

Aus der Klinik für Neurologie

Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

**Der Stellenwert der Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) in der  
Diagnostik immunvermittelter, demyelinisierender Polyneuropathien**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
(der Theoretischen Medizin, der Zahnheilkunde oder der Naturwissenschaften)  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Puneet Singh

geb. am: 24. September 1991, aus Jalandhar, Indien

---

**Tag der Prüfung:**

25.02.2021

**Dekan:**

Prof. Dr. M. D. Menger

**Berichterstatter:**

Prof. Dr. Klaus Ulrich Dillmann

Prof. Dr. Martina Sester

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

## Widmung

Diese Arbeit widme ich denen, die mir halfen, meine Ziele zu verwirklichen:

An erster Stelle meinen Eltern, ohne die es mir nicht ermöglicht gewesen wäre, diese  
Ausbildung zu erhalten;

Jan für die Durchsicht unzähliger Versionen und die unendliche Geduld;

Denen, die Korrektur gelesen haben;

dem Kugelmenschen

sowie

Waheguru:

Ohne Euch hätte ich diese Arbeit nicht zustande gebracht.

Danke.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	
1.1. Deutsch .....	1
1.2. English .....	2
<b>2. Einleitung und Fragestellung</b>	
2.1. CIDP: Definition, Klinik, Differentialdiagnose .....	3
2.2. Pathophysiologie .....	4
2.3. Therapieprinzipien .....	5
2.4. Leitgeschwindigkeitsvariation nach Hopf .....	6
2.5. Leitgeschwindigkeitsvariation nach Kimura .....	8
2.6. Zielsetzung .....	9
<b>3. Material und Methodik</b>	
3.1. Studiendesign .....	10
3.2. Patienten und Kontrollpersonen .....	11
3.3. Klinisch-neurologische Untersuchung .....	12
3.4. Motorische Neurografie .....	20
3.5. Sensible Neurografie .....	23
3.6. Bestimmung der F-Wellen .....	25
3.7. Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) .....	26
3.8. Statistische Auswertung .....	28
<b>4. Ergebnisse</b>	
4.1. Darstellung der Probandengruppen .....	29
4.2. Neurografie .....	30
4.3. Leitgeschwindigkeitsvariation .....	31
4.3.1. Vergleich: CIDP und Normkollektiv .....	31
4.3.2. Vergleiche innerhalb der CIDP-Gruppe .....	40
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>44</b>
<b>6. Fazit</b> .....	<b>49</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>50</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>55</b>
<b>9. Publikationsliste</b> .....	<b>56</b>
<b>10. Anhänge</b>	
10.1. Anhang 1: Aufklärungsschreiben, Einwilligungs-, Datenschutzerklärung .....	57
10.2. Anhang 2: Klinische Scores .....	62
10.3. Anhang 3: Normwerttabelle .....	63
10.4. Anhang 4: Darstellung der Neurografie zur Datenübersicht .....	65
<b>11. Lebenslauf</b> .....	<b>66</b>

## **1. Zusammenfassung**

### **1.1. Deutsch**

Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung der Leitungsgeschwindigkeitsvariation (LGV) bei der Diagnosestellung von Patienten mit einer immunvermittelten chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) herauszuarbeiten und zu überprüfen, ob der Einsatz der LGV möglicherweise die Sicherheit in der Diagnosestellung der CIDP verbessern kann. In einem Kollektiv von 24 CIDP-Patienten und 38 gesunden Probanden erfolgten dazu sowohl eine Neurografie als auch die LGV am Nervus ulnaris (N. ulnaris). Die LGV ist dabei eine Messmethode, bei der die Verteilung der motorischen Fasern bezüglich ihrer Leitungsgeschwindigkeiten innerhalb eines peripheren Nervs bestimmt werden kann. Hierzu wurden zeitlich und topisch versetzte Doppelreize gegeben. Die LGV dient dazu, elektrophysiologische Veränderungen, wie etwa eine Verlangsamung der Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG), innerhalb eines Faserspektrums nachzuweisen. Die Untersuchung mit Doppelreizen nach der Methode von Hopf wurde von unseren Studienteilnehmern gut toleriert.

Wir konnten nachweisen, dass durch eine Erhöhung der Reizstärke (über die supramaximale Reizschwelle hinaus) der diagnostische Wert der LGV bei immunvermittelten Polyneuropathien erhöht wird.

Wie in der Literatur bei diabetisch bedingten Polyneuropathien beschrieben, zeigte sich auch in unserer Studie, dass in der LGV statistisch signifikante Auffälligkeiten bei CIDP-Patienten im Vergleich zum Normkollektiv bestehen, und zwar zum Teil auch dann, wenn die konventionelle Neurografie keine derartigen Auffälligkeiten zeigte.

Der zusätzliche Einsatz der LGV kann somit bei CIDP-Patienten die diagnostische Sicherheit erhöhen. Dies kann insbesondere für Patienten wichtig werden, bei denen anhand der aktuell gültigen European Federation of Neurological Societies (EFNS)-Kriterien eine Diagnosestellung schwierig ist.

## 1.2. English

The aim of this study was to elucidate the importance of distribution of conduction velocity (DCV) in the diagnosis of patients with immune-mediated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) and to evaluate whether the use of DCV may improve the safety of the diagnosis of CIDP or not. In a group of 24 CIDP-patients and 38 healthy volunteers a neurography and a DCV was conducted on the ulnar nerve. The DCV is a method to measure the distribution of motorical fibers in a peripheral nerve. It can constitute electrophysical alterations in a spectrum of fibers.

The DCV according to Hopf was well tolerated by our participants.

We were able to prove that by increasing the stimulus intensity by 50% (beyond the supramaximal threshold) the diagnostic value of the DCV in immune-mediated neuropathies is increased.

As described in the literature for diabetic polyneuropathies, we were also able to demonstrate that there are statistically significant abnormalities in CIDP-patients compared to the norm, healthy collective, in part even if conventional neurography showed no abnormalities. The additional use of DCV may increase the diagnostic confidence in CIDP-patients. This can especially apply for patients who are difficult to diagnose based on the current European Federation of Neurological Societies (EFNS) criteria.

## **2. Einleitung und Fragestellung**

### **2.1. CIDP: Definition, Klinik, Differentialdiagnose**

Bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) handelt es sich um eine immunvermittelte Erkrankung des peripheren Nervensystems. Wie bei allen Polyneuropathien ist sie durch sensible und motorische Reiz- und Ausfallerscheinungen gekennzeichnet (Balke et al. 2016). Die Diagnosestellung erfolgt anhand klinischer, elektrophysiologischer und laborchemischer Parameter (Mathey et al. 2015).

In der Literatur wurde 2014 eine Prävalenz von etwa 1-5 auf 100.000 angegeben. Je nach Definition und Abgrenzung, scheint die reale Prävalenz aller Wahrscheinlichkeit nach aber größer. Regionale Unterschiede zeigen sich weltweit kaum. Männer erkranken etwa viermal häufiger als Frauen (Wiethölter, Sommer 2015).

1975 wurde die CIDP erstmals von Dyck et al. beschrieben (Dyck et al. 1975).

Die Diagnosestellung der CIDP erfolgt heute nach den international gültigen EFNS-Kriterien (Van den Bergh et al. 2010).

Klinisch wird eine typische von einer atypischen Form der CIDP unterschieden. Die typische Form beginnt überwiegend im Alter zwischen 40 und 60 Jahren und zeichnet sich durch eine symmetrische, proximal (zur Körpermitte hin) und distal (von der Körpermitte weg) betonten Muskelschwäche, einen Verlust der Sensibilität und abgeschwächte oder erloschene Muskeleigenreflexe aus. Meist beginnt diese Form mit Parästhesien und einer Schwäche der unteren Extremitäten, woraus eine Gangverschlechterung resultiert. Diese Symptome verlaufen über einen Zeitraum von mehr als 8 Wochen schubweise oder chronisch progredient und führen zu einer Verschlechterung.

Die atypische CIDP zeigt ein sehr variables klinisches Bild. Hierzu zählen distal oder proximal betonte, rein motorische oder rein sensible Varianten, aber auch asymmetrische oder fokale Formen (Van den Bergh et al. 2013).

## 2.2. Pathophysiologie

Die klinische Symptomatik der CIDP resultiert aus der zugrundeliegenden immunvermittelten Schädigung der Myelinschicht der peripheren Nerven sowie aus der endoneuralen Inflammation, da die immunologische Toleranz für Komponenten der peripheren Nerven, wie etwa der Myelinscheiden, der Schwann-Zellen, des Axons und motorischen Ganglions verloren gegangen sind. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung von Makrophagen, T-Zellen und Autoantikörpern (Bright et al. 2014). Diese umgeben dann die Myelinschicht peripherer Nerven und führen so zu ihrer Schädigung.

Durch die Schädigung der Myelinschicht aufgrund einer fehlgeleiteten Immunantwort (Balke et al. 2016), auch als Demyelinisierung bezeichnet, wird die Isolierung der betroffenen Nerven beeinträchtigt und der elektrische Widerstand dieser Nerven reduziert. Dies kann die elektrische Leitgeschwindigkeit dieser Nerven vermindern, aber auch lokal die Weiterleitung elektrischer Erregungen an diesen Nerven beeinträchtigen. In der Neurografie kommt es dadurch zu typischen Demyelinisierungszeichen, wie einer verlangsamten Leitgeschwindigkeit oder Leitungsblöcken, die man auch für die Diagnostik demyelinisierender Neuropathien nutzt. Mit zunehmendem Krankheitsverlauf kommt es auch zu einer zunehmenden sekundären axonalen Schädigung mit irreversiblen neurologischen Ausfällen, während die Schädigung der Myelinschicht sich grundsätzlich regenerieren kann, z.B. bei einer erfolgreichen Immuntherapie der CIDP.

### **2.3. Therapieprinzipien**

Von entscheidender Bedeutung ist, dass für die CIDP im Unterschied zu den meisten anderen Polyneuropathien kausale Therapieoptionen existieren (Dyck et al. 1982). Therapieoptionen der ersten Wahl sind Steroide, intravenöse Immunglobuline und Plasmaphereseverfahren (Nobile-Orazio et al. 2015). In einer großen retrospektiven Studie zur CIDP wurde ein positiver Effekt nach der initialen Immuntherapie bei 69% der Patienten nachgewiesen (64% nach Steroiden, 78% nach hochdosierten intravenösen Immunglobulinen und 56% nach Plasmapherese) (Hennings et al. 2007).

Zusätzlich zu den retrospektiven Daten wurde die Wirksamkeit von intravenösen Immunglobulinen zur Behandlung der CIDP auch mit einer großen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie nachgewiesen (Hughes et al. 2008). Ebenso gibt es aktuelle Cochrane-Analysen, welche die Bedeutung der Immunmodulatoren Azathioprin, IFN-beta 1a sowie Methotrexat zur Behandlung der CIDP thematisieren (Mahdi-Rogers et al. 2017; Oaklander et al. 2017; Kuwabara et al. 2019).

Wegen dieser prinzipiellen Behandelbarkeit ist es von größter praktischer Bedeutung, die Nachweismöglichkeiten der CIDP zu optimieren, was auch Ziel dieser Arbeit ist.

## 2.4. Leitgeschwindigkeitsvariation nach H.C. Hopf

Die Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) nach H.C. Hopf beruht darauf, dass nach der Erregung einer Nervenfasers ein Impuls sowohl orthodrom (in Richtung des Muskels) als auch antidrom (also entgegengesetzt) fortgeleitet wird und diese Reize sich bei Aufeinandertreffen gegenseitig auslöschen.

Hopf entwickelte eine Methode, um die LGV direkt in vivo am Menschen bestimmen zu können (Hopf 1962).

Mit der Kollisionstechnik kann das Spektrum der Leitgeschwindigkeiten der verschiedenen Nervenfasern innerhalb eines einzelnen peripheren Nerven bestimmt werden und nicht nur, wie bei der konventionellen Neurografie üblich, die Leitgeschwindigkeit der am schnellsten leitenden Fasern.

Hopfs Kollisionstechnik (Hopf 1962) wurde bei all unseren Studienteilnehmern am N. ulnaris durchgeführt. Sie besteht aus einer supramaximalen Stimulation des N. ulnaris an zwei verschiedenen Reizorten (s. Abb. 1): 1. distal am ulnaren Handgelenk und 2. proximal am Ellenbogen, distal des Sulcus ulnaris.

Bei der Bestimmung der LGV werden die Stimulationen an den beiden Reizorten jeweils mit einer bestimmten zeitlichen Latenz zueinander abgegeben. Variiert man nun diese zeitlichen Intervalle (Interstimulus-Intervall (ISI)), kann die Leitgeschwindigkeitsvariation des N. ulnaris bestimmt werden (Ingram et al. 1987).

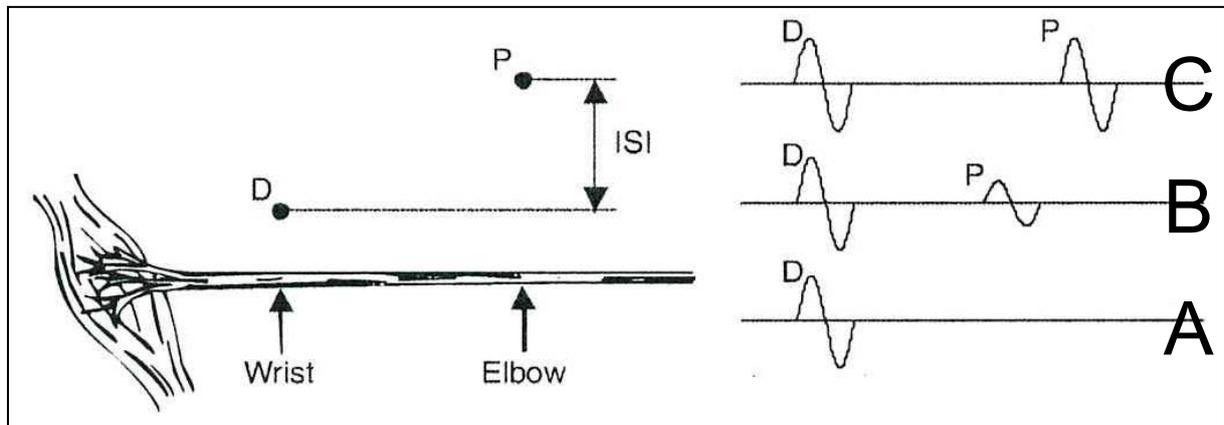
Wählt man ein kurzes zeitliches Intervall (s. Abb.1, A), so kann nur der distale Stimulus am Handgelenk ein Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP) auslösen, während die proximale Stimulation durch die Kollision mit dem distalen Reiz und durch die Refraktärperiode der Motoneuronen ausgelöscht wird.

Vergrößert man hingegen das ISI (s. Abb. 1, B) wird ein zweites MSAP durch den später einsetzenden proximalen Stimulus generiert. Die Amplitude dieses zweiten MSAP ist zunächst gering, da nur die schnell leitenden Fasern aus ihrer Refraktärperiode ausgetreten sind und das Potenzial weiterleiten können, während die langsamer leitenden Fasern sich immer noch in der Refraktärzeit befinden (Hopf 1962; Ruijten et al. 1993).

Bei Vergrößerung des ISI wird auch die Amplitude des proximal generierten MSAP größer, da folglich mehr Fasern aus ihrer Refraktärzeit ausgetreten sind. Ist der ISI so groß, dass sich keine Nervenfasern mehr in ihrer Refraktärperiode befinden, erreicht das zweite MSAP die Amplitude eines einzelnen proximal gegebenen Reizes (s. Abb. 1, C).

Bei schrittweiser Vergrößerung des ISI, und dadurch Vergrößerung der Amplitude des MSAP aus dem proximalen Stimulus, kann die LGV berechnet werden (Ruijten et al. 1993; Garssen

et al. 2006). Dabei ist die Vergrößerung des MSAP proportional der Fasern, welche den Stimulus in Abhängigkeit des ISI weiterleiten (Garssen et al. 2006).



**Abb. 1: Schematische Darstellung der Kollisionstechnik nach Hopf**

**A:** kurzes Interstimulus-Intervall (ISI). Nur die distale Stimulation (D) löst ein MSAP aus. Die proximale Stimulation (P) wird durch Kollision mit der distalen Stimulation und die Refraktärperiode der Motoneuronen ausgelöscht.

**B:** Mittleres ISI. Die proximale Stimulation (P) generiert ein kleines, zweites MSAP durch Stimulation der schnell leitenden Fasern. Die langsamer leitenden Fasern befinden sich in der Refraktärzeit.

**C:** Langes ISI. Alle Fasern sind in der Lage, ein maximales MSAP durch proximale und distale Stimulation auszulösen. Keine Faser befindet sich in der Refraktärzeit.

Durch serielle Reizungen desselben Nervs mit unterschiedlichen Zeitabständen der Intervalle zwischen distalem und proximalem Stimulationsort kann also das Leitungsgeschwindigkeitsspektrum des untersuchten Nervs bestimmt werden (Garssen et al. 2006). Dies ist möglich, da eine Auslöschung jeweils nur die sich gerade in Refraktärzeit befindlichen Nervenfasern betrifft. Bei unterschiedlichem Zeitabstand zwischen distalem und proximalem Reiz sind somit jeweils unterschiedliche Fasern in Refraktärzeit und bewirken eine geringe Amplitude des MSAP. Je größer das ISI, desto weniger Fasern sind refraktär und desto mehr nähert sich die Amplitude des zweiten, durch proximale Reizung ausgelösten MSAP der Amplitude des ersten, durch distale Reizung ausgelösten MSAP an. Es ist deshalb mit dieser Technik möglich, das Spektrum der Leitungsgeschwindigkeit innerhalb eines gesamten peripheren Nervs zu ermitteln (Ingram et al. 1987).

