

Aus der
Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,
Sozialpädiatrie)

**Nervenultraschall – Normwerte von Jugendlichen im
Vergleich zu Erwachsenen und gleichaltrigen Patienten mit
erblichen Polyneuropathien**

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

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

vorgelegt von

Grimm, Anna Sophie

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. S. Gröschel

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hoopmann

Tag der Disputation: 04.05.2021

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Peripheres Nervensystem und periphere Nerven.....	8
1.1.1	Entwicklung des peripheren Nervensystems und peripherer Nerven.....	8
1.1.2	Aufbau peripherer Nerven.....	8
1.1.3	Bildgebende Diagnostik peripherer Nerven.....	10
1.2	Ultraschall.....	10
1.2.1	Geschichte des Ultraschalls.....	10
1.2.2	Technische Grundlagen.....	11
1.2.3	Diagnostische Nervensonographie.....	12
1.3	Möglichkeiten der Nervensonographie bei Kindern und Jugendlichen.....	13
1.3.1	Ziel der Studie und Fragestellung.....	14
2	Material und Methoden.....	15
2.1	Klinische Studie zum Nervenwachstum bei Kindern und Jugendlichen.....	15
2.1.1	Studiendesign.....	15
2.1.1.1	Rekrutierung.....	15
2.1.1.2	Probandenkollektiv.....	15
2.1.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.1.1.4	Aufklärung.....	16
2.1.1.5	Fragebogen.....	16
2.2	Untersuchung.....	16
2.2.1	Nervenpunkte und Untersuchungsablauf.....	16
2.2.2	Befunddokumentation.....	17
2.2.3	Untersucher.....	17
2.3	Geräte.....	18
2.3.1	Gerätetyp und Einstellungen.....	18
2.4	Statistische Auswertung.....	18
2.4.1	Fallzahlplanung und Gruppenaufteilung.....	18
2.4.2	Prüfung auf Normalverteilung.....	19
2.4.3	Prüfung von Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum.....	19
2.4.4	Bestimmung der Seitendifferenz.....	20
2.4.5	Bestimmung von Perzentilen und oberer Normwerte.....	20

2.4.6	Intraclass-Korrelation (ICC).....	20
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Demographische Verteilung der Daten.....	21
3.2	Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum.....	22
3.3	Bestimmung der Seitendifferenzen.....	24
3.4	Bestimmung von Perzentilen und oberer Normwerte.....	25
3.5	Intraclass-Korrelation (ICC).....	26
3.6	Vergleich mit Normwerten Erwachsener aus der Literatur.....	26
3.7	Vergleich mit Normwerten Erwachsener aus früheren Studiengruppen.....	27
3.8	Vergleich mit Werten gleichaltriger Kinder mit manifester Polyneuropathie.....	31
4	Diskussion.....	35
4.1	Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum.....	35
4.2	Seitendifferenzen.....	36
4.3	Vergleich der Normwerte von Kindern mit Erwachsenenwerten.....	36
4.4	Vergleich mit Kindern mit manifesten Polyneuropathien.....	37
4.5	Limitationen der Studie.....	39
5	Zusammenfassung.....	41
6	Erklärung zum Eigenanteil.....	43
7	Literaturverzeichnis.....	44
8	Danksagung.....	50
9	Anhang.....	51
9.1	Fragebogen.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung und Ultraschallbild eines peripheren Nervens	10
Abbildung 2: Wachstum des N. medianus am Ellenbogen.....	28
Abbildung 3: Wachstum des N. medianus am Handgelenk bei Männern und Frauen ...	29
Abbildung 4: Mittleres Nervenwachstum bei Kindern.....	30
Abbildung 5: Vergleich von gesunden und kranken Nerven.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten des Studienkollektivs	22
Tabelle 2: CSA-Mittelwerte.....	23
Tabelle 3: Normwerte der untersuchten Nervensegmente.....	25
Tabelle 4: Vergleich der Normwerte von Kindern und Erwachsenen.....	26
Tabelle 5: Nervenwerte von Kindern mit Polyneuropathie	31

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BMI	Body Mass Index
CIDP	Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CSA	Cross Sectional Area
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
ICC	Intra Class Correlation
M.	Morbus
MHz	Megahertz
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	multipler Sulfatasemangel
N.	Nervus
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PNS	Peripheres Nervensystem
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Peripheres Nervensystem und periphere Nerven

Das periphere Nervensystem (PNS) setzt sich aus dem somatischen und dem vegetativen Nervensystem zusammen. Der Großteil des PNS wird von den zwölf Hirnnerven sowie den Spinalnerven gebildet. Als periphere Nerven werden diejenigen Nerven bezeichnet, die aus den spinalen Nervenwurzeln entspringen und außerhalb von Rückenmark und Gehirn verlaufen und zu den unterschiedlichen Erfolgsorganen ziehen. Über die peripheren Nerven werden sowohl motorische, sensible als auch vegetative Informationen von der Peripherie zum zentralen Nervensystem (afferente Nervenfasern) geleitet und umgekehrt (efferente Nervenfasern) (Schünke et al., Huggenberger et al.).

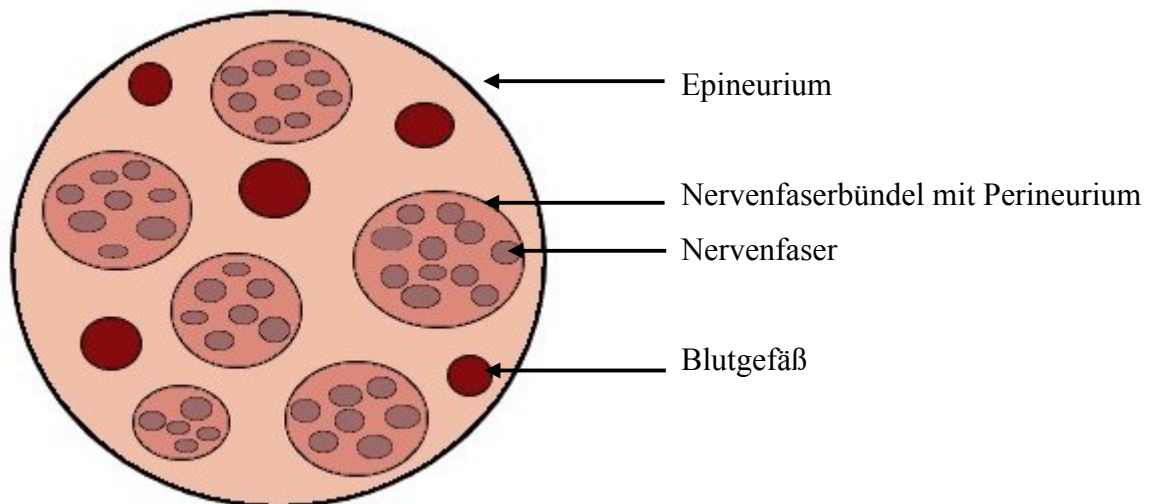
1.1.1 Entwicklung des peripheren Nervensystems und peripherer Nerven

Das periphere Nervensystem, und somit auch die peripheren Nerven, entstehen aus Zellen der Neuralleiste, aus denen sich das Neuralrohr bildet. Die Ausbildung und Entwicklung des Neuralrohrs wird als Neurulation bezeichnet. Am Ende der dritten Entwicklungswoche des Embryos, bildet sich die sogenannte Neuralplatte aus dem Oberflächenektoderm der medialen Keimscheibe. Aus dieser entwickelt sich im weiteren Verlauf die Anlage sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems (ZNS). Hierbei bildet sich unter dem Einfluss der Chorda dorsalis zuerst eine Vertiefung, die Neuralrinne, und im weiteren Verlauf unter Verschmelzung der Neuralwülste, das Neuralrohr. Periphere Nerven und das PNS bilden sich somit aus Derivaten der Neuralleiste. Bei der Entwicklung eines peripheren Nervens bilden sich afferente und efferente Axone zuerst getrennt voneinander aus. Im Spinalganglion entwickeln sich die primär afferenten Neurone. Die efferenten Neurone bilden sich aus der Grundplatte des Rückenmarks aus. Erst später im Verlauf verbinden sich beide Komponenten über Interneurone und bilden somit einen reifen Nerven des PNS (Aumüller, Schünke et al.).

1.1.2 Aufbau peripherer Nerven

Periphere Nerven bestehen aus vielen zusammengelagerten Nervenzellfortsätzen, den Axonen, welche von einer Hülle umgeben sind. Axone peripherer Nerven können sowohl myelinisiert als auch unmyelinisiert vorliegen. Myelinisierte Fasern leiten Informationen viel schneller Richtung ZNS und umgekehrt, hierbei handelt es sich

meist um motorische oder sensible Nervenfasern. Sind die Axone einer Nervenfaser unmyelinisiert, wie zum Beispiel bei vegetativen Nervenfasern, so werden Reize langsamer weitergeleitet. Die Hülle der Axone setzt sich aus verschiedenen Bestandteilen zusammen. Sie beinhaltet Schwann-Zellen, Fibroblasten sowie Blutgefäße. Jedes einzelne Axon wird von seiner eigenen Hülle, dem sogenannten Endoneurium, umgeben. Mehrere Axone gemeinsam bilden wiederum ein Nervenfaserbündel welches erneut von einer Hülle umschlossen ist, dem Perineurium. Viele Nervenfaserbündel bilden dann gemeinsam einen von Epineurium umhüllten peripheren Nerven (Schünke et al., Huggenberger et al.). Eine schematische Darstellung eines peripheren Nervenquerschnitts sowie ein Ultraschallbild werden in Abbildung 1 gezeigt.



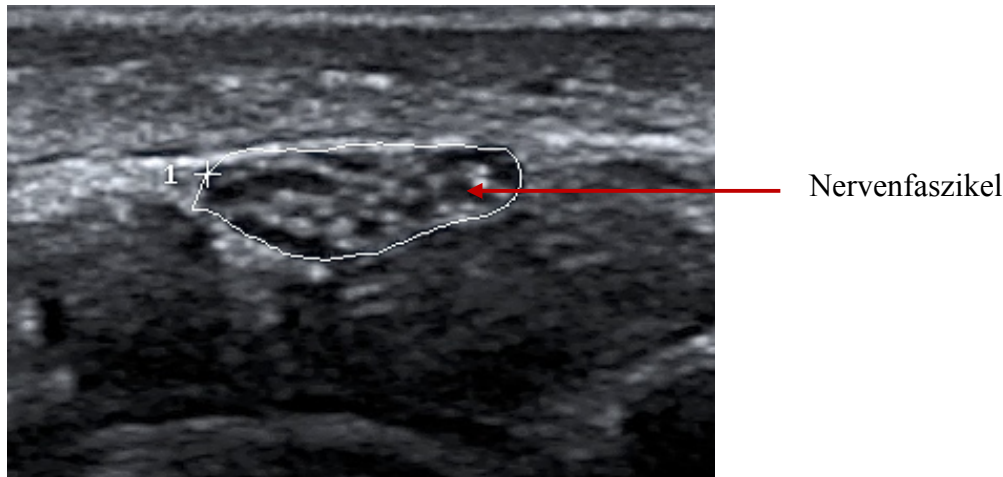


Abbildung 1: Schematische Darstellung und Ultraschallbild eines peripheren Nerven

Das Ultraschallbild zeigt den Querschnitt des N. medianus am Unterarm. Die weiße Umrandung entspricht der Cross sectional area (CSA).

1.1.3 Bildgebende Diagnostik peripherer Nerven

Um periphere Nerven visuell für die Diagnostik darzustellen, gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Neben Techniken wie zum Beispiel der Magnetresonanztomographie (MRT) gewinnt die Nervensonographie zunehmend an Stellenwert in der Bildgebung peripherer Nerven (Gruber and Kovacs, 2008). Bei der Diagnostik von Nervenerkrankungen bildet der Ultraschall eine wichtige, nicht-invasive Ergänzung zur elektrophysiologischen und klinisch-neurologischen Untersuchung, da durch diese allein nicht immer zuverlässig eine Diagnose zu stellen ist (Baumer et al., 2017) .

1.2 Ultraschall

1.2.1 Geschichte des Ultraschalls

Die erste Beschreibung des Ultraschalls fand bereits 1794 durch den Italiener Lazzaro Spallanzani statt. Er entdeckte, dass sich Fledermäuse mit Hilfe von Ultraschallwellen bei Dunkelheit ohne Augenlicht orientieren können (Delorme et al., 2012). Im Jahr 1877 beschrieb Pierre Curie den direkten piezoelektrischen Effekt und bereitete so den Weg für die moderne Sonographie (Hoffmann et al., 1994). Die erste Anwendung von Ultraschall fand jedoch nicht in der Medizin, sondern in der Nautik, statt. Der Physiker

Paul Langevin (1872 – 1946) entwickelte ein Gerät, das Ultraschallwellen ins Wasser übertragen konnte, um von der Wasseroberfläche aus unsichtbare U-Boote detektieren zu können. Eine der ersten Anwendungen von Ultraschall in der Medizin fand 1942 durch den Neurologen Karl Theodore Dussik statt. Er stellte erstmals einen Seitenventrikel des Gehirns zu diagnostischen Zwecken dar (Shampo and Kyle, 1995). Einige Jahre später, 1980, konnten erstmals pathologisch veränderte dystrophe Muskeln mittels B-Mode im Ultraschall dargestellt werden (Heckmatt et al., 1980). Die erste sonographische Darstellung peripherer Nerven gelang 1988. Fornage untersuchte bei elf Probanden den Nervus medianus (N. medianus) und N. ulnaris an der oberen sowie den N. ischiadicus und den N. tibialis an der unteren Extremität (Fornage, 1988). Es folgten die erste Darstellung des N. medianus bei Karpaltunnelsyndrom (Buchberger et al., 1991) sowie die erste sonographische Untersuchung von peripheren Nerven bei motorischen und sensorischen hereditären Neuropathien (Heinemeyer and Reimers, 1999). Die ersten Referenz- und Normwerte für die Nervenquerschnittsfläche, und somit der Nervendicke, wurden 2007 am Beispiel des N. ulnaris veröffentlicht (Cartwright et al., 2007).

