechts modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Die Abbildung zeigt MRT-Bilder der Halswirbelsäule in T2-Wichtung in sagittaler (A) und axialer (B) Ebene. Es findet sich keine neuroforaminale Enge auf Höhe der rechten Nervenwurzel C5 (Pfeile).

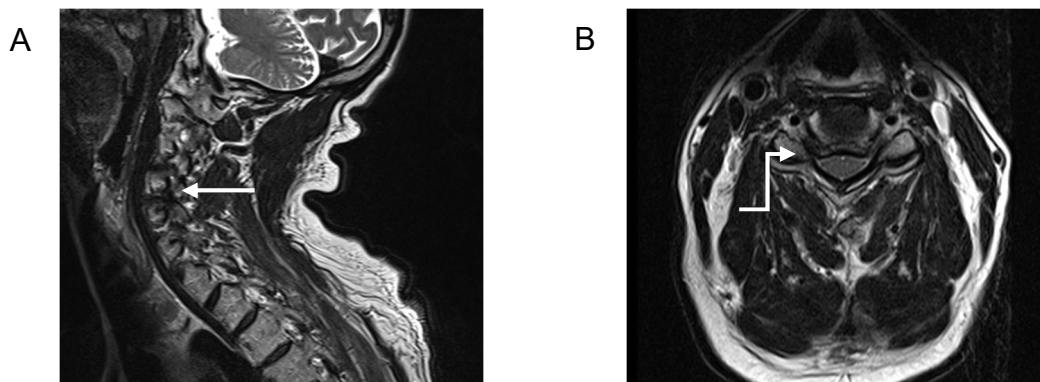


Abb. 4: MRT: Hochgradige Einengung des Neuroforamens auf der Höhe C5 rechts modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Die Abbildung zeigt ein MRT-Bilder der Halswirbelsäule in T2-Wichtung in sagittaler (A) und axialer (B) Ebene. Auf Höhe der Nervenwurzel C5 rechts lässt sich eine hochgradige Einengung des rechten Neuroforamens feststellen (Pfeile).

2.4 Statistische Auswertung

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Auf Grundlage dieser Beratung wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt.

Mittels Histogrammen und Q-Q Plots (Quantil-Quantil Plots) erfolgte die graphische Prüfung auf Normalverteilung der Nervenwurzeldurchmessern C5 und C6 sowie des Alters. Bei einem Histogramm werden die Werte einer Variablen auf der x-Achse aufgetragen. Die Höhe der Balken gibt die Häufigkeit an, mit der ein bestimmter Wertebereich (Breite der Balken) in einem Datensatz vorkommt (Field 2018). Sind die Daten normalverteilt, nehmen die Balken im Histogramm die Form einer Gauß-Glocken-Kurve/Normalverteilungskurve an (Vetter 2017; Altman und Bland 1995). Bei Q-Q Plots handelt es sich um Streudiagramme, bei denen die beobachteten Quantile (y-Achse) gegen Quantile, die im Rahmen einer theoretischen Normalverteilung (x-Achse) vorkommen, aufgetragen werden. Im Rahmen normalverteilter Daten bilden die somit aufgetragenen Punkte eine Gerade (Vetter 2017; Field 2018). Zur Beschreibung normalverteilter Daten wurden der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Im Falle nicht-normalverteilter Daten kamen der Median (Mdn) und der Interquartilsabstand (IQR) zur Verwendung (Benner et al. 2019).

Eine Überprüfung auf Varianzhomogenität zwischen zu vergleichenden Gruppen erfolgte sofern notwendig mit Hilfe des Levene-Tests (Field 2018; Gastwirth et al. 2009). Das Signifikanzniveau α wurde für alle durchgeführten statistischen Tests auf $< 0,05$ festgelegt.

Die Häufigkeitsverteilung des Geschlechts zwischen den zu untersuchenden Gruppen wurde auf Grund von Patientenzahlen unter 5 innerhalb einer Untergruppe mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher ermittelt (Kim 2017; Du Prel et al. 2010). Die Verteilung des Alters wurde bei Varianzheterogenität innerhalb der Untergruppen mittels Welch-Tests bestimmt. Durch Kovarianzanalysen (ANCOVA) wurde überprüft, ob diese demographischen Parameter einen Einfluss auf die Dicke der Nervenwurzeldurchmesser haben (Field 2018; Backhaus et al. 2018).

Zur Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung und Detektion von extremen Datenpunkten hinsichtlich der Nervenwurzeldurchmesser wurden Boxplots angewandt. Die mittlere Linie innerhalb eines Boxplots stellt den Median dar. Das

25. bzw. 75. Perzentil wird durch die untere bzw. obere Begrenzung der Box angezeigt, sodass die Höhe der Box dem Interquartilsabstand entspricht. Die T-Balken bilden das bis zu 1,5-fache der Höhe der Box ab und Punkte außerhalb der T-Balken beschreiben stark außenliegende Werte. Bei letzteren wird zwischen Ausreißern, deren Werte zwischen dem 1,5- bis 3-fachen der Höhe der Box liegen und extremen Ausreißern, deren Werte über dem dreifachen der Höhe der Box liegen unterschieden (Field 2018; Faik 2018; Hedderich und Sachs 2020). Ausreißer werden in den folgenden Boxplots als Kreise, extreme Ausreißer als Raute dargestellt. Hiermit konnte bei zwei Patienten Werte beobachtet werden, die extrem weit außen liegen. Auf Grund dieser extremen Datenpunkte wurden nicht-parametrische Tests zur Analyse der Nervenwurzelndurchmesser angewandt (Janssen und Laatz 2013).

Die Nervenwurzelndurchmesser wurden hinsichtlich verschiedener Gesichtspunkte untersucht (siehe Abb. 5): Es erfolgte der Vergleich der Durchmesser zwischen PatientInnen mit und ohne neuroforaminale Einengung und zwischen PatientInnen mit verschiedenen PNP-Typen (demyelinisierend, axonal, keine PNP). Zudem erfolgte eine Untersuchung des Einflusses einer neuroforaminalen Einengung auf die Wurzelndicke innerhalb der jeweiligen PNP-Gruppe.

Der Vergleich der Wurzelndurchmesser zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (Field 2018; Du Prel et al. 2010). Sollten die Wurzelndurchmesser von drei oder mehr Gruppen miteinander verglichen werden, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt (Field 2018; Welch 1951; Delacre et al. 2019; Janssen und Laatz 2013). Falls mittels Kruskal-Wallis-Test ein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen festgestellt wurde, bedurfte es eines weiteren Verfahrens, um festzustellen, zwischen welchen der Gruppen im Speziellen ein Unterschied besteht. Diesbezüglich erfolgte ein post-hoc paarweiser Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test mit implementierter Adjustierung des p-Wertes mittels Bonferroni-Korrektur, um einer Akkumulierung des Alpha-Fehlers im Rahmen des multiplen Testens entgegenzusteuern (Field 2018; Hedderich und Sachs 2020; Wright 1992).

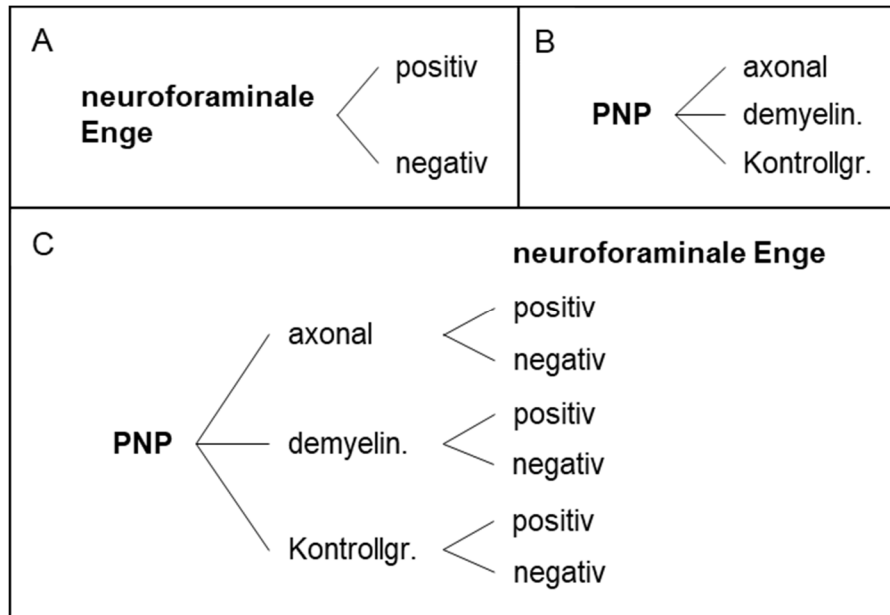


Abb. 5: Übersicht der Vergleiche und statistischen Tests

Die Abbildung gibt eine Übersicht der zu vergleichenden Gruppen (A: neuroforaminale Enge, B: PNP, C: Kombination aus neuroforaminaler Enge und PNP). Der Vergleich zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (A); Der Vergleich zwischen 3 oder mehr Gruppen erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test mit anschließendem post-hoc paarweisem Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test und Bonferroni-Korrektur (B und C). demyelin. = demyelinisierend, Kontrollgr. = Kontrollgruppe, PNP = Polyneuropathie.

Um Grenzwerte für die Nervenwurzeldurchmesser C5 und C6 zu bestimmen, die eine Unterscheidung von PatientInnen mit demyelinisierender PNP zu PatientInnen mit axonaler und ohne PNP zu ermöglichen, wurde die Receiver-Operating - Characteristic (ROC)-Kurve eingesetzt. Hierbei werden die Sensitivität und Spezifität für jeden beobachteten Wert der Wurzeldurchmesser berechnet (Altman und Bland 1994c). Tabelle 1 zeigt eine Vierfeldertafel modifiziert nach Akobeng (2007), die das Prinzip der Bestimmung von Sensitivität und Spezifität veranschaulicht. Die Sensitivität bezeichnet die Fähigkeit eines Tests, Personen, die von einer Krankheit betroffen sind, als erkrankt zu erkennen. Sie berechnet sich als Anzahl der richtig positiven Testergebnisse geteilt durch die Summe aller erkrankten PatientInnen ($A / (A+C)$) (Akobeng 2007; Altman und Bland 1994a). Die Spezifität berechnet sich als Anzahl der richtig negativen Testergebnisse im Verhältnis zu allen nicht erkrankten Personen ($D / (D+B)$). Sie gibt an, wie häufig nicht erkrankte Personen mittels Tests als „gesund“ erkannt

werden (Altman und Bland 1994a; Akobeng 2007). Zur Erstellung der ROC-Kurve wird die Sensitivität jedes Wertes der Nervenwurzeldurchmesser auf der y-Achse gegen 1-Spezifität desselben Werts auf der x-Achse in einem Schaubild aufgetragen (Altman und Bland 1994c). Jeder Punkt auf dem Graphen zeigt somit ein Sensitivitäts-Spezifitäts-Paar, das jeweils einem potenziellen Trenn- bzw. Grenzwert zugehörig ist. Je näher die aufgetragenen Punkte im Bereich der linken oberen Ecke liegen, desto besser eignet sich ein Test zur Unterscheidung zweier Gruppen (Zweig und Campbell 1993). Die linke obere Ecke ist die Stelle, an der eine ideale Sensitivität von 1,0 und eine ideale 1-Spezifität von 0 vorliegt. Bilden die aufgetragenen Punkte im Gegensatz dazu eine Diagonale, ist die gewählte Variable nicht fähig zwischen zwei Gruppen zu unterscheiden (Zweig und Campbell 1993; Altman und Bland 1994c). Die Fläche unter der Kurve (AUC) kann als Zusammenfassung des Kurvenverlaufs betrachtet werden und dient als Maß der Genauigkeit. Im Falle eines idealen Tests zur Differenzierung zweier Gruppen beträgt die AUC 1. Beträgt die AUC 0,5 ist der Test nicht genauer als eine zufällige Zuordnung. Unter Betrachtung der Sensitivität und Spezifität wurden geeignete Grenzwerte für die Nervenwurzel C5 und C6 zur Unterscheidung zwischen PatientInnen mit demyelinisierender PNP und PatientInnen mit axonaler und ohne PNP ausgewählt. Hierbei wurden Grenzwerte mit der Zielsetzung einer möglichst hohen Spezifität ausgewählt. Die ROC-Kurve wurde einmal unter Einschluss des gesamten Patientenkollektivs und ein weiteres Mal nur unter Einschluss von PatientInnen ohne neuroforaminale Einengung berechnet und im Anschluss miteinander verglichen (Goksuluk et al. 2016).

Im Weiteren wurden der positiv und negativ prädiktive Wert der gewählten Grenzwerte errechnet (PPV und NPV). Der positiv prädiktive Wert eines Tests entspricht dem Anteil an PatientInnen mit positivem Testergebnis, die tatsächlich erkrankt sind und errechnet sich aus der Anzahl richtig positiver Testergebnisse geteilt durch alle positiven Testergebnisse ($A / (A+B)$). Der Anteil tatsächlich erkrankter PatientInnen unter allen negativ getesteten Personen wird als negativ prädiktiver Wert eines Tests bezeichnet ($D / (D+C)$) (Altman und Bland 1994b; Akobeng 2007).

Tabelle 1: Vierfeldertafel modifiziert nach Akobeng (2007)

Vierfeldertafel zur Bestimmung der Sensitivität = $A / (A+B)$, der Spezifität = $D / (D+B)$, des PPV = $A / (A+B)$ und des NPV = $D / (D+C)$. PPV = positiv prädiktiver Wert, NPV = negativ prädiktiver Wert.

	Erkrankte PatientInnen	Nicht erkrankt PatientInnen	
Test positiv	richtig positiv (A)	falsch positiv (B)	Anzahl aller positiven Testergebnisse (A+B)
Test negativ	falsch negativ (C)	richtig negativ (D)	Anzahl aller negativen Testergebnisse (C+D)
	Anzahl erkrankt (A+C)	Anzahl nicht erkrankt (B+D)	Gesamtzahl (A+B+C+D)

2.5 Verwendete Computerprogramme

Zur Textverarbeitung und Erstellung von Tabellen wurde Microsoft® Word® für Microsoft 365 MSO (Version 2206, Build 16.0.15330.20260) genutzt (Fa. Microsoft Corporation, Redmond, USA). Das Programm Citavi® in der Version 6.7 wurde zur Literaturverwaltung und Erstellung von Zitaten verwendet (Fa. Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz). Die statistische Auswertung und Erstellung von Abbildungen erfolgt mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS in der Version 26 (Fa. IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Einige Abbildungen wurden zudem mit Hilfe von Microsoft® PowerPoint® für Microsoft 365 MSO (Version 2206, Build 16.0.15330.20260) erstellt und bearbeitet (Fa. Microsoft Corporation, Redmond, USA). Der Vergleich zweier ROC-Kurven wurde mit Hilfe der Software easyROC durchgeführt (Goksuluk et al. 2016).

3 Ergebnisse

Ein Großteil der in Abschnitt 3 aufgeführten Ergebnisse wurde am 04.07.2022 im Journal Clinical Neurophysiology des Elsevier Verlags publiziert (Härtig et al. 2022) und werden im Folgenden entsprechend zitiert.