## 2.5. Leitgeschwindigkeitsvariation nach Kimura

### THE DOUBLE COLLISION TECHNIQUE

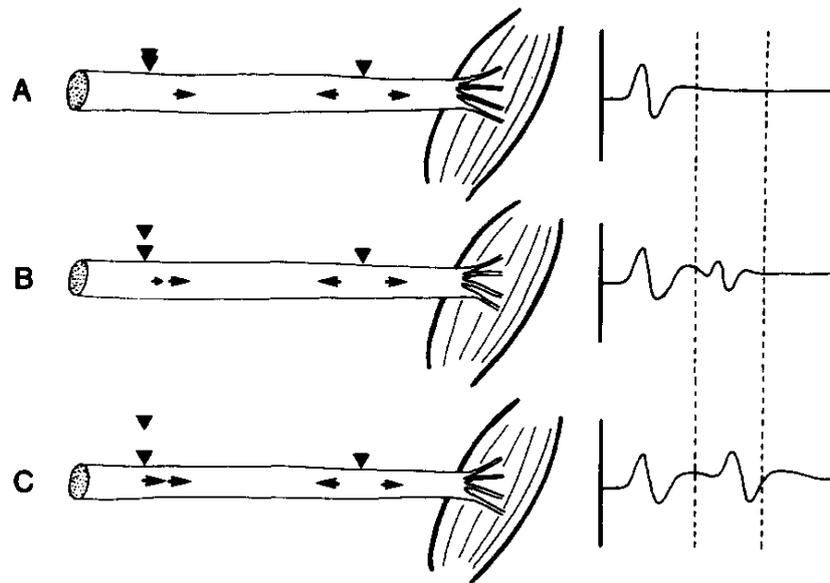


Abb. 2: Schematische Darstellung der Kollisionstechnik nach Kimura

Eine andere Methode zur Bestimmung der LGV in einem peripheren Nerv ist die in Abb. 2 gezeigte Methode nach Kimura (Kimura et al. 1978; Harayama et al. 1991). Der Unterschied zu Hopfs Technik besteht darin, dass Kimura zunächst gleichzeitig sowohl einen distalen als auch proximalen Reiz und anschließend einen weiteren zweiten proximalen Reiz mit steigendem ISI setzt, während Hopf zunächst nur den distalen, anschließend den proximalen Reiz mit steigendem ISI setzt. Der Vorteil der Methode nach Kimura wird in der Literatur in der genaueren Bestimmung der LGV gesehen, da sich alle Fasern nach dem ersten proximalen Reiz zunächst in der absoluten Refraktärphase befinden (Kimura 1976). Anschließend werden durch den zweiten Reiz zunächst nur die schnellsten Fasern gereizt, anschließend die langsameren, da die Refraktärzeit umso kürzer ist, je schneller eine Faser leitet (Faisst et al. 1981).

Da wie in der Diskussion (s. Abschnitt 5) in der Arbeit von Ruijten (Ruijten et al. 1993) beschrieben beide Methoden als gleichwertig angesehen worden waren, entschieden wir uns der einfacheren Durchführbarkeit wegen die LGV in unserer Studie nach Hopf zu bestimmen.

## **2.6. Zielsetzung**

Patienten mit einer CIDP weisen als Folge der Myelinschichtschädigung typische Auffälligkeiten bezüglich ihrer Neurografie auf. Besonders bei gleichzeitig vorliegender axonaler Schädigung gestaltet sich die Diagnosestellung trotzdem nicht immer einfach. Wegen der Behandelbarkeit dieser Erkrankung ist aber eine korrekte und frühzeitige Diagnose sehr wichtig.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte deshalb untersucht werden, welche Auffälligkeiten Patienten mit einer CIDP bezüglich der zuvor beschriebenen LGV nach Hopf (s. Abschnitt 2.4.) aufweisen und ob durch den zusätzlichen Einsatz dieser Methode die diagnostische Sicherheit des Nachweises einer Demyelinisierung erhöht werden kann. Mit der LGV sollten auch die langsamer leitenden Fasern erfasst und typische Veränderungen des Spektrums der Leitgeschwindigkeiten bei CIDP-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen herausgearbeitet werden.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Studiendesign**

Es handelte sich um eine klinische Studie, an der sowohl an einer CIDP erkrankte Patienten als auch Gesunde freiwillig teilnahmen. Die Studie wurde am 25.02.2016 durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kenn-Nr.17/16) genehmigt. Die Untersuchungen der Studie entsprachen den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki von 1964 (revidiert 2013).

Probanden, die das 18. Lebensjahr noch nicht beendet hatten, mit einem Defibrillator versorgt waren, Kontrollpersonen mit Hinweisen auf eine Polyneuropathie und Schwangere wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren gesunde Probanden mit abnormen Werten in der konventionellen Neurografie des N. ulnaris oder klinische Anzeichen eines Sulcus-ulnaris-Syndroms. Dabei handelt es sich um eine chronische mechanische Kompression des N. ulnaris im Sulcus ulnaris, (Grehl et al. 2005), die klinisch und neurografisch diagnostiziert werden kann.

### 3.2. Patienten und Kontrollpersonen

Es wurde zunächst ein Normkollektiv aus insgesamt 38 gesunden Probanden gebildet, bei denen kein Hinweis auf eine Polyneuropathie vorlag (Gruppe Gesund). Die gesunden Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Studie in einem Alter zwischen 33 und 86 Jahren. Der Median lag dabei bei 60 Jahren. 23 männliche und 15 weibliche gesunde Probanden schlossen wir in diesem Kollektiv ein.

Für die Gruppe CIDP wurden insgesamt 24 CIDP-Patienten ausgewählt, die überwiegend neurografische und klinische Veränderungen an Händen und Armen, besonders im Innervationsgebiet des N. ulnaris zeigten. Sie wurden zum Zeitpunkt der Studie in regelmäßigen zeitlichen Abschnitten mit intravenös verabreichten Immunglobulinen (IVIg) an der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt. Vor Therapiebeginn erfüllten alle in der Studie eingeschlossenen CIDP-Patienten entsprechend den diagnostischen EFNS-Kriterien (van den Bergh et al. 2010) zumindest die Kriterien für eine „wahrscheinliche CIDP“.

Das Alter der Patienten in diesem Kollektiv lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 35 und 83 Jahren, der Median lag bei 65,6 Jahren. 16 männliche und 8 weibliche Probanden befanden sich in der CIDP-Gruppe.

Nachfolgend zeigt die Abbildung 3 eine kurze Zusammenfassung über die Unterschiede in den beiden Kollektiven. Die einzelnen klinisch-neurologischen Untersuchungen werden in Abschnitt 3.3. näher erläutert.

	Normkollektiv	CIDP
<b>Probanden [Anzahl]</b>	38	24
<b>Geschlecht [Anzahl]</b>		
Männer	23	16
Frauen	15	8
	<b>[Median]</b>	<b>[Median]</b>
<b>Alter in Jahren</b>	60	65,5
<b>ODSS Gesamt</b>	0	2,5
<b>ISS</b>	0	6,5
<b>MRC Sum Score</b>	59,5	53
<b>EuroQol Gesamt</b>	9	10
<b>Gesundheitsskala</b>	62,5	50
<b>Sensible NLG [m/s]</b>	53	46
<b>Motorische NLG [m/s]</b>	63	47
<b>Minimale F-Wellen-Latenz [ms]</b>	24,4	30,7

Abb. 3: Darstellung der Mediane einzelner Werte

### 3.3. Klinisch-neurologische Untersuchung

Zunächst erfolgte eine ausführliche Aufklärung jedes Teilnehmenden über das Studienvorhaben. Das dabei verwendete Aufklärungs- und Einwilligungsschreiben liegt als Anhang (s. Anhang 1) bei. Ebenso beiliegend sind die Datenschutzerklärung, die von jedem Teilnehmer unterschrieben wurde (s. Anhang 1) sowie die verwendeten Scores (s. Anhang 2).

Die Erfassung des Gesundheitszustandes der Teilnehmenden zum Untersuchungszeitpunkt erfolgte anhand des „EuroQol“-Scores, welcher aus insgesamt 6 Fragen und einer sich selbst einzuschätzenden Gesundheitsskala mit Werten von 0 („schlechtest denkbarer Gesundheitszustand“) bis 100 („best denkbarer Gesundheitszustand“) bestand (Amelung et al. 1998, s.u.)

## EuroQol

**Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz (x) in ein Kästchen jeder Gruppe machen.**

#### 1. Beweglichkeit / Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen.  1  
Ich habe einige Probleme herumzugehen.  2  
Ich bin ans Bett gebunden.  3

#### 2. Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen.  1  
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen.  2  
Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.  3

#### 3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.  1  
Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.  2  
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.  3

#### 4. Schmerzen / Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.  1  
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.  2  
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.  3

#### 5. Angst / Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.  1  
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.  2  
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.  3

6. **Verglichen mit meinem allgemeinen Gesundheitszustand während der vergangenen 12 Monate ist mein heutiger Gesundheitszustand**
- besser  1
- Im großen und ganzen etwa gleich  2
- schlechter  3

7. **Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“.**

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.



2

Abb. 4: EuroQol-Score

Die darin enthaltenen Fragen deckten dabei die Komponenten Beweglichkeit, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst ab mit jeweils unterschiedlichen Scorewerten, die am Ende als Gesamtwert summiert wurden (s. Anhang 2). Zudem wurde nach dem (zum Studienzeitpunkt) aktuellen Gesundheitszustand im Vergleich zu dem Gesundheitszustand der vergangenen zwölf Monate mit „besser“ (1 Punkt), „im Großen und Ganzen etwa gleich“ (2 Punkte) und „schlechter“ (3 Punkte) gefragt. Dieser Wert wurde separat erfasst.

Die Studienteilnehmer hatten für die Bewertung dieser Komponenten insgesamt drei Wertigkeitsstufen zur Auswahl, die mit unterschiedlichen Punktwerten ausgerichtet waren. Die Wertigkeitsstufen reichten von „keine“ (1 Punkt), „einige“ (2 Punkte) bis „extreme Probleme“ (3 Punkte).

Der „Overall Disability Sum Score (ODSS)“ (Merkies et al. 2002) wurde zum einen für die Beurteilung der Armfunktion, die von 0 (normale Armfunktion) bis 5 (schwere Symptome an beiden Armen, die alle zweckmäßigen Bewegungen verhindern) eingestuft wird, und zum anderen für die Beinfunktion, die von 0 (Gehen ist nicht beeinträchtigt) und 7 (Patient ist an den Rollstuhl oder an das Bett gebunden, keine sinnvollen Beinbewegungen möglich) reicht, genutzt. Die jeweiligen Scores wurden getrennt nach Arm- und Beinfunktion erfasst und daraufhin der Gesamtscore ODSS summiert (von 0 = normale Funktionen der Arme und Beine bis 12 = keine zweckmäßigen und sinnvollen Arm- und Beinbewegungen möglich).

### Overall Disability Sum Sore (ODSS)

Patient

Datum

Untersucher

#### Checkliste Armfunktionen:

Armfunktion	nicht beeinträchtigt	beeinträchtigt, aber möglich	nicht möglich
Ankleiden der oberen Körperhälfte (ohne Knöpfe und Reißverschlüsse)			
Haare waschen und kämmen			
Einen Schlüssel in einem Schloss umdrehen			
Messer und Gabel benutzen			
Umgang mit Knöpfen und Reißverschlüssen			

#### **Bewertung der Armfunktionen:**

0 = Normal

1 = leichte Symptome an einem oder beiden Armen ohne Beeinträchtigung der aufgelisteten Funktionen

2 = mäßige Symptome an einem oder beiden Armen, die mindestens eine der erwähnten Funktionen beeinträchtigen, aber nicht verhindern

3 = schwere Symptome an einem oder beiden Armen, die mindestens eine, aber nicht alle der aufgelisteten Funktionen verhindern

4 = schwere Symptome an beiden Armen, die alle aufgelisteten Funktionen verhindern; einige zweckmäßige Bewegungen sind noch möglich

5 = schwere Symptome an beiden Armen, die alle zweckmäßigen Bewegungen verhindern

Patientenscore Arme:

**Checkliste Beinfunktionen**

<b>Beinfunktion</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>nicht auf den Patienten anwendbar</b>
Haben Sie Probleme beim Gehen?			
Benutzen Sie eine Gehhilfe?			
Wie legen Sie normalerweise eine Strecke von 10 Metern zurück?			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ohne Hilfe</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit einer Gehhilfe oder indem ich einen Arm einer anderen Person halte</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit 2 Gehhilfen oder mit einer Gehhilfe und indem ich einen Arm einer anderen Person halte</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit dem Rollstuhl</li> </ul>			
Wenn Sie einen Rollstuhl benutzen: Können Sie stehen und mit Hilfe einige Schritte gehen?			
Wenn Sie die meiste Zeit im Bett liegen: Können Sie einige sinnvolle Bewegungen durchführen?			

**Bewertung der Beinfunktionen:**

0 = Gehen ist nicht beeinträchtigt

1 = Gehen ist beeinträchtigt, aber keine sichtbare Veränderung des Gangbildes

2 = selbständiges Gehen, aber sichtbare Veränderung des Gangbildes

3 = Patient benutzt normalerweise eine einseitige Unterstützung, um 10 Meter zu gehen

4 = Patient benutzt normalerweise eine beidseitige Unterstützung, um 10 Meter zu gehen

5 = Patient benutzt normalerweise einen Rollstuhl, um 10 Meter zurückzulegen

6 = Patient ist an den Rollstuhl gebunden, kann nicht aufstehen und einige Schritte mit Hilfe gehen, einige sinnvolle Beinbewegungen sind möglich

7 = Patient ist an den Rollstuhl oder an das Bett gebunden, keine sinnvolle Beinbewegungen möglich

**Patientenscore Beine:**

**Gesamtscore ODSS:**

**Abb. 5: ODSS-Score**

Die Qualitäten der Sensibilität (Spitz-Stumpf-Diskrimination, Vibrationsempfinden und Zweipunktdiskrimination) wurden mit dem „INCAT Sensory Sum Score (ISS)“ (Merkies et al. 2000), bei CIDP-Patienten jeweils am stärker betroffenen Arm bzw. Bein, dokumentiert. Die

Spitz-Stumpf-Diskrimination wurde am Arm und Bein mit einem Holzstäbchen, das an einem Ende eine spitze und am anderen Ende eine stumpfe Seite besaß, getestet.

Je weiter proximal dabei die Beeinträchtigung der Sensibilität lag, desto höher war der zu vergebende Punktwert (normale Sensibilität an Zeigefinger/ Zehe = 0 Punkte; beeinträchtigte Sensibilität an Zeigefinger/ Großzehe = 1 Punkt, am Handgelenk/ Knöchel = 2 Punkte, am Ellenbogen/ Knie = 3 Punkte, an Schulter/ Beckenkamm = 4 Punkte).

### **INCAT Sensory Sum Score (ISS)**

**Allgemein:** Für alle Qualitäten der Sensibilität wird die ausgeprägtere Dysfunktion jeweils an stärker betroffenen Arm oder Bein verwendet.

#### **Durchführung der Sensibilitätsprüfungen:**

#### **Untersuchungsorte für Nadelstichwahrnehmung und Vibrationsempfinden:**

**Zeigefinger:** dorsales distales Interphalangealgelenk

**Handgelenk:** Processus styloideus ulnae

**Ellenbogen:** Epicondylus medialis humeri

**Schulter:** Acromioklavikulargelenk

**Großzehe:** dorsales distales Interphalangealgelenk

**Knöchel:** Malleolus medialis

**Knie:** Patella

**Beckenkamm:** Spina iliaca anterior superior

#### **Normgrenzen des Vibrationsempfindens (modifiziert nach Martina ISJ et al., JNNP 1998):**

**≤ 40 Jahre:** obere Extremität  $\geq 7/8$ , untere Extremität  $\geq 5/8$

**41-85 Jahre:** obere Extremität  $\geq 6/8$ , untere Extremität  $\geq 4/8$

**>85 Jahre:** obere Extremität  $\geq 6/8$ , untere Extremität  $\geq 3/8$

#### **Untersuchungsort für die Zweipunktdiskrimination:**

**Fingerbeere des Zeigefingerendgliedes (ventral)**

**Patient**

**Datum**

**Untersucher**

**Nadelstichwahrnehmung (Spitz-Stumpf-Diskrimination)**

<b>Arme</b>	<b>Beine</b>
normale Sensibilität	normale Sensibilität
0 = Zeigefinger	0 = an der Großzehe
beeinträchtigte Sensibilität	beeinträchtigte Sensibilität
1 = am Zeigefinger	1 = an der Großzehe
2 = am Handgelenk	2 = am Knöchel
3 = am Ellenbogen	3 = am Knie
4 = an der Schulter	4 = am Beckenkamm

**Vibrationsempfinden**

<b>Arme</b>	<b>Beine</b>
normale Sensibilität	normale Sensibilität
0 = Zeigefinger	0 = an der Großzehe
beeinträchtigte Sensibilität	beeinträchtigte Sensibilität
1 = am Zeigefinger	1 = an der Großzehe
2 = am Handgelenk	2 = am Knöchel
3 = am Ellenbogen	3 = am Knie
4 = an der Schulter	4 = am Beckenkamm

**Zweipunktdiskrimination**

<b>Zeigefinger</b>
normale Sensibilität
0 = ( $\leq 4$ mm)
beeinträchtigte Sensibilität
1 = 5-9 mm
2 = 10-14 mm
3 = 15-19 mm
4 = $\geq 20$ mm

**Gesamtscore:**

**Abb. 6: ISS-Score**

Das Vibrationsempfinden wurde mithilfe einer Stimmgabel, welche eine Skalierung von 1/8 – 8/8 besaß, überprüft (*Hersteller: Aesculap, Model: Rydel Seiffer, Herst.- Nr.: OF033N*). In folgender Tabelle sind die Untersuchungsorte für die Untersuchung der Spitz-Stumpf-Diskrimination und des Vibrationsempfindens genauer dargestellt:

<b>Untersuchungsort</b>	<b>Genaue anatomische Lage</b>
Zeigefinger	Dorsales distales Interphalangealgelenk
Handgelenk	Processus styloideus ulnae
Ellenbogen	Epicondylus medialis humeri
Schulter	Acromioklavikulargelenk
Großzehe	Dorsales distales Interphalangealgelenk
Knöchel	Malleolus medialis
Knie	Patella
Beckenkamm	Spina iliaca anterior superior

**Abb. 7: Darstellung der Untersuchungsorte für Spitz-Stumpf-Diskrimination und Vibrationsempfinden**

Als letzte Qualität beinhaltet die ISS die Zweipunktdiskrimination am Zeigefinger. Hierfür wurden zwei Holzstäbchen mit je einem spitzen Ende verwendet. Als Untersuchungsort diente die Fingerbeere der ventralen Seite des Zeigefingerendglieds. Getestet wurde die Distanz mit der zwei Berührungsreize durch zwei Holzstäbchen gerade noch als zwei lokalisatorisch differenzierte Reize wahrgenommen werden konnten (Masuhr und Neumann 2007, S.76). Zur Messung der Distanz wurde dabei ein Metermaß verwendet. Als normale Sensibilität wurden hier Distanzen  $\leq 4$  mm mit dem Punktwert 0 gewertet (Martina et al. 1998).