1.2.2 Technische Grundlagen

Ultraschallwellen sind hochfrequente Schallwellen, die über der menschlichen Hörschwelle liegen. Die beim medizinischen Ultraschall verwendeten Frequenzen liegen im Bereich zwischen 1 und 25 MHz. Bei diesen Schallwellen handelt es sich um Longitudinalwellen. Ultraschallwellen benötigen für ihre Ausbreitung stets Materie, da sie kleine Teilchen in Schwingung versetzen. Wie schnell sich eine Ultraschallwelle in einem Gewebe ausbreitet, hängt von der Dichte und Kompressibilität des Mediums ab. Je höher die Dichte und Kompaktheit eines Gewebes, desto höher ist die Schallgeschwindigkeit mit der sich die Wellen ausbreiten. Um Ultraschallwellen zu erzeugen wird der sogenannte piezoelektrische Effekt genutzt. Hierbei ändern piezoelektrische Kristalle beim Anlegen einer elektrischen Spannung ihre Form. Unter Verwendung von Wechselspannung verformen sich die Kristalle periodisch und es entstehen mechanische Schwingungen, die Schallwellen. Dieser Effekt funktioniert auch umgekehrt, sodass die Schallwellen die piezoelektrische Substanz in ihrer Form beeinflussen und verformen können. Das bedeutet, piezoelektrische Substanzen haben sowohl die Funktion des Ultraschallsenders als auch –empfängers. Die

Ultraschallwellen entstehen, wenn sich eine mechanische Schwingung in einem angrenzenden Medium, zum Beispiel Bindegewebe, ausbreitet. Hierfür muss zwischen dem Ultraschallsender und dem in das einzudringende Medium eine gute Kopplung und somit Schallleitung bestehen. Aus diesem Grund werden sonographische Untersuchungen mithilfe von Ultraschallgel durchgeführt. Zusätzlich sorgt eine spezielle Schicht auf der Ultraschallsonde dafür, dass die Schallwellen leichter in das angrenzende Gewebe eintreten können. Die von einer Grenzfläche, zum Beispiel Knochen, reflektierten Schallwellen werden zurückgeworfen und von der Ultraschallsonde empfangen. Das Ultraschallgerät registriert die Zeitdifferenz zwischen dem Aussenden der Schallwellen und dem Empfangen des Echos, anschließend erfolgt die Berechnung der Tiefe (Delorme et al., 2012). Je nach zu untersuchender Körperregion oder zu untersuchendem Organ werden unterschiedliche Schallköpfe eingesetzt. Diese unterscheiden sich vor allem in der Frequenz. Für die Nervensonographie verwendet man üblicherweise Linearschallköpfe mit Frequenzen im Bereich von 8 bis 22 MHz (Baumer et al., 2017).

1.2.3 Diagnostische Nervensonographie

Mithilfe der Nervensonographie lassen sich viele wichtige Aussagen über periphere Nerven treffen. Die wohl Wichtigste, ist die Bestimmung der Nervengröße im Querschnitt. Viele Nervenerkrankungen, wie zum Beispiel Polyneuropathien oder Engpasssyndrome, gehen mit einer Zunahme der Nervendicke einher (Zaidman et al., 2009, Chiou et al., 1998). Zudem lässt sich mittels Ultraschall die Echogenität und die Nervenstruktur beurteilen. Diese sind, wie die Nervenquerschnittsfläche, weitere wichtiger Parameter zur Beurteilung von Nervenpathologien (Suk et al., 2013). Der Ultraschall zur Darstellung peripherer Nerven bietet viele Vorteile. Wichtige Alleinstellungsmerkmale gegenüber dem MRT sind die Möglichkeit einer dynamischen Untersuchung des Patienten sowie die Möglichkeit, die Untersuchung beliebig oft zu wiederholen und anzupassen. Zudem handelt es sich hierbei um eine weniger kostspielige und weniger zeitaufwändige Untersuchung. Außerdem gibt es für eine sonographische Untersuchung, im Gegenteil zum MRT, keine Kontraindikationen, wie zum Beispiel einen Herzschrittmacher. Des Weiteren ist die Nervendarstellung mittels Ultraschall auch für Patienten mit Klaustrophobie geeignet, welche nicht selten ein Problem bei der Untersuchung mittels MRT darstellt (Ali et al., 2016). Verglichen mit

dem MRT ist die Auflösung der Bilder von besonders kleinen Strukturen, wie zum Beispiel Nerven, in der Ultraschalluntersuchung überlegen (Zaidman et al., 2013b). Neben den vielen Vorzügen des Nervenultraschalls, gibt es dennoch Einschränkungen. Die Untersuchung mittels Ultraschall erfordert viel Übung und Praxis und hängt stark vom Untersucher und dessen Erfahrung ab. In der Folge ist die Qualität der Messergebnisse direkt abhängig vom jeweiligen Untersucher. Auch die Tiefenlage der Nerven und die Größe des Patienten sind entscheidend und können die Messungen beeinflussen und eine gute Darstellung erschweren. Eine weitere Einschränkung der sonographischen Untersuchung ist, dass sich größere Areale um den betroffenen Nerv herum nicht so umfassend darstellen lassen wie bei einer MRT-Untersuchung (Ali et al., 2016).

1.3 Möglichkeiten der Nervensonographie bei Kindern und Jugendlichen

Viele der oben genannten Vorteile des Nervenultraschalls bieten besonders bei Kindern und Jugendlichen gute Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung und Durchführung. Da es sich bei der Sonographie um eine harmlose Untersuchung ohne jegliche Strahlenbelastung handelt, ist diese ohne Bedenken bei Kindern anzuwenden. Durch die Schmerzfreiheit der Ultraschallmessungen wird diese Form der Untersuchung auch von sehr jungen Probanden gut toleriert, im Gegensatz zu den invasiven und für das Kind unangenehmen elektrophysiologischen Messungen. Auch in vorangehenden Studien zeigt sich sowohl für die MRT sowie den Nervenultraschall ein enormer Wissenszuwachs über die Morphologie von peripheren Nerven. Vor allem tumoröse und entzündliche Prozesse können mittels hochauflösendem Ultraschall zuverlässig nachgewiesen werden (Grimm et al., 2014, Zaidman et al., 2009, Zaidman et al., 2013a, Padua et al., 2014). Dadurch etabliert sich die Sonographie peripherer Nerven zunehmend in der diagnostischen Routine des Klinikalltags. Die Nervensonographie bei Kindern und Jugendlichen bietet somit eine schnelle und kostengünstige neue Möglichkeit zur Beurteilung von Nerven. So könnten invasive und potentiell schmerzhaft Untersuchungen, wie zum Beispiel die Elektrophysiologie, im besten Falle vermieden oder in Zukunft gezielter angewendet werden.

1.3.1 Ziel der Studie und Fragestellung

Da die Datenlage zu Norm- und Referenzwerten der Nervengröße bei Kindern und Jugendlichen nur in wenigen Studien untersucht wurde, und bisher nicht ausreichend erfasst ist, ist es Ziel dieser Studie solche Normwerte zu erheben (Rasenack et al., 2016). Das Hauptaugenmerk der Arbeit liegt hierbei auf den Jugendlichen und der Frage, ab wann ein Nerv ausgewachsen und so groß wie der eines Erwachsenen ist. Hierbei sollen bereits veröffentlichte Daten zur normalen Nervendicke bei Erwachsenen aus der Literatur als Vergleichswerte dienen. Zudem soll mithilfe dieser Arbeit herausgefunden werden, welche Faktoren, wie zum Beispiel Body Mass Index (BMI), Alter, Geschlecht, einen Einfluss auf das Nervenwachstum bei Kindern und Jugendlichen haben. Weiterhin soll durch einen Seitenvergleich zwischen der rechten und der linken Seite festgestellt werden, ob die Händigkeit der Probanden einen Einfluss auf die Dicke der Nerven und deren Wachstum hat. Schlussendlich sollen die im Rahmen dieser Studie erhobenen Referenzwerte mit Werten von gleichaltrigen Kindern mit manifesten hereditären Polyneuropathien verglichen werden, um so den Unterschied zwischen krank und gesund zu verdeutlichen (Grimm et al., 2020).

2 Material und Methoden

2.1 Klinische Studie zum Nervenwachstum bei Kindern und Jugendlichen

2.1.1 Studiendesign

Das Studienprotokoll entspricht dem in der von Grimm et. al. 2020 veröffentlichten Publikation über Ultraschallnormwerte bei Kindern und Jugendlichen und die Anwendungsmöglichkeit bei erblichen Neuropathien.

2.1.1.1 Rekrutierung

Nach Zustimmung durch die Ethikkommission zu unserem Antrag Nr.765/2017 erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer. Die Rekrutierung erfolgte vom 19.12.2017 bis zum 26.05.2019 über die Neurologische Universitätsklinik Tübingen sowie über die Universitätskinderklinik Tübingen. Weitere Probanden wurden über persönliche Kontakte sowie Schulen und Kindergärten rekrutiert.

2.1.1.2 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 232 gesunde, Mädchen und Jungen im Alter von zwei bis 17 Jahren in die Studie eingeschlossen. Diese Arbeit befasste sich mit den 116 Kindern und Jugendlichen im Alter von acht bis 17 Jahren. Zusätzlich wurden Daten von 25 kranken Kindern und Jugendlichen im Alter von acht bis 18 Jahren mit erblichen Formen einer Polyneuropathie retrospektiv durch die Datenbank der Universitätsklinik Tübingen erfasst, um einen direkten Vergleich von Messwerten zwischen gleichaltrigen gesunden und kranken Probanden vornehmen zu können.

2.1.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Neben dem Vorliegen einer vollständig ausgefüllten und von einem Erziehungsberechtigten unterschriebenen Einverständniserklärung, mussten die Probanden zum Einschlussdatum das zweite Lebensjahr erreicht haben und durften nicht älter als siebzehn Jahre alt sein. Weitere Einschlusskriterien waren eine unauffällige frühkindliche Entwicklung, keine regelmäßige Einnahme von Medikamenten sowie das Fehlen von neurologischen und muskuloskelettalen Erkrankungen.

2.1.1.4 Aufklärung

Vor jeder Untersuchung erfolgte ein ca. fünfminütiges Aufklärungsgespräch mit den Probanden und deren Bevollmächtigten. Zuerst bekamen die Teilnehmer eine altersgerechte Studieninformation sowie eine Einverständniserklärung ausgehändigt. Anschließend wurde den Probanden der Ablauf und die Bedeutung der Studie erklärt. Besonders hervorgehoben, wurde hierbei die Bedeutung des Datenschutzes, die Freiwilligkeit der Studienteilnahme sowie die Möglichkeit, die Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Des Weiteren wurde insbesondere auf die Unbedenklichkeit und die Nicht-Schädlichkeit der Untersuchungsmethode hingewiesen. Nach Klärung von weiterführenden Fragen seitens der Teilnehmer wurden die Einverständniserklärungen von den Studienteilnehmern und dem Studienarzt unterschrieben.

2.1.1.5 Fragebogen

Vor Beginn der Untersuchung sollte jeder Studienteilnehmer einen einseitigen Fragebogen ausfüllen. Hierbei wurden die Kontaktdaten der Probanden erfasst sowie Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Muttersprache der Eltern, Händigkeit, Größe und Körpergewicht. Zusätzlich wurde das Vorliegen von neurologischen oder muskuloskelettalen Erkrankungen, frühkindliche Entwicklungsstörungen und die Medikation der Teilnehmer erfragt. Der hierbei verwendete Fragebogen ist im Anhang dieser Arbeit beigefügt.