3.1 Deskriptive Statistik:

Nach erstem Sichten des Patientenkollektivs wurden 31 von 213 PatientInnen von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Härtig et al. 2022). Acht PatientInnen wurden aus der radiologischen Bewertung und konsekutiv aus der Datenauswertung ausgeschlossen, da die vorhandene Bildgebung keine sichere Aussage über die Konstitution der Neuroforamina zuließ. Weitere 23 PatientInnen wurden auf Grund der Erfüllung von Ausschlusskriterien nicht weiter einbezogen: In 11 Fällen lag eine mögliche entzündliche Erkrankung der Nervenwurzel vor, welche nicht einer PNP entsprach. Neun PatientInnen waren von einer Motoneuronerkrankung und drei PatientInnen von einer Neurofibromatose betroffen. Zusätzlich konnte eine zu Grunde liegende PNP bei weiteren sechs PatientInnen nicht mit Sicherheit bestätigt oder ausgeschlossen werden.

Wie in Härtig et al 2022 beschrieben, wurden nach Ausschluss der o.g. Fälle insgesamt 182 PatientInnen in die Auswertung eingeschlossen. Die radiologische Beurteilung der neuroforaminalen Enge fiel für die Nervenwurzel C5 in 86 Fällen positiv und in 96 Fällen negativ aus. Für die Nervenwurzel C6 zeigte sich in der Bildgebung in 93 Fällen eine neuroforaminale Enge, in 89 Fällen war keine Einengung nachzuweisen. In 29 Fällen war die detektierte Enge hochgradig (siehe Tabelle 2).

Insgesamt lagen bei 49 PatientInnen weder klinische noch elektrophysiologische Hinweise für das Vorliegen einer Polyneuropathie vor. 62 PatientInnen zeigten einen überwiegend demyelinisierenden PNP-Typ und 71 PatientInnen eine überwiegend axonale Form der PNP. Eine Auflistung der Diagnosen kann Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 2: Radiologische Bewertung der Neuroforamina

Die Tabelle zeigt die Einteilung der Neuroforamina auf der Höhe C5 und C6 anhand des radiologisch festgestellten Grades der Einengung (0 = keine Enge, 1 = geringgradige Enge, 2 = mittelgradige Enge, 3 = hochgradige Enge). Neuroforamina mit Grad 1 bis 3 wurden als „Einengung positiv“, mit Grad 0 als „Einengung negativ“ zusammengefasst. n = Anzahl.

Neuroforaminale Enge C5 (n)	Grad der Einengung C5 (n)	Neuroforaminale Enge C6 (n)	Grad der Einengung C6 (n)
positiv (86)	geringgradig (29)	positiv (93)	geringgradig (25)
	mittelgradig (28)		mittelgradig (35)
	hochgradig (29)		hochgradig (33)
negativ (96)	keine (96)	negativ (89)	keine (89)

Die Häufigkeitsverteilung der neuroforaminalen Einengung innerhalb der Polyneuropathiegruppen auf der Höhe C5 und C6 ist in Tabelle 4 aufgeführt. Aus dieser Tabelle sind ebenfalls die Verteilungen der demographischen Parameter (Geschlecht und Alter) zu entnehmen. Das Patientenkollektiv bestand aus 126 Männern und 56 Frauen. Da es bei der Aufteilung der Untergruppen nach Männern und Frauen zu einer Patientenzahl von weniger als 5 PatientInnen in einer der zu vergleichenden Gruppen kam, wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Hierbei zeigte sich, dass die Anzahl von Männern und Frauen nicht gleichmäßig zwischen den Untergruppen verteilt war ($p < 0,001$) (Härtig et al. 2022). Die Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich graphisch annähernd normalverteilt. Das mittlere Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung betrug 58 Jahre (SD: 17, Min.: 10, Max.: 91) (Härtig et al. 2022). Mittels Levene-Tests wurde festgestellt, dass zwischen den Untergruppen bezüglich des Alters keine Varianzgleichheit vorlag ($p < 0,001$), sodass zur Überprüfung der Altersverteilung der Welch-Test hinzugezogen wurde. Hierbei zeigte sich, dass das Alter zwischen den Untergruppen nicht gleichmäßig verteilt war ($p < 0,001$) (Härtig et al. 2022).

Tabelle 3: Diagnoseübersicht modifiziert nach (Härtig et al. 2022)

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der zu Grunde liegenden Diagnosen innerhalb der Gruppen der demyelinisierenden und axonalen PNP sowie innerhalb der Kontrollgruppe.

*der Begriff „atypische CIDP“ entspricht nach aktueller Nomenklatur dem Begriff „CIDP Variante“ (van den Bergh et al. 2021), **17 PatientInnen wurden auf Grund diverser neurologischer Beschwerden untersucht, ohne dass dabei eine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte und insb. ohne Hinweise für das Vorliegen einer PNP. AIDP = akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, ZNS =Zentrales Nervensystem, CTS = Karpaltunnelsyndrom, GBS = Guillain-Barré-Syndrom, GFAP = Gliafaserprotein, HMSN = Hereditär motorisch-sensorische Neuropathie, PNP = Polyneuropathie, MADSAM = multifokal erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie, MMN = multifokale motorische Neuropathie, n = Anzahl, NPH = Normaldruckhydrocephalus, TOC = Thoracic-Outlet-Syndrom TTR = Transthyretin.

demyelinisierende PNP (n = 62)	axonale PNP (n = 71)	Kontrollgruppe (n = 49)
CIDP (n = 17) - 12 x typisch - 1 x MADSAM - 1 x Hepatitis C-assoziiert - 3 x atypisch *	Vitamin-Mangel (n = 6) - 15 x Vitamin-B 12-Mangel - 6 x Vitamin-B 6-Mangel	symptomatische, kompressive Radikulopathie (n = 9)
AIDP/GBS (n = 12) - 9 x typisch - 2 x Miller-Fisher - 1 x GBS mit axonalen und demyelinisierenden Eigenschaften	immunvermittelt/ entzündlich (n = 4) - 1 x Anti-Sulfatid-Antikörper - 1 x GFAP-Antikörper positive Meningoenzephalitis mit begleitender Radikulitis - 1 x Parainfektios (Borreliose) - 1 x Andere	ZNS-Erkrankungen (n = 6) - 3 x Multiple Sklerose - 3 x Andere
entzündlich (n = 12)	toxisch (n = 3) - 2 x Alkohol - 1 x nicht weiter klassifiziert	Engpass-Syndrome (n = 6) - 4 x CTS - 2 x CTS mit ulnarem Engpasssyndrom
MMN (n = 7)	Gammopathie (n = 3)	Spinalkanalstenose (n = 3)
paraneoplastisch (n = 5) - 3 x Gammopathie - 2 x POEMS-Syndrom	hereditär (n = 3) - 1 x HMSN 2 - 1 x HMSN 5a - 1 nicht weiter klassifiziert	Small-Fiber-Neuropathie (n = 2)
hereditär (n = 2) - 1 x HMSN 1A - 1 x Morbus Krabbe	diabetisch (n = 2)	Andere (n = 7) - 1 x NPH - 1 x Polymyositis - 1 x TOC - 1 x Myasthenia Gravis - 1 x S1-Radikulitis - 1 x Myelopathie - 1 x Myelitis
Amyloidose (n = 2) - 1 x TTR-Amyloidose - 1 x Leichtketten- Amyloidose	Andere (n = 2) - 1 x Vaskulitis - 1 x Radiotherapie	
nicht weiter klassifiziert (n = 4)	>1 mögliche Ursachen (n = 10) genaue Ursache unklar (n = 38)	Ohne eindeutige Diagnose (n = 17) **

Tabelle 4: Übersichtstabelle auf der Höhe C5 und C6 modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der neuroforaminalen Enge innerhalb der Polyneuropathie- bzw. Kontrollgruppe sowie die Geschlechts- und Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs. *1= exakter Test nach Fisher, $p < 0,001$, *2=Welch-Test, $p < 0,001$. % = Häufigkeit in Prozent, PNP = Polyneuropathie, n = Anzahl, neg. = negativ, pos. = positiv, SD = Standardabweichung, M = Mittelwert, wbl. = weiblich.

PNP	Gesamt		demyelinisierend		axonal		Kontrollgruppe	
n (%)	182 (100 %)		62 (34.1%)		71 (39.0%)		49 (26.9%)	
neuroforaminale Stenose	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.
Höhe C5								
n	96	86	37	25	35	36	24	25
Geschlecht*1 Anteil wbl.	40,6%	19,8%	29,7%	24,0%	34,3%	11,1%	66,7%	28,0%
Alter*2 (M) ± SD (Jahren)	50 ± 18	67 ± 13	46 ± 21	64 ± 14	56 ± 16	72 ± 9	48 ± 15	62 ± 14
Höhe C6								
n	89	93	31	40	22	27	22	27
Geschlecht*1 Anteil wbl.	39,3%	22,6%	35,5%	12,5%	59,1%	35,0%	59,1 %	37,0%
Alter*2 (M) ± SD (Jahren)	51 ± 19	65 ±13	47 ±21	63 ±16	59 ± 18	67 ± 11	46 ±17	62 ± 12

3.1.1 Detektion von Ausreißern und Prüfung auf Normalverteilung der Nervenwurzeldurchmesser

Die graphische Prüfung auf Normalverteilung der Durchmesser C5 und C6 erfolgte mittels Histogrammen, Q-Q-Plots und Box-Plots (siehe Abb. 6-8) (Härtig et al. 2022). Die in den Histogrammen aufgezeigten Häufigkeitsverteilungen der Nervenwurzeldurchmesser ähneln - abgesehen der außenliegenden Datenpunkte im oberen Wertebereich - einer Gaußschen Normalverteilungskurve. Die im Q-Q-Plot aufgetragenen Punkte von beobachteten Werten und erwarteten

Werten bei einer theoretischen Normalverteilung bilden eine steigende Gerade und liegen der Referenzlinie für normalverteilte Daten eng an. Auch hier kommt es im oberen Wertebereich auf Grund von Ausreißer zu einer Abweichung von der Referenzlinie.

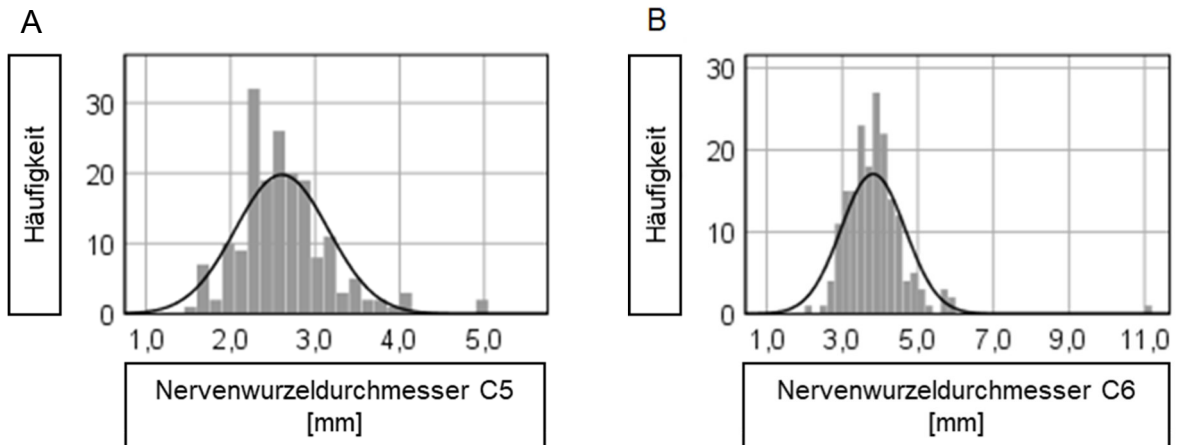


Abb. 6: Histogramme der Nervenwurzeldurchmesser C5 und C6

Die Histogramme der Nervenwurzeldurchmesser C5 (A) und C6 (B) zeigen sich abgesehen der Ausreißer im oberen Wertebereich nah an der Normalverteilungskurve (schwarze Linie).

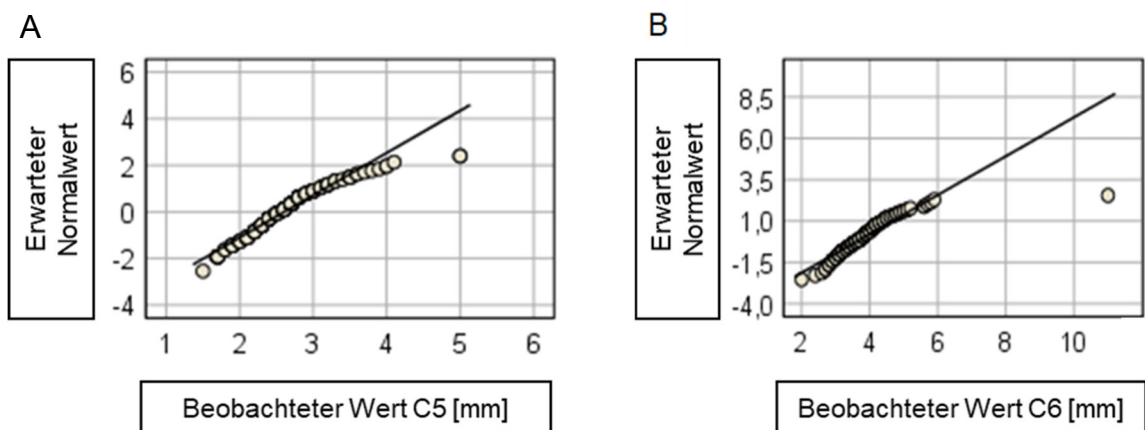


Abb. 7: Quantil-Quantil-Plots der Nervenwurzeldurchmesser C5 und C6

Die Quantile der beobachteten Werte (x-Achse) der Nervenwurzeldurchmesser C5 (A) und C6 (B) wurden gegen die erwarteten Quantile bei vorliegen einer theoretischen Normalverteilung aufgetragen. Die somit aufgetragenen Datenpunkte (Kreise) bilden eine Diagonal und liegen eng an der Referenzlinie für normalverteilte Daten (schwarze Linie). Lediglich im oberen Wertebereich kommt es zu einer deutlichen Abweichung von der Referenzlinie auf Grund von Ausreißern.

Zur besseren Einordnung der genannten Ausreißer erfolgte die Darstellung der Nervenwurzeldurchmesser C5 und C6 mittels Boxplots (siehe Abb.8). Auf Höhe der Nervenwurzel C6 zeigte sich ein extremer Wert (Durchmesser von 11,0 mm) und auf der Höhe C5 zeigten sich zwei extreme Werte (Durchmesser von je 5,0 mm). Diese Werte konnten zwei Patienten mit vorliegender demyelinisierender PNP zugeordnet werden. Es handelte sich zum einen um einen Patienten mit diagnostizierter CIDP, dessen Wurzel C6 mit einem Durchmesser von 11,0 mm extrem verdickt war. Ebenso war die Wurzel C5 mit einem Durchmesser von 5,0 mm extrem verdickt. Der zweite Patient zeigte ebenfalls eine extreme Verdickung der Nervenwurzel C5 von 5,0 mm im Rahmen einer Unterform der CIDP, der multifokal erworbenen demyelinisierenden sensorischen und motorischen Neuropathie (MADSAM).