Je größer die Distanz zwischen den beiden Berührungsreizen, die gerade noch differenziert wahrgenommen werden konnten, war, desto höher war der Punktwert.

Die Muskelkraft wurde anhand des MRC-Sum-Scores (Kleyweg et al. 1991), jeweils getrennt nach Arm und Bein, kategorisiert. Die Summation der Kraftgrade der untersuchten Muskeln (jeweils von 0= vollständig gelähmter Muskel bis 5 = volle Kraft) ergab dann einen Gesamtscore von 0 (alle untersuchten Muskeln vollständig gelähmt) bis 60 (alle untersuchten Muskeln voll kräftig).

### MRC-Sum-Score

0 = keine sichtbare Kontraktion, 1 = sichtbare Kontraktion ohne Bewegungseffekt, 2 = Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich, 3 = Bewegung gegen die Schwerkraft über (fast) die ganze Reichweite möglich, 4 = Bewegung gegen die Schwerkraft und gegen Widerstand möglich, 5 = normale Kraft

#### **Arme:**

Armabduktion (M. deltoideus)

Flexion im Ellenbogengelenk (M. biceps brachii)

Extension im Handgelenk (Mm. extensores carpi)

#### **Beine:**

Hüftbeugung (M. iliopsoas)

Kniestreckung (M. quadriceps femoris)

Fußhebung (M. tibialis anterior)

**Gesamtscore:** 0 bis 160 Punkte

**Patient:**

**Untersuchungsdatum:**

**Untersucher:**

Untersuchte Bewegung	Kraftgrad rechts	Kraftgrad links
Armabduktion		
Flexion im Ellenbogengelenk		
Extension im Handgelenk		
Hüftbeugung		
Kniestreckung		
Fußhebung		

**Gesamtscore:**

**Abb. 8: MRC-Sum-Score**

### 3.4. Motorische Neurografie

Bei allen Studienteilnehmern wurde sowohl eine motorische als auch sensible Neurografie des N. ulnaris unter Verwendung des *4-Kanal EMG/NLG-Messplatzes der Firma Natus®* (Neurology Inc., Middleton, Wisconsin, USA, ehemals Viking® der Firma Nicolet®) durchgeführt. Die Ergebnisse der Elektroneurografien wurden mit Normwerten aus unserem hausinternen Labor, welche wir wiederum nach Hopf und Ludin (Hopf und Vogt 1996; Ludin 1997) verwendeten, analysiert (s. Anhang 3).

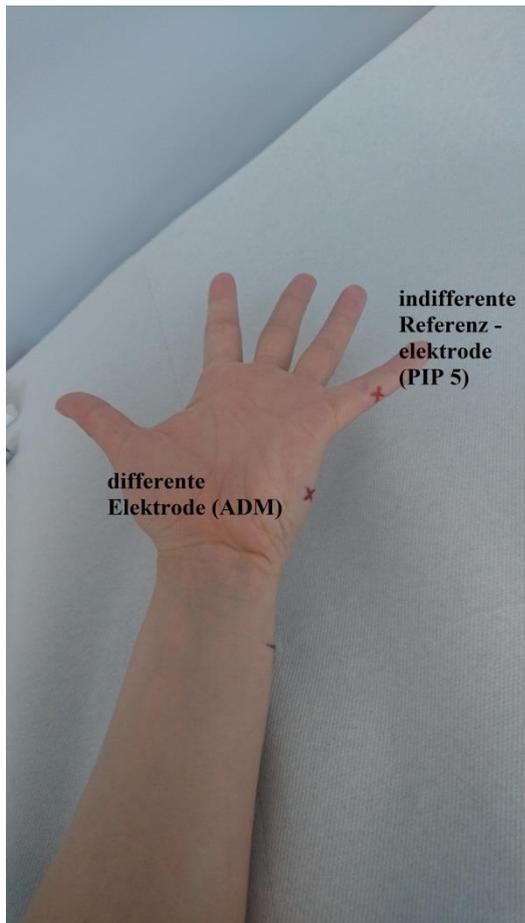
Im Allgemeinen muss, um die motorische Leitgeschwindigkeit eines Nervs bestimmen zu können, dieser in seinem proximalen und distalen Verlauf an mindestens zwei Stellen elektrisch supramaximal stimuliert werden (Reizimpuls). Von einem distalen, durch den untersuchten Nerv innervierten Muskel wird dann die Reizantwort, ein Muskelsummenaktionspotential (MSAP), abgeleitet. Die Zeit, die vergeht bis nach der Gabe eines Reizimpulses eine Reizantwort entsteht, wird als Latenz bezeichnet (Masuhr und Neumann 2007). Darin enthalten sind die Zeit zur Depolarisation des Nerven, die Zeit der Impulsleitung vom Reizort bis zur Endplatte und die Zeit der Muskeldepolarisation (Bischoff et al. 2008).

Mithilfe der Formel  $v = ds/dt$  [ $v$  = Geschwindigkeit,  $s$  = Strecke in mm,  $t$  = Zeit in ms] kann dann die NLG in m/s berechnet werden.

In der hier durchgeführten Studie wurde die NLG folgendermaßen berechnet: „Distanz zwischen proximalem und distalem Reizpunkt (mm) / Differenz der proximalen und distalen Latenzen (ms)“ [Formel 1] (Masuhr, Neumann 2007).

Die motorische Neurografie am N. ulnaris wurde in dieser Studie wie folgt standardisiert bestimmt (Hopf, Vogt 1996; Bischoff et al. 2008):

Zunächst erfolgte das Anbringen der Oberflächenelektroden nach dem sog. „belly-tendon-Prinzip“. Hierbei wurde eine differente Elektrode, welche das MSAP ableitet, über den Muskelbauch des M. abductor digiti minimi (ADM) angebracht. Eine indifferente Referenzelektrode wurde distal davon an die Muskelsehne, etwa auf Höhe des proximalen Interphalangealgelenks des fünften Fingers (PIP 5) angelegt.

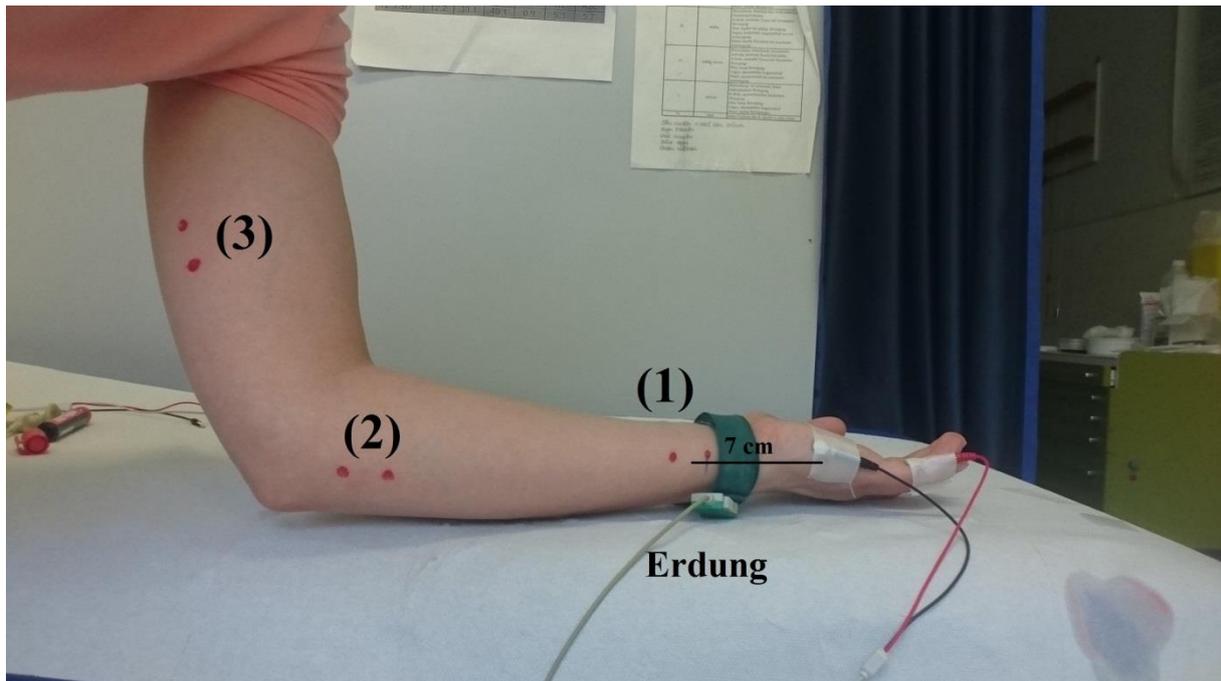


**Abb. 9a: motorische Neurografie, „belly-tendon-Prinzip“**

Zusätzlich wurde am Unterarm eine Temperatursonde angelegt. Es wurde stets darauf geachtet, dass die Aufzeichnungen nach Akklimation des Patienten (Hauttemperatur von mindestens über 31°C) erfolgten, da die Leitgeschwindigkeit von Nerven stark temperaturabhängig ist (Ludin 1993). Eine angefeuchtete Erdung wurde um das Handgelenk, also zwischen Ableite- und Reizort, positioniert.

Als Reizorte für den N. ulnaris wurden drei Stellen gewählt (s. Abb. 9b):

- (1)** 7 cm von der Ableiteelektrode entfernt, medial der Sehne des M. flexor carpi ulnaris (FCU),
- (2)** knapp unterhalb des Sulcus ulnaris am Ellenbogen, ca. 4 cm distal des Epicondylus lateralis und
- (3)** medial des M. biceps brachii im Bereich des Sulcus bicipitalis.



**Abb. 9b: motorische Neurografie, Reizorte**

Hier wurden jeweils nacheinander die drei beschriebenen Reizorte mithilfe eines Reizblocks mit Einzelimpulsen von einer Dauer von 0,1 ms stimuliert. Dabei wurde je Ort die Intensität der Stimulation um 10 mV so lange erhöht, bis sich keine Änderung der Amplitude mehr ergab. Somit wurde ein supramaximaler Wert erreicht, bei der eine maximale MSAP-Amplitude aufgezeichnet werden konnte. Alle Untersuchungen erfolgten stets bei supramaximalen Werten, da sich so alle Muskelfasern in einem erregten Zustand befanden. Gemessen wurde bei der Untersuchung die zeitliche Latenz zwischen Reizbeginn und Eintreten des MSAP.

Die Distanz jedes proximalen und distalen Reizortes wurde mit einem Metermaß in Millimetern ausgemessen, datentechnisch erfasst und durch die Differenz aus den Latenzen der eben genannten Reizorte dividiert. Nach der Formel 1 (s.o.) konnte so die motorische NLG bestimmt werden (s. Anhang 3).

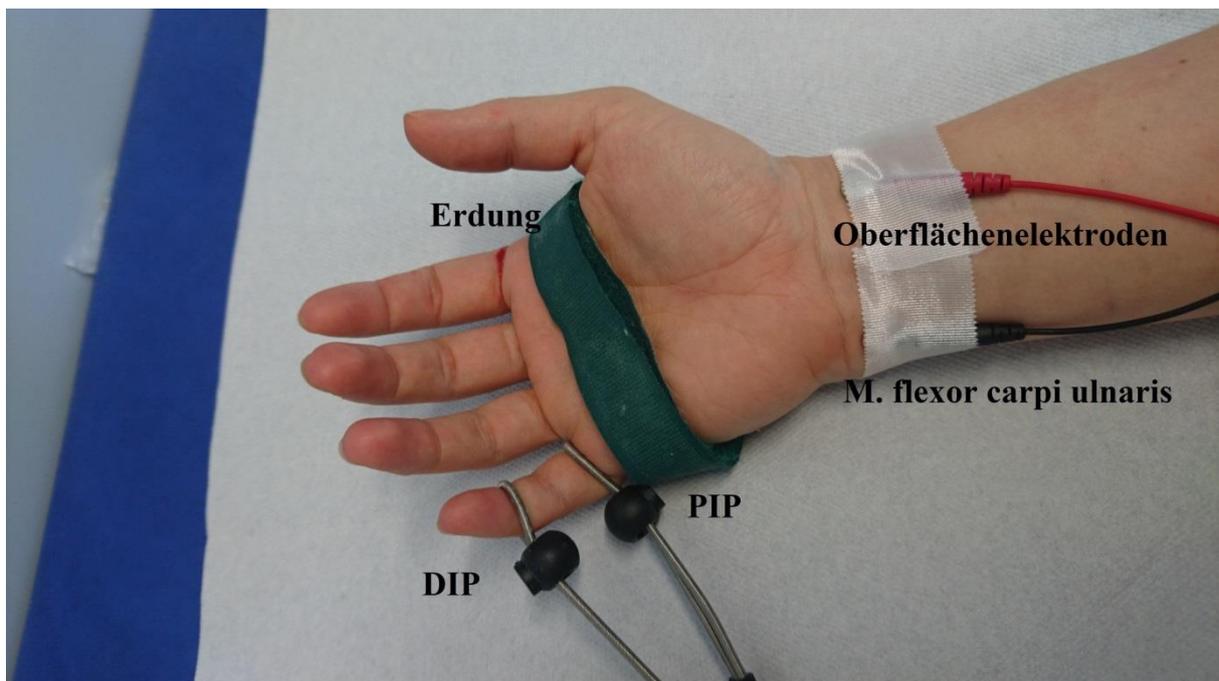
### 3.5. Sensible Neurografie

Für die sensible NLG des N. ulnaris wurde die standardisierte orthodrome Technik angewendet (Bischoff et al. 2008).

Dabei wird der Nerv in seinem proximalen Abschnitt gereizt, die Ableitung des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) erfolgt im distalen Bereich des Nervs. Als „antidrom“ wird dabei die Richtung bezeichnet, in der die sensible Erregung fortgeleitet wird; bei der hier verwendeten Technik wurde die Erregung entgegengesetzt der physiologischen Laufrichtung, also antidrom, fortgeleitet.

Im Gegensatz dazu wird bei der orthodromen Technik der Nerv in seinem distalen Innervationsgebiet gereizt, eine Ableitung des SNAP erfolgt dann im proximalen Bereich des Nervs. Dies entspricht der physiologischen, „normalen“ Laufrichtung der Erregungsweiterleitung; bezeichnet wird dieses somit als „orthodrom“.

Die sensible Neurografie wurde in der vorliegenden Arbeit wie folgt durchgeführt:



**Abb. 10: sensible Neurografie**

Mit Elektrodengel angefeuchtete Ringelektroden wurden am digitus minimus der zu untersuchenden Hand am proximalen und distalen Interphalangealgelenk (PIP, DIP) mit einem Abstand von 4 cm zueinander angebracht. Sieben Zentimeter proximal des PIPs, neben der Sehne des FCU, wurden die Oberflächenelektroden zur Stimulation platziert. Dazwischen wurde eine angefeuchtete Erdung gelegt.

Der N. ulnaris wurde dann mit Einzelimpulsen von einer Dauer von 0,1 ms solange supramaximal stimuliert, bis ein maximal großes SNAP ausgelöst werden konnte. Da die

Amplituden des SNAPs sehr niedrig waren, wurde eine Mittelung dieses Werts aus 16-20 Reizen durchgeführt.

Für die Berechnung der sensiblen NLG wurde, analog zur motorischen NLG, die Distanz zwischen Reiz- und Ableitelektrode in Millimetern gemessen und mithilfe der Software die sensible NLG in m/s bestimmt.

### 3.6. Bestimmung der F-Wellen

Bei den F-Wellen handelt sich um Spätantworten nach Stimulation peripherer Nerven. Diese Wellen erscheinen nach der Ausbildung eines MSAP, da eine Erregung sowohl ortho- als auch antidrom fortgeleitet wird. Ein Erregungsimpuls, welcher Richtung Rückenmark fortgeleitet wird, trifft in einigen Fällen auf ein erregbares Motoneuron, welches dann distal abgeleitet werden kann. Somit kann über dem Muskel neben dem MSAP auch die F-Welle abgeleitet werden. Die Amplitude der F-Welle beträgt maximal 5 - 10 % des MSAP, da sich nur ein gewisser Teil der Motoneurone im erregbaren Zustand befinden (Bischoff et al. 2008).

Um die F-Welle bestimmen zu können, wurden die Elektroden wie bei der motorischen NLG angelegt. Die Ableitelektrode wurde an den Muskelbauch des ADMs angebracht, die Referenzelektrode an PIP5. Eine angefeuchtete Erdung wurde um das Handgelenk gelegt.

Zur Stimulation des N. ulnaris wurde ein Reizblock medial der Sehne des FCU positioniert. Im Gegensatz zur Bestimmung der motorischen NLG wurde der Reizblock allerdings zur Bestimmung der F-Wellen umgekehrt platziert: demnach lag die Kathode proximal des ADM. Zunächst wurde mit Einzelimpulsen die supramaximale Schwelle gefunden, bei der keine Erhöhung des MSAP mehr stattfand. Es wurde stets darauf geachtet, dass die Muskeln des Probanden entspannt waren, um so die F-Wellen von etwaigen Artefakten unterscheiden zu können.

Mit dem supramaximalen Schwellenwert erfolgte eine sechzehnmalige Impulsgebung mit sich ändernden Intervallen durch das Gerät, um somit eine Mittelung aus den variablen Antwortpotentialen zu bekommen und die kürzeste Latenzzeit zu übermitteln.

Nach der Stimulation wurde ausgehend von dem Reizort die Strecke bis zum Übergang auf das Motoneuron in Höhe des siebten Halswirbelkörpers (C7) in Millimetern mithilfe eines Metermaßes ausgemessen. Dabei musste darauf geachtet werden, dass die Strecke komplett, sprich entlang des Armes, der Schulter und des Nackens, erfasst wurde.

Nachdem die Reizungen durchgeführt und die Strecke ausgemessen wurde, wurden am Computer das MSAP als M-Antwort und die F-Welle mit unterschiedlichen Verstärkungen dargestellt. Dabei wurden Beginn der M-Antwort und Beginn, Amplitude und Auslauf der F-Welle mit einem Cursor markiert. Mithilfe der gemessenen Strecke von Reizort bis C7 und der gesamten Armlänge (beginnend vom Endglied des Kleinfingers bis hin zur Schulter) konnte ein Referenzwert aus unserem hainternen Labor abgelesen und in das Programm eingetragen werden (s. Anhang 3).