2.2 Untersuchung

2.2.1 Nervenpunkte und Untersuchungsablauf

Mittels Ultraschall wurden bei jedem Studienteilnehmer insgesamt neun periphere Nerven an den Armen und Beinen sowie dem Hals untersucht. Dabei wurde die Cross sectional area (CSA) bestimmt, welche der Nervenquerschnittsfläche, also dem Durchmesser des Nervens, entspricht. So entstanden insgesamt Messwerte von 20 unterschiedlichen Nervenpunkten. Ein Teil der Nerven wurde in ihrem Verlauf an mehreren Punkten ausgemessen. Andere Nerven wurden nur an einem Punkt untersucht. Die Messungen der Nervenpunkte erfolgten stets auf der rechten Seite. Die Messung der kurzen Achse erfolgte immer nach dem bereits von Grimm et. al definierten Verfahren

anhand standardisierter anatomischer Landmarken (Grimm et al., 2014, Cartwright et al., 2009). Der N. medianus wurde am Handgelenk, am Unterarm, am Ellenbogen neben der A. brachialis, und am Oberarm ausgemessen. Der N. ulnaris wurde mittig am Unterarm, am Ellenbogen und mittig am Oberarm gemessen. Der N. radialis wurde am proximalen Unterarm, in der Frohse-Arkade, auf Höhe seiner Aufzweigungsstelle in den N. radialis profundus und N. radialis superficialis untersucht. Am Bein wurden der N. tibialis und der N. fibularis jeweils in der Kniekehle und am Knöchel untersucht. Zusätzlich wurde der Nervendurchmesser des sensiblen N. suralis in der Mitte des Unterschenkels bestimmt. Am Hals wurde der N. vagus auf Höhe des Karotisdreiecks gemessen. Zusätzlich wurden die Wurzeln von C5 und C6 nach ihrem Austritt aus den intervertebralen Austrittslöchern im Längsschnitt gemessen. Um einen Seitenvergleich herstellen zu können, wurden der N. medianus am Oberarm, der N. tibialis am Innenknöchel sowie die Wurzel von C5 am Hals zusätzlich auf der linken Seite untersucht. Alle Nerven wurden im Querschnitt dargestellt und ausgemessen. Lediglich die Wurzeln von C5 und C6 wurden im Längsschnitt dargestellt. Alle Messungen wurden stets innerhalb des von Haertig et al. beschriebenen hyperechogenen Randes vorgenommen (Hartig et al., 2018). Bei allen Studienteilnehmern wurde eine einmalige Messung der Nervendicke durchgeführt. Diese dauerte pro Proband ca. 15 Minuten.

2.2.2 Befunddokumentation

Alle Probandendaten und Messergebnisse wurden zuerst schriftlich auf dem Fragebogen und einem zusätzlichen Messbogen festgehalten und im Anschluss für die weitere Auswertung in eine SPSS Tabelle übertragen. Die Bilder wurden sowohl auf dem Ultraschallgerät als auch auf einem externen Speicher archiviert.

2.2.3 Untersucher

Die Untersuchung wurde bei der Mehrzahl der Probanden von den zwei Doktoranden selbst, unter unmittelbarer Anleitung durch den Oberarzt mit langjähriger Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik, oder von Ärzten in der Weiterbildung in der Ultraschallabteilung der Neurologischen Klinik durchgeführt.

2.3 Geräte

2.3.1 Gerätetyp und Einstellungen

Die Untersuchung erfolgte mittels Ultraschall. Verwendet wurde ein TE7. Hierbei handelte es sich um ein mobiles Ultraschallgerät mit Multi-Touch Sonographiesystem der Marke Mindray. Alle Messungen wurden mit einem linearen 14 MHz Schallkopf durchgeführt. Bei den Einstellungen des Ultraschallgerätes wurde stets darauf geachtet, dass während der Untersuchung die Bildverstärkung ‚Gain‘, die Sondenfrequenz sowie die Bildvergrößerung ‚Zoom‘ konstant gehalten wurden, um eine Verfälschung der Messergebnisse zu vermeiden. Lediglich der Fokus des Bildes variierte während der sonographischen Untersuchung der Nerven, um die Zielstrukturen besser abzubilden.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Serna-Higuaita aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen. Die Berechnung erfolgte unter Verwendung der statistischen Analysesoftware SPSS Statistics (IBM, Chicago, IL, USA) in Version 25.0 und der Software R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) in Version 3.6. Zur graphischen Darstellung der Studienergebnisse wurden sowohl SPSS Statistics als auch die Programmierungssoftware R in Version 3.6.0. verwendet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Hierbei wurde stets ein Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ angenommen. Die Ergebnisse wurden mittels 95 % Konfidenzintervall angegeben, welches den Bereich definiert in den 95 % der Werte einer Referenzgruppe fallen.

2.4.1 Fallzahlplanung und Gruppeneinteilung

Um herauszufinden, wie hoch die Anzahl der für die Studie benötigten Probanden sein musste, wurde vor Beginn eine Power-Analyse durchgeführt. Sowohl für die Fallzahlplanung der Studie, als auch für einen Teil der statistischen Auswertung wurden Altersgruppen gebildet, um die Anzahl der benötigten Studienteilnehmer einzugrenzen. Die Gruppeneinteilung lautete wie folgt: Gruppe 1: 8 - 12 Jahre und Gruppe 2: 13 - 17 Jahre. Diese Aufteilung wurde gewählt, um mögliche Unterschiede zwischen dem

Nervenwachstum sowie den Normwerten der Nervengröße in der frühen Jugend und jungem Erwachsenenalter zu untersuchen und festzustellen.

2.4.2 Prüfung auf Normalverteilung

Für die spätere Auswertung der Studienergebnisse war es zuerst nötig zu prüfen, ob die erhobenen Messwerte und Parameter normalverteilt sind. Zur Überprüfung der Studiendaten auf das Vorliegen einer Normalverteilung wurden die beiden Lageparameter Schiefe und Kurtosis bestimmt. Zusätzlich wurden zur Untersuchung auf Normalverteilung Histogramme und Quantil-Quantil-Diagramme herangezogen. Die Kurtosis beschreibt hierbei den Wölbungsgrad und die Schiefe die Asymmetrie der untersuchten Verteilung. Um von einer Normalverteilung sprechen zu können, sollten beide Parameter idealerweise null ergeben oder dieser möglichst nahe sein. Stetige Variablen wurden entweder mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung oder mittels Interquartil-Bereich und Median analysiert, abhängig von der jeweiligen Datenverteilung. Kategoriale Variablen wurden mithilfe prozentualer Anteile und absoluten Häufigkeiten analysiert und beschrieben.

2.4.3 Prüfung von Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum

Um zu überprüfen, welche Parameter sich auf das Wachstum von Nerven auswirken, und welche nicht, wurden weitere Tests durchgeführt. Mögliche Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht und BMI, auf die Nervenquerschnittsfläche, wurden unter Verwendung der multivariaten Analyse ANOVA geprüft. Geschlecht, Alter und BMI waren die unabhängigen Variablen. Hierbei wurden vorweg mehrere Annahmen getestet, um eine mögliche Anwendung des Modells zu überprüfen. Zusätzlich wurde hierbei das jeweils entsprechende 95 % - Konfidenzintervall ermittelt. Korrelationen der Nervenquerschnittsfläche mit Alter, Geschlecht und BMI wurden unter Verwendung von Regressionsanalysen geprüft. Das 95 % - Konfidenzintervall für die oberen Grenzwerte der Nervenquerschnittsflächen wurde mittels Student-t-Test bei einem Freiheitsgrad von $n-1$ bestimmt. Unterschiede der Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen wurden mithilfe des Exakten Fisher-Tests analysiert.

2.4.4 Bestimmung der Seitendifferenz

Um herauszufinden, ob die Händigkeit der Probanden einen Einfluss auf die Nervenquerschnittsfläche hat, wurden einige Nervenpunkte beidseits ausgemessen. Die Seit-zu-Seit-Differenz wurde als Unterschied zwischen linken und rechten CSA-Wert am jeweiligen Nervenmesspunkt definiert.

2.4.5 Bestimmung von Perzentilen und oberer Normwerte

Die Bestimmung von Perzentilen für das Wachstum von Nerven erfolgte unter der Verwendung der LMS Methode des Programms R. Die oberen Grenzwerte für die einzelnen Nerven an ihren Messpunkten wurden unter Anwendung der 90. Perzentile kalkuliert. Bei allen durchgeführten statistischen Untersuchungen wurde stets ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen.

2.4.6 Intraclass-Korrelation (ICC)

Um die Reproduzierbarkeit und die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den zwei Beurteilern zu gewährleisten, wurde die Intraclass-Korrelation, kurz ICC, bestimmt. Dies erfolgte durch im Anschluss an die Untersuchung verblindete Nachmessungen durch beide Doktoranden. Hierfür wurden bei insgesamt 20 zufällig ausgewählten Probanden alle gemessenen Nervenpunkte von beiden Doktoranden erneut zweimal ausgemessen. Aus den neuen Kontrollwerten wurde anschließend die Interrater- sowie die Intrarater-Reliabilität berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Verteilung der Daten

Insgesamt wurden 116 Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 17 Jahren untersucht und in die Studie eingeschlossen. 108 der 116 Kinder (93,1 %) hiervon waren kaukasischer Abstammung. Ein Großteil der gemessenen Nervenpunkte konnte bei allen Kindern und Jugendlichen ausgewertet und analysiert werden. Allerdings mussten bei 45 Probanden die Messwerte von den Punkten C5 und C6 am Hals ausgeschlossen werden, da diese nicht zuverlässig erhoben werden konnten. Eine Übersicht der demographischen Daten wird in Tabelle 1 gezeigt. In Gruppe 1 (8 - 12 Jahre) befanden sich geringfügig mehr weibliche Probandinnen als in Gruppe 2 (13 - 17 Jahre) (Exakter Fisher-Test $p = 0,519$). Zudem waren in Gruppe 1 mehr Linkshänder vertreten (Exakter Fisher-Test $p < 0,05$). In Gruppe 2 (13 - 17 Jahre) hingegen, war der BMI im Schnitt höher als in Gruppe 1 (ANOVA $p < 0,001$). Die deskriptive Darstellung des Studienkollektivs erfolgte anhand des Mittelwertes. Die Mittelwerte wurden immer mit \pm einer Standardabweichung und mit dem 95 % -Konfidenzintervall angegeben. Die Altersverteilung und das Körpergewicht des Studienkollektivs waren normalverteilt. Ebenso waren mit Ausnahme des N. suralis und des N. radialis superficialis alle anderen gemessenen Nervensegmente normalverteilt (Grimm et al., 2020).

Tabelle 1: Demographische Daten des Studienkollektivs

	Alter in Jahren (Anzahl)	Geschlecht m/w	BMI (kg/m ²)	Händigkeit re/li
Gruppe 1	8 (n = 13)	27 : 32	16,2 (± 2,0)	50 : 9
	9 (n = 5)			
	10 (n = 27)			
	11 (n = 9)			
	12 (n = 5)			
Gruppe 2	13 (n = 6)	30 : 28	20,9 (± 3,1)	51 : 4
	14 (n = 3)			
	15 (n = 6)			
	16 (n = 16)			
	17 (n = 27)			

Gruppe 1 = 8 - 12 Jahre, Gruppe 2 = 13 - 17 Jahre. Abkürzungen: m = männlich, w = weiblich, re = rechts, li = links. Der Body Mass Index (BMI) der jeweiligen Gruppe ist als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt. Abgesehen vom Alter konnten keine signifikanten Unterschiede in den epidemiologischen Daten der beiden Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$).

3.2 Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum

In der multivariaten Regressionsanalyse ANOVA zeigte sich, dass die Nervenquerschnittsfläche (CSA) aller gemessenen Nervensegmente signifikant mit dem Alter der Probanden korreliert ($p < 0,05$). Eine Ausnahme stellten hierbei die spinalen Nervenpunkte an C5 und C6 dar. Hier konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Größe des Segments und Alter festgestellt werden. Eine signifikante Korrelation zwischen BMI und der Nervenquerschnittsfläche konnte lediglich bei den distalen Messpunkten des N. medianus am Handgelenk beschrieben werden ($p < 0,05$). Im Vergleich zwischen den beiden Geschlechtern zeigten sich signifikant höhere CSA-Werte bei Jungen nur im N. medianus und am proximalen Messpunkt des N. tibialis in der Kniekehle (Grimm et al., 2020). Eine Gesamtübersicht der CSA-Mittelwerte und der entsprechenden Standardabweichungen ist für die beiden Altersgruppen 1 und 2 in der nachfolgenden Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: CSA-Mittelwerte

	n	Mean (\pm SD)	95 %-KI
N. med. Handgelenk			
8 - 12 Jahre	58	7,12 (\pm 1,54)	6,74 – 7,49
13 - 17 Jahre	58	9,52 (\pm 2,30)	8,91 – 10,12
N. med. UA			
8 - 12 Jahre	59	5,44 (\pm 1,32)	5,10 – 5,78
13 - 17 Jahre	58	7,17 (\pm 2,09)	6,62 – 7,72
N. med. Ellenbogen			
8 - 12 Jahre	59	5,85 (\pm 1,55)	5,44 – 6,25
13 - 17 Jahre	58	8,81 (\pm 2,87)	8,06 – 9,56
N. med. OA			
8 - 12 Jahre	59	6,78 (\pm 1,63)	6,36 – 7,20
13 - 17 Jahre	58	9,88 (\pm 2,58)	9,20 -10,56
N. uln. UA			
8 - 12 Jahre	59	3,95 (\pm 1,24)	3,63 – 4,27
13 - 17 Jahre	58	5,50 (\pm 1,68)	5,06 – 5,94
N. uln. Ellenbogen			
8 - 12 Jahre	59	2,93 (\pm 1,56)	2,53 – 3,34
13 - 17 Jahre	57	5,26 (\pm 2,35)	4,64 – 5,89
N. uln OA			
8 - 12 Jahre	59	4,75 (\pm 1,37)	4,39 – 5,10
13 - 17 Jahre	58	6,66 (\pm 2,07)	6,11 – 7,20
N. rad. sup.			
8 - 12 Jahre	59	1,07 (\pm 0,25)	0,87 – 1,47
13 - 17 Jahre	58	1,59 (\pm 0,56)	1,25 – 1,93
N. rad. prof.			
8 - 12 Jahre	59	1,39 (\pm 0,53)	1,25 – 1,53
13 - 17 Jahre	58	1,97 (\pm 0,70)	1,78 – 2,15
N. tib. Kniekehle			
8 - 12 Jahre	55	19,55 (\pm 4,74)	18,27 – 20,83
13 - 17 Jahre	48	25,65 (\pm 7,36)	23,51 – 27,78
N. tib. Knöchel			
8 - 12 Jahre	58	6,24 (\pm 1,92)	5,74 – 6,75
13 - 17 Jahre	58	8,57 (\pm 2,02)	8,04 – 9,10
N. fib. Knie			