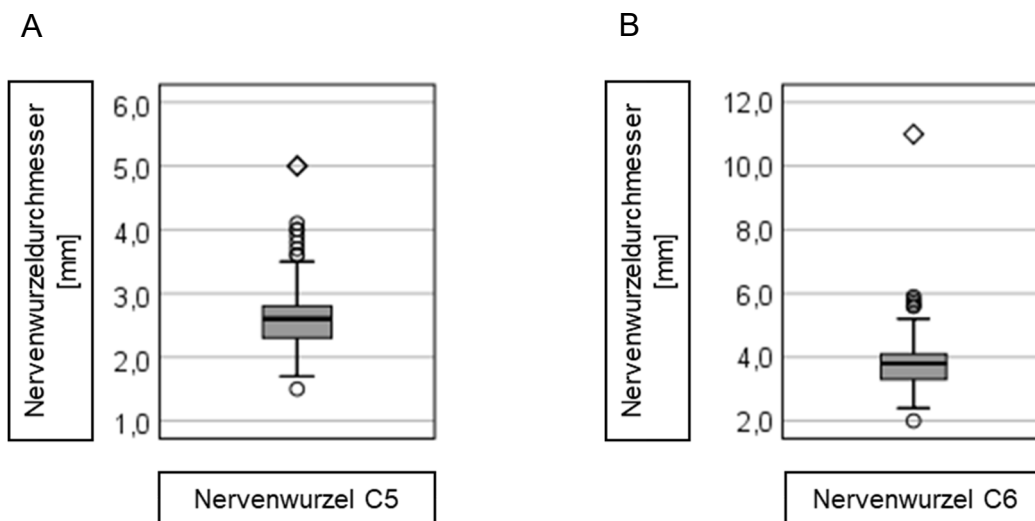


Abb. 8: Boxplots der Nervenwurzeldurchmesser C5 und C6

Die Boxplots zeigen die Verteilung der Wurzel durchmesser C5 (A) und C6 (B). Außerreißer werden als Kreise und extreme Ausreißer als Raute dargestellt. Es zeigen sich zwei extreme Datenpunkte für die Wurzel C5 (jeweils 5,0 mm) und ein extremer Datenpunkt für die Wurzel C6 (11,0 mm). Diese Werte konnten zwei Patienten mit demyelinisierender Polyneuropathie zugeordnet werden. mm = Millimeter.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über den Median und den Interquartilsabstand innerhalb der Untergruppen.

Tabelle 5: Übersicht über die Nervenwurzeldurchmesser modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Übersicht über die Nervenwurzeldurchmesser in Abhängigkeit des PNP-Typs und des Vorliegens oder der Abwesenheit einer neuroforaminalen Enge. Es werden der Median und in eckiger Klammer der Interquartilsabstand angegeben. IQR = Interquartilsabstand, PNP = Polyneuropathie, mm = Millimeter.

PNP	Gesamt	demyelinisierend	axonal	Kontrollgruppe
Nervenwurzeldurchmesser C5, Median [IQR] in mm				
Gesamt	2,6 [2,3-2,8]	2,9 [2,4-3,3]	2,4 [2,2-2,7]	2,4 [2,2-2,7]
neuroforaminale Enge positiv	2,6 [2,3-2,8]	2,8 [2,4-3,3]	2,5 [2,2-2,7]	2,5 [2,3-2,7]
neuroforaminale Enge negativ	2,5 [2,2-2,8]	3,1 [2,6-3,5]	2,4 [2,3-2,7]	2,3 [2,1-2,6]
Nervenwurzeldurchmesser C6, Median [IQR] in mm				
Gesamt	3,8 [3,3-4,1]	4,2 [3,8-4,6]	3,7 [3,2-3,9]	3,5 [3,1-3,9]
neuroforaminale Enge positiv	3,8 [3,4-4,2]	4,2 [3,8-4,5]	3,6 [3,2-3,9]	3,4 [3,1-3,7]
neuroforaminale Enge negativ	3,8 [3,3-4,1]	4,3 [3,9-4,7]	3,7 [3,2-3,9]	3,6 [3,2-3,9]

3.2 Schließende Statistik:

3.2.1 Nervenwurzeldurchmesser in Abhängigkeit der neuroforaminalen Enge
 Zunächst erfolgte der Vergleich der Wurzeldurchmesser zwischen Nervenwurzeln, deren Neuroforamina radiologisch eine Einengung aufwiesen (Kategorie eins bis drei) und solchen ohne neuroforaminale Enge (Kategorie null). Die graphische Darstellung ließ bereits die Vermutung zu, dass die An- oder Abwesenheit einer Einengung keinen Einfluss auf den Durchmesser der Nervenwurzel hat (siehe Abb. 9). Wie in Härtig et al. (2022) beschrieben, ließ sich mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen PatientInnen mit (Mdn. = 2,6 mm, IQR = 2,3-2,8 mm) und ohne (Mdn. = 2,5 mm, IQR = 2,2-2,8 mm) neuroforaminale Enge auf der Höhe C5 feststellen ($p > 0,05$). Auch für die Nervenwurzel C6 zeigte sich mittels Mann-Whitney-U-Test kein

signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) hinsichtlich der Nervenwurzeldicke zwischen PatientInnen mit (Mdn. = 3,8 mm, IQR = 3,4-4,2 mm) und ohne neuroforaminale Einengung (Mdn. = 3,8, IQR = 3,3-4,1) (Härtig et al. 2022).

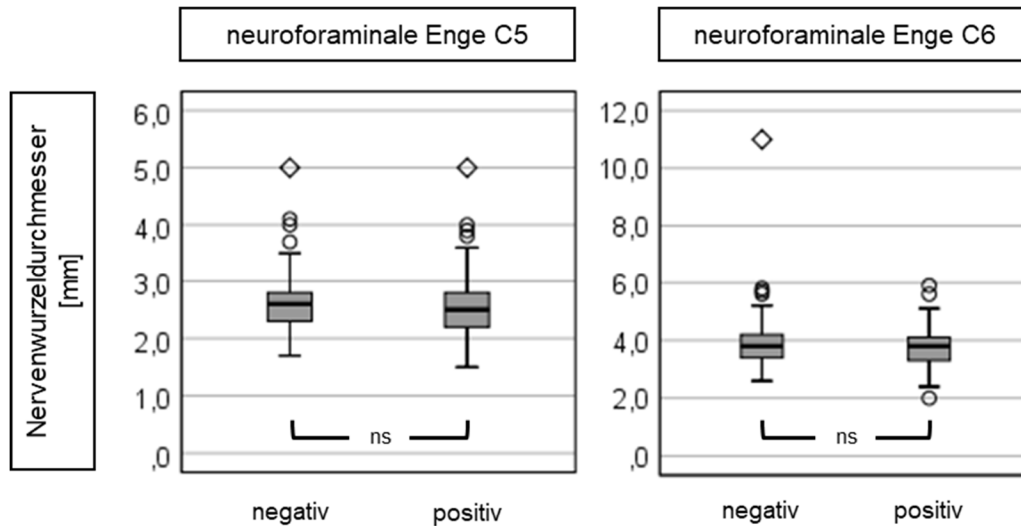


Abb. 9: Boxplots der Nervenwurzeldurchmesser C5 und C6 in Abhängigkeit der neuroforaminalen Enge modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Nervenwurzeldurchmesser auf der Höhe C5 (links) und C6 (rechts) zwischen Nervenwurzeln mit und ohne neuroforaminale Enge mittels Mann-Whitney-U-Test. ns=nicht signifikant, $p > 0,05$. mm = Millimeter.

Ergänzend wurde ein Vergleich zwischen PatientInnen mit ausschließlich hochgradiger neuroforaminalen Enge (Kategorie drei) und ohne neuroforaminale Enge (Kategorie null) durchgeführt (Härtig et al. 2022). Für die Nervenwurzeln C5 ergab sich mittels Mann-Whitney U Test kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen Wurzeln mit einer hochgradigen neuroforaminalen Einengung (Mdn. = 2,6 mm, IQR = 2,3-2,8 mm) und Foramen ohne Nachweis einer Enge (Mdn. = 2,6 mm, IQR = 2,3-2,8 mm). Ähnliche Ergebnisse konnten bei dem Vergleich hochgradig eingengerter Neuroforamina (Mdn. = 3,8 mm, IQR = 3,4-4,1 mm) und Foramen ohne radiologischen Nachweis einer Enge (Mdn. = 3,8 mm, IQR = 3,4-4,2 mm) auf der Höhe C6 festgestellt werden. Auch hier ergab sich mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022).

3.2.2 Nervenwurzeldurchmesser in Abhängigkeit der Polyneuropathie

Im Weiteren erfolgte der Vergleich der Nervenwurzeldurchmesser zwischen den Krankheitsgruppen (demyelinisierend vs. axonal vs. Kontrollgruppe). Bereits graphisch ergab sich der Verdacht, dass PatientInnen mit demyelinisierender PNP eine dickere Nervenwurzel aufwiesen als PatientInnen mit einer axonalen oder ohne PNP (siehe Abb. 10). Mittels Kruskal-Wallis-Test zeigte sich, dass es sowohl auf Höhe der Nervenwurzel C5 ($p < 0,001$) als auch auf Höhe der Nervenwurzel C6 ($p < 0,001$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Wurzeldurchmessern der drei Gruppen gab (Härtig et al. 2022). Mittels anschließendem post-hoc paarweisem Vergleich mit Bonferroni-Korrektur wurde im Folgenden erfasst, zwischen welchen der drei Gruppen Unterschiede bestanden. Hierbei ließ sich sowohl zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP (Mdn. = 2,9 mm, IQR = 2,4-3,3 mm) und der Gruppe der axonalen PNP (Mdn. = 2,4 mm, IQR = 2,2-3,7 mm), als auch zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP und der Kontrollgruppe (Mdn. = 2,4 mm, IQR = 2,2-2,7 mm) ein signifikanter Unterschied der Nervenwurzeldurchmesser C5 feststellen ($p < 0,001$) (Härtig et al. 2022). Auch auf Höhe der Wurzel C6 zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der Durchmesser der PatientInnen mit demyelinisierender PNP (Mdn. = 4,2 mm, IQR = 3,8-4,6 mm) sowohl im Vergleich zur Gruppe der axonalen PNP (Mdn. = 3,7 mm, IQR = 3,2-3,9 mm) als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mdn. = 3,5 mm, IQR = 3,1-3,9 mm) (Härtig et al. 2022). Weder für die Nervenwurzel C5 noch für die Wurzel C6 unterschieden sich die Durchmesser zwischen PatientInnen mit axonaler PNP und der Kontrollgruppe signifikant ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022).

Weiterhin wurde untersucht, ob das Patientenalter oder das Geschlecht einen Einfluss auf die Nervenwurzeldicke innerhalb der Krankheits- bzw. der Kontrollgruppe hatten. Hierzu wurde eine Kovarianzanalyse mit Einschluss des Alters bzw. des Geschlechts als Kovariate durchgeführt (ANCOVA). Hiermit ließ sich kein signifikanter Einfluss des Alters oder des Geschlechts auf die Durchmesser der Nervenwurzeln C5 ($p > 0,05$) und C6 ($p > 0,05$) nachweisen (Härtig et al. 2022).

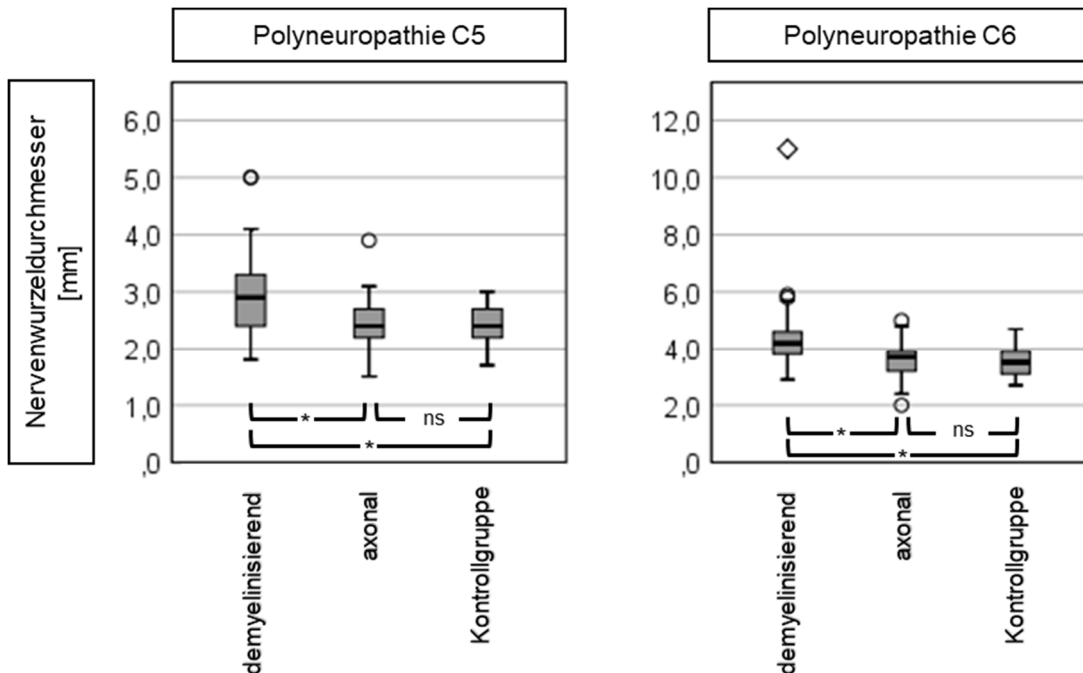


Abb. 10: Boxplots der Nervenwurzelndurchmesser C5 und C6 in Abhängigkeit der Polyneuropathie modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Mittels post-hoc paarweisen Vergleichs mit Bonferroni Korrektur zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Nervenwurzelndurchmesser zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP und axonale PNP als auch zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP und der Kontrollgruppe sowohl auf der Höhe C5 (links) als auch auf der Höhe C6 (rechts). Zwischen den Nervenwurzelndurchmesser von PatientInnen mit axonaler PNP und der Kontrollgruppe kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. *=signifikant, $p > 0,01$, ns=nicht signifikant, $p > 0,05$. PNP = Polyneuropathie, mm = Millimeter.

3.2.3 Nervenwurzelndurchmesser in Abhängigkeit der Polyneuropathie und der neuroforaminalen Enge

Im Folgenden wurde untersucht, ob das Vorliegen einer neuroforaminalen Enge einen signifikanten Einfluss auf die Nervenwurzelndicke sowohl innerhalb als auch zwischen den Krankheitsgruppen hatte. Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Nervenwurzelndurchmesser innerhalb der PNP-Gruppen, aufgeteilt nach dem Status der neuroforaminalen Enge. Mittels Kruskal-Wallis-Test zeigte sich, dass es sowohl auf der Höhe C5 als auch auf der Höhe C6 einen signifikanten Unterschied der Durchmesser zwischen den Gruppen gab ($p < 0,001$) (Härtig et al. 2022).