### 3.7. Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV)

Zur Messung der LGV des N. ulnaris wurde die zuvor beschriebene (s. Abschnitt 2.4.) Kollisionstechnik nach Hopf angewendet. Dabei wurde zunächst der 4-Kanal EMG/NLG-Messplatz so eingestellt, dass zwei voneinander unabhängige Reize gegeben werden konnten. Eine angefeuchtete Erdung wurde um das Handgelenk angelegt. Auf eine Hauttemperatur  $> 31^{\circ}\text{C}$  mittels angebrachter Temperatursonde wurde auch hier stets geachtet.

Danach wurden zunächst zwei Oberflächen-Ableiteelektroden, wie bei der normalen ENG different über dem Muskelbauch des ADM und indifferent auf Höhe PIP5 angebracht. Der distale Reizort lag 7 cm von der Ableitelektrode entfernt, medial der Sehne FCU. Hier wurden Oberflächenreizelektroden angebracht.

Als proximaler Reizort wurde der Sulcus bicipitalis, medial des M. biceps brachii, gewählt und hier ein Reizblock angelegt (s. Abb. 9b).

An diesen beiden Reizorten wurden zunächst Einzelimpulse mit einer Dauer von bis zu 0,2 ms gegeben bis je ein supramaximaler Schwellenwert erreicht wurde. Zur Durchführung der LGV wurden dann mehrere supramaximale Impulse durch das Gerät sowohl am proximalen als auch distalen Ort zunächst zeitgleich gegeben. Anschließend wurde der proximale Reiz in Bezug auf den distalen mit zunehmendem zeitlichem Intervall von 0,1 ms abgegeben (normale LGV).

Somit konnte mit zunehmenden zeitlichem Intervall ein zweites immer größer werdendes Aktionspotential registriert werden (s. Abb. 11).

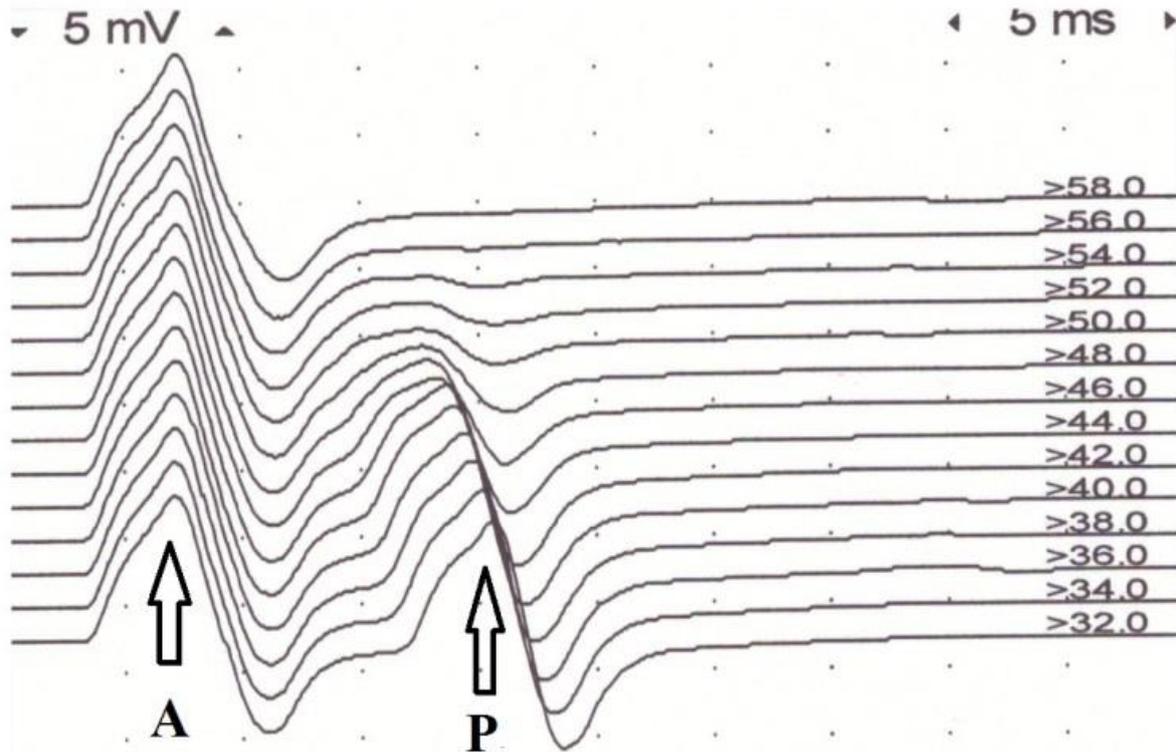


Abb. 11: LGV, A = distales MSAP, bleibt konstant; P = proximales MSAP, größer werdende Amplitude mit größer werdenden zeitlichem Intervall

Die Distanz zwischen beiden Stimulationsorten wurde in Millimetern ausgemessen und in das Programm eingetragen, sodass das Spektrum der LGV in m/s berechnet werden konnte.

In einem zweiten Zyklus wurde diese Messung zwei weitere Male mit Steigerung der supramaximalen Reizintensität um 50 % des Ausgangswertes (LGV + 50%) durchgeführt, um zum einen die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten und zum anderen eine möglichst hohe Anzahl an Nervenfasern und deren LGV abbilden zu können. Außerdem sollte hierdurch untersucht werden, ob sich durch eine Steigerung der Reizintensität das Spektrum der LGV verändert oder gleichbleibend ist bzw. ob sich die relative Refraktärzeit hierdurch beeinflussen lässt.

### 3.8. Statistische Auswertung

Für die analytische und deskriptive statistische Auswertung kamen die Programme „IBM SPSS Statistics 23“ für Windows und „Microsoft Excel 2010“ zur Anwendung. Zunächst wurden die gemessenen Daten in Excel eingetragen und anschließend in SPSS transferiert.

Mithilfe des biomedizinischen Instituts an unserer Klinik (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI), Leiter: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil) und dem wissenschaftlichen Mitarbeiter Herrn Daniel Rapp wurden statistische Tests durchgeführt.

Zunächst wurde in den Kollektiven Gesund und CIDP durch den Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Die Medianvergleiche wurden jeweils mit t-Tests für unverbundene Stichproben (z.B. Gruppe Gesund vs. CIDP) durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte angesehen, die  $p \leq 0,05$  ( $\leq 5\%$ ) waren.

Die Untersuchungsergebnisse der LGV wurden dabei nach drei Untergruppen sortiert: geringste Leitgeschwindigkeit (LG), schnellste LG und LG mit dem größten Faseranteil.

Dies wurden vergleichend nach den Gruppen (a) Gesund und CIDP, (b) Jung (Gesund) und Alt (Gesund), (c) CIDP mit unauffälliger und auffälliger normaler Neurografie, jeweils als normale LGV und LGV mit Erhöhung der Reizintensität um 50% dargestellt. Dabei wurden mithilfe von SPSS die Mediane und deren 25., 50. und 75. Interquartilsabstand (IQR) der Werte der drei Untergruppen, aller Scorewerte und der Werte der normalen Neurografie tabellarisch angegeben (s. Anhang 2, 4).

## **4. Ergebnisse**

Bei allen 38 Probanden des Normkollektivs (NK) konnten reproduzierbare Potentiale der Neurografie und der LGV des N. ulnaris dargestellt werden, ebenso bei allen 24 Probanden mit CIDP.

### **4.1. Darstellung der Probandengruppen**

Insgesamt wurde die Studie an 38 gesunden Probanden (Normkollektiv, NK), davon 23 Männer und 15 Frauen an und 24 CIDP-Patienten, davon 16 Männer und 8 Frauen, durchgeführt.

Das mediane Alter des NK lag bei 60 Jahren (1.; 3. IQR: 50,5; 68,3), bei der CIDP-Gruppe bei 65,6 Jahren (1.; 3. IQR: 55,3; 76,8).

Auf der Gesundheitsskala ordneten sich die Probanden des NK mit einem Median bei 62,5 ein, die Probanden der CIDP-Gruppe bei 50.

Der Median des EuroQol-Gesamtscores lag bei der Kontrollgruppe bei 9, bei den CIDP-Patienten bei 10 Punkten.

Entsprechend einem NK erreichte diese Gruppe einen ODSS-Score von 0 Punkten, die CIDP-Gruppe 2,5 Punkte.

Die Muskelkraft, angegeben in Kraftgraden, ergab beim NK einen Wert von 59,5, bei der CIDP-Gruppe von 53.

Der Wert für die motorische (sensible) NLG lag im NK bei 63 (53) m/s, bei der CIDP-Gruppe bei 47 (46) m/s.

## 4.2. Neurografie

Da sich diese Arbeit in erster Linie mit den Werten der LGV beschäftigt, sind die ausführlichen Werte der Mediane der normalen motorischen und sensiblen Neurografie des N. ulnaris mit ihren Interquartilsabständen zur Übersicht als Datenanhang eingefügt (s. Anhang 4).

Während der Median für die motorische NLG des N. ulnaris bei gesunden Probanden bei 63 m/s lag, lag er bei Probanden mit CIDP bei 47 m/s.

Die sensible NLG des N. ulnaris lag bei Gesunden bei 53 m/s und bei CIDP Patienten bei 46 m/s. Die Unterschiede zwischen beiden Kollektiven waren jeweils statistisch signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

Die 38 gesunden Probanden wiesen alle eine normale motorische Ulnarisneurografie auf, ein Proband besaß eine pathologische sensible Neurografie. Die F-Wellen-Latenz zeigte sich ebenfalls bei allen Probanden im Normbereich.

In der Gruppe der 24 CIDP-Patienten wiesen 11 Probanden eine normale motorische und 13 Probanden eine pathologische motorische Ulnarisneurografie auf. Die sensible Neurografie zeigte sich bei 10 Probanden als normal, bei 14 als pathologisch. In den Werten für die F-Wellen-Latenz zeigten sich bei sieben Teilnehmern normale Werte, bei 22 pathologisch.

Ulnarisneurografie		Normal [Anzahl]	Pathologisch [Anzahl]
<b>Motorisch</b>	NK	38	-
	CIDP-Gruppe	11	13
<b>Sensibel</b>	NK	37	1
	CIDP-gruppe	10	14
<b>F-Wellen-Latenz</b>	NK	38	-
	CIDP-Gruppe	7	22

Abb. 11:Ulnarisneurografie

### 4.3. Leitgeschwindigkeitsvariation

#### 4.3.1. Vergleich: CIDP und Normalkollektiv

Zur Übersicht sind in Abb. 12 die Werte aus der LGV für das NK dargestellt. Auf der Abszissenachse ist die LG in m/s, zur besseren Übersicht in Abständen von jeweils 4m/s, dargestellt. Die Ordinatenachse stellt die Anzahl der Probanden dar, welche die entsprechende LG aufwiesen. Es ist ersichtlich, dass die Fasern nahezu aller gesunden Probanden eine Leitgeschwindigkeit zwischen 46 und 54 m/s besitzen. Die Spannweite der Leitgeschwindigkeit aller Fasern reicht von 26 m/s bis 78 m/s. Bezüglich der hier dargestellten pathologischen LG von 26 m/s wird in der Diskussion (s. Abschnitt 5) näher eingegangen.

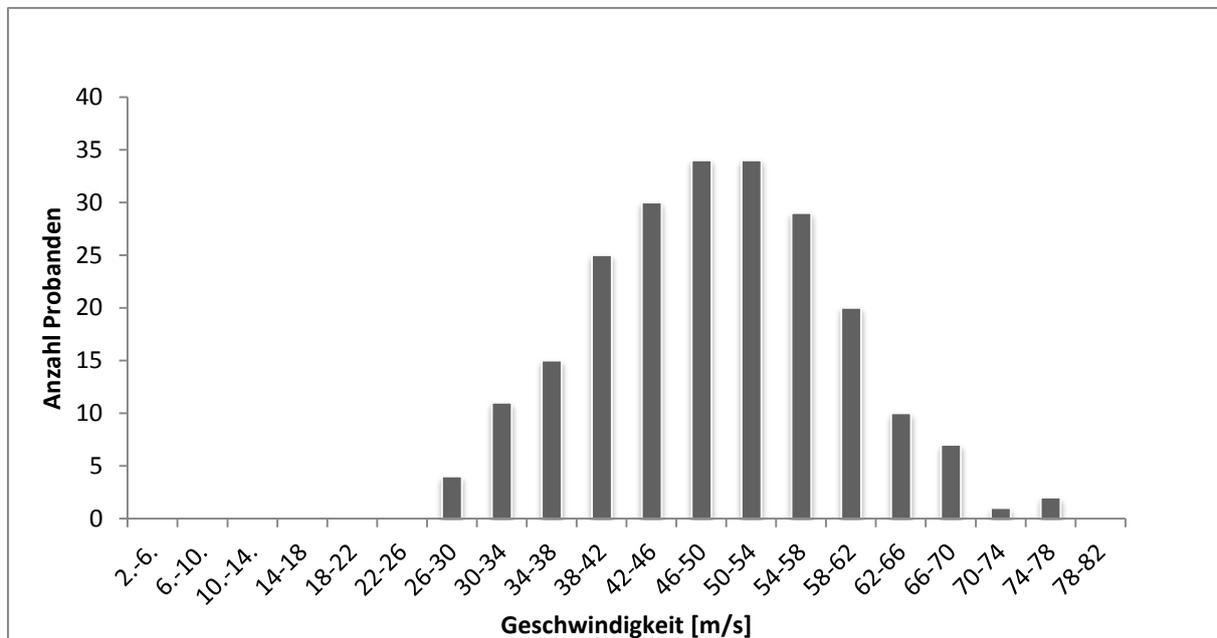
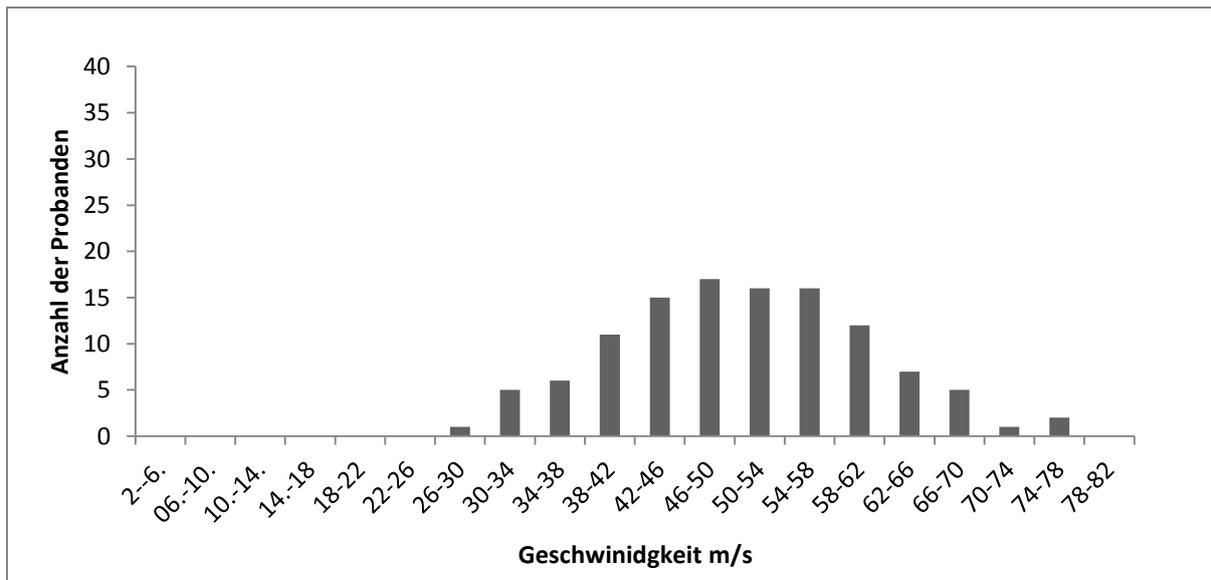


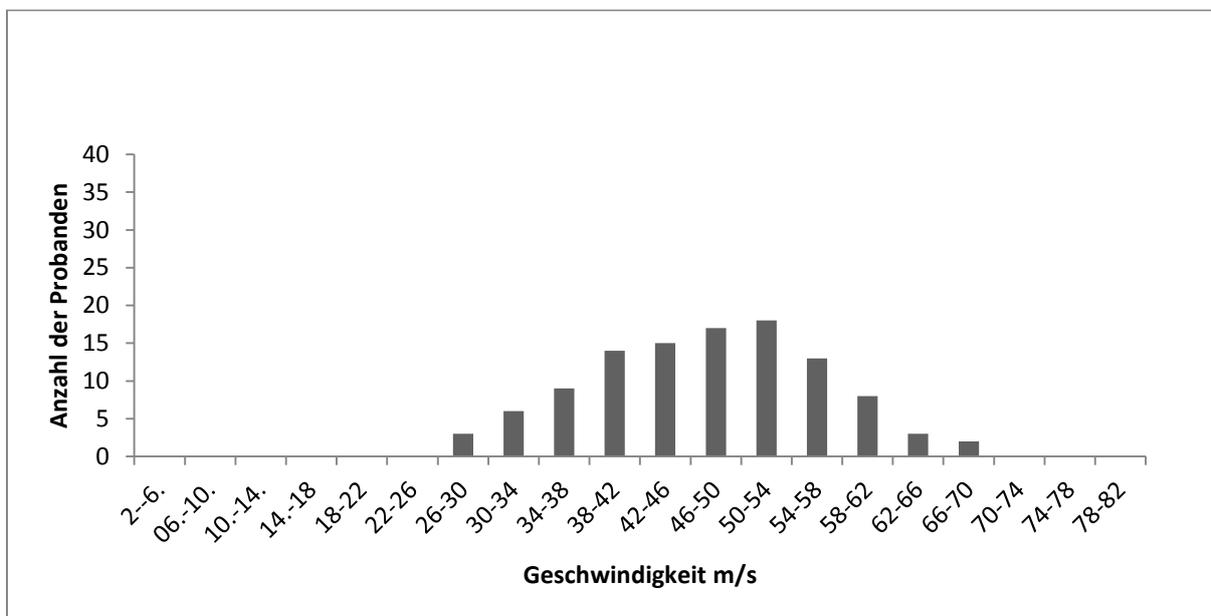
Abb. 12: Faserverteilung der LGV im NK

Um den Einfluss des Alters der Probanden auf das Normalkollektiv zu beurteilen, teilten wir die vorliegenden Ergebnisse für das NK in zwei Kategorien hinsichtlich des Alters ein: Der Gruppe „Jung“ gehörten 18 Probanden aus dem NK an. Sie alle befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 35 bis 59 Jahren. Der Gruppe „Alt“ gehörten 20 Probanden aus dem NK an, zum Zeitpunkt der Untersuchung lag das Alter hier zwischen 60 und 80 Jahren.