8 - 12 Jahre	57	3,61 (\pm 1,88)	3,12 – 4,11
13 - 17 Jahre	49	6,06 (\pm 2,59)	5,32 – 6,81
N. fib. sup.			
8 - 12 Jahre	59	2,46 (\pm 1,13)	2,16 – 2,75
13 - 17 Jahre	57	3,12 (\pm 1,35)	2,76 – 3,48
N. suralis			
8 - 12 Jahre	59	1,34 (\pm 1,02)	1,14 – 1,95
13 - 17 Jahre	58	1,56 (\pm 1,13)	1,45 – 2,21
N. vagus			
8 - 12 Jahre	59	1,42 (\pm 0,50)	1,29 – 1,55
13 - 17 Jahre	58	2,05 (\pm 0,61)	1,89 – 2,21
C5* in mm			
8 - 12 Jahre	21	2,00 (\pm 0,32)	1,86 – 2,15
13 - 17 Jahre	46	2,02 (\pm 0,38)	1,90 – 2,13
C6* in mm			
8 - 12 Jahre	13	2,80 (\pm 0,49)	2,50 – 3,10
13 - 17 Jahre	41	2,80 (\pm 0,53)	2,63 – 2,96

Abkürzungen: N = Nervus, n = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standard deviation, UA = Unterarm, OA = Oberarm. Alle Werte (außer C5 und C6) sind in mm² angegeben. Bei der jüngeren Altersgruppe (Gruppe 1) sind die meisten Nervensegmente signifikant kleiner als in der jugendlichen Altersgruppe (Gruppe 2) ($p < 0,01$). Nicht-signifikante Werte sind mit einem * gekennzeichnet. Die Werte der linksseitig gemessenen Nervensegmente sind: N. med - OA (6,33 (\pm 1,66) und 9,56 (\pm 2,58), N. tib - Knöchel* 6,32 (\pm 1,91) und 8,51 (\pm 2,01), C5* 2,01 (\pm 0,31) und 2,09 (\pm 0,34)).

3.3 Bestimmung der Seitendifferenzen

Für die Prüfung, ob es Größendifferenzen der Nervendurchmesser zwischen der rechten und der linken Seite gibt, und ob somit die Händigkeit eines Probanden eine Auswirkung auf die Nervenquerschnittsfläche hat, wurden drei Nervensegmente zusätzlich auf der linken Körperseite untersucht. Der N. medianus am Oberarm, den N. tibialis am Knöchel sowie die Wurzel von C5 am Hals. Es konnte gezeigt werden, dass der rechte N. medianus am Oberarm bei Rechtshändern signifikant größer ist als bei Linkshändern ($p < 0,05$). Allerdings ließ sich diese Dominanz nicht beim N. tibialis am Innenknöchel und dem spinalen Nervensegment C5 nachweisen ($p > 0,05$) (Grimm et al., 2020).

3.4 Bestimmung von Perzentilen und oberer Normwerte

Um eine Aussage darüber treffen zu können wann ein Nerv zu groß für ein bestimmtes Alter ist und wann nicht, wurde eine Perzentilenkalkulation durchgeführt. Die oberen Normwerte, also wie groß ein Nervensegment in einem bestimmten Alter maximal sein darf, entsprechen hierbei der 90. Perzentile. Tabelle 3 zeigt die ermittelten oberen Normwerte für jedes Alter von acht bis 17 Jahren. Die Obergrenze der Normwerte entspricht der 90. Perzentile (Grimm et al., 2020).

Tabelle 3: Normwerte der untersuchten Nervensegmente

Alter in Jahren		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Nerv in mm ²	N. med. Handgelenk	9	9	9,5	9,5	10	10,5	11	11,5	12	13
	N. med. UA	7	7	7	7,5	7,5	8	8,5	9	9,5	10
	N. med. Ellenbogen	8	8	8	8,5	8,5	9	10	11	12	13
	N. med. OA	8,5	9	9	9,5	10	10,5	11,5	12	13	14
	N. uln. UA	5,5	5,5	5,5	6	6,5	6,5	7	7	7,5	7,5
	N. uln. Ellenbogen	5	5	5	5	5,5	6	6,5	7,5	8,5	9,5
	N. uln. OA	6,5	6,5	6,5	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
	N. rad. sup.	1,5	1,5	1,5	1,5	2	2	2	2,5	2,5	2,5
	N. rad. prof.	2	2	2	2	2,5	2,5	3	3	3	3
	N. tib. Kniekehle	25	26	26	27	28	29	31	32	34	36
	N. tib. Knöchel	9	9	9	9	9	10	10,5	10,5	10,5	11
	N. fib. Knie	6	6	6	6	6,5	7	8	9	10	11
	N. fib. sup.	2,5	2,5	2,5	3	3	3	3,5	3,5	3,5	4
	N. suralis	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3	3	3	3,5	3,5
	N. vagus	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3	3	3,5
C5*	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,8	2,8	2,9	2,9	2,9	
C6*	3,9	3,9	3,9	3,9	4,0	4,0	4,1	4,1	4,2	4,2	

Abkürzungen: N = Nervus, UA = Unterarm, OA = Oberarm. Eine Übersicht der Normwerte für jedes untersuchte Nervensegment in mm² für jedes Alter von acht bis siebzehn Jahren. Die Werte der mit einem

* gekennzeichneten Nervensegmente C5 und C6 sind in mm angegeben.

3.5 Intraclass-Korrelation (ICC)

Um die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu überprüfen, wurde die ICC zwischen beiden Untersuchern und jeweils für die einzelnen Untersucher an sich bestimmt. Die Interrater-Reliabilität betrug hierbei > 0,98 für alle Nervenmesspunkte. Bei der Intrarater-Reliabilität zeigten sich bei beiden Untersuchern Werte zwischen 0,92 und 1,0, abhängig von den jeweiligen Nervenpunkten (Grimm et al., 2020), sodass eine gute Reliabilität gegeben ist.

3.6 Vergleich mit Normwerten Erwachsener aus der Literatur

Um eine Aussage darüber treffen zu können ab welchem Alter ein Nerv ausgewachsen und so groß wie der eines Erwachsenen ist, wurden die erhobenen Normwerte mit Referenzwerten von Erwachsenen aus bereits bestehender Literatur verglichen. Tabelle 4 zeigt exemplarisch die oberen Normwerte für Erwachsene aus fünf früheren Studiengruppen (Kerasnoudis et al., 2013, Qrimli et al., 2016, Grimm et al., 2018, Boehm et al., 2014, Zaidman et al., 2009).

Tabelle 4: Vergleich der Normwerte von Kindern und Erwachsenen

Autor		Boehm et al.	Zaidman et al.	Kerasnoudis et al.	Qrimli et al.	Grimm et al.
Nerv in mm ²	N. med. Handgelenk	13	14	12	14	16,5
	N. med. UA	8,5	12	10	10	10
	N. med. Ellenbogen				16	12,5
	N. med. OA	12,5	13	13	15	12
	N. uln. UA	8		8,5	9	8,5
	N. uln. Ellenbogen	12	11		11	13
	N. uln. OA	9,5	9	10	11	9,5
	N. rad. sup.					3
	N. rad. prof.					3
	N. tib. Kniekehle					33/37

N. tib. Knöchel	14	18	10	18	14
N. fib. Knie	13	15	11	18	11,5
N. fib. sup.				3,5	3,5
N. suralis	3	5	3	3,5	3,5
N. vagus					3,5
C5*					2,9
C6*					4,2

Abkürzungen: N = Nervus, UA = Unterarm, OA = Oberarm. Die Tabelle zeigt die empfohlenen oberen Normwerte aus früheren Studiengruppen. Die Grenzwerte wurden hierbei mit Hilfe des Mittelwerts + 2 Standardabweichungen kalkuliert. Die mit einem * gekennzeichneten Nervensegmente sind in mm angegeben.

Es lässt sich eine enge Korrelation zwischen den in dieser Studie erhobenen Obergrenzen der Nervenquerschnittsflächen und den bereits bestehenden Normwerten aus der Literatur feststellen. Im Hinblick auf diese Daten zeigt sich, dass die Nerven in Jugendlichen bis zu einem Alter von 15 bis 17 Jahren kleiner sind als bei Erwachsenen. Ab diesem Alter sind die Mittelwerte und die oberen Normwerte für die Nervengröße mit denen Erwachsener vergleichbar. Im Gegensatz zu einem Teil der anderen Studiengruppen konnten in der vorliegenden Studie keine eindeutigen Korrelationen hinsichtlich Nervendicke und männlichem Geschlecht oder BMI gefunden werden. Diesen Zusammenhang betreffend zeigen sich in der Literaturrecherche unterschiedliche Ergebnisse. Andere Studiengruppen sehen einen Zusammenhang (Cartwright et al., 2008), andere nicht (Boehm et al., 2014), die meisten sind dennoch unschlussig (Zaidman et al., 2009, Kerasnoudis et al., 2013, Qrimli et al., 2016).

3.7 Vergleich mit Normwerten Erwachsener aus früheren Studiengruppen

Um eine Übersicht über den Verlauf des Nervenwachstums von Kindesalter über die Jugend bis ins Erwachsenenalter zu bekommen, wurden die erhobenen Referenzwerte mit Normwerten von 100 gesunden Erwachsenen zwischen dem zweiten und neunten Lebensjahrzehnt verglichen. Die bereits vorhandenen Daten der gesunden Erwachsenen wurden, anders als bei anderen Studien, mit Hilfe des gleichen Studienprotokolls sowie demselben Gerät (Mindray TE7) erhoben. Im Hinblick auf die gesamten Werte lässt sich ein kontinuierliches Nervenwachstum während der Kindheit und Jugend

beschreiben (Grimm et al., 2020). Der Höhepunkt des Nervenwachstums zeigt sich bei Erwachsenen im mittleren Alter, mit späterer Verkleinerung der Nervenquerschnittsfläche bei Menschen über 65 Jahren. Beispiele hierfür zeigen Abbildung 2 und 3. Zudem scheint die Nervenwachstumsrate bei Jugendlichen zwischen acht und 17 Jahren ausgeprägter zu sein als bei Kindern zwischen zwei und sieben Jahren. Beispiele für diese Wachstumskurven werden in Abbildung 4 gezeigt.

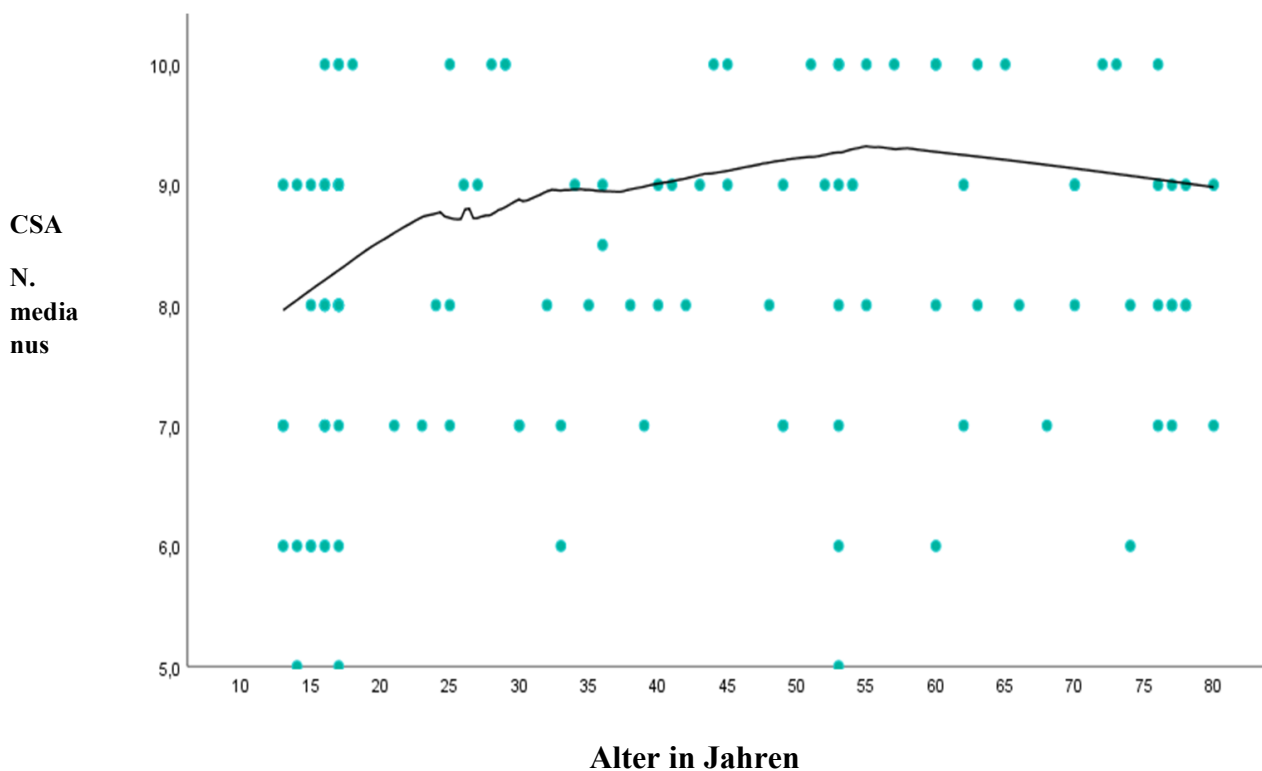


Abbildung 2: Wachstum des N. medianus am Ellenbogen

Abkürzungen: CSA = Cross Sectional Area, N = Nervus. Abbildung 2 zeigt das Wachstum des N. medianus am Ellenbogen von der Kindheit bis zum Alter über 80 Jahre in mm^2 . Das Wachstum ist kontinuierlich bis zum Alter von 55 Jahren, danach zeigt sich ein Rücklauf der Nervendicke