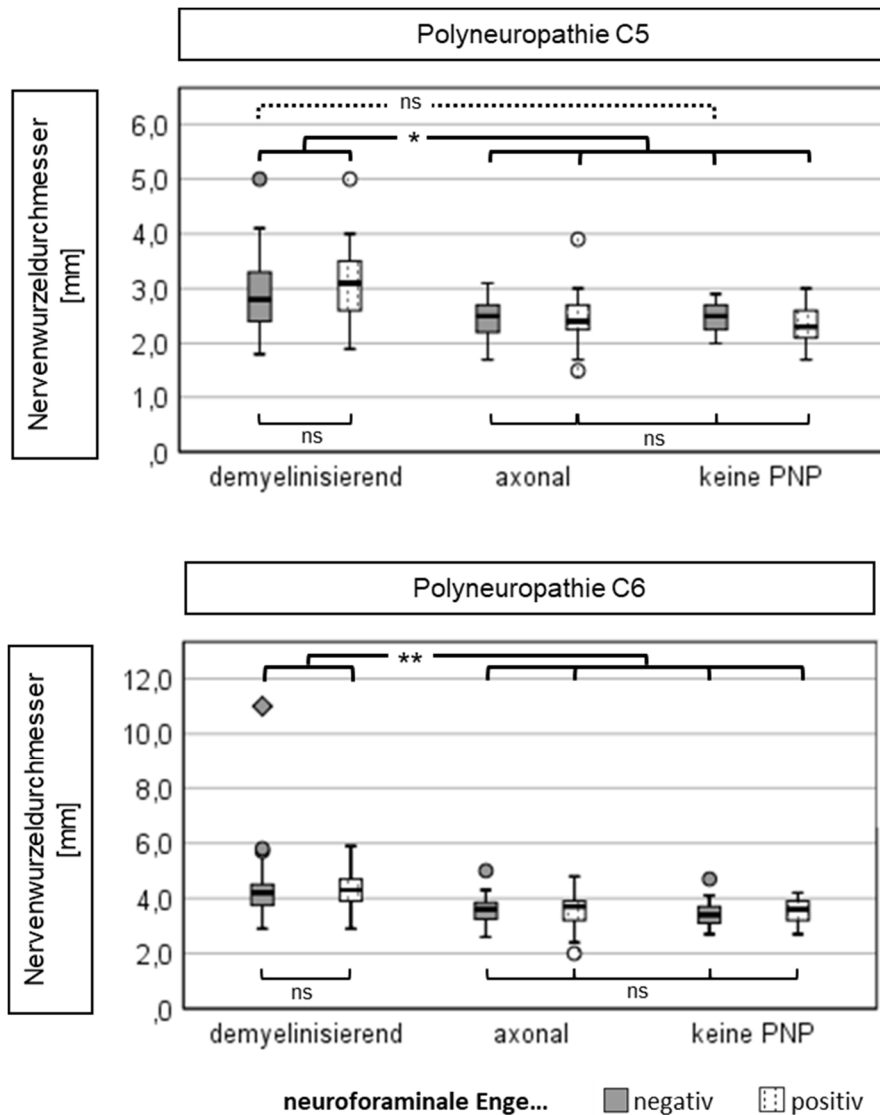


Abb. 11: Boxplots der Nervenwurzel Durchmesser C5 und C6 in Abhängigkeit der Polyneuropathie und der neuroforaminalen Enge modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Die Abbildung zeigt die Durchmesser der Nervenwurzel C5 (oben) und C6 (unten) in Abhängigkeit der vorliegenden PNP und des Status des Neuroforamens. Mittels paarweisen Vergleichs mit Bonferroni-Korrektur zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP im Vergleich zu der Gruppe der axonalen PNP und der Kontrollgruppe, unabhängig davon, ob eine neuroforaminale Enge vorliegt oder nicht vorliegt. Eine einzige Ausnahme stellt sich auf der Höhe C5 dar: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP/ohne Stenose vs. der Kontrollgruppe/ohne Stenose. Es zeigt sich zudem kein Unterschied der Nervenwurzelstärke innerhalb der jeweilig PNP- bzw. der Kontrollgruppe. *=signifikant, $p < 0,05$, **=signifikant, $p < 0,001$, ns=nicht signifikant, $p > 0,05$. PNP = Polyneuropathie, mm = Millimeter.

Um zu analysieren, zwischen welchen Gruppen im speziellen ein Unterschied bestand, wurde ein post-hoc paarweiser Vergleich mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt (Härtig et al. 2022). Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich die Durchmesser der Nervenwurzeln mit und ohne neuroforaminale Einengung innerhalb der PNP-Gruppen bzw. der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden ($p > 0,05$). Dagegen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP im Vergleich zur Gruppe der axonalen PNP und zur Kontrollgruppe sowohl auf der Höhe C5 ($p < 0,01$) und der Höhe C6 ($p < 0,001$) – unabhängig vom Status der neuroforaminalen Enge. Eine einzige Ausnahme stellte sich auf der Höhe C5 dar: Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP/ohne Stenose vs. der Kontrollgruppe/ohne Stenose festgestellt werden ($p > 0,05$).

Der Einfluss des Geschlechts und des Alters der PatientInnen auf die Nervenwurzeldicke innerhalb der gebildeten Untergruppen wurde mittels ANCOVA untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Einfluss ($p > 0,05$) des Patientenalters und -geschlechts auf die Wurzeldurchmesser (Härtig et al. 2022).

3.2.4 Receiver-Operating-Characteristics-Kurve

Es wurde eine Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (ROC-Kurve) erstellt, um Grenzwerte zur Abgrenzung von PatientInnen mit demyelinisierender PNP zu PatientInnen mit axonaler PNP oder PatientInnen der Kontrollgruppe zu bestimmen (siehe Abb. 12). Für die Nervenwurzeldurchmesser C5 ergab die ROC-Kurve eine Fläche unter der Kurve von 0,705 (SE: 0,041) und für die Durchmesser der Wurzel C6 von 0,798 (SE: 0,036) (Härtig et al. 2022). Zur Ermittlung geeigneter Grenzwerte zur Differenzierung zwischen demyelinisierenden und nicht demyelinisierenden PNP lag das Augenmerk auf der Auswahl von cut-off-Werten mit einer möglichst hohen Spezifität (Härtig et al. 2022). Für die Nervenwurzel C5 wurde daher ein Grenzwert von 3,0 mm (Sensitivität: 50,0 %, Spezifität: 95,0%) und für die Wurzel C6 ein Trennwert von 4,2 mm (Sensitivität: 55,0%, Spezifität: 90,8%) ausgewählt (siehe Tabelle 6).

Es wurden zudem ROC-Kurven berechnet, bei denen lediglich PatientInnen ohne neuroforaminale Stenose eingeschlossen wurden. Die ROC-Kurven dieser Kohorte ergab vergleichbare Ergebnisse zu den zuvor berechneten ROC-Kurven unter Einschluss des gesamten Patientenkollektivs - ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022).

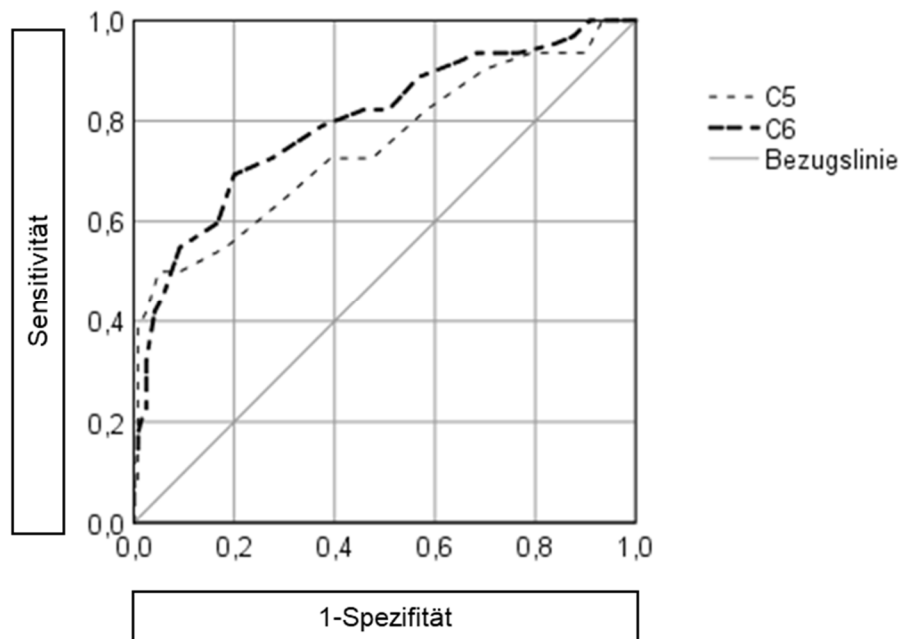


Abb. 12: ROC-Kurven der Nervenwurzel durchmesser C5 und C6 zur Diagnostizierung demyelinisierender Polyneuropathien modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Die Abbildung zeigt die ROC-Kurven der Nervenwurzel durchmesser C5 (dünne gestrichelte Linie) und C6 (dicke Strich-Punkt-Linie) zur Abgrenzung von PatientInnen mit demyelinisierender PNP und PatientInnen mit axonaler bzw. ohne PNP unter Einschluss des gesamten Patientenkollektivs. Für die Durchmesser der Nervenwurzeln C5 ergab sich eine Fläche unter der Kurve von 0,750 (SE: 0,041) und für C6 von 0,798 (SE: 0,036). PNP = Polyneuropathie, ROC = Receiver-Operating- Characteristics, SE = Standardfehler.

Tabelle 6: Spezifität und Sensitivität festgelegter Grenzwerte zur Diagnosestellung einer demyelinisierenden PNP

In der Tabelle sind die mittels ROC-Analyse gewählten Grenzwerte der Nervenwurzel-durchmesser zur Abgrenzung von PatientInnen mit demyelinisierender PNP und PatientInnen mit axonaler oder ohne PNP mit zugehöriger Sensitivität und Spezifität aufgelistet.

Nervenwurzel	C5	C6
Grenzwert	3,0 mm	4,2 mm
Sensitivität	50,0 %	55,0 %
Spezifität	95,0 %	90,8 %

3.2.5 Positiv und negativ prädiktiver Wert

Wurden die zuvor festgelegten Grenzwerte für die Abgrenzung einer demyelinisierenden zu den beiden Gruppen der axonalen PNP und Kontrollgruppe am Datensatz angewandt, entstand die in Tabelle 7 und 8 abgebildete Verteilung der PatientInnen in der Vierfeldertafel. Hiermit ließen sich der positiv prädiktive Wert ($PPV = A / (A+B)$) und der negativ prädiktive Wert ($NPV = D / (C+D)$) berechnen. Der PPV für die Wurzel C5 betrug 0,837 und für die Wurzel C6 0,756. Dies bedeutet, dass es sich - eine Prävalenz bzw. Prätest-Wahrscheinlichkeit für Polyneuropathien wie in dieser Kohorte vorausgesetzt - bei einem positiven Testergebnis in 83,7 % (C5) bzw. 75,6 % (C6) der Fälle tatsächlich um PatientInnen handelte, bei denen eine demyelinisierende PNP vorlag. Der NPV für die Nervenwurzel C5 betrug 0,786, für die Wurzel C6 0,796. Hieraus lässt sich schließen, dass 78,6 % (C5) bzw. 79,6 % (C6) der PatientInnen mit einem Nervenwurzel-durchmesser, der kleiner als der festgelegte Grenzwert ausfällt, tatsächlich keine demyelinisierende PNP aufwiesen.

Die ProbandInnen mit „falsch positivem“ Ergebnis (B) ließen sich im Weiteren anhand verschiedener Gesichtspunkte aufschlüsseln. Von den sechs PatientInnen, die den Grenzwert von 3,0 mm auf der Höhe C5 überschritten, obwohl sie einer der nicht demyelinisierenden Gruppe angehörten, waren vier PatientInnen von einer axonalen PNP betroffen und ein Patient der

Kontrollgruppe zuzuordnen. Bei vier dieser sechs PatientInnen mit falsch positivem Ergebnis lag eine neuroforaminale Enge vor. Bei den anderen beiden Patienten zeigten sich die Foramina intervertebralia nicht eingengt. Auf der Höhe C6 zeigten die Nervenwurzeln von elf Patienten ein „falsch positives“ Ergebnis auf. Hiervon wiesen neun PatientInnen eine axonale PNP und zwei PatientInnen keine PNP auf. Bei vier der elf falsch positiven PatientInnen konnte keine neuroforaminale Enge und bei sieben PatientInnen konnte eine Einengung des Foramens gefunden werden.

Tabelle 7: Vierfeldertafel Nervenwurzel C5

Die Tabelle zeigt die Verteilung der PatientInnen nach Anwendung der mittels ROC-Kurve ermittelten Trennwerts von 3,0 mm für die Nervenwurzel C5 zur Detektion demyelinisierender PNP am vorliegenden Patientenkollektiv. n = Anzahl, NPV = negativ prädiktiver Wert, PNP = Polyneuropathie, PPV= positiv prädiktiver Wert, A = richtig positiv, B = falsch positiv, C = falsch negativ, D = richtig negativ.

C5	demyelinisierende PNP (n)	axonale PNP und Kontrollgruppe (n)	
Test positiv (≥ 3,0 mm)	31 (A)	6 (B)	PPV = 83,7 %
Test negativ (< 3,0 mm)	31 (C)	114 (D)	NPV = 78,6 %

Tabelle 8: Vierfeldertafel Nervenwurzel C6

Die Tabelle zeigt die Verteilung der PatientInnen nach Anwendung des mittels ROC-Kurve ermittelten Trennwerts von 4,2 mm für die Nervenwurzel 6 zur Detektion demyelinisierender PNP am vorliegenden Patientenkollektiv. n = Anzahl, NPV = negativ prädiktiver Wert, PNP = Polyneuropathie, PPV= positiv prädiktiver Wert, A = richtig positiv, B = falsch positiv, C = falsch negativ, D = richtig negativ.

C6	demyelinisierende PNP (n)	axonale PNP und Kontrollgruppe (n)	
Test positiv (≥ 4,2 mm)	34 (A)	11 (B)	PPV = 75,6 %
Test negativ (< 4,2 mm)	28 (C)	109 (D)	NPV = 79,6 %

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit diene der Beantwortung der Fragestellung, ob eine mittels CT oder MRT festgestellte Einengung des Neuroforamens die Aussagekraft einer festgestellten Nervenwurzelverdickung im Rahmen der Polyneuropathie-Diagnostik beeinträchtigen kann. Hierzu wurde ermittelt, ob eine neuroforaminale Stenose per se mit einer sonographisch erfassbaren Verdickung der zugehörigen Nervenwurzel einhergeht. Zudem wurden Unterschiede der Nervenwurzelstärke elektrophysiologisch diverser Neuropathien erfasst und diese wiederum hinsichtlich einer möglichen Abhängigkeit einer begleitenden foraminale Stenose beobachtet.

In Anlehnung an häufige periphere Kompressionssyndrome wie beispielsweise das Karpaltunnelsyndrom oder das Sulcus-Ulnaris-Syndrom, die regelhaft mit einer mittels Ultraschall detektierbaren Nervenschwellung assoziiert sind (Beekman et al. 2004; Wong et al. 2002; Cartwright und Walker 2013), lag die Vermutung nahe, dass eine mechanische Kompression oder Einengung im Bereich der Nervenwurzel ebenfalls zu einer Verdickung des Nerven führen kann. In dieser Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Durchmessern von Nervenwurzeln, deren Neuroforamina radiologisch eine Enge ausweisen, und Wurzeln ohne neuroforaminale Einengung festgestellt ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022).