Nachfolgend sind die Verteilungen der Fasern für die Gruppe Jung und Alt dargestellt (s. Abb. 13a und 13b):



**Abb. 13a: Verteilung aller Nervenfasern bei konventioneller LGV in Gruppe „Jung“**



**Abb. 13b: Verteilung aller Nervenfasern bei konventioneller LGV in Gruppe „Alt“**

Die Spannweite der Fasern in der Gruppe Jung reicht von 26 m/s bis 82 m/s, die meisten Probanden dieser Gruppe weisen eine Leitgeschwindigkeit zwischen 46-58 m/s auf (s. Abb. 8a). Auch gibt es zwei Probanden, welche eine NLG im Bereich von 26 bis 30 m/s haben.

Dahingegen ist die Spannweite in der Gruppe Alt Richtung langsamer leitender Fasern hin verschoben und reicht von 26 bis 70 m/s. Hier weisen die meisten Probanden eine LGV zwischen 50 und 54 m/s auf (s. Abb. 13b).

Abb. 14a und b zeigen die Mediane der Unterkategorien (geringste, schnellste, LG mit größtem Faseranteil) in die beiden Gruppen des NK (Jung und Alt):

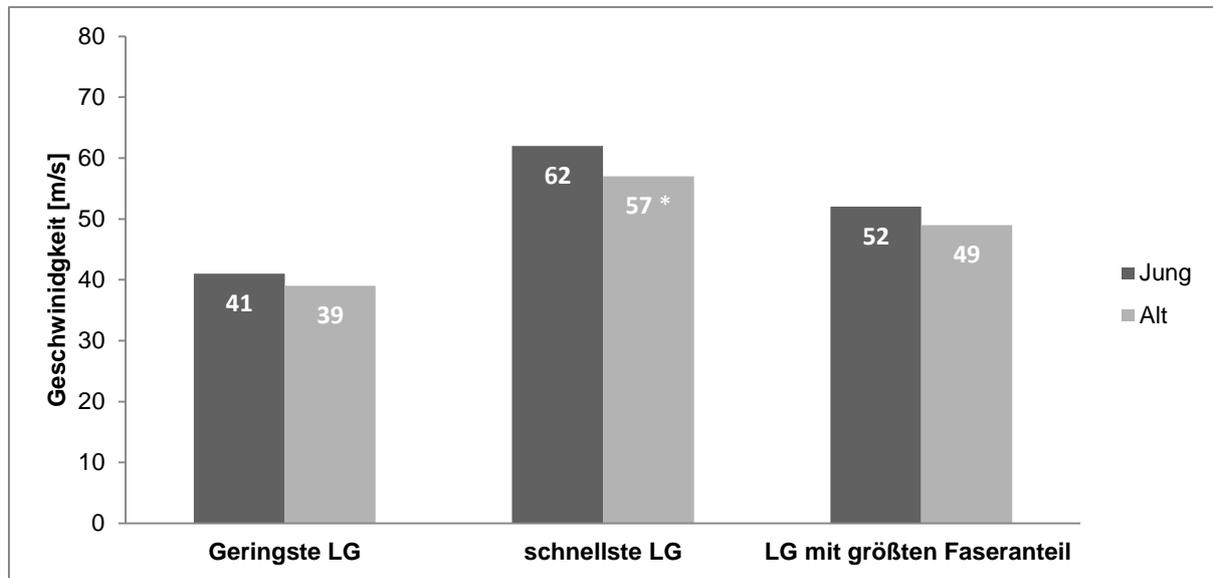


Abb. 14a: Mediane in den Subgruppen bei konventioneller LGV

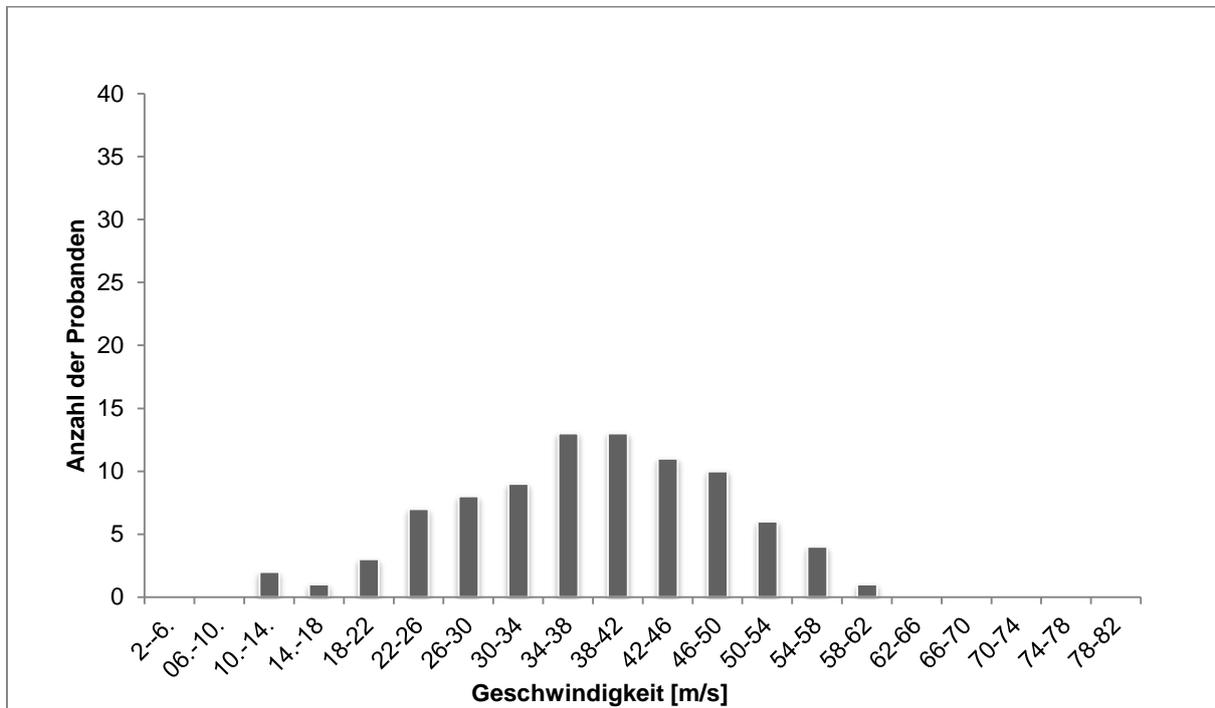
	Jung [N = 18]		Alt [N = 20]		p-Wert
	Median [m/s]	IQR [1.; 3.]	Median [m/s]	IQR [1.; 3.]	
<b>Geringste LG</b>	41	34; 45	39	31; 46	> 0,05
<b>Schnellste LG</b>	62 *	58,5; 67	57 *	53; 61	< 0,05
<b>LG mit größtem Faseranteil</b>	52	46,5; 61,5	49	43; 54,5	> 0,05

Abb. 14b: konventionell LGV mit Medianen und IQR

Man erkennt, dass die Werte in allen Kategorien bei der Gruppe Jung stets etwas höher sind als in der Vergleichsgruppe Alt.

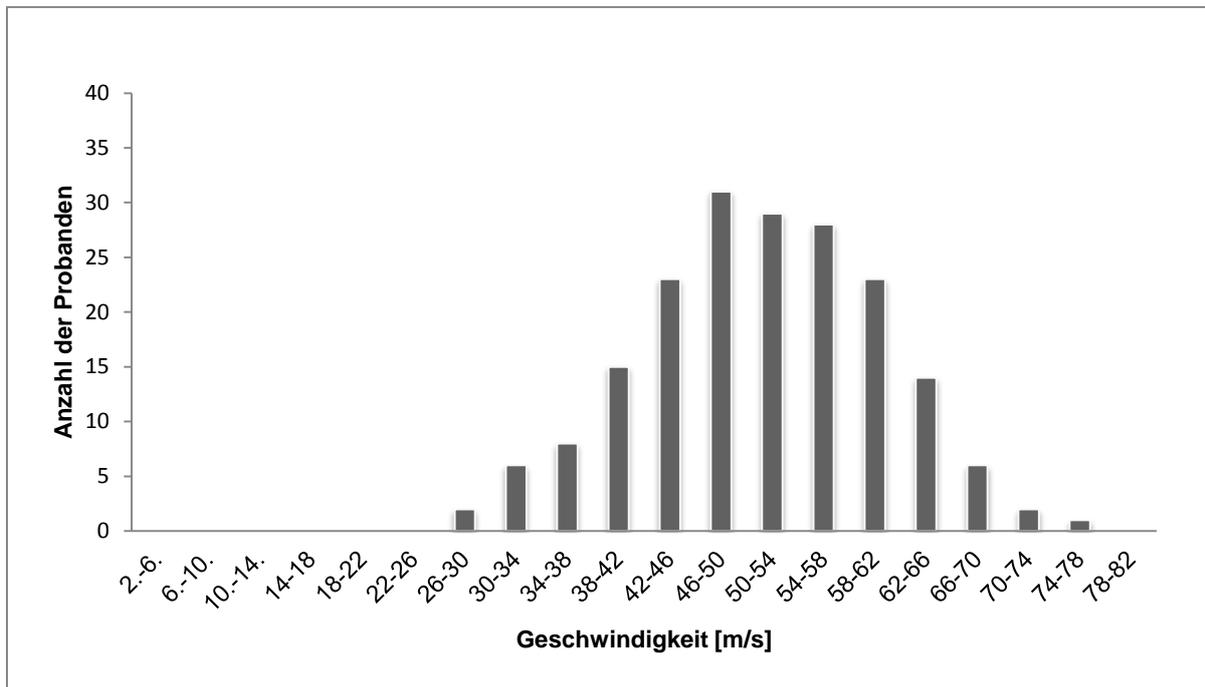
Statistisch signifikant zwischen diesen Gruppen ist allerdings nur der Vergleich bei der schnellsten LG: Dieser liegt in der Gruppe Jung bei 62 m/s und Alt bei 57 m/s (s. Abb. 14a, b).

Im Vergleich zu dem NK zeigt die Abb. 15 die Werte der LGV für die CIDP-Patienten. Das Verteilungsmuster ist deutlich weniger homogen und zu langsameren Geschwindigkeiten hin verschoben. Die Spannweite der LGV reicht von 10 bis 62 m/s.



**Abb. 15: Faserverteilung der LGV bei CIDP-Patienten**

In unserer Arbeit erhöhten wir in einem zweiten Zyklus die Reizstärkenintensität bei allen Teilnehmern um 50%. Hierbei ergaben sich folgende Verteilungen:

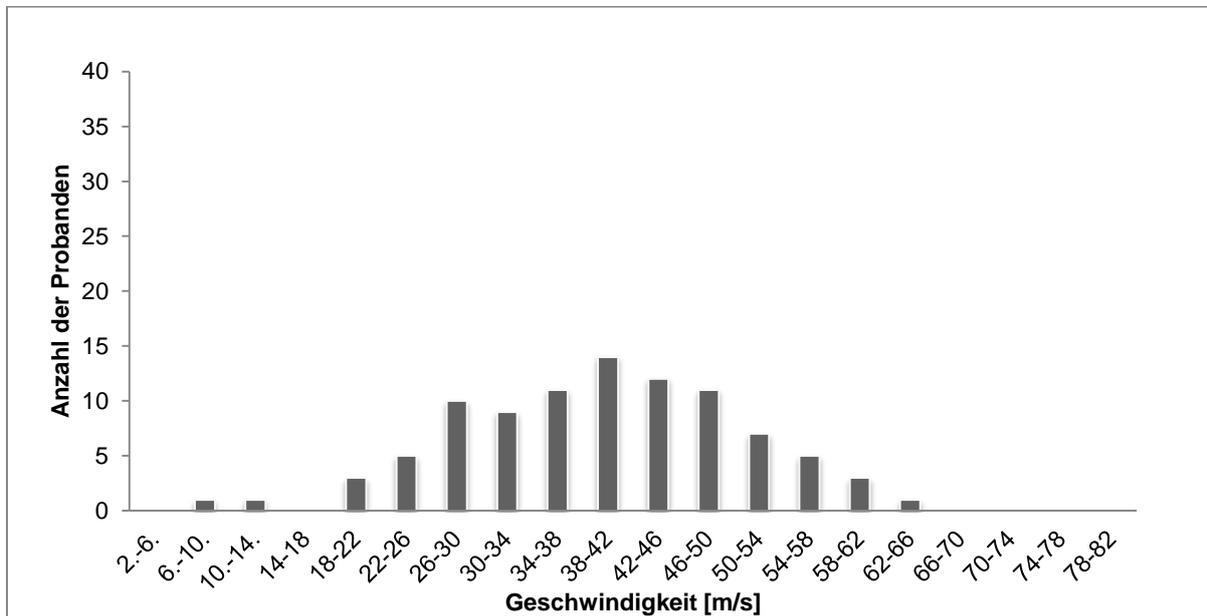


**Abb. 16: Faserverteilung der LGV im NK mit um 50% erhöhter Reizstärke**

Vergleichend zur Abb. 12 zeigt sich, dass sich bei den gesunden Kontrollpersonen das gesamte Spektrum der Leitgeschwindigkeiten nach rechts in Richtung schneller leitender Fasern verschiebt. Insgesamt verringert sich der Anteil an langsam leitenden Fasern (s. Abb. 16).

Der Gipfel zeigt sich nun klarer als bei der konventionellen Untersuchung mit supramaximaler Reizung zwischen 46 und 50 m/s. Die Spannbreite bleibt zwischen 26 und 82 m/s.

Interessanterweise verschiebt sich die Spannbreite der Fasern bei Patienten mit CIDP im Vergleich zum NK nur geringfügig. Hier liegt der Gipfel zwischen 38 und 42 m/s auf, die Spannbreite bleibt zwischen 6 und 66 m/s (s. Abb. 17).



**Abb. 17: Faserverteilung der LGV bei CIDP-Patienten mit um 50% erhöhter Reizstärke**

Da ein peripherer Nerv aus verschiedenen Fasern mit unterschiedlich ausgeprägter Myelinisierung und unterschiedlichen Leitgeschwindigkeiten besteht, wurden zur weiteren Differenzierung in den jeweiligen untersuchten Gruppen die Untersuchungsergebnisse der LGV in drei Unterkategorien dargestellt: Die geringste LG, schnellste LG und die LG mit dem größten Anteil an Fasern.

In unserer Arbeit waren wir mithilfe der Kollisionstechnik in der Lage, die einzelnen Fasern entsprechend ihrer LG auszuwerten. Die „LG mit dem größten Anteil an Fasern“ bedeutet demnach, dass sich der prozentual größte Anteil der Axone eines Nerven in diesem LG-Bereich befindet.

Abb. 18a und b zeigen die LGV mit den Medianen der jeweiligen Untergruppe im direkten Vergleich:

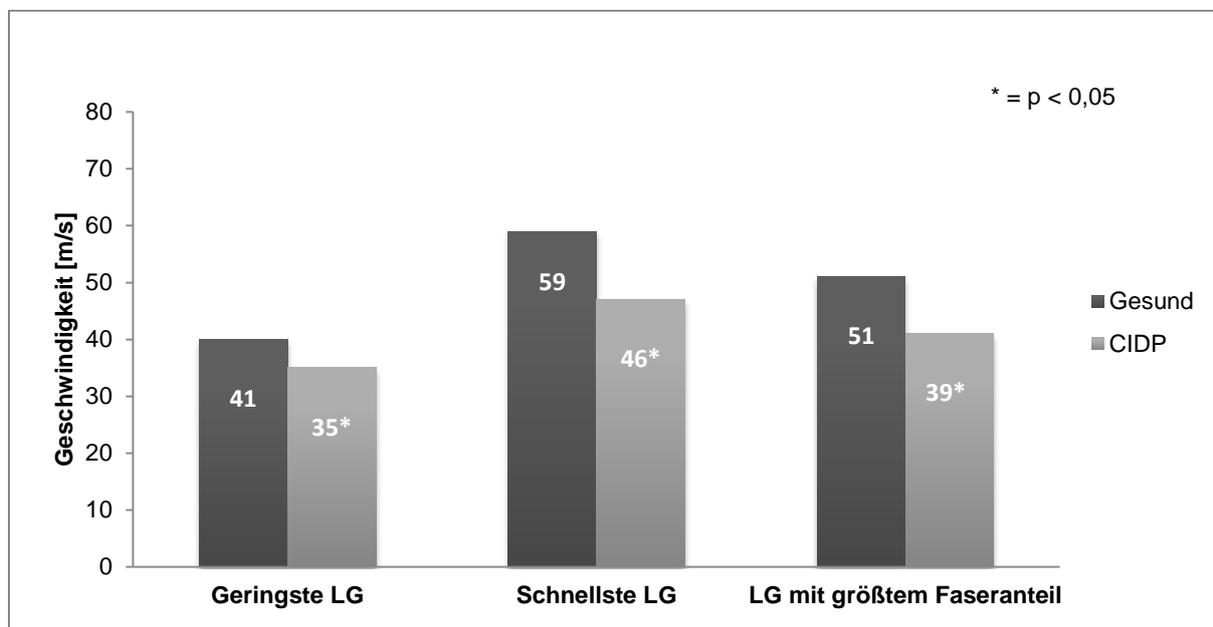


Abb. 18a: konventionelle LGV mit Medianen in den Subgruppen

	Gesund [N= 37]		CIDP [N= 24] (*)		p-Wert
	Median [m/s]	IQR [1.; 3.]	Median [m/s]	IQR	
Geringste LG,	41	32; 45	35	23; 39	< 0,05
Schnellste LG	59	57;64	46	34;53	< 0,05
LG mit größtem Faseranteil	51	43, 56	39	30; 45	< 0,05

Abb. 18b: konventionelle LGV mit Medianen und IQR

Es zeigt sich, dass in allen drei Unterkategorien das NK (Gesund) den höheren Wert der LGV aufweist (geringste LG 41 m/s, schnellste LG 59 m/s und LG mit dem größten Faseranteil 51 m/s). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist dabei jeweils statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Wird nun die Reizstärke um 50% erhöht, ergibt sich folgende Darstellung (s. Abb. 19a, b):