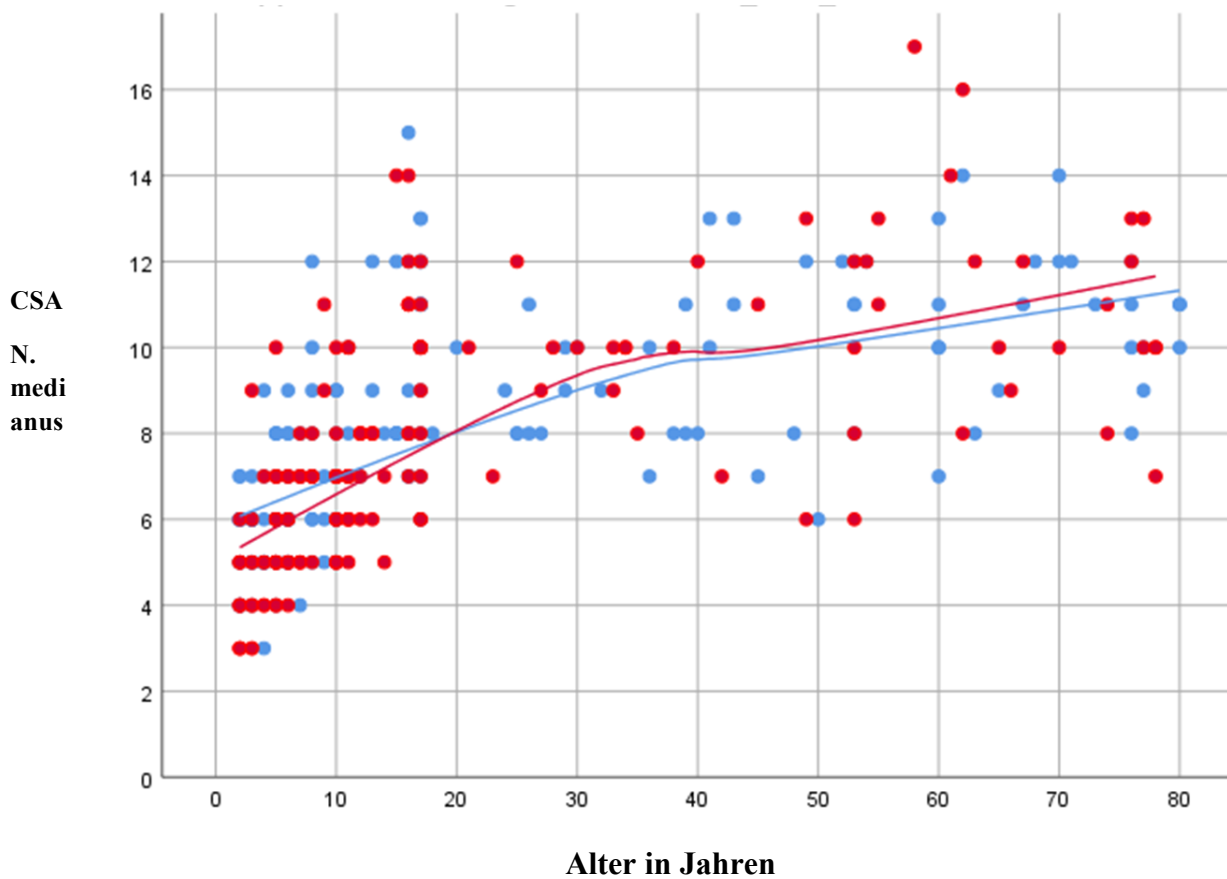


Abbildung 3: Wachstum des N. medianus am Handgelenk bei Männern und Frauen

Abkürzungen: CSA = Cross Sectional Area, N = Nervus. Abbildung 3 zeigt das Nervenwachstum des N. medianus am Handgelenk in mm^2 . Blau = männlich, rot = weiblich. Es lässt sich ein stetiges Wachstum über die komplette Lebenszeit sowie keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen feststellen.

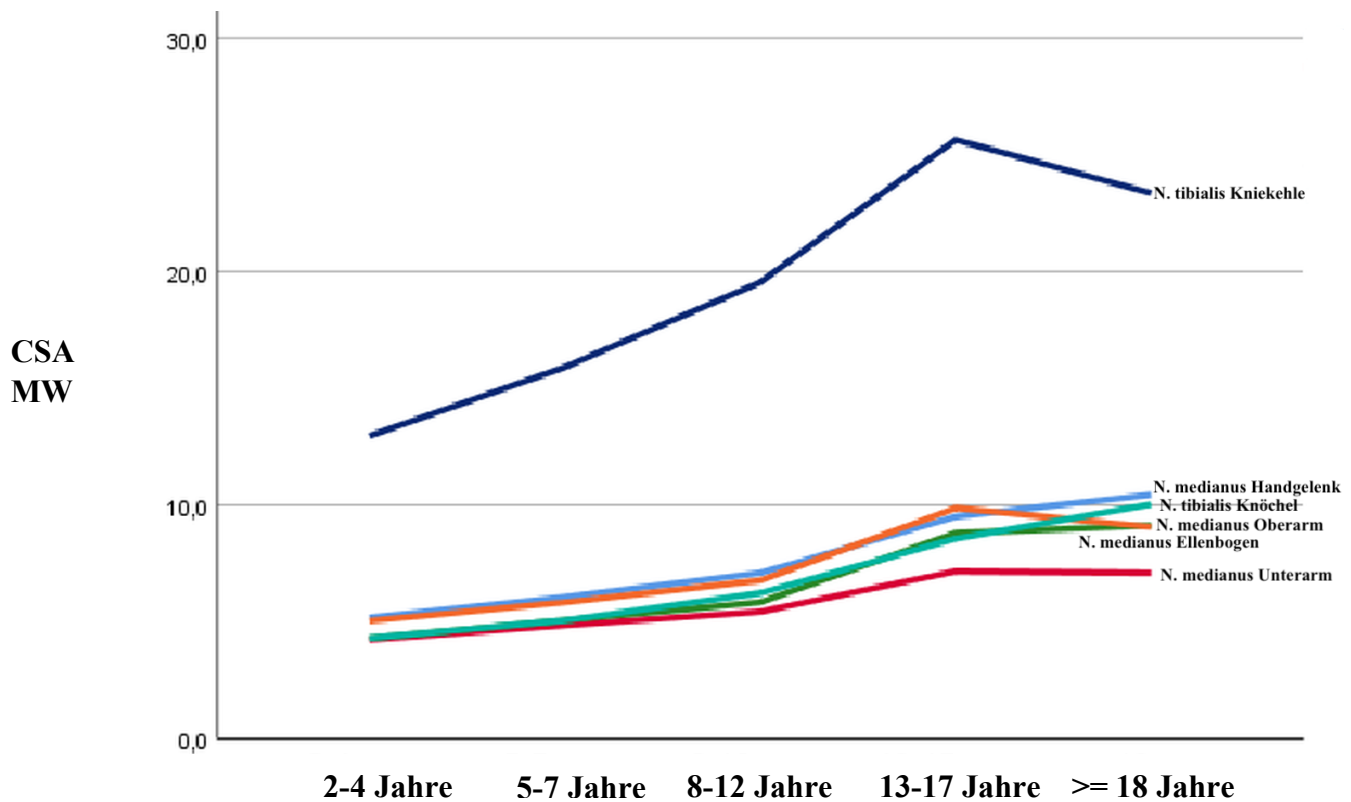


Abbildung 4: Mittleres Nervenwachstum bei Kindern

Abkürzungen: CSA = Cross sectional area, MW = Mittelwert, N. = Nervus. Abbildung 4 zeigt das mittlere Nervenwachstum bei Kindern von 2 - 4, 5 - 7, 8 - 12 und 13 - 17 Jahren in allen peripheren Nervensegmenten in mm^2 . Anhand der Steilheit der Kurven ist ein ausgeprägteres Wachstum der Nerven in der Pubertät als bei jüngeren Kindern zu sehen.

3.8 Vergleich mit Werten gleichaltriger Kinder mit manifester Polyneuropathie

Zusätzlich zu den 116 gesunden Kindern und Jugendlichen wurden im Anschluss an die Studie retrospektiv die Daten von 25 kranken Patienten im Alter von acht bis 18 Jahren des Universitätsklinikums Tübingen erfasst. Die Ultraschalluntersuchungen der erkrankten Kinder wurden mit dem gleichen Gerät wie auch in der Studie der Gesunden durchgeführt. Auch das Studienprotokoll stimmte zum größten Teil überein. Die Daten der kranken Kinder und jungen Erwachsenen sollten hierbei als direkter Vergleich zwischen normalen und pathologisch veränderten Nerven dienen, um die Diskrepanz zwischen gesund und krank zu verdeutlichen. Unter den Patienten finden sich unter anderem Kinder und Jugendliche mit den unterschiedlichen Formen der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT), mit Guillain-Barré-Syndrom (GBS), mit Neurofibromatose Typ 1 und mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP). Zudem wurden auch Patienten mit Speicherkrankheiten wie der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) und der Globoidzelleukodystrophie (M. Krabbe) für einen Vergleich der Nervenquerschnittsflächen eingeschlossen. Je nach Krankheitsbild der Patienten zeigten sich unterschiedlich viele und unterschiedlich stark vergrößerte Nervensegmente verglichen mit den in der vorliegenden Studie erhobenen Referenzwerten der gesunden Probanden. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der kranken Kinder und Jugendlichen des Universitätsklinikums Tübingen. In Spalte 12 ist zu sehen, wie viele der gemessenen Nervensegmente pathologisch vergrößert sind (Grimm et al., 2020).

Tabelle 5: Nervenwerte von Kindern mit Polyneuropathie

Pat.	Alter	Diagnose	NM (OA, Ellenbogen, UA, HG)	NU (OA, Ellenbogen, UA)	NR (sup., prof.)	NT (Knie, Knöchel)	NF (Knie, Knöchel)	NS	C5, C6	NV	Vergrößerung
1	14	CMT1a	11/9/8/5	8/9/7	NA/2	32/12	9/2	2	2,5/2,6	1	4/16
2	18	CMT1a	26/25/20/13	22/13/17	4/3	84/25	28/4	6	3,3/4,5	4	17/17
3	18	CMT1a	32/21/15/13	17/11/13	5/4	61/25	21/4	5	3,6/5,9	4	17/17
4	9	CMT1a	9/12/NA/9	9/9/8	2/2	22/18	9/2	3	2,5/3,3	3	10/16
5	17	CMT1a	21/27/17	23/NA/11	NA	34/22	15	3	3,5/4,2	4	12/12

6	17	CMT1b	32/15/20/17	27/12/13	NA/3	30/22	22/3	3	3,8/5,2	4	12/16
7	16	CMT2	7/10/5/8	5/5/4	1/1	NA	NA	NA	2,0/2,5	2	0/12
8	11	CMT2a	8/8/7/8	6/7/6	2/2	21/6	6/3	2	2,0/2,8	2	0/17
9	8	CMT2e	5/4/3/6	4/4/3	2/1	12/8	6/2	2	2,0/2,7	2	0/17
10	8	CMT4c	10/8/4/7	5/5/6	2/2	23/3	9/2	3	2,9/4,2	2	6/17
11	11	CMT4c	NA	NA	NA	15/12	NA	1	NA	NA	1/3
12	10	CMT4d	15/8/7/6	14/10/7	2/2	17/12	7	2	3,0/4,6	2	5/17
13	15	GBS	11/10/7/9	11/7/9	1/1	25/16	7/3	3	2,1/3,7	4	4/17
14	10	GBS	7/9/7/11	5/5/5	1/1	19/12	7/2	2	2,3/3,8	8	4/17
15	17	GBS	7/6/7	5/NA/7		25/7	7	2	2,9/4,2	3	2/12
16	18	CIDP	16/15/9	7/9/7	NA/4	55/19	12/4	5	3,0/6,2	6	11/15
17	13	CIDP	22/9/9/9	8/4/12	2/2	28	8/3	3	2,3/3,4	3	5/16
18	13	GAN	6/10/15/13	7/9/12	1/1	33/17	4/3	2	2,0/3,4	2	7/17
19	15	NF1	11/8/7/10	11/7/5	2/2	20/10	6/2	2	3,3/2,6	3	0/17
20	17	NF1	69/78/23/17	52/19/37	NA	77/87	44/67	13	6,0/6,1	14	15/15
21	12	MLD	13/10/11/13	7/4/8	2/2	19/16	10/3	7	3,3/3,1	3	10/17
22	13	Krabbe	25/16/11/15	10/14/7	NA/4	31/14	12/7	2	2,7/5,6	3	11/16
23	14	Maltase	20/17/6/12	10/10/9	5/4	23/13	10/3	2	NA	2	7/15
24	11	Keine*	9/7/8/9	7/6/6	2/2	19/9	7/2	1	3,5/2,0	2	0/17
25	17	Keine*	12/10/5/5	9/4/4	1/1	22/9	6/2	2	3,5/2,5	2	0/17