Die Studien von Kim et al. (2015), Takeuchi et al. (2017) und Metin Ökmen et al. (2018) zeigten gegensätzliche Ergebnisse mit einer generellen Verdickung der Nervenwurzeln im Rahmen einer kompressiven zervikalen Radikulopathie. In den drei genannten Studien wurde die Größe der Nervenwurzeln von PatientInnen mit unilateraler symptomatischer ZR mit der Größe der gegenüberliegenden nicht-betroffenen Nervenwurzel desselben Patienten/derselben Patientin verglichen. Takeuchi et al. (2017) verglichen zusätzlich die Größe betroffener Nervenwurzeln mit den Wurzeln einer gesunden Kontrollgruppe. Ein Kritikpunkt an den drei genannten Studien ist die Tatsache, dass die PatientInnen nicht aktiv auf das Vorliegen einer möglichen zu Grunde liegenden Polyneuropathie gescreent wurden. So beschreiben Kim et al. (2015)

und Metin Ökmen et al. (2018) zwar, dass das Vorliegen einer bekannten PNP als Ausschlusskriterium diene, jedoch wurden die PatientInnen nicht aktiv auf das mögliche Vorliegen einer PNP untersucht. Sowohl Kim et al. (2015) als auch Metin Ökmen et al. (2018) beschreiben als Einschlusskriterium die Durchführung einer elektrophysiologische Untersuchung zur Diagnosestützung einer ZR und zur Identifikation der betroffenen Nervenwurzel, wobei die Autoren der Studie von Metin Ökmen et al. (2018) nicht näher auf die diesbezüglich angewandten Untersuchungskriterien eingehen. Bei der Arbeit von Kim et al. (2015) wurden hingegen klare elektrophysiologische Kriterien genannt, die für das Vorliegen einer ZR sprechen. Hierzu zählten pathologische muskuläre Spontanaktivität und/oder verminderte motorische Aktionspotenziale mit erhöhter Feuerrate, die an den der Nervenwurzel zugehörigen Kennmuskulatur abgeleitet wurden. Diese fokussierte elektrophysiologische Untersuchung ist jedoch nicht ausreichend, um eine zu Grunde liegende, ggf. bisher unbekannte Polyneuropathie-Erkrankung auszuschließen, die möglicherweise an der Verdickung einiger Nervenwurzeln beteiligt gewesen sein könnte.

Ein weiterer Unterscheidungspunkt der genannten Studien zu der hier vorliegenden Arbeit stellt die Herangehensweise der sonographischen Messung der Nervenwurzelgröße dar. In den drei Studien wurden die Nerven zur Messung der Wurzelgröße im Ultraschallbild in transversaler Ebene dargestellt. Kim et al. (2015) und Metin Ökmen et al. (2018) nutzten für die Messung die Tracer-Funktion des Ultraschallgerätes, mit der durch Abfahren der Nervenbegrenzung die Querschnittsfläche (engl.: cross-sectional area, CSA) erfasst wurde. Takeuchi et al. (2017) berechneten die Querschnittsfläche mit Hilfe der gemessenen Längs- und Querdurchmesser der Nervenwurzeln. Um eine möglichst akkurate Abbildung des Nervenquerschnitts im Transversalschnitt zu erhalten, ist es notwendig, den Schallkopf in 90 Grad zum Nerven auszurichten. Hierfür muss der Anschnitt gewählt werden, in dem der Nerv im Ultraschallbild eine annähernd kreisrunde Form annimmt. Kommt es durch Verkippung des Schallkopfes zu einem tangentialen Anschnitt des Nervens, stellt sich dieser im Ultraschallbild oval dar, was zu einer artifiziellen Vergrößerung des Nervendurchmessers und der Querschnittsfläche führt (vgl. Abb.1). Kim et al. (2015) beschrieben explizit,

dass bei der Einstellung des Querschnittbildes auf eine kreisrunde Darstellung der Nervenwurzeln geachtet wurde, um eine möglichst repräsentative Messung der CSAs zu erhalten. Metin Ökmen et al. (2018) und Takeuchi et al. (2017) beschrieben diesen Aspekt der Messung nicht näher. In der hier vorgestellten Arbeit erfolgte die Quantifizierung der Nervenwurzelgröße im Rahmen des Polyneuropathie-Screenings mit Hilfe des UPSS-Protokolls. Hierbei wurde der Wurzeldurchmesser bei Einstellung des Nervens im Longitudinalschnitt bestimmt (Grimm et al. 2015; Grimm et al. 2016b; Grimm et al. 2018). Sollte der Nerv in dieser Ebene nicht mittig getroffen werden - beispielsweise durch einen schrägen Anschnitt des Nervs oder einen Versatz des Schallkopfs nach vorne bzw. hinten - hätte dies eine Verkleinerung des im Ultraschallbild abgebildeten Nervendurchmessers zur Konsequenz (vgl. Abb. 1). Um dem entgegenzuwirken, wurde entsprechend dem UPSS-Protokoll darauf geachtet, dass zur Messung der Anschnitt mit dem optisch größtmöglich darstellbaren Durchmesser gewählt wurde. Sowohl die Messung in der longitudinalen Achse als auch im Querschnitt stellen etablierte Messverfahren dar.

Der prägnanteste Unterschied zwischen den Studien von Kim et al. (2015), Takeuchi et al. (2017) und Metin Ökmen et al. (2018) und der hier präsentierten Arbeit ist der Stellenwert einer radikulären Symptomatik. So wurden in den drei genannten Studien ausschließlich PatientInnen einbezogen, die hinsichtlich einer ZR Symptome aufwiesen, wohingegen in dieser Arbeit die rein radiologische Detektion einer neuroforaminalen Einengung ohne die Erfassung klinischer Symptome stattfand. Die in dieser Arbeit akquirierten PatientInnen wurden auf Grund einer vermuteten Neuropathie in der neurologischen Ambulanz vorstellig und das Vorliegen einer neuroforaminalen Enge wurde retrospektiv erfasst. Eine symptomatische ZR wurde lediglich bei neun der 49 Pateinten der Kontrollgruppe beschrieben (Härtig et al. 2022). Durch den retrospektiven Charakter war es nicht möglich eine vorliegende symptomatische ZR – sofern diese nicht eindeutig dokumentiert wurde – nachzuweisen oder auszuschließen. Mittels CT oder MRT sichtbare Stenosen und Einengungen der Foramina intervertebralia auf dem Boden spondyloischer Veränderungen oder Bandscheibenprotrusionen gehen nicht zwangsläufig mit Symptomen einher (Teresi et al. 1987; Matsumoto et al.

1998; Schwarz et al. 2018; Boden et al. 1990). Bei der bildgebenden Untersuchung von PatientInnen mit typischen radikulären Beschwerden konnte in zwei Studien neben dem Nachweis einer Kompression der klinisch zu erwartenden Nervenwurzel in 45% (Kuijper et al. 2011) bzw. 30,7% (Schwarz et al. 2018) ebenfalls eine foraminale Stenose von Nervenwurzeln ohne korrelierende Symptomatik detektiert werden. Boden et al. (1990) diagnostizierte bei gänzlich asymptomatischen ProbandInnen mittels MRT bei 14% der unter 40 jährigen und bei bis zu 28% der PatientInnen über 40 Jahre eine hochgradige degenerative Veränderung mit einhergehender neuroforaminaler Einengung. In einer Studie von Matsumoto et al. (1998) wurde die Prävalenz asymptomatischer Stenosen mit 5,9% angegeben und es stellte sich ebenfalls eine Zunahme der Häufigkeit mit steigendem Alter dar (Matsumoto et al. 1998). Es ist somit festzuhalten, dass die rein radiologische Detektion einer neuroforaminalen Einengung einen häufigen asymptomatischen Befund in der Allgemeinbevölkerung darstellt und bei der vorliegenden Arbeit in Anbetracht der Abwesenheit einer beschriebenen klinischen Symptomatik in den meisten Fällen von einer solchen asymptomatischen neuroforaminalen Einengungen auszugehen ist.

Schwarz et al. (2018) beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob die Einbeziehung des Plexus brachialis (inklusive der Spinalnerven, Stämme/Trunci und Bündel/Fasciculi) und der peripheren Nerven (N. medianus, N. ulnaris, N. radialis) in die MRT-Untersuchung die Genauigkeit der Identifikation klinisch betroffener Nervenwurzeln bei ZR verbessern kann. Fanden sich mittels MRT Läsionen in zwei oder mehr Abschnitten des Plexus brachialis, die anatomisch einer Nervenwurzel zugeordnet werden konnten, wurde die zugehörige Wurzel als positiv für das Vorliegen einer Radikulopathie gewertet. Eine Läsion wurde als Hyperintensität in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme und/oder als Verdickung des Nervenabschnittes definiert. Mit dieser Maßgabe ergab sich eine Sensitivität von 81,3% und eine Spezifität von 95,5% für die Identifikation betroffener Nervenwurzeln mittels MRT des Plexus brachialis. Hierdurch zeigte sich, dass symptomatisch affizierte Nervenwurzeln im Gegensatz zu klinisch nicht-betroffenen Nervenwurzeln regelhaft mit einer hyperintensiven Läsion in der

T2-gewichteten MRT-Aufnahme und/oder einer Verdickung der oben genannten Nervenabschnitte des Plexus brachialis einhergehen. Diese Ergebnisse stützen die Vermutung, dass das Vorliegen einer Symptomatik einen maßgeblichen Indikator für eine Nervenschwellung darstellt. Es stellt sich die Vermutung, dass neben einer reinen Kompression weitere Mechanismen sowohl zum Auftreten einer Symptomatik als auch zu einer Verdickung der Nerven beitragen.

Vorangegangene Studien zeigten, dass insbesondere Schmerzen im Rahmen einer Radikulopathie vermutlich nicht alleinig durch eine mechanische Kompression bedingt sind. Pathophysiologisch bedarf es zur Schmerzentstehung ebenfalls einer chemischen Komponente (Kawakami et al. 1994; Yoon 2011). Hierzu zählen unter anderem die Freisetzung von Schmerzmediatoren und proinflammatorischer Zytokine durch sensible Nervenzellen und geschädigtes Bandscheibengewebe, die eine Sensibilisierung nozizeptiver Rezeptoren verursachen (Jonsson und Olmarker 2020; Leonardi und Boos 2008; Cornefjord et al. 1995). Albrecht et al. (2018) zeigten, dass sich bei PatientInnen mit chronisch symptomatischer lumbaler Radikulopathie mittels PET/MRT-Diagnostik durchschnittlich signifikant höhere Signalintensitäten bei der Detektion des neuroinflammatorischen Botenstoffes TSPO (18 kDa translocator protein) im Vergleich zur nicht betroffenen Gegenseite und zu gesunden PatientInnen nachweisen ließen. Weiterhin wurden im Rahmen symptomatischer lumbaler Bandscheibenprotrusionen erhöhte Werte des Enzyms Phospholipase A2 festgestellt, dem in folgenden Studien eine inflammatorisches Potenzial zugeschrieben werden konnte (Saal 1995; Franson et al. 1992; Saal et al. 1990). Die Autoren schrieben diesem Enzym die Fähigkeit zum Auslösen nozizeptiver Reize, einer perineuralen Entzündung sowie eine direkte Nervenschädigung mit daraus resultierender gestörter Leitungseigenschaften der Nerven zu, was letztendlich in der Ausbildung von Schmerzen, Schwäche und Sensibilitätsstörungen resultiere (Saal 1995). Es lässt sich somit vermuten, dass eine chemisch-entzündlich Komponente bei der Ausbildung insbesondere schmerzhafter Symptome bei zervikalen Radikulopathien eine wichtige Rolle spielt und dass es im Rahmen einer solchen Entzündung - im Gegensatz zu einer rein mechanischen Einengung - zu einer

Verdickung der Nervenwurzeln kommen kann, wie es in den Studien von Kim et al. (2015), Takeuchi et al. (2017) und Metin Ökmen et al. (2018) der Fall ist.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zu der hier vorgelegten Arbeit besteht in der Tatsache, dass die Studien von Kim et al. (2015) sowie Metin Ökmen et al. (2018) neben der klinischen Symptomatik zur Diagnosestellung einer kompressiven ZR ebenfalls ein elektrophysiologisches Korrelat bedurften. Zwar wurden die PatientInnen in der hier vorgelegten Arbeit hinsichtlich des Vorliegens und der Differenzierung einer PNP elektrophysiologisch untersucht, jedoch erfolgte keine elektroneurographische Analyse zur Überprüfung auf Schädigungsmuster, die auf eine kompressive ZR hinweisen könnten. Es liegt die Vermutung nahe, dass die konträren Ergebnisse auf die Berücksichtigung des Vorliegens von klinischen Symptomen und/oder der Einbeziehung von ZR-typischen elektrophysiologischen Schädigungsmuster zurückzuführen sind.

In der hier vorliegenden Arbeit ließ sich die Aussage treffen, dass eine rein radiologisch festgestellte neuroforaminale Einengung, wie sie bei bis zu 28% der PatientInnen über 40 Jahre auftritt (Boden et al. 1990), nicht zu einer Verdickung der Nervenwurzel führte (Härtig et al. 2022). Dieses Erkenntnis ließ sich sowohl im Vergleich der Nervenwurzeldicken von PatientInnen mit nicht eingeeengten Neuroforamen zu PatientInnen mit vorliegender Einengung im gesamten (leicht- bis hochgradig) als auch im Vergleich zu PatientInnen mit ausschließlich hochgradig eingeeengten Neuroforamen treffen (Härtig et al. 2022). Bei klinischem Verdacht auf eine kompressive Radikulopathie sollte in Anbetracht der Studien von Kim et al. (2015), Takeuchi et al. (2017) und Metin Ökmen et al. (2018) jedoch Vorsicht geboten werden.

Vorangegangene Studien und Übersichtsarbeiten zeigten, dass sich die Größe peripherer Nerven bei Vorliegen einer demyelinisierenden Polyneuropathie signifikant von der Nervengröße von PatientInnen mit axonaler oder ohne PNP unterscheidet (Grimm et al. 2014; Zaidman et al. 2009; Hobson-Webb 2013; Telleman et al. 2018; Grimm et al. 2015; Grimm et al. 2018; Winter et al. 2019; Zaidman et al. 2013). Ergänzend kann mittels Ultraschalluntersuchung eine detektierbare Vergrößerung der Nervenwurzeln im Rahmen demyelinisierender

PNP festgestellt werden (Noto et al. 2015; Sugimoto et al. 2013a; Grimm et al. 2016a; Grimm et al. 2018). Die hier vorgestellte Arbeit bestätigte diese Ergebnisse: Es zeichnete sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Wurzeldurchmesser C5 und C6 im Rahmen einer demyelinisierenden PNP im Gegensatz zu einer axonalen PNP bzw. gesunden ProbandInnen ab ($p < 0,001$) (Härtig et al. 2022). Dieser Unterschied zeigte sich unabhängig davon, ob eine neuroforaminale Stenose vorlag oder nicht. Lediglich bei dem Vergleich zwischen der Gruppe der demyelinisierenden PNP/ohne Stenose mit der Kontrollgruppe/ohne Stenose ergab sich kein signifikanter Unterschied der Nervenwurzelgrößen ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022). Dies ist mutmaßlich der kleinen Gruppengrößen und damit nicht ausreichenden Power dieses statistischen Vergleichs geschuldet. Zwischen PatientInnen mit axonaler PNP und PatientInnen der Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Nervenwurzeldurchmessern gefunden werden ($p > 0,05$). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass sich die Nervenwurzeln innerhalb einer Polyneuropathie bzw. der Kontrollgruppe nicht zwischen PatientInnen mit und ohne neuroforaminale Enge unterschieden ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022). Somit lässt sich festhalten, dass eine mittels MRT oder CT erfasste Einengung des Neuroforamens keinen signifikanten Einfluss auf die Nervenwurzelstärke hatte - sowohl im gesamten Patientenkollektiv, als auch innerhalb der untersuchten Polyneuropathiegruppen ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022). Daraus resultiert, dass neurosonographisch detektierte Nervenwurzelschwellungen im Rahmen der PNP-Diagnostik weiterhin als Ausdruck einer Demyelinisierung gewertet werden können, auch wenn bildgebend eine neuroforaminale Enge festgestellt wurde. Mit dieser Arbeit lässt sich wie bereits erwähnt jedoch keine Aussage über mögliche Veränderungen der Wurzelgröße bei PatientInnen mit zusätzlich vorliegenden radikulären Symptomen oder ZR-typischen elektrophysiologischen Schädigungsmustern treffen. Zu diesem Zwecke sind weitere Arbeiten mit Erfassung der klinischen Präsentation der PatientInnen hinsichtlich einer zervikalen Radikulopathie erforderlich.