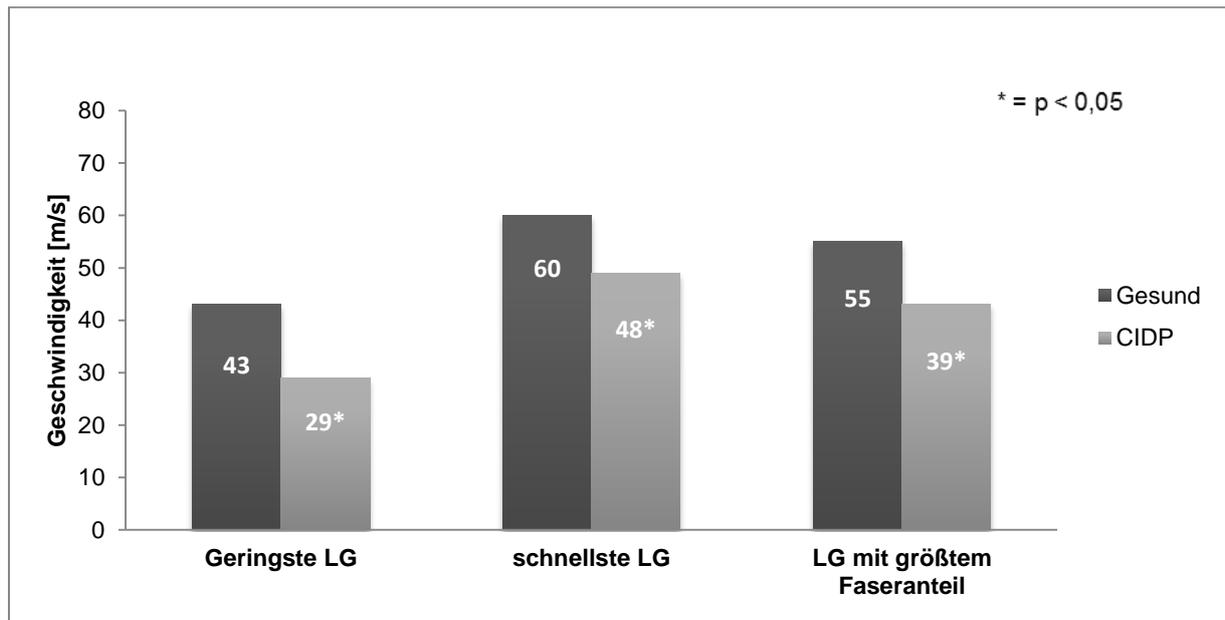


Abb. 19a: Mediane in den Subgruppen bei LGV mit um 50% erhöhter Reizstärke

		Gesund [N= 38]		CIDP [N= 24] (*)		
		Median [m/s]	IQR [1.; 3.]	Median [m/s]	IQR [1.;3]	p-Wert
<b>Geringste LG</b>		43	39; 48	29	23; 39	< 0,05
<b>Schnellste LG</b>		60	57; 64	48	34; 51	< 0,05
<b>LG</b>	<b>mit</b>					
<b>größtem</b>		55	51;60	39	29;49	< 0,05
	<b>Faseranteil</b>					

Abb. 19b: um 50% erhöhte Reizstärke der LGV mit Medianen und IQR

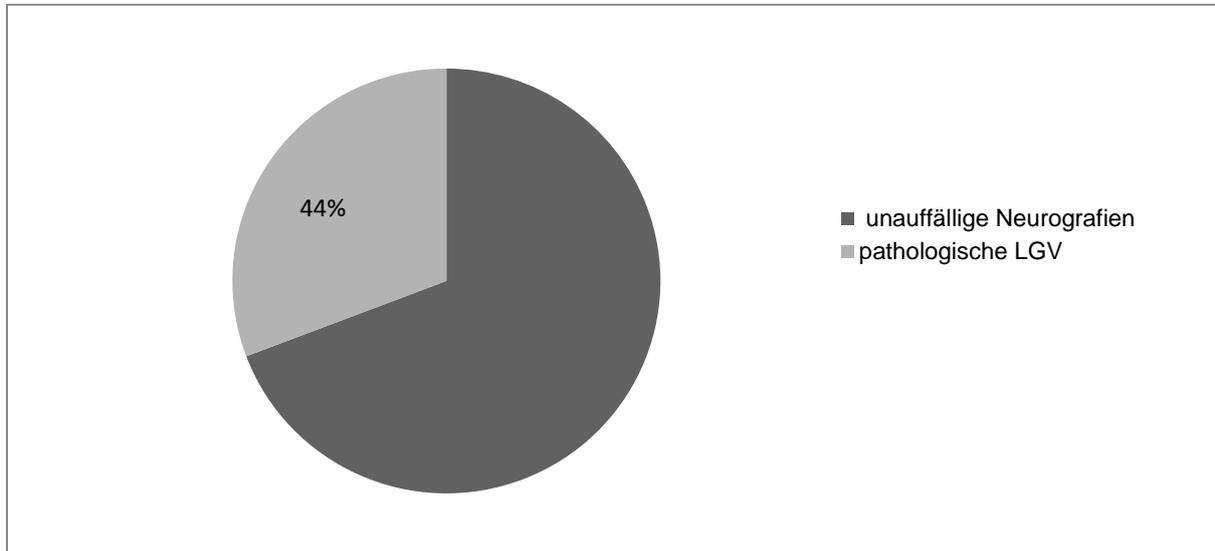
Auch bei 50%iger Erhöhung der Reizstärke zeigt die Gruppe Gesund (NK) stets signifikant höhere Werte der LGV an (dargestellt sind jeweils die Mediane. Gruppe Gesund (CIDP):

geringste LG 43 (29) m/s, schnellste LG 60 (48) m/s, LG mit größtem Faseranteil 55 (39) m/s).

Im Vergleich zur normal durchgeführten LGV (s. Abb. 18a, b) zeigen sich bei der Erhöhung der Reizstärke in allen Unterkategorien etwas höhere Werte bei gesunden Probanden (geringste LG von 41 auf 43 m/s, schnellste LG von 59 auf 60 m/s, LG mit größtem Faseranteil von 51 auf 55 m/s). Ebenso zeigt sich in der CIDP-Gruppe in der Verteilung der schnellsten LG ein höherer Wert, von 46 auf 48 m/s bei 50%iger Reizstärkenerhöhung, wohingegen die LG mit dem größten Faseranteil gleichbleibt (s. Abb. 19a, b).

#### 4.3.2. Vergleiche innerhalb der CIDP-Gruppe

Interessant zu sehen war, dass von den 9 Probanden, welche eine unauffällige Ulnaris-Neurografie zeigten, 4 Probanden eine pathologische LGV aufwiesen. In unserem Kollektiv liegt also der Anteil an pathologischen LGVs bei unauffälliger Ulnarisneurografie bei ca. 44%.



**Abb. 20: ca. 44% der Probanden mit unauffälliger Neurografie zeigen eine pathologische LGV**

In der nachfolgenden Abbildung sind exemplarisch Untersuchungsergebnisse eines CIDP-Patienten dargestellt, welcher eine pathologische LGV bei normaler Ulnarisneurografie aufwies:

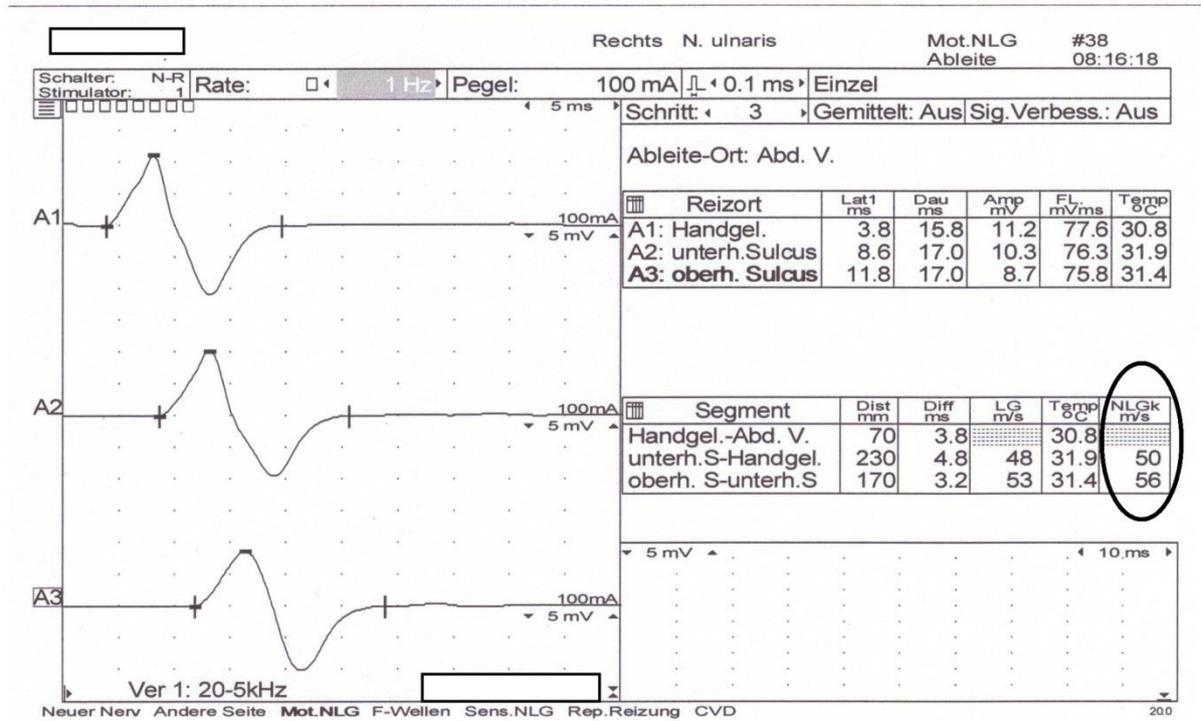
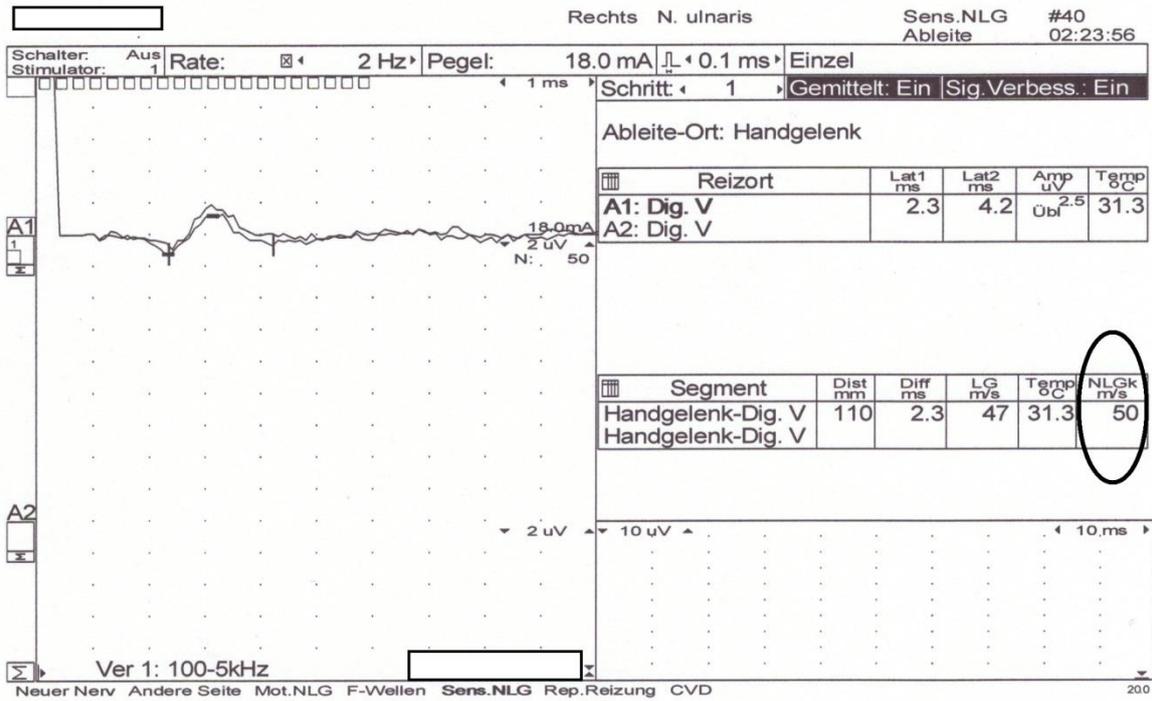


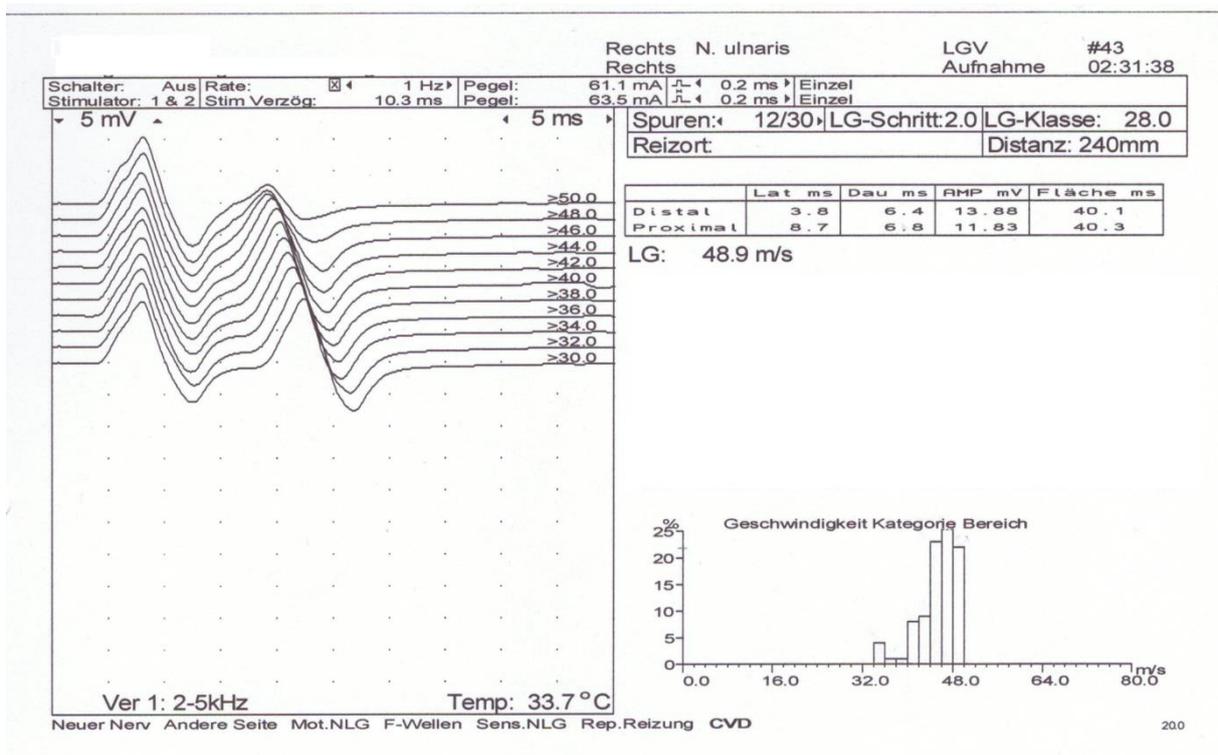
Abb.21: Beispiel motorische NLG CIDP-Patient

Abbildung 21 zeigt eine unauffällige motorische Ulnarisneurografie mit einer NLG von 50 m/s im Bereich des Unterarms und 56 m/s im Bereich des Sulcus ulnaris.



**Abb. 22: Beispiel sensible NLG CIDP-Patient**

Abbildung 22 zeigt eine sensible Ulnarisneurografie, welche mit 50 m/s ebenfalls unauffällig ist.



**Abb. 23: pathologische LGV**

Hier zeigt sich in Abb.23 bei demselben Patienten, welcher eine unauffällige motorische und sensible Ulnarisneurografie bot, eine pathologische LGV mit einem relevanten Anteil an pathologisch verlangsamt Fasern nach den Richtwerten unserer Normwerttabelle ab < 40 m/s (s. Anhang 3).

Rechts im Bild sind die quantitativen Anteile der einzelnen Fasern erkennbar: Demnach sind ca. 25% der Fasern im Bereich um 48 m/s, 10% etwa um 40 m/s und 5% der Fasern sogar bei 32 m/s.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals an einem großen Kollektiv an CIDP-Patienten die Technik der Bestimmung der LGV nach Hopf angewendet.

Mit dieser Methode ist es möglich, das gesamte Spektrum der LGV in einem peripheren Nerven (hier am N. ulnaris) darzustellen. Ziel war es, die Bedeutung der LGV für eine frühzeitige und differenzierte Diagnosestellung einer immunvermittelten Polyneuropathie herauszuarbeiten.

### 5.1. Methodik

Die Bestimmung der Streubreite der Nervenleitgeschwindigkeit (= Leitgeschwindigkeitsvariation [LGV]) gehört aktuell nicht zu den elektrophysiologischen Standarduntersuchungen im Fachbereich der Neurologie, obwohl es mit ihr möglich ist, vor allem Erkrankungen im Bereich der Polyneuropathien zu diagnostizieren.

Es gibt zwei sehr ähnliche Techniken zur Bestimmung dieser LGV:

In der Methode nach Kimura (s. Abb. 2) wird gleichzeitig ein distaler und proximaler Reiz gesetzt. Anschließend setzt man einen weiteren, zweiten proximalen Reiz mit immer größer werdendem ISI im Vergleich zum ersten proximalen Reiz.

In der Methode nach Hopf (s. Abb. 1) wird sowohl ein proximaler, als auch ein distaler Reiz gesetzt und der ISI zwischen diesen beiden Reizarten variiert.

Kimura sieht in seiner Methode den Vorteil, dass sich alle Fasern nach dem ersten proximalen Reiz zunächst in einer absoluten Refraktärphase befinden. Nachdem sie sich erholt haben, befinden sie sich in der relativen Refraktärphase. Die Erregung kollidiert daraufhin mit dem distalen Reiz. Laut Kimura könne die LGV damit genauer erfasst werden.

In einer Vergleichsarbeit (Ruijten et al. 1993) wurde die Methode nach Hopf mit der von Kimura verglichen: Es wurden 28 Patienten mit jeweils der Kollisionstechnik nach Hopf und nach Kimura am N. peroneus untersucht. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass es letztlich keine Unterschiede in der Bestimmung der LGV zwischen den beiden Methoden gibt.