Abkürzungen: NM = N. medianus, NU = N. ulnaris, NR = N. radialis, NT = N. tibialis, NF = N. fibularis, NS = N. suralis, NV = N. vagus. OA = Oberarm, UA = Unterarm, HG = Handgelenk, NA = not available. CMT = Charcot-Marie-Tooth, CIDP = chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie, GBS = Guillain-Barré Syndrom, MLD = Metachromatische Leukodystrophie, NF = Neurofibromatose. Die pathologisch-auffälligen Werte sind hierbei dick markiert. Drei der hier aufgeführten Patienten haben kurze Zeit vor der Untersuchung ihr 18. Lebensjahr erreicht. Bei den mit einem * markierten Patienten wird eine Neuropathie angenommen, trotz unauffälliger klinisch-neurologischer Untersuchung, Neurophysiologie und Laborbefunde. Diese Patienten zeigen Schmerzsyndrome und milde kognitive Defizite unklaren Ursprungs.

Es konnte gezeigt werden, dass die Kinder mit manifester CMT-Neuropathie (CMT1a, CMT1b, CMT4c, CMT4d), die alle zu den erblichen demyelinisierenden Neuropathien gehören, verglichen mit den Referenzwerten der Gesunden in fast allen Nervensegmenten Vergrößerungen aufweisen. In den axonalen Varianten der CMT, wie zum Beispiel CMT2, konnten hingegen keine Nervenvergrößerungen festgestellt werden. In anderen demyelinisierenden Polyneuropathien, wie den lysosomalen Speicherkrankheiten MLD, dem M. Krabbe und dem multiplen Sulfatasemangel, zeigten sich wiederum mehrere Nervensegmente vergrößert. Ein weiterer Patient, mit

sehr seltener erblicher Riesenaxonopathie, zeigte ebenso eine Vergrößerung der Nerven. Im Gegensatz dazu zeigten alle Patienten ohne manifeste Neuropathie, mit diffusen Schmerzsyndromen und kognitiven Defiziten, normale und unauffällige Nervenquerschnittsflächen. Kinder mit inflammatorischen Polyneuropathien (CIDP) zeigten multifokale Vergrößerungen vor allem in den proximalen Nervensegmenten am Oberarm. Auch bei GBS Patienten konnten Nervenverdickungen gezeigt werden. Hierbei war die Vergrößerung der Wurzeln C5/C6 und des N. vagus dominant. Zusätzlich wurden die Werte von zwei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) analysiert. Es zeigte sich eine Vergrößerung vieler Segmente bei dem Kind mit multiplen Nerventumoren, wohingegen das tumorfreie zweite Kind keinerlei Nervenvergrößerungen aufwies. Ein Beispiel für signifikant vergrößerte Nervensegmente im Vergleich zu normalen Nerven zeigt Abbildung 5 (Grimm et al., 2020).

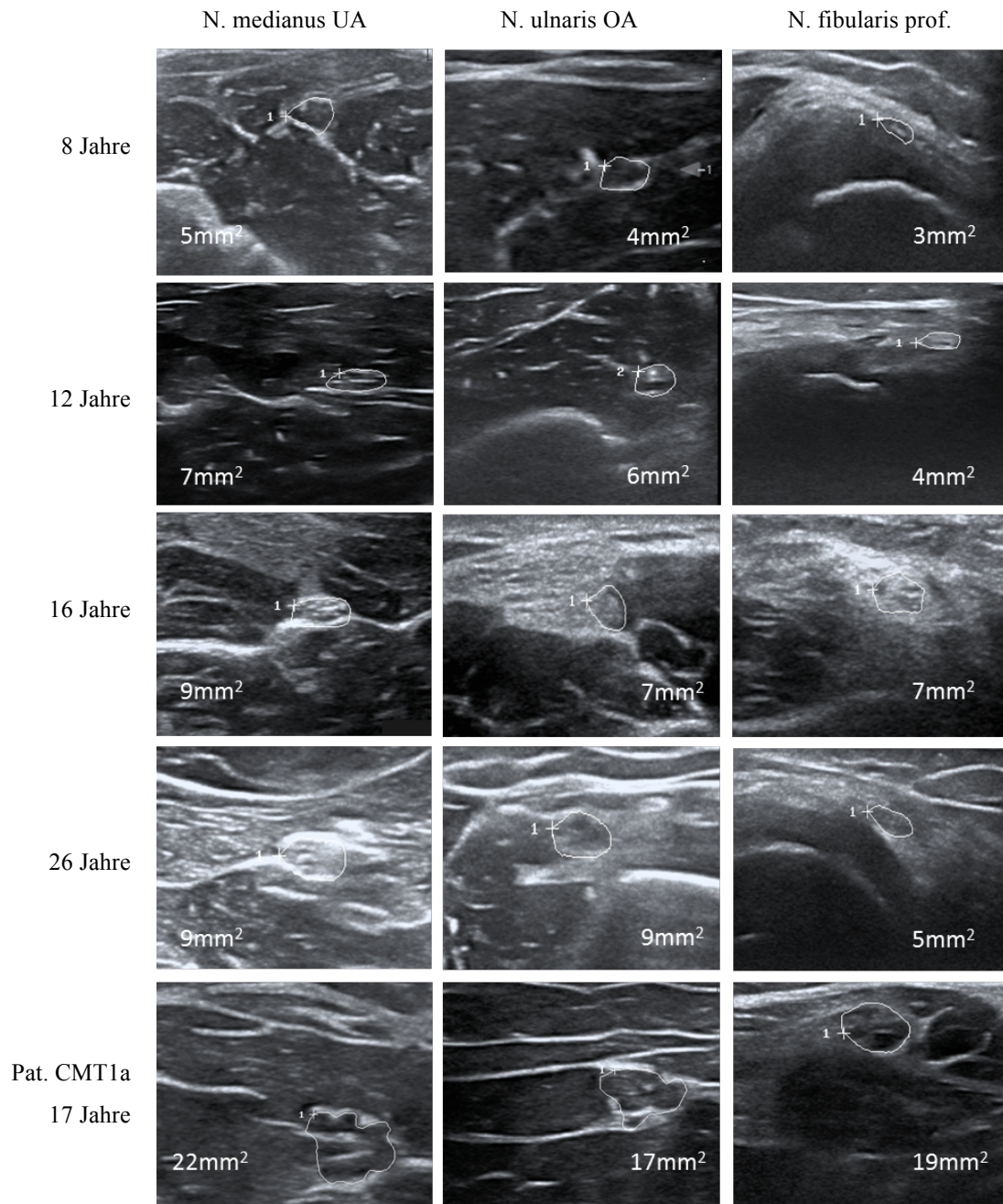


Abbildung 5: Vergleich von gesunden und kranken Nerven

Abkürzungen: N = Nervus, UA = Unterarm, OA = Oberarm, CMT = Charcot-Marie-Tooth. Abbildung 5 zeigt Ultraschallbilder von drei verschiedenen Nervensegmenten bei gesunden Probanden unterschiedlichen Alters. In Zeile 5 ist die deutliche Vergrößerung der Nervensegmente eines Patienten mit CMT1a zum Vergleich dargestellt.

4 Diskussion

Wie in vielen vorhergegangenen Studien beschrieben, sind Referenz- und Normwerte in der heutigen Ultraschalldiagnostik für die klinische Interpretation der Befunde essentiell (Grimm et al., 2014, Zaidman et al., 2013b, Boehm et al., 2014, Qrimli et al., 2016, Cartwright et al., 2008, Kerasnoudis et al., 2013). Mit diesen Studiendaten konnten weitere Normwerte für das Nervenwachstum bei Kindern und Jugendlichen beschrieben werden.

4.1 Einflussfaktoren auf das Nervenwachstum

Die CSA-Normwerte der Nervensegmente sind unvermeidbar für den Nervenultraschall, da eine Vergrößerung dieser Werte das eindrücklichste Zeichen für einen Nervenschaden ist (Zaidman et al., 2009, Zaidman et al., 2013b, Grimm et al., 2014). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass periphere Nerven während der Adoleszenz fortschreitend wachsen. Ungefähr im Alter von 15 bis 17 Jahren erreichen die Nerven ihre maximale Größe. Insgesamt konnte eine eindeutige, signifikante Korrelation zwischen Nervenlänge und Alter der Probanden festgestellt werden (Grimm et al., 2020). Den größten Einfluss auf die Nervendicke hat, wie auch in vorhergehenden Studien beschrieben (Druzhinin et al., 2019), das Alter. Im Gegensatz dazu zeigten sich zwischen männlichen und weiblichen Probanden nur geringe Unterschiede in der Nervenlänge sowie lediglich eine leichte Korrelation mit dem BMI. Diese beiden Faktoren stellen somit nur einen moderaten Einfluss auf die Nervenquerschnittsfläche dar. Wie in Abbildung 4 dargestellt, zeigt sich ein deutlicher Wachstumsschub der Nerven in der Adoleszenz der Probanden in der Altersspanne von 12 bis 15 Jahren (Grimm et al., 2020). Dieser könnte auf die natürlichen Hormonveränderungen in der Pubertätsperiode zurückzuführen und Ausdruck einer zunehmenden Aktivität von wachstumsfördernden Faktoren sein. Hierzu gibt es bisher keine Studien, die einen solchen möglichen Einfluss untersuchen. Aufgrund dessen ist es sinnvoll im Alter von 12 bis 15 Jahren weitere Daten zu sammeln, um Normwerte für jedes Alter im Einzelnen zu erheben. Da bei den jüngeren Kindern ein regelmäßiges, stetiges Nervenwachstum zu erkennen ist (Abbildung 4), scheinen die gruppierten Referenzwerte in diesem Altersbereich ausreichend für eine klinische Beurteilung der Nervendicke zu sein (Schubert et al., 2020).

4.2 Seitendifferenzen

Es konnten keine eindeutigen Unterschiede im Seitenvergleich zwischen rechts und links festgestellt werden. Zwar zeigten sich für den rechten N. medianus am Oberarm bei Rechtshändern größere Werte als beim linken N. medianus bei Linkshändern, dennoch scheint eine signifikante Korrelation mit der Nervendicke und der Händigkeit fraglich. Bei den beiden anderen in dieser Studie verglichenen Nervenpunkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Nervenquerschnittsfläche zwischen rechter und linker Seite (Grimm et al., 2020). Auch in der von Schubert et. al. veröffentlichten Studie zeigte sich eine sehr heterogene Seitenpräferenz zwischen rechts und links. Der beobachtete maximale Unterschied zwischen den beiden Körperseiten betrug dort zwischen 20 und 30 Prozent (Schubert et al., 2020). Weitere Studien bei Erwachsenen beschrieben Seitendifferenzen zwischen 10 und 20 Prozent (Haun et al., 2010, Sugimoto et al., 2013, Tagliafico et al., 2012). Um genauere, adäquate Aussagen machen zu können, sind weitere Studien nötig. Besonders in Fällen von asymmetrischen Polyneuropathien wäre eine Bestimmung von Seitendifferenzen interessant.

4.3 Vergleich der Normwerte von Kindern mit Erwachsenenwerten

Durch den Vergleich der Normwerte von Kindern und Jugendlichen mit denen Erwachsener aus früheren Studien, zeigte sich ein Erreichen der erwachsenen Werte im Alter von 15 bis 17 Jahren. So kann man davon ausgehen, dass die peripheren Nerven im Jugendalter zwischen 15 bis 17 Jahren ausgewachsen, und Normwerte für Erwachsene anwendbar sind (Grimm et al., 2020). Warum die Nervendicke bei jungen Erwachsenen ihren Höhepunkt erreicht und im Seniorenalter wieder sinkt, bleibt spekulativ. Eine Erklärung hierfür könnte die abnehmende Flüssigkeitsmenge und Elastizität sowie die zunehmende Versteifung in den älteren Nerven sein. Interessanterweise zeigen im Gegensatz dazu die CSA-Werte des N. medianus am Handgelenk und andere prädestinierte Nervenengpassstellen im fortschreitenden Erwachsenenalter eine Vergrößerung der Nervendicke. Dies ist wahrscheinlich auf die höhere Inzidenz von Engpasssyndromen im höheren Lebensalter zurückzuführen (Baumer et al., 2017). Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in anderen Studien diskutiert (Cartwright et al., 2013). Um genauere Aussagen über die Entwicklung des

Nervenwachstums über die gesamte Lebensspanne zu machen, sind jedoch weitere Daten nötig. In dieser Studienpopulation zeigten sich BMI und Geschlecht als geringfügige Einflussfaktoren auf das Wachstum der Nerven (Grimm et al., 2020). Diese Beobachtung machten auch vorherige Studien zum Thema Normwerte der Nervendicke bei Erwachsenen. Nichtsdestotrotz zeigt sich diesbezüglich eine uneindeutige Studienlage. Trotz allem entschieden die meisten Autoren, größen-, gewichts- und geschlechtsunabhängige Normwerte zu veröffentlichen (Boehm et al., 2014, Kerasnoudis et al., 2013, Zaidman et al., 2009, Cartwright et al., 2008, Qrimli et al., 2016, Grimm et al., 2018). Um diese Frage zur Genüge beantworten zu können sind weitere Studien nötig.