Mittels ROC-Kurve konnten weiterhin Grenzwerte für die Nervenwurzeldurchmesser festgelegt werden, die eine Unterscheidung zwischen

PatientInnen mit demyelinisierender PNP und PatientInnen mit axonaler oder ohne PNP zulassen. Bei der Auswahl der Grenzwerte wurde das Augenmerk auf eine hohe Spezifität gelegt, um einen möglichst sicheren Ausschluss von PatientInnen mit einer axonalen bzw. ohne PNP ab Werten oberhalb der gewählten Grenzwerte zu gewährleisten. In Anlehnung an den UPS-Score zur Differenzierung verschiedener Polyneuropathien (Grimm et al. 2018; Grimm et al. 2015) wurde der Grenzwert für die Dicke der Nervenwurzel C5 auf 3,0 mm (Sensitivität: 50,0%, Spezifität: 95,0%) und für die Dicke der Nervenwurzel C6 auf 4,2 mm (Sensitivität: 55,0%, Spezifität: 90,8%) festgelegt (Härtig et al. 2022). Mittels ROC-Analyse ergaben sich vergleichbare Ergebnisse unter Einschluss aller PatientInnen als auch unter dem Einschluss von PatientInnen ohne vorliegende neuroforaminale Enge (Härtig et al. 2022). Somit liegt die Vermutung nahe, dass bei einer Verdickung der Nervenwurzel über die Grenzwerte hinaus ein demyelinisierendes Krankheitsbild wahrscheinlich ist - unabhängig vom Status des Neuroforamens. In Anbetracht der niedrigen Sensitivität ist eine demyelinisierende Erkrankung bei normwertigen Nervenwurzel durchmessern nicht mit großer Sicherheit auszuschließen. Auf Grund der niedrigen Prävalenz und somit niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit demyelinisierender Erkrankungen wurde der Ansatz einer möglichst hohen Spezifität als für den klinischen Alltag am sinnvollsten erachtet.

Zwei Patienten in dem Patientenkollektiv wiesen außergewöhnlich hohe Werte für die Nervenwurzeln C5 und C6 im Rahmen des PNP-Screenings auf. Einer der Patienten zeigte eine Verdickung der Nervenwurzel C5 von 5,0 mm und der Nervenwurzel C6 von 11,0 mm im Rahmen einer CIDP. Auch bei dem zweiten Patienten zeigte sich eine Verdickung der C5-Wurzel von 5,0 mm vor dem Hintergrund einer multifokal erworbenen demyelinisierenden sensorischen und motorischen Neuropathie (MADSAM). Hierbei handelte es sich um eine Unterform der CIDP. Im Rahmen einer CIDP sind extrem ausgeprägte Nervenverdickungen in der Literatur beschrieben (Padua et al. 2014; Grimm et al. 2017b).

In der vorgestellten Arbeit konnte mittels Kovarianzanalyse kein signifikanter Einfluss des Geschlechts oder des Alters auf die Nervenwurzelstärke festgestellt werden ($p > 0,05$) (Härtig et al. 2022). In der Literatur fanden sich unterschiedliche und teilweise gegensätzliche Aussagen bezüglich des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Nervenwurzelgröße. Haun et al. (2010) beschrieben einen signifikanten Unterschied zwischen den Nervenwurzeln gesunder Männer und Frauen für die Nervenwurzeln C6 und C8 und eine Tendenz zu einem signifikanten Unterschied für die Wurzeln C5 und C7. Demgegenüber zeigten andere Studien, dass das Geschlecht alleinigen keinen signifikanten Einfluss auf die peripheren Nerven, inklusive der zervikalen Wurzeln im Gesamten (Sugimoto et al. 2013a) oder die Nervenwurzelgröße C5 bis C7 im Speziellen (Kido et al. 2019) aufweisen. In einer Studie von Boehm et al. (2014) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Nervenwurzelgröße des N. medianus, des N. ulnaris und des N. radialis zwischen gesunden Männern und Frauen, nicht jedoch in der Größe der Nervenwurzeln C5 bis C7. Das Alter schien hierbei einen signifikanten Einfluss auf die Nervenwurzelgröße C6, aber nicht auf die Größe der Wurzel C5 und C7 gesunder ProbandInnen zu haben (Boehm et al. 2014). Des Weiteren wird in vorangegangenen Arbeiten außerdem auf den Einfluss weiterer Faktoren wie den Body-Mass-Index (BMI), die Körpergröße und das Körpergewicht eingegangen. So schien der BMI gesunder ProbandInnen in der Studie von Sugimoto et al. (2013b) einen signifikanten Einfluss auf die Wurzelgröße C6 zu haben. Andere Studie zeigten dass der BMI und die Körpergröße einen moderat größeren Einfluss auf die Normwerte peripherer Nerven (Zaidman et al. 2009) inklusive der Nervenwurzeln C5 bis C8 (Won et al. 2012) als das Körpergewicht hat. In einer Studie von Grimm et al. (2016c) fand sich eine Korrelation zwischen der Größe peripherer Nerven, dem Körpergewicht und der Körpergröße, sowohl bei PatientInnen mit CIDP, als auch bei ProbandInnen der Kontrollgruppe. Das Alter hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Nervenwurzelgröße (Grimm et al. 2016c). Sugimoto et al. (2013b) schrieben der Seite der dominanten Hand einen signifikanten Einfluss auf die Größe peripherer Nerven zu, wohingegen andere Studien diesen Unterschied nicht auffinden konnten (Won et al. 2012; Kido et al. 2019). Insgesamt präsentiert sich die bisherige Datenlage bezüglich möglicher

Einflussparameter uneinheitlich, sodass eine abschließende Bewertung der in dieser Studie beobachteten Kovariaten nicht möglich ist und weitergehende Untersuchungen notwendig sind.

Hinsichtlich der Nervenwurzel Durchmesser der PatientInnen ohne PNP (=Kontrollgruppe mit und ohne neuroforaminale Enge) ergaben sich in dieser Arbeit vergleichbare Werte zu bereits veröffentlichten Referenzwerten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der Nervenwurzel Durchmesser gesunder ProbandInnen modifiziert nach Härtig et al. (2022)

Vergleich der sonographisch ermittelten Nervenwurzel Durchmesser bereits publizierter Referenzwerte gesunder ProbandInnen mit den Durchmessern von PatientInnen ohne PNP (Kontrollgruppe) der vorliegenden Arbeit. Angegeben wurde der Median \pm Standardabweichung, alle Einheiten sind in Millimeter. PNP = Polyneuropathie.

	Härtig et al. (2022)	Haun et al. (2010)	Sugimoto et al. (2013a)	Takeuchi et al. (2014)	Grimm et al. (2018)
n	49	33	60	219	100
C5	2,4 \pm 0,3	2,8 \pm 0,6	2,14 \pm 0,30	2,8 \pm 0,5	2,4 \pm 0,3
C6	3,5 \pm 0,5	3,5 \pm 0,7	2,99 \pm 0,45	3,7 \pm 0,6	3,4 \pm 0,4

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf. Insgesamt wurden 182 PatientInnen in die Auswertung eingeschlossen. Insbesondere im Vergleich der Untergruppen – nach Aufteilung entsprechend der PNP und des Status des Neuroforamens – kam es mitunter zu kleinen Gruppengrößen. In den statistischen Vergleichen der Untergruppen kann die kleine Gruppengröße zu einer geringen Power des gewählten Tests führen, sodass ein nicht-signifikantes Ergebnis in diesen Fällen mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Weiterhin limitierend ist der retrospektive Charakter der Datenerfassung, sodass ergänzende Informationen nicht erhoben werden konnten. Hierzu zählt maßgeblich die Erfassung von Daten, die Hinweise auf das Vorliegen einer kompressiven ZR ergeben könnten, wie eine radikuläre Symptomatik oder elektrophysiologische Untersuchungen. Daraus resultierend begrenzt sich die Aussagekraft dieser Arbeit auf die rein radiologische

Feststellung einer neuroforaminalen Einengung. Des Weiteren kann die Art der Patientenauswahl zu einer Verzerrung geführt haben: Die meisten PatientInnen wurden auf Grund einer vermuteten PNP zur Ultraschalluntersuchung der peripheren Nerven vorgestellt, auch wenn sich diese bei den PatientInnen der Kontrollgruppe nicht nachweisen ließ. Zuletzt waren Alter und Geschlecht die einzig erfassten demographischen Daten. Einen möglichen Einfluss der Körpergröße, des Körpergewichts, des BMI oder weiteren Faktoren konnte somit nicht erfasst und beurteilt werden.

5 Zusammenfassung

Nervenwurzeln verlassen den Spinalkanal paarig über die Foramina intervertebralia (Neuroforamina). Durch meist degenerative Veränderung der Wirbelsäule kann es zu Einengungen der Foramina kommen, welche sich mittels bildgebender Verfahren wie der CT- oder der MRT-Untersuchung darstellen lassen.

Die Nervenwurzeln selbst sind mit Hilfe der Sonographie gut darstellbar und in ihrer Größe erfassbar. Im Rahmen der Polyneuropathie-Diagnostik hat die Ultraschalluntersuchung der Nerven einen wichtigen Stellenwert eingenommen. Der Begriff der Polyneuropathie bezeichnet eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen, die mit einer generalisierten Schädigung der peripheren Nerven einhergeht. Insbesondere demyelinisierende Polyneuropathien gehen gehäuft mit einer Verdickung von Nerven einher, die mit Hilfe der Sonographie detektiert werden kann. Der Untersuchung der zervikalen Nervenwurzeln kommt besondere Bedeutung zu, da Schwellungen in diesen proximalen Nervenabschnitten Hinweise speziell auf entzündliche Polyneuropathien wie das Guillain-Barré-Syndrom oder die CIDP liefern können.

In dieser Arbeit wurde der Fragestellung nachgegangen, ob eine mittels MRT oder CT festgestellte Einengung des Neuroforamens mit einer im Ultraschall erfassbaren Verdickung der Nervenwurzel einhergeht und dies somit das Kriterium der Nervenwurzelverdickung im Rahmen der PNP-Diagnostik beeinträchtigen kann. Weiterhin sollten verschiedene Polyneuropathien hinsichtlich ihrer Nervenwurzel Durchmesser verglichen und auf einen möglichen Einfluss einer begleitenden neuroforaminalen Einengung untersucht werden.

Es erfolgte die retrospektive Erfassung sonographisch ermittelter Durchmesser der Nervenwurzeln C5 und C6 von PatientInnen mit diversen PNP (eingeteilt in demyelinisierende und axonale PNP) sowie von PatientInnen ohne PNP. Um die Beschaffenheit der Neuroforamina beurteilen zu können, war das Vorliegen einer stattgehabten MRT- oder CT-Untersuchung der Halswirbelsäule oder des Plexus brachialis notwendig, die von einem Radiologen bezüglich des Vorliegens und des Grades einer neuroforaminalen Enge beurteilt wurden.

Nach Auswertung der Daten können folgenden Aussagen getroffen werden:

- (1) Eine radiologisch festgestellte neuroforaminale Einengung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die sonographisch bestimmten Nervenwurzel-durchmesser.
- (2) PatientInnen mit demyelinisierender PNP hatten größere Nervenwurzeln als Patienten mit axonaler oder ohne PNP.
- (3) Innerhalb der Gruppen (demyelinisierende PNP/ axonale PNP/ keine PNP) hatte das Vorliegen einer neuroforaminalen Einengung keinen signifikanten Einfluss auf die Nervenwurzel-durchmesser.
- (4) Es ließen sich Grenzwerte für das Vorliegen einer demyelinisierenden PNP in Abgrenzung zu PatientInnen mit axonaler und ohne PNP bestimmen – unabhängig davon, ob PatientInnen mit neuroforaminaler Enge in die Auswertung miteinbezogen oder ausgeschlossen wurden.

Wichtigste Limitation dieser Arbeit ist, dass alle radiologisch feststellbaren neuroforaminalen Engen berücksichtigt wurden. Es ist anzunehmen, dass nur in einem Teil dieser Fälle eine tatsächliche kompressive Radikulopathie vorlag; eine etwaige Schwellung der Nervenwurzeln in einer solchen Untergruppe wäre in dieser Arbeit möglicherweise statistisch nicht erfasst. Kompressive Radikulopathien gehen allerdings üblicherweise mit einem entsprechenden klinischen Syndrom einher. Für die klinische Praxis kann aus dieser Arbeit also geschlussfolgert werden, dass von neuroforaminalen Engen per se keine Verfälschung der diagnostischen Aussagekraft der Nervensonographie in der PNP-Diagnostik befürchtet werden muss, bei klinischem Verdacht auf eine kompressive Radikulopathie jedoch Vorsicht geboten ist. Um den Einfluss symptomatischer Nervenwurzelkompressionen im Sinne einer kompressiven Radikulopathie beurteilen zu können, sollten weitere Untersuchungen an diese Arbeit angeschlossen werden.

6 Literaturverzeichnis

- ABBED K., COUMANS J.-V. (2007). Cervical radiculopathy: pathophysiology, presentation, and clinical evaluation. *Neurosurgery*, 60 (1), 28-34. doi: 10.1227/01.NEU.0000249223.51871.C2.
- AKOBENG A. (2007). Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta paediatrica*, 96 (3), S. 338–341. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00180.x.
- ALBRECHT D., AHMED S., KETTNER N., et al. (2018). Neuroinflammation of the spinal cord and nerve roots in chronic radicular pain patients. *Pain*, 159 (5), S. 968–977. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001171.
- ALTMAN D., BLAND J. (1994a). Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ : British Medical Journal*, 308 (6943), S. 1552. doi: 10.1136/bmj.308.6943.1552.
- ALTMAN D., BLAND J. (1994b). Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ : British Medical Journal*, 309 (6947), S. 102. doi: 10.1136/bmj.309.6947.102.
- ALTMAN D., BLAND J. (1994c). Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ : British Medical Journal*, 309 (6948), S. 188. doi: 10.1136/bmj.309.6948.188.
- ALTMAN D., BLAND J. (1995). Statistics notes: the normal distribution. *BMJ : British Medical Journal*, 310 (6975), S. 298. doi: 10.1136/bmj.310.6975.298.
- ANTONIOU J., STEFFEN T., NELSON F., et al. (1996). The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *The Journal of clinical investigation*, 98 (4), S. 996–1003. doi: 10.1172/JCI118884.
- BACKHAUS K., ERICHSON B., PLINKE W., WEIBER R. (2018). *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*. 15. Aufl. Berlin/Heidelberg, Springer Gabler.
- BEEKMAN R., SCHOEMAKER M., VAN DER PLAS J., et al. (2004). Diagnostic value of high-resolution sonography in ulnar neuropathy at the elbow. *Neurology*, 62 (5), S. 767–773. doi: 10.1212/01.wnl.0000113733.62689.0d.
- BEEKMAN R., VISSER L. (2002). Sonographic detection of diffuse peripheral nerve enlargement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Journal of clinical ultrasound: JCU*, 30 (7), S. 433–436. doi: 10.1002/jcu.10090.
- BENNER L., KIRCHNER M., KRISAM J., KUNZMANN K., SANDER A. (2019). *Auswertung klinischer Studien mit SPSS. Ein Leitfaden zur strukturierten Herangehensweise*. Wiesbaden, Springer.
- BISCHOFF C. (2018). Polyneuropathien — was ist diagnostisch sinnvoll? *DNP - Der Neurologe & Psychiater*, 19 (2), S. 55–63. doi: 10.1007/s15202-018-1879-8.