Bisher wurde die Technik nach Hopf u.a. bei diabetisch bedingten Polyneuropathien angewendet (Tuncer et al. 2011). Die Arbeitsgruppe um Tuncer untersuchte den Stellenwert der LGV bei diabetischer Polyneuropathien. Sie induzierte in Ratten Diabetes mellitus und maß in einer Gruppe nach zwei, in der anderen Gruppe nach vier Wochen Veränderungen der LGV des N. ischiadicus sowohl mit der konventionellen Leitgeschwindigkeitsmessung als auch der Kollisionstechnik. Sie konnte zeigen, dass mit der konventionellen Methode,

statistisch signifikante Unterschiede erst in der vierten Woche nach Induktion eines Diabetes mellitus zu sehen waren. Mithilfe der Kollisionstechnik waren Veränderungen jedoch schon in der zweiten Woche nachweisbar. Somit konnten sie Veränderungen der LGV bereits in einem frühen Stadium des Diabetes, eher als mit der konventionellen Methode, nachweisen.

Die Bedeutung der LGV untersuchte auch eine andere Arbeitsgruppe um Bertora (Bertora et al. 1998): In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass die Anwendung der LGV bei Patienten, welche an einer subklinischen diabetischen Polyneuropathie erkrankt waren, mehr Auffälligkeiten aufwies, als eine alleinige, konventionell durchgeführte Bestimmung der NLG. Die LGV zeigte hier in 82% der untersuchten Probanden ein auffälliges Verteilungsmuster der motorischen LGV, während nur 67% der Probanden eine auffällige NLG nach der konventionellen Methode zeigten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die zusätzliche Bestimmung der LGV eine sensitivere Methode zur Diagnosestellung und zur Verlaufsuntersuchung einer diabetischen Neuropathie im Vergleich zu einer alleinigen Bestimmung der NLG darstellt. Vor allem sei dies geeignet für Patienten, die keine oder nur geringe Symptome aufwiesen und eine unauffällige Neurografie zeigten.

In einer anderen Studie (Garssen et al. 2006) wurde die NLG und LGV von Patienten untersucht, welche unter einem Fatigue-Syndrom leiden, nachdem sie ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) überstanden hatten oder sich in einer stabilen Form der CIDP befanden, und mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hier konnten sie zeigen, dass es in der konventionell durchgeführten NLG keine Unterschiede zwischen GBS/CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen gab. Die LGV zeigte signifikante Veränderungen mit Verlust der am schnellsten und der am langsamsten leitenden Fasern in beiden Patientengruppen. Auch hier konnten sie zeigen, dass der zusätzliche Einsatz der LGV sensitiver in Diagnosefindung ist, als der Einsatz der alleinigen NLG.

Aufgrund der einfacheren Durchführbarkeit und vergleichbarer Aussagekraft entschieden wir uns in unserer Studie die Methode nach Hopf und nicht nach Kimura anzuwenden. Diese kann ohne größere Zusatzbelastung für die Patienten zusätzlich zur konventionellen Ulnarisneurografie durchgeführt werden.

Wir wählten 24 CIDP-Patienten aus, welche überwiegend Beschwerden im Innervationsgebiet des N. ulnaris aufwiesen und verglichen diese mit 38 gesunden Probanden.

## 5.2. Ergebnisse

In unserer Studie zeigte sich dass, die konventionelle Neurografie des N. ulnaris zwischen Normalkollektiv (NK) und CIDP-Patienten statistisch signifikante Unterschiede in allen analysierten Parametern (s. Abb.13) aufwies. CIDP-Patienten wiesen längere distale motorische Latenzen (dmL), längere F-Wellen-Latenzen sowie geringere Leitgeschwindigkeiten der motorischen und sensiblen Neurografie auf. Diese neurografischen Auffälligkeiten begründen sich dadurch, dass bei der CIDP es zu einer entzündlich bedingten Schädigung der Myelinschicht kommt (van den Bergh et al. 2010). Aus dieser Demyelinisierung resultieren die o.g. elektrophysiologischen Veränderungen (van den Bergh et al. 2010).

Diese Auffälligkeiten konnten in unserer Arbeit reproduziert werden und bestätigen zusätzlich, dass korrekte Norm- und Patientenkollektive verwendet wurden. Ähnlich dem in der Prävalenz angegebenen Verteilungsmuster, wählten wir sowohl im NK als auch in der CIDP-Gruppe mehr Männer als Frauen aus. Die Altersverteilung [Jahren] in den untersuchten Gruppen ist vergleichbar: Median NK 60, CIDP-Gruppe 65,5.

Vergleicht man die Verteilung aller Fasern im NK und in der CIDP-Gruppe, so liegen die Geschwindigkeiten des Normkollektivs zwischen 26 bis 78 m/s; Der Häufigkeitsgipfel liegt hier zwischen 46 und 52 m/s.

Wir konnten nachweisen, dass auch bei gesunden und klinisch völlig asymptomatischen Probanden pathologische Werte in der LGV ( $\leq 35$  m/s) nachweisbar sind. Erklärbar ist dies dadurch, dass unsere Studie am N. ulnaris, einem mechanisch stark belasteten peripheren Nerven, durchgeführt wurde. Hier sind blande Schädigungen auch dann nachweisbar, wenn sie neurografisch und klinisch inapparent sind.

In der CIDP-Gruppe befindet sich der Häufigkeitsgipfel deutlich niedriger bei 34 bis 42 m/s. Die Spannbreite reicht von 10 bis lediglich 62 m/s. Somit ist das Gesamtspektrum der leitenden Fasern im Geschwindigkeitsdiagramm nach links, in Richtung langsamer Leitgeschwindigkeiten hin, verschoben (s. Abb.15). Dies ist durch die Myelinschichtschädigung im Rahmen der CIDP mit hieraus resultierender Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit bedingt und entspricht somit der bekannten Pathophysiologie. Vergleicht man die Subgruppen „schnellste, langsamste NLG und NLG mit prozentual größtem Faseranteil“ sowohl im NK als auch in der CIDP-Gruppe, so zeigt sich, dass die Gruppe des NK stets höhere eine LG besitzt als die Patientengruppe.

Teilt man das Normkollektiv hinsichtlich des Alters in zwei Gruppen „Jung“ (Alter zwischen 35 und 59 Jahren) und „Alt“ (Alter zwischen 60 und 80 Jahren) und vergleicht dann jeweils hier innerhalb der Subgruppen, so fällt auf, dass es statistisch signifikante Unterschiede nur im Bereich der schnellsten NLG gibt. Der Grund dafür ist das physiologische Absinken der

motorischen Nervenleitgeschwindigkeit aufgrund von Alterungsprozessen mit zunehmendem Lebensalter. Dies macht sich vor allem nach dem 60. Lebensjahr bemerkbar (Bischoff, 2008), was wir mithilfe der Kollisionstechnik (s. Abb. 13a und 13b) bestätigen konnten.

Zusätzlich stellten wir fest, dass in der Gruppe der gesunden Probanden, bei Erhöhung der Reizstärke um 50 % sich das Geschwindigkeitsspektrum weiter nach rechts Richtung schneller leitender Fasern verschob.

Dieses Phänomen wird verursacht durch Rekrutierung zusätzlicher, sich in relativer Refraktärphase befindlicher Nervenfasern. Die Arbeitsgruppe um Dumitru konnte zeigen, dass höhere Reizstärken als in Ruhe erforderlich sind, um ein Aktionspotential während der relativen Refraktärphase zu generieren (Dumitru 1995). Bei der LGV kann sich ein Teil der Fasern nach dem ersten Reiz noch in der relativen Refraktärzeit befinden. Deswegen ist es sinnvoll, die Reizstärke gegenüber der Schwelle für die supramaximale Stimulation bei konventioneller motorischer Neurografie um 50% anzuheben.

Erhöhten wir allerdings die Reizstärke um 50% in der CIDP-Gruppe, so konnte keine Verschiebung des Leitgeschwindigkeitsspektrums beobachtet werden. Man sah lediglich ein unspezifisch schmaler werdendes Spektrum derjenigen Fasern, welche den größten Faseranteil ausmachten (von 34 bis 42 m/s auf 38 bis 42 m/s).

Einige Patienten mit normaler NLG wiesen eine auffällige LGV auf. Um die Bedeutung der pathologischen LGV genauer zu bestimmen, unterteilten wir die Gruppe der CIDP in verschiedene Untergruppen:

1. Patienten mit auffälliger Ulnarisneurografie
2. Patienten mit unauffälliger Ulnarisneurografie

Bemerkenswert war, dass von den insgesamt 9 Patienten mit unauffälliger Ulnarisneurografie, 4 Patienten (44%) eine auffällige LGV (< 35 m/s) besaßen (s. Abb. 20). Sowohl bei normaler als auch bei erhöhter Reizstärke (+ 50%) unterschieden sich beide Gruppen bezüglich ihrer LGV statistisch signifikant voneinander.

Patienten mit unauffälliger Neurografie wiesen stets höhere Leitgeschwindigkeiten auf, als solche, die von Anfang an eine auffällige Neurografie boten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist vermutlich, dass bei Patienten mit auffälliger Neurografie das Krankheitsstadium fortgeschrittener ist.

Möglicherweise kann die LGV Patienten der CIDP im Anfangsstadium bei normaler Neurografie detektieren. Somit erhält man frühzeitige Hinweise auf eine beginnende Demyelinisierung noch bevor die Neurografie nach den EFNS-Kriterien eindeutig wird.

Diese diagnostische Wertigkeit sollte man anhand größerer Fallzahlen verifizieren. Weiterhin sollte die Bedeutung der LGV als möglicher Verlaufsparemeter unter laufender Therapie untersucht werden.

Obwohl vielversprechende diagnostische Ansätze mit der LGV herausgearbeitet werden konnten, weist unsere Arbeit auch Limitationen auf:

Es wurde nur ein peripherer motorischer Nerv (N. ulnaris) untersucht, da er in der klinischen Untersuchung gut zu erreichen ist und sein Spektrum, im Vergleich zu sensiblen Nerven, begrenzt ist. Demnach wäre zu klären, ob sich unsere Ergebnisse auch an anderen peripheren Nerven wiederfinden.

Des Weiteren haben wir dank der Patientenbindung an der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums eine bereits vorselektierte Gruppe an CIDP-Patienten untersucht. Interessant wäre ein Einsatz dieser Methode in der Erstdiagnostik gerade bei Zweifelsfällen (wahrscheinliche oder mögliche CIDP nach den EFNS-Kriterien). Weiterhin wäre interessant, ob sich die LGV zur Therapiekontrolle einsetzen lässt, d.h., ob sich unter Therapie Änderungen der LGV im Vergleich zur Untersuchung vor Therapieeinleitung nachweisen lassen und ob diese mit dem klinischen Verlauf korrelieren.

Wenn sich in weiteren Untersuchungen bestätigt, dass die LGV in der Frühdiagnostik der CIDP und in der Verlaufskontrolle von CIDP-Patienten verwertbare zusätzliche Informationen im Verlauf zur konventionellen Neurografie liefert, erscheint ein Einsatz der LGV auch in der klinischen Routine möglich.

Da die Dauer der absoluten Refraktärperiode von der Reizstärke abhängig ist (Lowitzsch und Hopf 1972), empfehlen wir in Anlehnung an diese Arbeit und ebenso in Anlehnung an die Ergebnisse unserer Studie, die LGV stets mit um 50% erhöhter Reizstärke (um die supramaximale Schwelle hinaus) durchzuführen.

## 6. Fazit

Insgesamt kann man mit unserer Studie erkennen, dass sich bei CIDP-Patienten spezifische Auffälligkeiten in der LGV finden lassen. Der Einsatz dieser Methode kann daher noch zusätzliche diagnostische Hinweise vor allem bei solchen Patienten liefern, welche sich anhand der aktuell geltenden EFNS-Kriterien in einem Graubereich zwischen einer „möglichen“ und „wahrscheinlichen“ CIDP befinden oder bei denen diese Erkrankung mithilfe der NLG ausgeschlossen scheint.

Die LGV ist eine geeignete Methode, schnell, mit geringem Aufwand und leichter Durchführbarkeit zusätzlich zur Neurografie Hinweise auf eine stattgehabte oder beginnende Demyelinisierung zu erhalten.

Besonders interessant ist die Tatsache, dass die LGV bei Patienten mit unauffälliger Neurografie frühzeitige Hinweise auf ein beginnendes Erkrankungsstadium liefert, was für eine möglicherweise höhere Sensitivität dieser Methode spricht.

Zudem kann die Sensitivität der LGV durch Erhöhung der Reizstärke verbessert werden, weshalb wir empfehlen, die LGV mit erhöhter Reizstärke durchzuführen. Sollte sich die diagnostische Wertigkeit der LGV im Vergleich zur NLG bestätigen, so wäre nicht nur eine verbesserte Frühdiagnostik der CIDP, sondern auch eine genauere elektrophysiologische Verlaufskontrolle dieser Erkrankung unter Therapie möglich.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Amelung, Volker Eric; Krauth, Christian; Mühlbacher, Axel; (1998), EQ-5D (EuroQol), URL: <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/eq-5d-euroqol-51755/version-274910> (Stand 12.09.2019, 21:45)
2. Balke, M.; Brunn, A.; Fink, G. R.; Lehmann, H. C.; Wunderlich, G. (2016): Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie. In: Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 84 (12), DOI: 10.1055/s-0042-120226, pp 756-769.
3. Bertora, P.; Bevilacqua, Maurizio; Dezuanni, Elisabetta; Mantica, Davide; Osio, Maurizio; Valla, Pierluigi et al. (1998): Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients. Assessment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibres. In: Journal of Neurology 245 (2), DOI: 10.1007/s004150050182, pp 81-86.
4. Bischoff, Christian; Dengler, Reinhard; Hopf, H. Christian; (2008): EMG NLG Elektromyographie und Nervenleitungsuntersuchungen. 2., aktualisierte Auflage. <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-33672>, p.5, p.7, pp 15-18, pp 22-24.
5. Bundesärztekammer, WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (2013); URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf) (Stand: 12.09.2019, 21:47 Uhr).
6. Bright, Richard J.; Brendon J.; Wilkinson, Jenny; (2014): Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. BMC neurology 14, DOI: 10.1186/1471-2377-14-26, pp 1-9.
7. Dumitru, Daniel (1995): Electrodiagnostic medicine. Philadelphia: Hanley & Belfus, Philadelphia, USA, pp 140-141.
8. Dyck, P. J.; Bartleson, J. D.; Dinapoli, R. P.; Daube, J. R.; O'Brien, P. C.; Oviatt, K. F. et al. (1982): Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. In: Annals of neurology 11 (2), DOI: 10.1002/ana.410110205, pp 136-141.

9. Dyck, P. J.; Bastron, J. A.; Groover, R. V.; Lais, A. C.; Ohta, M.; Okazaki, H.; (1975): Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic proceedings* 50 (11), pp 621-637.
10. Faisst, S.; Meyer, M. (1981): A non-invasive computerized measurement of motor neurone refractory period and subnormal conduction in man. In: *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 51 (5), DOI: 10.1016/0013-4694(81)90231-5, pp 548–558.
11. Garssen, Marcel P. J.; Blok, Joleen H.; van Doorn, Pieter A.; Visser, Gerhard H. (2006): Conduction velocity distribution in neurologically well-recovered but fatigued Guillain-Barré syndrome patients. *Muscle & nerve* 33 (2), DOI: 10.1002/mus.20451, pp 177-182.
12. Grehl, Holger; Erbguth, Frank; Reinhardt, Frank; (2005): *Checkliste Neurologie*. 3. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Checklisten der aktuellen Medizin). pp 646-648.
13. Harayama, H.; Kondo, H.; Miyatake, T.; Shinozawa, K. (1991): A new method to measure the distribution of motor conduction velocity in man. In: *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 81 (5), pp. 323-331.
14. Hennings, Kristian; Farina, Dario; Kamavuako, Ernest Nlandu (2007): The recruitment order of electrically activated motor neurons investigated with a novel collision technique. *Clinical Neurophysiology* 118 (2), DOI: 10.1016/j.clinph.2006.10.017, pp 283-291.
15. Hopf, Hanns Christian (1962): Untersuchungen über die Unterschiede in der Leitungsgeschwindigkeit motorischer Nervenfasern beim Menschen. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. pp 579-588.
16. Hopf, Hanns Christian; Dengler, Reinhard; Röder, Rolf; Vogt, Thomas (Hg.) (1996): *Elektromyographie-Atlas. Praktisches Vorgehen und sichere Befundbewertung*. Stuttgart: Thieme.p 14, pp 19-20, p 28.

17. Hughes, Richard A. C.; Brill, Vera; Dalakas, Marinos C.; Deng, Chunqin; Donofrio, Peter; Hanna, Kim et al. (2008): Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 7 (2), DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70329-0, pp 136-144.
18. Ingram, D. A.; Davis, G. R.; Swash, M. (1987): The double collision technique: a new method for measurement of the motor nerve refractory period distribution in man. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 66, pp 225-234.
19. Kimura, J. (1976): A method for estimating the refractory period of motor fibers in the human peripheral nerve. In: *Journal of the Neurological Sciences* 28 (4), DOI: 10.1016/0022-510X(76)90119-2, pp 485-490.
20. Kimura, J.; Rodnitzky, R. L.; Yamada, T.; (1978): Refractory period of human motor nerve fibres. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 41 (9), DOI: 10.1136/jnnp.41.9.784, pp 784-790.
21. Kleyweg, R. P.; Schmitz, P. I.; van der Meché, F. G.; (1991): Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle & nerve* 14 (11), DOI: 10.1002/mus.880141111, pp 1103-1109.
22. Kuwabara, Satoshi; Misawa, Sonoko; Mori, Masahiro (2019): Atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 90 (2), DOI: 10.1136/jnnp-2018-319411, p 121.
23. Lowitzsch, K.; Hopf, H. C. (1972): Refraktärperiode und Übermittlung frequenter Reizserien im gemischten peripheren Nerven des Menschen. In: *Journal of the Neurological Sciences* 17 (3), DOI: 10.1016/0022-510x(72)90031-7, pp 255-270.
24. Ludin, Hans-Peter (1993): *Praktische Elektromyographie. 28 Tabellen. 4., neu bearb. Aufl.* Stuttgart: Enke, p 6.
25. Mahdi-Rogers, M.; Brassington, R.; Gunn, Angela A.; Hughes, R.; van Doorn, Pieter A.; (2017): Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

26. Martina, I.; Doorn, Pieter; Schmitz, P.; van Koningsveld, R.; van der G A Meché, F.; (1998): Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and patients with polyneuropathy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry - J Neurol Neurosurg Psychiat* 65. DOI: 10.1136/jnnp.65.5.743.
27. Masuhr, Karl F.; Neumann, Marianne (2007): *Neurologie. 128 Tabellen. 6. Aufl.* Stuttgart: Thieme (Das duale Lehrbuch). <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-46956>, p.76, pp 137-138.
28. Mathey, Emily K.; Armati, Patricia J.; Barnett, Michael H.; Hughes, Richard A. C.; Park, Susanna B.; Pollard, John D. et al. (2015): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. From pathology to phenotype. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 (9), DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697, pp 973-985.
29. Merkies, I. S. J. (2002): Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 72 (5), DOI: 10.1136/jnnp.72.5.596, pp 596-601.
30. Merkies, Ingemar S. J.; Schmitz, Paul I. M.; van Doorn, Pieter A.; van der Meché, Frans G. A.; (2000): Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology* 54 (4), DOI: 10.1212/WNL.54.4.943, pp 943-949.
31. Nobile-Orazio, E.; Gallia, F. (2015): Update on the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: *Current opinion in neurology* 28 (5), DOI: 10.1097/WCO.0000000000000232, pp 480-485.
32. Oaklander, Anne Louise; Chalk, Colin H.; Frost, Chris; Hughes, Richard; Ivo N.; Lunn, Michael Pt; van Schaik,; (2017): *Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews.* England.
33. Ruijten, M.W.M.M.; Kingma, R.; Sallé, H.J.A. (1993): Comparison of two techniques to measure the motor nerve conduction velocity distribution. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 89 (6), DOI: 10.1016/0168-5597(93)90110-B, pp 375-381.