4.4 Vergleich mit Kindern mit manifesten Polyneuropathien

Wie auch bei Studien zu Erwachsenen (Zaidman et al., 2009, Zaidman et al., 2013a, Padua et al., 2012), zeigten sich bei Kindern mit einer erblichen, demyelinisierenden Polyneuropathie, z.B. CMT1a und b, generalisierte Vergrößerungen der Nervensegmente (Grimm et al., 2020). Des Weiteren wurden ähnliche Daten bereits für jüngere Kinder mit CMT1a veröffentlicht (Yiu et al., 2015). Hierbei ist zu beachten, dass viele Nervensegmente bei kranken Kindern als normal groß eingestuft worden wären, hätte man Normwerte von Erwachsenen als Referenzwerte zur Beurteilung hinzugezogen (Grimm et al., 2018). Im Gegensatz dazu, konnte bei Kindern mit CMT2 keine Nervenvergrößerung nachgewiesen werden (Grimm et al., 2020). Diese Tatsache passt mit dem heutigen Wissensstand über CMT bei Erwachsenen und deren Darstellung in der Nervensonographie zusammen (Schreiber et al., 2013, Zaidman et al., 2013a, Zaidman et al., 2009). Literatur über die autosomal-rezessive CMT4 ist selten. Demnach wäre es interessant, wie auch für die anderen demyelinisierenden Polyneuropathien, weitere Daten über eine Vergrößerung der peripheren Nervensegmente zu ermitteln. Auch Kinder mit inflammatorischen Neuropathien scheinen sonographisch darstellbare Vergrößerungen der Nerven aufzuweisen. Bei der chronischen Form handelt es sich vor allem um proximal betonte Vergrößerungen. Im Gegensatz dazu zeigen sich bei Kindern mit einer akuten inflammatorischen Neuropathie eher wurzel- und N. vagus-betonte Nervenverdickungen (Grimm et al.,

2020). Diese Ultraschalldarstellung entpuppt sich als sehr ähnlich zu den bei Erwachsenen beschriebenen immunmodulierten Neuropathien, und ist mit dem bisher noch eingeschränkten Wissen über die bildliche Darstellung von Nerven bei Kindern und Jugendlichen vereinbar (Hartig et al., 2018, Grimm et al., 2017, Rattay et al., 2018). Sogar bei einigen Kindern mit sehr seltenen Polyneuropathietypen, wie zum Beispiel der lysosomalen Speicherkrankheit MLD, dem M. Krabbe und dem Sulfatasemangel, konnten Vergrößerungen der Nervensegmente nachgewiesen werden (Grimm et al., 2020). Dies könnte ein Ausdruck einer intranervalen Akkumulation von Stoffwechselmetaboliten sein. In einer weiteren Studie über die Globoidzelleleukodystrophie (M. Krabbe) bei Kindern zeigte sich im peripheren Nervenultraschall eine deutliche Vergrößerung der Nervendicke. Auch hier erweist sich die Untersuchung mittels hochauflösender Sonographie als gutes Diagnosemittel (Kupper et al., 2020). Im Falle der metachromatischen Leukodystrophie, einer seltenen Erkrankung bei der es sowohl zentral als auch peripher zur Demyelinisierung kommt, konnte eine eindeutige Vergrößerung von Nervensegmenten bei betroffenen Kindern im Ultraschall festgestellt werden (Grimm et al., 2016). Diese Entdeckung ist sehr eindrucksvoll, da solch eine Beschreibung bisher weder für Erwachsene noch für Kinder und Jugendliche veröffentlicht wurde, und so neue Türen zu nicht-invasiver Diagnostik seltener Neuropathien geöffnet werden können. Bisher sind nur für die verwandte Erkrankung, Adrenoleukodystrophie, Daten über eine Nervenveränderung zu finden (Rattay et al., 2018) sowie in einem einzigen Fall von multiplen Sulfatasemangel (MSD) (Schlotawa et al., 1993). Alle Kinder ohne manifeste Polyneuropathie zeigten unauffällige Befunde in der Nervensonographie ohne jeglichen Nachweis von Vergrößerungen (Grimm et al., 2020). Dies untermauert die Berechtigung des Ultraschalls zum Ausschluss von Neuropathien. Des Weiteren konnten bei zwei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 mittels Ultraschall zwischen einem Kind mit hoher Tumorlast der peripheren Nerven und einem Kind ohne periphere Tumore unterschieden werden. Diese Beobachtung könnte die Wichtigkeit des Ultraschallscreenings bei der Überwachung von Patienten mit peripheren Nervenscheidentumoren unterstreichen (Grimm et al., 2020). So könnte, wie auch bei Erwachsenen, die Erkenntnis über ein Alles-oder-Nichts-Prinzip beim Tumorbefall der

peripheren Nerven gewonnen werden, wie bereits in früheren Erwachsenenstudien zu NF1 beschrieben (Garg et al., 2018).

4.5 Limitationen der Studie

Durch diese Studie konnte eine hohe Anzahl von Daten über das Wachstum von peripheren Nerven im Kindes- und Jugendalter gesammelt und analysiert werden. Trotz allem müssen die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden. Zum einen könnten die hier erhobenen Normwerte durch die Verwendung eines anderen Ultraschallgeräts zu anderen als zu den in dieser Studie erhobenen Normwerten führen. Deshalb sollte jede Abteilung ihre eigenen, gerätespezifischen Referenzwerte erstellen (Grimm et al., 2020). Nichtsdestotrotz zeigte sich bei einer niederländischen Studiengruppe eine hohe Korrelation zwischen den CSA-Werten unabhängig von den genutzten Geräteanbietern. Des Weiteren muss erwähnt werden, dass der Vergleich dieser Studie zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aus Daten von unterschiedlichen Studiengruppen erfolgte. Allerdings wurden sowohl die Normwerte der Kinder- und Jugendstudie als auch die der Erwachsenenstudie unter Anwendung des gleichen standardisierten Studienprotokolls durchgeführt. Alle Messdaten wurden unter gegenseitiger Verblindung der Untersucher erhoben. Hieraus ergaben sich exzellente intra-rater ICC's (Grimm et al., 2020). Eine weitere Limitation in der Anwendung der Ergebnisse stellt die ethnisch einseitige Studienpopulation dar. Ein Großteil der Probanden (93,1 %) war kaukasischer Herkunft, weshalb eine Anwendung dieser Referenzwerte in Ländern mit anderen vorherrschenden Ethnien unter Umständen nicht möglich ist (Burg et al., 2014). Der Vergleich der Normwerte der gesunden Kinder mit Werten von Kindern mit Polyneuropathie erfolgte retrospektiv. Trotz allem wurden diese Daten und Ultraschallmessungen während der täglichen Klinikroutine erhoben, zu einem Zeitpunkt als die Diagnosen der Kinder noch nicht feststanden. Das hierbei verwendete Ultraschallgerät war das gleiche Gerät wie auch in dieser Studie. Die in dieser Arbeit beschriebenen oberen Normwerte für Kinder und Jugendliche wurden mit Hilfe der 90. Perzentile kalkuliert. Dies ist eine Kompromisslösung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität. Die Normwerte für die Nervensegmente C5 und C6 am Hals der jüngeren Kinder sind mit Vorsicht zu interpretieren, da an diesen Messstellen nur ein Teil der Probanden suffizient untersucht werden konnte (Grimm et al., 2020).

Alles in allem ist diese Studie die erste mit einer großen Kohorte an Kindern und Jugendlichen und zusätzlichem Vergleich sowohl mit kranken gleichaltrigen Kindern als auch gesunden Erwachsenen. Da das Wachstum der Nerven signifikant mit dem Alter der Probanden korreliert, ist es sinnvoll Normwerte für jedes entsprechende Alter zu ermitteln. Diese Aufstellung von Referenzwerten vereinfacht das Diagnostizieren von Kindern mit neuropathischen Erkrankungen, und hilft in vielen Fällen die zu Grunde liegende Krankheit deutlicher zu beschreiben. Diese Arbeit ermöglicht den Beginn von weiteren Studien über Nervendarstellung in bestimmten kindlichen neuromuskulären Erkrankungen (Grimm et al., 2020).

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das Nervenwachstum bei Kindern und Jugendlichen mittels hochauflösenden Ultraschalls untersucht, um Normwerte für die Größe und das Wachstum von peripheren Nerven zu ermitteln, Einflussfaktoren zu prüfen und die Messwerte mit denen anderer Altersgruppen bei Kindern mit Neuropathie anzuwenden. Hierfür wurden 116 gesunde Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 17 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Untersuchung erfolgte mittels hochauflösenden Ultraschalls an mehreren peripheren Nervenpunkten an Armen, Beinen und am Hals.

In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Größe nahezu aller Nervenpunkte mit dem Alter korreliert. Die Obergrenze der Normwerte wurde als 90. Perzentile definiert. Ein Zusammenhang zwischen BMI und Nervenquerschnittsfläche zeigte sich hingegen meist nicht (außer beim N. medianus am Handgelenk). Im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden konnte für zwei Nerven ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die Größe festgestellt werden. Im Hinblick auf Unterschiede zwischen rechter und linker, also dominanter und nicht-dominanter Seite, konnten kaum signifikante Unterschiede gefunden werden, außer für einen Nervenpunkt am Oberarm.

Im zweiten Teil dieser Arbeit ging es um den Vergleich der erhobenen Normwerte der Jugendlichen mit bereits definierten Referenzwerten der Nervendicke von Erwachsenen aus früheren Studien der Arbeitsgruppe sowie der Literatur. So sollte geprüft werden, wann ein jugendlicher Nerv ausgewachsen ist, und der Größe eines erwachsenen Nervens entspricht. Es konnte gezeigt werden, dass die Größe der peripheren Nerven ab einem Alter von 15 bis 17 Jahren mit denen Erwachsener vergleichbar ist. Im Gesamtverlauf des Nervenwachstums von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter zeigte sich ein kontinuierliches Wachstum der Nerven bis ins mittlere Alter, mit späterer Verkleinerung der Nervenquerschnittsfläche bei Menschen über 65 Jahren. Die deutlichste Wachstumsrate peripherer Nerven wurde in der Altersspanne der Pubertät festgestellt.

Im letzten Teil der Arbeit wurden die erhobenen Normwerte der gesunden Kinder und Jugendlichen mit Werten von gleichaltrigen Kindern mit verschiedenen manifesten Polyneuropathien verglichen. Dies diente der Verdeutlichung der Unterschiede der Werte zwischen pathologisch veränderten und gesunden peripheren Nerven. Hierbei

zeigten sich, abhängig von der zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung, unterschiedlich stark ausgeprägte Vergrößerungen der Nervenquerschnittsfläche bei den erkrankten Kindern im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern wichtige Daten zur Beurteilung von Nervenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Mit Hilfe von hochauflösendem Ultraschall könnten schmerzhaftere Untersuchungen in Zukunft vermieden und ersetzt werden. Dennoch ist es sinnvoll in weiteren Studien Daten über das Nervenwachstum bei Kindern zu erheben, um geräteunabhängige und noch altersspezifischere Normwerte zu ermitteln.

6 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen in Zusammenarbeit mit sowohl der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurophysiologie, als auch mit der Universitätskinderklinik mit der Abteilung für Neuropädiatrie durchgeführt.

Die Konzipierung und Ausarbeitung des Studienkonzepts erfolgte von Herr Prof. Dr. Alexander Grimm aus dem Fach der Neurologie zusammen mit Herr PD Dr. Samuel Gröschel aus der Neuropädiatrie.

Die Leitung der Durchführung der Ultraschallmessungen und deren Überwachung geschah durch Prof. Dr. Alexander Grimm, stellvertretender Vorsitzender der DEGUM. Zudem stellte er die retrospektiven Daten früherer Studien zur Verfügung.

Die Betreuung dieser Arbeit erfolgte durch PD. Dr. med. Samuel Gröschel.

Zu meinen Aufgaben zählte das Ausarbeiten des Ethikantrags und des Fragebogens sowie den Aufklärungs- und Einwilligungsbögen zusammen mit der Doktorandin Frau Schubert. Der zur Rekrutierung der Probanden verwendete Flyer wurde von Frau Schubert und mir entworfen.