- BISCHOFF C., SCHULTE-MATTLER W., CONRAD B., SCHULTE-MATTLER W. (2005). Das EMG-Buch. EMG und periphere Neurologie in Frage und Antwort. 2. Aufl. Stuttgart/New York, THIEME.
- BODEN S., MCCOWIN P., DAVIS D., DINA T., MARK A., WIESEL S. (1990). Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 72 (8), S. 1178–1184.
- BOEHM J., SCHEIDL E., BEREZKI D., SCHELLE T., ARÁNYI Z. (2014). High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 35 (5), S. 459–467. doi: 10.1055/s-0033-1356385.
- BONO C., GHISELLI G., GILBERT T., et al. (2011). An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 11 (1), S. 64–72. doi: 10.1016/j.spinee.2010.10.023.
- BREINER A., QRIMLI M., EBADI H., et al. (2017). Peripheral nerve high-resolution ultrasound in diabetes. *Muscle & nerve*, 55 (2), S. 171–178. doi: 10.1002/mus.25223.
- BÜCHELER E., GÖTTSCHE T. (Hg.) (2006). Einführung in die Radiologie. Diagnostik und Interventionen ; 116 Tabellen. 11. Aufl. Stuttgart, THIEME.
- BUCKWALTER J. (1995). Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine*, 20 (11), S. 1307–1314. doi: 10.1097/00007632-199506000-00022.
- BYUN W., JANG H., KIM S. (2012). Three-dimensional magnetic resonance rendering imaging of lumbosacral radiculography in the diagnosis of symptomatic extraforaminal disc herniation with or without foraminal extension. *Spine*, 37 (10), S. 840–844. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182374465.
- CARETTE S., FEHLINGS M. (2005). Clinical practice - Cervical radiculopathy. *The New England journal of medicine*, 353 (4), S. 392–399. doi: 10.1056/NEJMcp043887.
- CARTWRIGHT M., WALKER F. (2013). Neuromuscular ultrasound in common entrapment neuropathies. *Muscle & nerve*, 48 (5), S. 696–704. doi: 10.1002/mus.23900.
- COOPER R., FREEMONT A., HOYLAND J., et al. (1995). Herniated intervertebral disc-associated periradicular fibrosis and vascular abnormalities occur without inflammatory cell infiltration. *Spine*, 20 (5), S. 591–598. doi: 10.1097/00007632-199503010-00016.
- CORNEFJORD M., OLMARKER K., FARLEY D., WEINSTEIN J., RYDEVIK B. (1995). Neuropeptide changes in compressed spinal nerve roots. *Spine*, 20 (6), S. 670–673. doi: 10.1097/00007632-199503150-00007.

- DELACRE M., LEYS C., MORA Y., LAKENS D. (2019). Taking Parametric Assumptions Seriously: Arguments for the Use of Welch's F-test instead of the Classical F-test in One-Way ANOVA. *International Review of Social Psychology*, 32 (1), S. 13. doi: 10.5334/irsp.198.
- DENGLER R., HEIDENREICH F., TRÖGER M., WINDHAGEN A. (1999). *Polyneuropathien*. Stuttgart, Kohlhammer.
- DRAKE R., VOGL A., WAYNE M., ADAM W. (Hg.) (2007). *Gray's Anatomie für Studenten*. München, Elsevier Urban & Fischer.
- DRENCKHAHN D., ASAN E., BENNINGHOFF A. (Hg.) (2004). *Anatomie. Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*. 16. Aufl. München, Elsevier Urban & Fischer.
- DU PREL J.-B., RÖHRIG B., HOMMEL G., BLETTNER M. (2010). Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107 (19), S. 343–348. doi: 10.3238/arztebl.2010.0343.
- ELLENBERG M., HONET J., TREANOR W. (1994). Cervical radiculopathy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 75 (3), S. 342–352. doi: 10.1016/0003-9993(94)90040-x.
- FAIK J. (2018). *Statistik mit SPSS. Alles in einem Band für Dummies*. Weinheim, Wiley-VHC.
- FERBERT A., ROTH C. (2019). Hereditäre Polyneuropathien. *Klinische Neurophysiologie*, 50 (03), S. 125–136. doi: 10.1055/a-0925-1719.
- FIELD A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 5. Aufl. Los Angeles/London/New Delhi/Singapore/Washington DC/Melbourne, SAGE.
- FRANSON R., SAAL J., SAAL J. (1992). Human disc phospholipase A2 is inflammatory. *Spine*, 17 (6 Suppl), S. 129–132. doi: 10.1097/00007632-199206001-00011.
- GASTWIRTH J., GEL Y., MIAO W. (2009). The Impact of Levene's Test of Equality of Variances on Statistical Theory and Practice. *Statistical Science*, 24 (3), S. 343–360. doi: 10.1214/09-STS301.
- GOEDEE H., BREKELMANS G., VAN ASSELDONK J., BEEKMAN R., MESS W., VISSER L. (2013). High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy - a review of the literature. *European journal of neurology*, 20 (10), S. 1342–1351. doi: 10.1111/ene.12182.
- GOKSULUK D., KORKMAZ S., ZARARSIZ G., KARAAGAOGLU A. (2016). easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *The R Journal*, 8 (2), S. 213. doi: 10.32614/RJ-2016-042.
- GRIMM A., AXER H., HEILING B., WINTER N. (2018). Nerve ultrasound normal values - Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clinical Neurophysiology*, 129 (7), S. 1403–1409. doi: 10.1016/j.clinph.2018.03.036.

- GRIMM A., DÉCARD B., AXER H., FUHR P. (2015). The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clinical Neurophysiology*, 126 (11), S. 2216–2225. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.011.
- GRIMM A., DÉCARD B., SCHRAMM A., et al. (2016a). Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. *Clinical Neurophysiology*, 127 (2), S. 1657–1663. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.032.
- GRIMM A., HEILING B., SCHUMACHER U., WITTE O., AXER H. (2014). Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle & nerve*, 50 (6), S. 976–983. doi: 10.1002/mus.24238.
- GRIMM A., RASENACK M., ATHANASOPOULOU I., et al. (2016b). The modified ultrasound pattern sum score mUPSS as additional diagnostic tool for genetically distinct hereditary neuropathies. *Journal of neurology*, 263 (2), S. 221–230. doi: 10.1007/s00415-015-7953-7.
- GRIMM A., RATTAY T., WINTER N., AXER H. (2017a). Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *Journal of neurology*, 264 (2), S. 243–253. doi: 10.1007/s00415-016-8305-y.
- GRIMM A., SCHUBERT V., AXER H., ZIEMANN U. (2017b). Giant nerves in chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Muscle & nerve*, 55 (2), S. 285–289. doi: 10.1002/mus.25272.
- GRIMM A., VITTORE D., SCHUBERT V., et al. (2016c). Ultrasound aspects in therapy-naive CIDP compared to long-term treated CIDP. *Journal of neurology*, 263 (6), S. 1074–1082. doi: 10.1007/s00415-016-8100-9.
- GWATHMEY K., BURNS T., COLLINS M., DYCK P. (2014). Vasculitic neuropathies. *The Lancet Neurology*, 13 (1), S. 67–82. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70236-9.
- HANEWINCKEL R., VAN OIJEN M., IKRAM M., VAN DOORN P. (2016). The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *European journal of epidemiology*, 31 (1), S. 5–20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
- HÄRTIG K., KRONLAGE C., WITTLINGER J., HAUSER T.-K., GRIMM A. (2022). Ultrasound of cervical nerve root enlargement in polyneuropathy is not confounded by neuroforaminal stenoses. *Clinical Neurophysiology*, 141, S. 34–41. doi: 10.1016/j.clinph.2022.06.013.
- HARTMAN J. (2014). Anatomy and clinical significance of the uncinat process and uncovertebral joint: A comprehensive review. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*, 27 (3), S. 431–440. doi: 10.1002/ca.22317.
- HAUN D., CHO J., KETTNER N. (2010). Normative cross-sectional area of the C5-C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound in medicine & biology*, 36 (9), S. 1422–1430. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.05.012.

- HEDDERICH J., SACHS L. (2020). *Angewandte Statistik*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- HERMANN W. (2018). Bedside-Diagnose der Polyneuropathie auf pathoanatomischer Grundlage. *NeuroTransmitter*, 29 (4), S. 38–48. doi: 10.1007/s15016-018-6211-5.
- HEUß D. (2020). Diagnostik bei Polyneuropathien. *Der Internist*, 61 (3), S. 235–242. doi: 10.1007/s00108-020-00744-w.
- HEUß D., et al. (2019). Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie. Online verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 08.08.2022).
- HOBSON-WEBB L. (2013). Neuromuscular ultrasound in polyneuropathies and motor neuron disease. *Muscle & nerve*, 47 (6), S. 790–804. doi: 10.1002/mus.23737.
- HOBSON-WEBB L., MASSEY J., JUEL V. (2013). Nerve ultrasound in diabetic polyneuropathy: correlation with clinical characteristics and electrodiagnostic testing. *Muscle & nerve*, 47 (3), S. 379–384. doi: 10.1002/mus.23625.
- HOBSON-WEBB L., SIMMONS Z. (2019). Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Muscle & nerve*, 60 (2), S. 114–123. doi: 10.1002/mus.26487.
- HOLMES J., AKKINEPALLI R. (2005). Computed tomography versus plain radiography to screen for cervical spine injury: a meta-analysis. *The Journal of trauma*, 58 (5), S. 902–905. doi: 10.1097/01.ta.0000162138.36519.2a.
- HONET J., ELLENBERG M. (2003). What you always wanted to know about the history and physical examination of neck pain but were afraid to ask. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 14 (3), S. 473–491. doi: 10.1016/S1047-9651(03)00039-1.
- HOOPER D., LAWSON W., SMITH L., BAKER S. (2011). Sonographic features in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle & nerve*, 44 (6), S. 862–867. doi: 10.1002/mus.22199.
- IYER S., KIM H. (2016). Cervical radiculopathy. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 9 (3), S. 272–280. doi: 10.1007/s12178-016-9349-4.
- JANSSEN J., LAATZ W. (2013). *Statistische Datenanalyse mit SPSS. Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests*. 8. Aufl. Berlin/Heidelberg, Springer Gabler.
- JARVIK J., DEYO R. (2002). Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Annals of internal medicine*, 137 (7), S. 586–597. doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00010.
- JONSSON D., OLMARKER K. (2020). *Wheeless' Textbook of Orthopaedics - Lumbar Spine Online Textbook*. Section 2, Chapter 8: Pathophysiology of Lumbar Radiculopathy. Online verfügbar unter <https://www.whelessonline.com/ISSLS/section-2-chapter-8-pathophysiology-of-lumbar-radiculopathy/> (abgerufen am 26.11.2020).

- KANG S., KIM S., YANG S., YOON J. (2016). Sonographic features of peripheral nerves at multiple sites in patients with diabetic polyneuropathy. *Journal of diabetes and its complications*, 30 (3), S. 518–523. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.008.
- KAWAKAMI M., WEINSTEIN J., CHATANI K., SPRATT K., MELLER S., GEBHART G. (1994). Experimental lumbar radiculopathy. Behavioral and histologic changes in a model of radicular pain after spinal nerve root irritation with chromic gut ligatures in the rat. *Spine*, 19 (16), S. 1795–1802. doi: 10.1097/00007632-199408150-00002.
- KELE H. (2012). Ultrasonography of the peripheral nervous system. *Perspectives in Medicine*, 1 (1-12), S. 417–421. doi: 10.1016/j.permed.2012.02.047.
- KIDO M., HINODE Y., SUWAZONO S., et al. (2019). Ultrasonographic data of cervical nerve roots diameter in 100 healthy adults. *Data in brief*, 27, S. 104776. doi: 10.1016/j.dib.2019.104776.
- KIM E., YOON J.-S., KANG H. (2015). Ultrasonographic cross-sectional area of spinal nerve roots in cervical radiculopathy: a pilot study. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 94 (2), S. 159–164. doi: 10.1097/PHM.0000000000000212.
- KIM H.-Y. (2017). Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restorative dentistry & endodontics*, 42 (2), S. 152–155. doi: 10.5395/rde.2017.42.2.152.
- KINCAID J. (2017). Neurophysiologic Studies in the Evaluation of Polyneuropathy. *Continuum*, 23 (5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders), S. 1263–1275. doi: 10.1212/CON.0000000000000521.
- KLETT R. (2012). Bildgebende Diagnostik bei Wirbelsäulenbeschwerden. *Manuelle Medizin*, 50 (1), S. 59–67. doi: 10.1007/s00337-011-0895-y.
- KUIJPER B., TANS J., VAN DER KALLEN B., NOLLET F., LYCKLAMA A NIJEHOLT G., VISSER M. de (2011). Root compression on MRI compared with clinical findings in patients with recent onset cervical radiculopathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82 (5), S. 561–563. doi: 10.1136/jnnp.2010.217182.
- LALA B. (2006). Bildgebende Diagnostik der Brustwirbelsäule. *Manuelle Medizin*, 44 (6), S. 495–498. doi: 10.1007/s00337-006-0487-4.
- LARSSON E., HOLTÅS S., CRONQVIST S., BRANDT L. (1989). Comparison of myelography, CT myelography and magnetic resonance imaging in cervical spondylosis and disk herniation. Pre- and postoperative findings. *Acta radiologica*, 30 (3), S. 233–239.
- LEE M., MCPHEE R., STRINGER M. (2008). An evidence-based approach to human dermatomes. *Clinical anatomy*, 21 (5), S. 363–373. doi: 10.1002/ca.20636.
- LEONARDI M., BOOS N. (2008). Disc Herniation and Radiculopathy. In: Norbert Boos (Hg.). *Spinal disorders. Fundamentals of diagnosis and treatment ; with 190 tables*. Berlin, Springer, S. 481–512.