34. Tuncer, Seckin; Avunduk, Mustafa Cihat; Dalkilic, Nizamettin; Esen, Haci Hasan (2011): An early diagnostic tool for diabetic neuropathy: conduction velocity distribution. *Muscle & nerve* 43 (2), DOI: 10.1002/mus.21837, pp 237-244.
35. Van den Bergh, P. Y. K.; Bouche, P.; Cornblath, D. R.; Hadden, R. D. M.; Hahn, A.; Illa, I. 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), DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x., pp 356-363.
36. Van den Bergh, Peter Y.K.; Rajabally, Yusuf A. (2013): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: *La Presse Médicale* 42 (6), DOI: 10.1016/j.lpm.2013.01.056, pp e203-e215.
37. Wiethölter, Horst; Sommer, Norbert (2015): *Polyneuropathien in der Praxis (mit Fallbeispielen)*. 1. Auflage (UNI-MED science). p 45.

## **8. Danksagung**

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Dillmann, Oberarzt und Leiter der Abteilung für klinische Neurophysiologie der Klinik für Neurologie, Universität des Saarlandes, sowohl für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit als auch für die vorzügliche Unterstützung und Betreuung während und nach dieser Studie bedanken. Auch bedanke ich mich dafür, dass ich diese Studie in seiner elektrophysiologischen Abteilung durchführen durfte. Seine fachliche Kompetenz sowie seine Anregungen waren mir ausgesprochen hilfreich.

Prof. Dr. Faßbender, Klinikdirektor der Neurologie, danke ich für die freundliche Erlaubnis diese Studie in seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Dr. med. Jan Bürmann, ehemals Oberarzt der Klinik für Neurologie an der Universität des Saarlandes, mittlerweile niedergelassener Neurologe, danke ich herzlich für die Geduld zur Durchsicht unzähliger Versionen, für die überaus vorzügliche Betreuung und für die hervorragende fachliche Kompetenz.

Zudem danke ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätsklinik des Saarlandes, insbesondere Herrn Daniel Rapp, welcher als wissenschaftlicher Mitarbeiter mir mit hervorragender Hilfe und Geduld bei der statistischen Auswertung der Daten half.

Auch gilt mein großer Dank an alle Patientinnen und Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärten.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und den Menschen, die mir nahe stehen, für ihre große Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit danken.

## **9. Publikationsliste**

### Posterpräsentation:

Bürmann J, Singh P, Rapp D, Faßbender K, Dillmann U: Investigation of the variation of motor conduction velocity by using Hopf's collision technique in CIDP patients, Peripheral Nerve Society (PNS) 13<sup>th</sup> Congress, Sitges, Spain (08.-13.07.2017).

### Publikation als Abstract:

Bürmann J, Singh P, Rapp D, Faßbender K, Dillmann U: Investigation of the variation of motor conduction velocity by using Hopf's collision technique in CIDP patients. In: 2017 Peripheral Nerve Society Meeting July 8–12, 2017 Sitges, Barcelona, Spain. Journal of the Peripheral Nervous System 22:247-48(2017).

## 10. Anhänge

### 10.1. Anhang 1: Aufklärungsschreiben, Einwilligungs-, Datenschutzerklärung

## **Information für gesunde Kontrollpersonen**

### **zur Teilnahme an der Studie zur Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) in der Diagnostik immunvermittelter demyelinisierender Neuropathien**

Sehr geehrte Dame,  
Sehr geehrter Herr,

Wir führen in unserer Klinik derzeit eine Studie zur Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) in der Diagnostik immunvermittelter demyelinisierender Neuropathien unter der Leitung von Prof. Dillmann und Dr. Bürmann durch.

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) zählt dabei zu den immunvermittelten demyelinisierenden Neuropathien.

Hierbei handelt es sich um eine chronische immunvermittelte Erkrankung der peripheren Nerven. Diese wird ausgelöst durch eine fehlgeleitete Reaktion des körpereigenen Immunsystems gegen Bestandteile der peripheren Nerven. Der Immunprozess richtet sich bei der CIDP gegen die äußere Umhüllung (Myelinschicht) dieser Nerven. Diese ist wichtig für die Isolierung der Nerven. Die Symptome dieser Erkrankung reichen, je nach Schwere der Erkrankung, von Sensibilitätsstörungen (Schmerzen, Taubheitsgefühle, Einschränkungen des Lagesinns) bis hin zu motorischen Lähmungen.

Die Stellung der Diagnose unterliegt dabei strengen diagnostischen Kriterien, die erfüllt werden müssen. In unserer Studie wollen wir den Nutzen für die Diagnosestellung durch den zusätzlichen Einsatz der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) überprüfen. Dabei wenden wir die Leitgeschwindigkeitsbestimmung nach Hopf an.

Hierbei wird der Nervus ulnaris (ein Nerv, der unter anderem die Muskulatur am Kleinfinger der Hand innerviert), an zwei Orten gereizt. Dazu bekommen Sie eine Referenzelektrode an Ihrem Kleinfinger, eine Reizelektrode am seitlichen Handmuskel, sowie zwei weitere Elektroden am Handgelenk angelegt. Diese werden dabei mit einem Haftgel auf Ihre Haut angebracht. Zudem wird eine Elektrode zur Messung der Temperatur an Ihrem Unterarm befestigt.

Mit kleinen Reizen wird der Nerv so stimuliert, dass er eine Antwort im Rahmen einer Muskelzuckung des Kleinfingers aussendet. Diese Stimulierung wird so lange wiederholt bis sich die Amplitude der Reizantwort nicht mehr ändert.

Im nächsten Schritt erfolgt eine weitere Reizung mit einem Reizblock desselben Nervens im Sulcus

ulnaris, einem Kanal im Ellenbogen, in dem der Nerv verläuft.

Auch hier wird die Stimulierung so lange wiederholt bis sich die Amplitude nicht mehr ändert. Dann wird die Strecke vom Reizblock bis zur Reizelektrode am Handgelenk gemessen und notiert.

Im letzten Schritt erfolgt eine parallele Reizung sowohl am Ellenbogen als auch am Handgelenk, um dadurch sowohl die schnellen als auch die langsamen leitenden Abschnitte im Nervus ulnaris bestimmen zu können.

Damit wir die Variabilität und die diagnostische Sicherheit dieser Methode beurteilen können, wird die gesamte Untersuchung in einem letzten Schritt wiederholt, mit dem Unterschied, dass der Reizimpuls am Handgelenk und Ellenbogen nun um 50% gesteigert wird.

Wie bereits erwähnt, verfolgen wir die Ziele, Auffälligkeiten bezüglich der LGV bei CIDP – Patienten zu erfassen und den Nutzen durch zusätzlichen Einsatz der LGV zum Erfassen der Kriterien für eine Demyelinisierung zu überprüfen.

Um dies objektiv und wissenschaftlich beurteilen zu können, ist es in solch einer Studie sehr wichtig, ein Normkollektiv zu erfassen, in dem wir die Reproduzierbarkeit der LGV nachweisen können.

Deshalb würden wir Sie sehr gerne in die Gruppe dieses Normkollektivs einteilen.

Mögliche Risiken dabei sind beispielsweise eine allergische Reaktion auf das Kontaktgel, Schmerzen und leichte Sensibilitätsstörungen im innervierten Gebiet des Nervus ulnaris (Kleinfingerbereich).

Die Teilnahme an dieser Studie beinhaltet für Sie die ausführliche Messung Ihrer Nervenleitgeschwindigkeit, bei der sowohl die langsam als auch die schnell leitenden Fasern erfasst werden, eine kurze körperliche Untersuchung und das Ausfüllen verschiedener Fragebögen. Des Weiteren werden keine zusätzlichen, über die genannten Untersuchungen hinausgehenden, diagnostischen Maßnahmen durchgeführt.

Weiterhin bitten wir Sie um Ihre Einwilligung, dass Ihre personenbezogenen Daten in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen (siehe beiliegende Datenschutzerklärung).

Ein Aussteigen aus dieser Studie ist für Sie ohne Angaben von Gründen selbstverständlich jederzeit möglich.

# Einwilligungserklärung

## zur Teilnahme an der Studie zur Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) in der Diagnostik immunvermittelter demyelinisierender Neuropathien

Ich habe keine weiteren Fragen und erkläre hiermit meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zur Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) in der Diagnostik immunvermittelter demyelinisierender Neuropathien.

Meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beruht auf freiwilliger Basis und kann jederzeit von mir widerrufen werden.

Ich wurde in einem Aufklärungsgespräch mit Dr. .... ausführlich informiert. Hierbei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über die Art und Bedeutung der Untersuchungen, über persönliche Risiken und mögliche Komplikationen stellen.

Homburg, den .....

.....

Name des Patienten/der Patientin, Unterschrift

.....

Unterschrift des/der für die Aufklärung verantwortlichen Arztes/Ärztin/Doktorandin

## **Datenschutzerklärung**

### **Der Stellenwert der Bestimmung der Leitgeschwindigkeitsvariation (LGV) in der Diagnostik immunvermittelter demyelinisierender Neuropathien**

Mir, ....., ist bekannt, dass bei dieser klinischen Verlaufsbeobachtung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach den gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus:

### **Einwilligung zum Datenschutz**

Ich willige ein, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Universitätsklinik des Saarlandes, Klinik für Neurologie, aufgezeichnet werden. Ich willige ein, dass diese Daten in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form für wissenschaftliche Zwecke und für die Veröffentlichung auf Kongressen oder in wissenschaftlichen Fachzeitschriften verwendet werden können.

Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Daten über meine Gesundheit, ist widerruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Erklärung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung meiner bis dahin erhobenen Daten, ohne vorherige Prüfung, zu verlangen.

Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden, wie es die gesetzlichen Vorschriften vorsehen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Falls ich meine Einwilligung, an dieser Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, diese unverzüglich löschen.

Homburg, den .....

.....

Name des Patienten, Unterschrift

## 10.2. Anhang 2: Klinische Scores

	Kontrollgruppe (N = 38)		CIDP (N = 24)		p-Wert
	Median	IQR [1.; 3.]	Median	IQR [1.; 3.]	
ODSS -Gesamt	0	0; 1	2,5	1; 5,75	<0,05
ISS	0	0; 1	6,5	3,25; 8	<0,05
MRC Sum Score	59,5	54,5; 60	53	46; 57,75	<0,05
Euro-QOL- Gesamt	9	7; 10	10	9,25; 12	<0,05
Gesundheitsskala	62,5	50; 76,25	50	35; 53,75	<0,05

	CIDP normale Neurografie (N = 9)		CIDP auffällige Neurografie (N = 15)		p-Wert
	Median	IQR [1.; 3.]	Median	IQR [1.; 3.]	
ODSS-Gesamt	2	0,5; 2	4	2; 6	<0,05
ISS	7	3; 8	6	3; 8	>0,05
MRC Sum Score	55	53; 58	46	45; 58	>0,05
Euro-QOL-Gesamt	10	8,5; 11,5	12	9; 14	>0,05
Gesundheitsskala	45	32,5; 57,5	50	40; 55	>0,05

	CIDP ohne Symptome* (N = 11)		CIDP mit Symptome* (N = 13)		p-Wert
	Median	IQR [1.; 3.]	Median	IQR [1.; 3.]	
ODSS-Gesamt	1	0; 2	5	4; 6,5	<0,05
ISS	4	1; 7	7	6; 9,5	<0,05
MRC Sum Score	55	52; 60	46	45,5; 56	<0,05
Euro-QOL- Gesamt	9	7; 10	12	10; 14	<0,05
Gesundheitsskala	50	35; 80	50	35; 50	>0,05

\*am jeweils gemessenen Arm

### 10.3. Anhang 3: Normwerttabelle

Normalwerte Neurographie						
alle Angaben: oberer/unterer Grenzwert ( $x \pm 2.5$ SD); Temperatur 34°/35°C						
	Lebensjahr	NLG	dmL	Amplitude		
N. peroneus	10 - 30	41	5	(distal; P-P) 2,5 mV		
	-50	39	5,1			
	-70	35	5,2			
N. tibialis	-30	41	5,9	2,5 mV		
	-50	37	6			
	-70	35	6,1			
N. suralis	-30	39		2,5 $\mu$ V		
	-50	38		2,5 $\mu$ V		
	-70					
N. medianus	m	-30	49	4,3	4 mV	
		-50	45	4,5		
		-70	40	4,5		
	s	-30	45		5 $\mu$ V	
		-50	40			
		-70	39			
N. radialis	m		49	5,6	2 mV	
	s	-30	57		10 $\mu$ V	
		-50	55			
	-70	52				
N. ulnaris	m	-30	52	3,5	3 mV	
		UA	-50	50	3,5	
		-70	46	3,9		
	Sulcus	m	-30	45		
			-50	40		
			-70	40		
	s	-30	40		4-5 $\mu$ V	
		-50	40			
		-70	40			

N. femoralis, N. axillaris, N. suprascapularis, N. musculocutaneus:  
Überleitzeiten nach Ludin

## F- Latenzen

Beinlänge	N. tibialis	N.peroneus	Armlänge	N. medianus	N. ulnaris
[cm]	[ms]	[ms]	[cm]	[ms]	[ms]
85	41,9	39,2	55,0	21,0	21,5
86	42,3	39,6	56,0	21,3	21,8
87	42,7	40,1	57,0	21,6	22,2
88	43,1	40,5	58,0	21,9	22,5
89	43,6	41,0	59,0	22,3	22,9
90	44,0	41,4	60,0	22,6	23,2
91	44,4	41,9	61,0	22,9	23,6
92	44,8	42,3	62,0	23,2	23,9
93	45,3	42,8	63,0	23,5	24,2
94	45,7	43,2	64,0	23,8	24,6
95	46,1	43,7	65,0	24,1	24,9
96	46,5	44,1	66,0	24,4	25,3
97	47,0	44,6	67,0	24,7	25,6
98	47,4	45,0	68,0	25,0	25,9
99	47,8	45,5	69,0	25,3	26,3
100	48,3	45,9	70,0	25,6	26,6
101	48,7	46,4	71,0	25,9	27,0
102	49,1	46,8	72,0	26,3	27,3
103	49,5	47,3	73,0	26,6	27,6
104	50,0	47,7	74,0	26,9	28,0
105	50,4	48,2	75,0	27,2	28,3
106	50,8	48,6	76,0	27,5	28,7
107	51,2	49,1	77,0	27,8	29,0
108	51,7	49,5	78,0	28,1	29,3
109	52,1	50,0	79,0	28,4	29,7
110	52,5	50,4	80,0	28,7	30,0
111	52,9	50,9	81,0	29,0	30,4
112	53,4	51,3	82,0	29,3	30,7
113	53,8	51,8	83,0	29,6	31,1
114	54,2	52,2	84,0	30,0	31,4
115	54,6	52,7	85,0	30,3	31,7
116	55,1	53,1			
117	55,5	53,6			
118	55,9	54,0			
119	56,3	54,5			
120	56,8	54,9			
121	57,2	55,4			
122	57,6	55,8			
123	58,0	56,3			
124	58,5	56,7			
125	58,9	57,2			

10.4. Anhang 4: Darstellung der Neurografie zur Datenübersicht

	<b>Gesund (N=38*)</b>		<b>CIDP (N=24*)</b>		<b>p-Wert</b>
	Median	IQR [1.; 3.]	Median	IQR [1.; 3.]	
<b>Alter [Jahren]</b>	60	50,5; 68,3	65,5	55,3; 76,8	< 0,01
<b>dmL [ms]</b>	3,1	2,8; 3,3	3,7	3,4; 4,4	< 0,01
<b>motorische NLG distal* [m/s]</b>	59	55,8; 63	45,5	29,3; 49,8	< 0,01
<b>Motorische NLG Proximal [m/s]</b>	55	48,8; 60,5	42,5	35,5; 52,3	< 0,01
<b>Distale motorische Amplitude (Handgelenk), [mV]</b>	8,7	7,5; 9,7	6,6	4,0; 9,1	< 0,01
<b>Proximale motorische Amplitude (1, unterhalb Sulcus), [mV]</b>	7,8	6,7; 8,8	5,6	2,6; 7,2	< 0,01
<b>Proximale motorische Amplitude (2, oberhalb Sulcus), [mV]</b>	7,1	6,2; 8,5	5,6	2,6; 7,1	< 0,01
<b>Minimale F- Wellen Latenz [ms]</b>	24,4	22,2; 25,6	30,7	27,9; 38,4	<0,01
<b>Maximale F- Wellen Latenz [ms]</b>	27,6	25,6; 31,1	38,1	33,6; 44,4	< 0,01
<b>F-NLG [m/s]</b>	63,5	60,8; 67,3	53	42; 58,3	< 0,01
<b>Sensible Amplitude [mV]</b>	4,2	2,3; 9,4	2,4	1,3; 3,3	< 0,01
<b>Sensible NLG [m/s]</b>	51	47; 53	46	36; 50,5	< 0,01

Darstellung von Medianen und Interquartilsabständen der Ulnarisneurografie

- ➔ \* Bei 1 Kontrollperson konnten keine sensiblen Potentiale abgeleitet werden
- ➔ \* Bei 2 CIDP-Patienten konnten keine sensiblen Potentiale und keine F-Wellen abgeleitet werden
- ➔ \* Bei 4 CIDP-Patienten konnten keine sensiblen Potentiale abgeleitet werden

[\* Gemessen wurde zwischen Handgelenk und unterhalb des Sulcus ulnaris]

## **11. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.