Die statistische Auswertung und Analyse sowie die Abbildungen eins bis drei meiner Arbeit entstanden mit Hilfe und Anleitung von Frau Serna-Higueta aus dem biometrischen Institut des Universitätsklinikums Tübingen.

Ich habe die Ultraschalluntersuchungen der 116 Kinder und Jugendlichen im Alter von acht bis 17 Jahren selbstständig durchgeführt, deren Daten mittels Fragebogen erhoben und ausgewertet. Die Tabellen eins bis fünf sowie Abbildung Nummer eins und vier erstellte ich selbstständig. Ich versichere, das Manuskript selbstständig mit Betreuung durch PD Dr. med. Samuel Gröschel verfasst zu haben. Außer den von mir genannten, verwendete ich keine weiteren Quellen.

Doktorandin Anna Grimm

7 Literaturverzeichnis

- ALI, Z. S., PISAPIA, J. M., MA, T. S., ZAGER, E. L., HEUER, G. G. & KHOURY, V. 2016. Ultrasonographic Evaluation of Peripheral Nerves. *World Neurosurg*, 85, 333-9.
- AUMÜLLER, G. *Anatomie*, Stuttgart, Thieme.
- BAUMER, T., GRIMM, A. & SCHELLE, T. 2017. [Diagnostic nerve ultrasonography]. *Radiologe*, 57, 157-165.
- BOEHM, J., SCHEIDL, E., BERECZKI, D., SCHELLE, T. & ARANYI, Z. 2014. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med*, 35, 459-67.
- BUCHBERGER, W., SCHON, G., STRASSER, K. & JUNGWIRTH, W. 1991. High-resolution ultrasonography of the carpal tunnel. *J Ultrasound Med*, 10, 531-7.
- BURG, E. W., BATHALA, L. & VISSER, L. H. 2014. Difference in normal values of median nerve cross-sectional area between Dutch and Indian subjects. *Muscle Nerve*, 50, 129-32.
- CARTWRIGHT, M. S., BROWN, M. E., EULITT, P., WALKER, F. O., LAWSON, V. H. & CARESS, J. B. 2009. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. *Muscle Nerve*, 40, 98-102.
- CARTWRIGHT, M. S., MAYANS, D. R., GILLSON, N. A., GRIFFIN, L. P. & WALKER, F. O. 2013. Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve*, 47, 890-3.
- CARTWRIGHT, M. S., PASSMORE, L. V., YOON, J. S., BROWN, M. E., CARESS, J. B. & WALKER, F. O. 2008. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve*, 37, 566-71.
- CARTWRIGHT, M. S., SHIN, H. W., PASSMORE, L. V. & WALKER, F. O. 2007. Ultrasonographic findings of the normal ulnar nerve in adults. *Arch Phys Med Rehabil*, 88, 394-6.
- CHIOU, H. J., CHOU, Y. H., CHENG, S. P., HSU, C. C., CHAN, R. C., TIU, C. M., TENG, M. M. & CHANG, C. Y. 1998.

- Cubital tunnel syndrome: diagnosis by high-resolution ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 17, 643-8.
- DELORME, S., DEBUS, J. & JENDERKA, K.-V. 2012. *Sonografie: 105 Tabellen*, Stuttgart, Thieme.
- DRUZHININ, D., NAUMOVA CAPITAL IE, C. & NIKITIN, S. 2019. Nerve ultrasound normal values in children and young adults. *Muscle Nerve*, 60, 757-761.
- FORNAGE, B. D. 1988. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology*, 167, 179-82.
- GARG, M., KULKARNI, S. D., HEGDE, A. U., DESAI, M. & SAYED, R. J. 2018. Giant Axonal Neuropathy: Clinical, Radiological, and Genetic Features. *Ann Indian Acad Neurol*, 21, 304-308.
- GRIMM, A., AXER, H., HEILING, B. & WINTER, N. 2018. Nerve ultrasound normal values - Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clin Neurophysiol*, 129, 1403-1409.
- GRIMM, A., HEILING, B., SCHUMACHER, U., WITTE, O. W. & AXER, H. 2014. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*, 50, 976-83.
- GRIMM, A., SCHAFFER, E., JUST, J., SCHOLS, L., KEHRER, C., BEVOT, A., ZIEMANN, U. & KRAGELOH-MANN, I. 2016. Thickening of the peripheral nerves in metachromatic leukodystrophy. *J Neurol Sci*, 368, 399-401.
- GRIMM, A., WINTER, N., RATTAY, T. W., HARTIG, F., DAMMEIER, N. M., AUFFENBERG, E., KOCH, M. & AXER, H. 2017. A look inside the nerve - Morphology of nerve fascicles in healthy controls and patients with polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*, 128, 2521-2526.
- GRIMM, A. S., SCHUBERT, C., GRIMM, A., STAHL, J. H., KÜPPER, H., HORBER, V., KEGELE, J., WILLIKENS, S., WITTLINGER, J., HIGUITA, L., WINTER, N. & GRÖSCHEL, S. 2020. Normative Observational Nerve Ultrasound Values in School-Age Children and Adolescents and Their Application to Hereditary Neuropathies. *Frontiers in Neurology*.

- GRUBER, H. & KOVACS, P. 2008. Sonographic Anatomy of the Peripheral Nervous System. *High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System, 2nd Edition*, 15-41.
- HARTIG, F., ROSS, M., DAMMEIER, N. M., FEDTKE, N., HEILING, B., AXER, H., DECARD, B. F., AUFFENBERG, E., KOCH, M., RATTAY, T. W., KRUMBHOLZ, M., BORNEMANN, A., LERCHE, H., WINTER, N. & GRIMM, A. 2018. Nerve Ultrasound Predicts Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy-a Prospective Follow-Up. *Neurotherapeutics*, 15, 439-451.
- HAUN, D. W., CHO, J. C. & KETTNER, N. W. 2010. Normative cross-sectional area of the C5-C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1422-30.
- HECKMATT, J. Z., DUBOWITZ, V. & LEEMAN, S. 1980. Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. *Lancet*, 1, 1389-90.
- HEINEMEYER, O. & REIMERS, C. D. 1999. Ultrasound of radial, ulnar, median, and sciatic nerves in healthy subjects and patients with hereditary motor and sensory neuropathies. *Ultrasound Med Biol*, 25, 481-5.
- HOFFMANN, K., DIRTING, K., STUCKER, M., EL-GAMMAL, S., WILMERT, M. & ALTMAYER, W. P. 1994. [History of high frequency sonography]. *Ultraschall Med*, 15, 192-7.
- HUGGENBERGER, S., SCHRÖDER, H., MOSER, N., COZZI, B., GRANATO, A. & MERIGHI, A. *Neuroanatomie des Menschen*.
- KERASNOUDIS, A., PITAROKOILI, K., BEHRENDT, V., GOLD, R. & YOON, M. S. 2013. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin Neurophysiol*, 124, 1881-8.
- KUPPER, H., KAISER, N., WINTER, N., KEHRER, C., GROESCHEL, S., BEVOT, A., NAGELE, T., KRAGELOH-MANN, I. & GRIMM, A. 2020. Enlargement

- of peripheral nerves in Krabbe disease: The diagnostic value of nerve ultrasound. *Muscle Nerve*, 61, E24-E27.
- PADUA, L., GRANATA, G., SABATELLI, M., INGHILLERI, M., LUCCHETTA, M., LUIGETTI, M., CORACI, D., MARTINOLI, C. & BRIANI, C. 2014. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol*, 125, 160-5.
- PADUA, L., MARTINOLI, C., PAZZAGLIA, C., LUCCHETTA, M., GRANATA, G., ERRA, C. & BRIANI, C. 2012. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve*, 45, 730-3.
- QRIMLI, M., EBADI, H., BREINER, A., SIDDIQUI, H., ALABDALI, M., ABRAHAM, A., LOVBLOM, L. E., PERKINS, B. A. & BRIL, V. 2016. Reference values for ultrasonography of peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 53, 538-44.
- RASENACK, M., DECARD, B. F., SCHADELIN, S., GRIMM, A., FISCHER, D. & HAFNER, P. 2016. Ultrasonographic reference values for peripheral nerves and nerve roots in the normal population of children and adolescents: study protocol for an observational-prospective trial. *BMJ Open*, 6, e014662.
- RATTAY, T. W., JUST, J., ROBEN, B., HENGEL, H., SCHULE, R., SYNOFZIK, M., SOHN, A. S., WINTER, N., DAMMEIER, N., SCHOLS, L. & GRIMM, A. 2018. Nerve ultrasound characterizes AMN polyneuropathy as inhomogeneous and focal hypertrophic. *Orphanet J Rare Dis*, 13, 194.
- SCHLOTAWA, L., ADANG, L., DE CASTRO, M. & AHRENS-NICKLAS, R. 1993. Multiple Sulfatase Deficiency. In: ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., PAGON, R. A., WALLACE, S. E., BEAN, L. J. H., STEPHENS, K. & AMEMIYA, A. (eds.) *GeneReviews((R))*. Seattle (WA).
- SCHREIBER, S., OLDAG, A., KORNBLUM, C., KOLLEWE, K., KROPF, S., SCHOENFELD, A., FEISTNER, H., JAKUBICZKA, S., KUNZ, W. S., SCHERLACH, C.,

- TEMPELMANN, C., MAWRIN, C., DENGLER, R., SCHREIBER, F., GOERTLER, M. & VIELHABER, S. 2013. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve*, 47, 385-95.
- SCHUBERT, C., GRIMM, A. S., STAHL, J. H., KUPPER, H., KEGELE, J., WITTLINGER, J., SERNA-HIGUITA, L., WINTER, N., GROESCHEL, S. & GRIMM, A. 2020. Nerve ultrasound reference data in children from two to seven years. *Clin Neurophysiol*, 131, 859-865.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. & SCHUMACHER, U. *Prometheus - LernAtlas der Anatomie*, Stuttgart ; New York, Thieme.
- SHAMPO, M. A. & KYLE, R. A. 1995. Karl Theodore Dussik--pioneer in ultrasound. *Mayo Clin Proc*, 70, 1136.
- SUGIMOTO, T., OCHI, K., HOSOMI, N., MUKAI, T., UENO, H., TAKAHASHI, T., OHTSUKI, T., KOHRIYAMA, T. & MATSUMOTO, M. 2013. Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. *Ultrasound Med Biol*, 39, 1560-70.
- SUK, J. I., WALKER, F. O. & CARTWRIGHT, M. S. 2013. Ultrasonography of peripheral nerves. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13, 328.
- TAGLIAFICO, A., CADONI, A., FISCI, E., BIGNOTTI, B., PADUA, L. & MARTINOLI, C. 2012. Reliability of side-to-side ultrasound cross-sectional area measurements of lower extremity nerves in healthy subjects. *Muscle Nerve*, 46, 717-22.
- YIU, E. M., BROCKLEY, C. R., LEE, K. J., CARROLL, K., DE VALLE, K., KENNEDY, R., RAO, P., DELATYCKI, M. B. & RYAN, M. M. 2015. Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*, 84, 569-74.
- ZAIDMAN, C. M., AL-LOZI, M. & PESTRONK, A. 2009. Peripheral nerve size in normals and patients with

polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*, 40, 960-6.

Z Aidman, C. M., Harms, M. B. & Pestronk, A. 2013a. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol*, 260, 3115-21.

Z Aidman, C. M., Seelig, M. J., Baker, J. C., Mackinnon, S. E. & Pestronk, A. 2013b. Detection of peripheral nerve pathology: comparison of ultrasound and MRI. *Neurology*, 80, 1634-40.

8 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Samuel Gröschel und Herrn Professor Dr. med. Alexander Grimm für die enge Betreuung, Anleitung und Unterstützung bei der Planung und Erstellung der Doktorarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Doktorandenkollegin und Freundin Charlotte Schubert, für ihre Freundschaft, ihr Durchhaltevermögen und ihre Zusammenarbeit, ohne die dieses Projekt so nicht hätte stattfinden können.

Ein herzlicher Dank geht an Frau PhD Lina Serna-Higuera des biometrischen Instituts der Universität Tübingen, für ihre hervorragende Unterstützung, Geduld und Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Einen weiteren Dank möchte ich an Herrn Stefan Gamber von der Firma Mindray aussprechen, für das Ausleihen und die Zurverfügungstellung von Ultraschallgeräten für die Studie.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Dr. med. Eva Satke und Dr. med. Harald Grimm für ihren Beistand und ihre jahrelange Unterstützung, ohne die ich heute nicht dort stehen würde, wo ich jetzt bin.

9 Anhang

9.1 Fragebogen



Universitätsklinikum Tübingen Neurologische Klinik

Priv. Doz. Dr. Alexander Grimm

Zentrum für Neurologie

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

Fragebogen für Studienteilnehmer/-innen

Name	
Vorname	
Adresse	
Tel.	
E-Mail	
Geburtsdatum	
Alter	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
Körpergröße in m	

Körpergewicht in kg	
BMI	
frühkindliche Entwicklung	<input type="checkbox"/> altersentsprechend <input type="checkbox"/> nicht altersentsprechend
Neurologische/muskuloskelettale Erkrankungen	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ja, _____
Medikation	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ja, _____
Mutterspache der Eltern	

Ort, Datum

Unterschrift Studienteilnehmer-/in, Bevollmächtigte/-r