- LIMMROTH V., BÄUMER T. (2012). Polyneuropathien. In: Thomas Brandt (Hg.). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. ContentPlus. 6. Aufl. Stuttgart, Kohlhammer, 1240 - 1257.
- Magnus T., WITT T., BISCHOFF C., DIENER H. (2012). Radikuläre Syndrome. In: Thomas Brandt (Hg.). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. ContentPlus. 6. Aufl. Stuttgart, Kohlhammer, S. 1258–1270.
- MALANGA G. (1997). The diagnosis and treatment of cervical radiculopathy. *Medicine and science in sports and exercise*, 29 (7 Suppl), S236-45. doi: 10.1097/00005768-199707001-00006.
- MATSUMOTO M., FUJIMURA Y., SUZUKI N., et al. (1998). MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 80 (1), S. 19–24. doi: 10.1302/0301-620x.80b1.7929.
- MATTLE H., MUMENTHALER M. (2013). Neurologie. 13. Aufl. s.l., Georg Thieme Verlag KG.
- METIN ÖKMEN B., ÖKMEN K., ALTAN L. (2018). Investigation of the Effect of Cervical Radiculopathy on Peripheral Nerves of the Upper Extremity With High-Resolution Ultrasonography. *Spine*, 43 (14), S. 798–803. doi: 10.1097/BRS.0000000000002539.
- MINK J., GORDON R., DEUTSCH A. (2003). The cervical spine: radiologist's perspective. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 14 (3), S. 493–548. doi: 10.1016/S1047-9651(03)00035-4.
- MODIC M., MASARYK T., MULOPULOS G., BUNDSCHUH C., HAN J., BOHLMAN H. (1986). Cervical radiculopathy: prospective evaluation with surface coil MR imaging, CT with metrizamide, and metrizamide myelography. *Radiology*, 161 (3), S. 753–759. doi: 10.1148/radiology.161.3.3786728.
- MOORE K., PERSAUD T., TORCHIA M. (Hg.) (2013). Embryologie. Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik. 6. Aufl. München, Elsevier Urban & Fischer.
- MÜLLER-VAHL H., MUMENTHALER M., SCHLIACK H., ANTONIADIS G. (Hg.) (2014). Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. 10. Aufl. Stuttgart, THIEME.
- NEUNDÖRFER B., HEUß D. (Hg.) (2007). Polyneuropathien. Stuttgart, THIEME.
- NORDIN M., CARRAGEE E., HOGG-JOHNSON S., et al. (2009). Assessment of neck pain and its associated disorders: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 32 (2 Suppl), S117-40. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.11.016.
- NOTO Y., SHIGA K., TSUJI Y., et al. (2015). Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86 (4), S. 378–384. doi: 10.1136/jnnp-2014-308211.

- OLMARKER K., RYDEVIK B., HANSSON T., HOLM S. (1990). Compression-induced changes of the nutritional supply to the porcine cauda equina. *Journal of spinal disorders*, 3 (1), S. 25–29.
- OLMARKER K., RYDEVIK B., HOLM S. (1989a). Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression. An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow onset of compression. *Spine*, 14 (6), S. 569–573.
- OLMARKER K., RYDEVIK B., HOLM S., BAGGE U. (1989b). Effects of experimental graded compression on blood flow in spinal nerve roots. A vital microscopic study on the porcine cauda equina. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 7 (6), S. 817–823. doi: 10.1002/jor.1100070607.
- ONKS C., BILLY G. (2013). Evaluation and treatment of cervical radiculopathy. *Primary care*, 40 (4), 837-48, vii-viii. doi: 10.1016/j.pop.2013.08.004.
- PADUA L., GRANATA G., SABATELLI M., et al. (2014). Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clinical Neurophysiology*, 125 (1), S. 160–165. doi: 10.1016/j.clinph.2013.07.023.
- PARK H.-J., KIM S., LEE S.-Y., et al. (2013). A practical MRI grading system for cervical foraminal stenosis based on oblique sagittal images. *The British journal of radiology*, 86 (1025). doi: 10.1259/bjr.20120515.
- PENNEKAMP W., RDUCH G., NICOLAS V. (2005). Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Radiologie am Beispiel des Rückenschmerzes. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 19 (2), S. 117–139. doi: 10.1007/s00482-003-0305-z.
- PITAROKOILI K., KERASNOUDIS A., BEHRENDT V., et al. (2016). Facing the diagnostic challenge: Nerve ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. *Muscle & nerve*, 54 (1), S. 18–24. doi: 10.1002/mus.24981.
- POHL M., et al (2017). S2k-Leitlinie Zervikale Radikulopathie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 15.09.2020).
- PYHTINEN J., LAITINEN J. (1993). Cervical intervertebral foramen narrowing and myelographic nerve root sleeve deformities. *Neuroradiology*, 35 (8), S. 596–597. doi: 10.1007/BF00588403.
- RADELEFF B., SCHNEIDER B., STEGEN P., KAUFFMANN G.W. (2006). *Gerätekunde*. In: Günter W. Kauffmann/Ernst Moser/Rolf Sauer et al. (Hg.). *Radiologie. Fragen und Antworten*. 3. Aufl. München, Elsevier Urban & Fischer, S. 96–132.
- RADHAKRISHNAN K., LITCHY W., O'FALLON W., KURLAND L. (1994). Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain : a journal of neurology*, 117 (Pt 2), S. 325–335. doi: 10.1093/brain/117.2.325.
- REISER M., KUHN F.-P., DEBUS J. (Hg.) (2006). *Radiologie*. Stuttgart, THIEME.

- RHEE J., YOON T., RIEW K. (2007). Cervical radiculopathy. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 15 (8), S. 486–494. doi: 10.5435/00124635-200708000-00005.
- RYDEVIK B., MCLEAN W., SJÖSTRAND J., LUNDBORG G. (1980). Blockage of axonal transport induced by acute, graded compression of the rabbit vagus nerve. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 43 (8), S. 690–698. doi: 10.1136/jnnp.43.8.690.
- SAAL J. (1995). The role of inflammation in lumbar pain. *Spine*, 20 (16), S. 1821–1827. doi: 10.1097/00007632-199508150-00013.
- SAAL J., FRANSON R., DOBROW R., SAAL J., WHITE A., GOLDTHWAITE N. (1990). High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine*, 15 (7), S. 674–678. doi: 10.1097/00007632-199007000-00011.
- SATO K., KONNO S., YABUKI S., MAO G., OLMARKER K., KIKUCHI S. (1995). A model for acute, chronic, and delayed graded compression of the dog cauda equina. Neurophysiologic and histologic changes induced by acute, graded compression. *Spine*, 20 (22), S. 2386–2391. doi: 10.1097/00007632-199511001-00003.
- SCHAUMBURG H., BERGER A., THOMAS P. (1992). Disorders of peripheral nerves. 2. Aufl. Philadelphia, Davis.
- SCHEPELMANN K. (2010). B3 - Elektroneurographie, Elektromyographie (EMG). In: Richard C. Dodel/Thomas Klockgether (Hg.). *Lehrbuch Neurologie. Ihr roter Faden durchs Studium nach der neuen ÄAppO ; mit 63 Tabellen*. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges, S. 144–147.
- SCHÜNKE M., SCHULTE E., SCHUMACHER U., VOLL M., WESKER K. (Hg.) (2011). *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 182 Tabellen. 3. Aufl. Stuttgart, THIEME.
- SCHWARZ D., KELE H., KRONLAGE M., et al. (2018). Diagnostic Value of Magnetic Resonance Neurography in Cervical Radiculopathy: Plexus Patterns and Peripheral Nerve Lesions. *Investigative radiology*, 53 (3), S. 158–166. doi: 10.1097/RLI.0000000000000422.
- SEROR P. (2017). Neuralgic amyotrophy. An update. *Joint bone spine*, 84 (2), S. 153–158. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.03.005.
- SHELERUD R., PAYNTER K. (2002). Rarer causes of radiculopathy: spinal tumors, infections, and other unusual causes. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 13 (3), S. 645–696. doi: 10.1016/S1047-9651(02)00012-8.
- SOMMER C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schoser B. (2018). Polyneuropathies. *Deutsches Ärzteblatt Online*. doi: 10.3238/arztebl.2018.0083.
- SOMMER C., KOEPPEN S. (2012). Immunvermittelte und Erregerassoziierte Neuropathien. In: Thomas Brandt (Hg.). *Therapie und Verlauf*

- neurologischer Erkrankungen. ContentPlus. 6. Aufl. Stuttgart, Kohlhammer, S. 1205–1239.
- SOMMER N. (2010). C 8.2 - Polyneuropathien. In: Richard C. Dodel/Thomas Klockgether (Hg.). Lehrbuch Neurologie. Ihr roter Faden durchs Studium nach der neuen ÄAppO ; mit 63 Tabellen. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges, S. 521–535.
- SUGIMOTO T., OCHI K., HOSOMI N., et al. (2013a). 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. *Journal of Neurology*, 260 (10), S. 2580–2587. doi: 10.1007/s00415-013-7021-0.
- SUGIMOTO T., OCHI K., HOSOMI N., et al. (2013b). Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. *Ultrasound in medicine & biology*, 39 (9), S. 1560–1570. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.031.
- TAKEUCHI M., WAKAO N., HIRASAWA A., et al. (2017). Ultrasonography has a diagnostic value in the assessment of cervical radiculopathy: A prospective pilot study. *European radiology*, 27 (8), S. 3467–3473. doi: 10.1007/s00330-016-4704-9.
- TAKEUCHI M., WAKAO N., KAMIYA M., et al. (2014). Morphological distinction of cervical nerve roots associated with motor function in 219 healthy volunteers: a multicenter prospective study. *Spine*, 39 (16), E944-9. doi: 10.1097/BRS.0000000000000407.
- TELLEMAN J., GRIMM A., GOEDEE S., VISSER L., ZAIDMAN C. (2018). Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle & nerve*, 57 (5), S. 716–728. doi: 10.1002/mus.26029.
- TERESI L., LUFKIN R., REICHER M., et al. (1987). Asymptomatic degenerative disk disease and spondylosis of the cervical spine: MR imaging. *Radiology*, 164 (1), S. 83–88. doi: 10.1148/radiology.164.1.3588931.
- TILSCHER H., GRAF E. (2010). Die Bedeutung der bildgebenden Verfahren – Röntgen, CT und MRT – in der konservativen Orthopädie und manuellen Medizin. *Manuelle Medizin*, 48 (1), S. 16–22. doi: 10.1007/s00337-010-0728-4.
- TREPEL M. (2017). Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 7. Aufl. München, Elsevier.
- VAN DEN BERGH P., HADDEN R., BOUCHE P., et al. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *European journal of neurology*, 17 (3), S. 356–363. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.

- VAN DEN BERGH P., VAN DOORN P., HADDEN R., et al. (2021). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 26 (3), S. 242–268. doi: 10.1111/jns.12455.
- VETTER T. (2017). Fundamentals of Research Data and Variables: The Devil Is in the Details. *Anesthesia and analgesia*, 125 (4), S. 1375–1380. doi: 10.1213/ANE.0000000000002370.
- WELCH B. (1951). On the Comparison of Several Mean Values: An Alternative Approach. *Biometrika*, 38 (3/4), S. 330. doi: 10.2307/2332579.
- WILSON D., PEZZUTI R., PLACE J. (1991). Magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of cervical radiculopathy. *Neurosurgery*, 28 (2), S. 175–179. doi: 10.1097/00006123-199102000-00001.
- WINTER N., DOHRN N., KEGELE J., STAHL J.-H., RONCORONI L., GRIMM A. (2019). Polyneuropathie und Sonographie - was ist sinnvoll? *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie*, S. 20–24. Online verfügbar unter <https://www.rosenfluh.ch/42448> (abgerufen am 11.11.2020).
- WINTER N., RATTAY T., AXER H., et al. (2017). Ultrasound assessment of peripheral nerve pathology in neurofibromatosis type 1 and 2. *Clinical Neurophysiology*, 128 (5), S. 702–706. doi: 10.1016/j.clinph.2017.02.005.
- WON S., KIM B.-J., PARK K., KIM S., YOON J. (2012). Measurement of cross-sectional area of cervical roots and brachial plexus trunks. *Muscle & nerve*, 46 (5), S. 711–716. doi: 10.1002/mus.23503.
- WONG S., GRIFFITH J., HUI A., TANG A., WONG K. (2002). Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis and rheumatism*, 46 (7), S. 1914–1921. doi: 10.1002/art.10385.
- WOODS B., HILIBRAND A. (2015). Cervical radiculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *Journal of spinal disorders & techniques*, 28 (5), S. 251–259. doi: 10.1097/BSD.0000000000000284.
- WRIGHT S. (1992). Adjusted P-Values for Simultaneous Inference. *Biometrics*, 48 (4), S. 1005. doi: 10.2307/2532694.
- WUNSCH C., DÜX M., KAUFFMANN G.W. (2006). Methodik. Röntgendiagnostische Untersuchung und Befundung. In: Günter W. Kauffmann/Ernst Moser/Rolf Sauer et al. (Hg.). *Radiologie. Fragen und Antworten*. 3. Aufl. München, Elsevier Urban & Fischer, S. 133–286.
- YOON S. (2011). Cervical radiculopathy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 22 (3), S. 439–446. doi: 10.1016/j.pmr.2011.02.013.
- YOSS R., CORBIN K., MACCARTY C., LOVE J. (1957). Significance of symptoms and signs in localization of involved root in cervical disk protrusion. *Neurology*, 7 (10), S. 673–683. doi: 10.1212/wnl.7.10.673.

- ZAIDMAN C., AL-LOZI M., PESTRONK A. (2009). Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle & nerve*, 40 (6), S. 960–966. doi: 10.1002/mus.21431.
- ZAIDMAN C., HARMS M., PESTRONK A. (2013). Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *Journal of neurology*, 260 (12), S. 3115–3121. doi: 10.1007/s00415-013-7123-8.
- ZWEIG M., CAMPBELL G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry*, 39 (4), S. 561–577.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Alexander Grimm durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Alexander Grimm.

Die retrospektive Datenerhebung aus dem IT-System des Universitätsklinikums fand nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Alexander Grimm durch die Doktorandin statt. Die für diese Studie benötigten Daten wurden von der Doktorandin selbst zusammengetragen. Die Auswahl der Bewertungskriterien sowie die Durchführung der radiologischen Bewertung der CT- und MRT-Bilder wurde von Dr. med. Till-Karsten Hauser durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch die Doktorandin unter Anleitung von Prof. Dr. med. Alexander Grimm und Dr. med. Cornelius Kronlage. Die Erstellung der Tabellen und Abbildungen erfolgte durch die Doktorandin.

Die aus der Dissertation hervorgegangene Publikation (s. Kapitel 8) wurde von der Doktorandin verfasst und in Zusammenarbeit mit allen Koautoren kritisch überarbeitet.

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

Tübingen, den

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Härtig, K.; Kronlage, C; Wittlinger, J.; Hauser, T.-K.; Grimm, A. (2022).
Ultrasound of cervical nerve root enlargement in polyneuropathy is not
confounded by neuroforaminal stenoses. *Clinical Neurophysiology* 141,
S. 34–41. doi: 10.1111/jns.12328.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich während der Anfertigung der Dissertation und darüber hinaus unterstützt haben und ohne deren Hilfe diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Ich möchte mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Alexander Grimm, meinem Doktorvater, für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung während der gesamten Zusammenarbeit bedanken. Insbesondere für die konstruktiven Gespräche, Hilfe bei neu aufgetauchten Fragen, Ermutigungen und Geduld während der Schaffungsphase bin ich ihm sehr dankbar.

Im Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Cornelius Kronlage für seine außerordentliche Hilfsbereitschaft und konstruktiven Ideen, der mich bei der Verfassung der Promotionsschrift mit vielen nützlichen Ratschlägen und Anregungen unterstützte.

Auch danke ich Herrn Dr. Till-Karsten Hauser für die freundliche Durchführung der radiologischen Beurteilung.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und Freunden, für ihre Ermutigungen und Zusprüche sowohl während des Studiums als auch während der Anfertigung der Dissertation. Ein besonderer Dank gilt hierbei meinen Eltern Gunter und Elisabeth Härtig, die mich bisher in allen Lebensphasen unterstützen haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und stehen. Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei Herrn David Heister für seine unermüdliche Unterstützung und Verständnis sowohl hinsichtlich der Dissertation, aber auch darüber hinaus, bedanken.