

Aus der Universitätsklinik für Neurologie (Univ.-Prof. Dr. Aiden Haghikia)
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



Elektroneurographie im Kindes- und Jugendalter: aktualisierte Daten

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Tom Frenzel
aus Salzwedel
Magdeburg, 2022

Bibliographische Beschreibung

Frenzel, Tom:

Elektroneurographie im Kindes- und Jugendalter: aktualisierte Daten. - 2022. - 94 Bl., 25 Abb., 21 Tab., 6 Anl.

Kurzreferat

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel die diagnostische Güte der Elektroneurographie (ENG) im Kindes- und Jugendalter sicherzustellen. Trotz neuer methodischer Erkenntnisse sowie dem Trend zur Körpergewichtsakzeleration von Kindern und Jugendlichen werden nach wie vor Referenzwerte aus den 1990er Jahren verwendet. Außerdem werden Kinder für ENG-Untersuchungen teilweise analgosediert, obwohl die Datenlage zur Beeinflussung der ENG-Parameter dadurch unklar ist. Zwischen 2018 und 2020 haben wir motorische und sensible ENG-Parameter des N. medianus, N. suralis, und des N. peroneus an 182 Probanden im Alter von 1 bis 18 Jahren unter Allgemeinanästhesie erhoben. Die Ergebnisse wurden denen der Referenzwertstudien aus den 1990er Jahren gegenübergestellt. Bei 47 der Probanden erfolgte eine zusätzliche Kontrollmessung zur Prüfung eines Narkotikaeinflusses. Es wurden sowohl Baseline-to-Peak als auch Peak-to-Peak Parameter der sensiblen ENG bestimmt und miteinander verglichen. Die sensiblen NLG-Werte des N. medianus sind in unserem Kollektiv höher im Vergleich zu den Referenzwertstudien aus den 1990er Jahren. Darüber hinaus existiert kein konsistenter Trend. Unter systemischer Propofol- und Benzodiazepin-Wirkung sind die sensiblen NLG- und SNAP-Parameter insignifikant höher als in der Kontrollmessung. Somit beeinträchtigen eine Benzodiazepin-Anxiolyse und Propofolsedierung die sensible ENG-Ableitung nicht, sodass deren Anwendung erwogen werden kann. Die Varianz und der Varianzkoeffizient sind bei der Peak-NLG des N. suralis signifikant niedriger als bei der Base-NLG. Die Daten suggerieren, dass die Peak-NLG im Kindes- und Jugendalter sicherer zu bestimmen ist als die Base-NLG.

Schlüsselwörter

Referenzwerte, Elektroneurografie, Kindesalter, Jugendalter, diagnostische Sedierung, quantile Regression, säkularer Trend

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung	I
Kurzreferat	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einführung	1
1.1 Elektroneurographie (ENG).....	1
1.2 ENG im Kindes- und Jugendalter.....	2
1.3 Teil 1: Referenzwertstudie	3
1.3.1 Einführung in die Fragestellung	3
1.3.2 ENG-Referenzwertstudien im Kindes- und Jugendalter	4
1.3.3 ENG-Parameter und ihre Einflussfaktoren im Kindes- und Jugendalter	5
1.3.3.1 DML	6
1.3.3.2 Motorische und sensible NLG	7
1.3.3.3 MAP und SNAP	9
1.3.3.4 dDMAP	10
1.4 Teil 2: Narkose-Wach-Studie.....	11
1.4.1 Einführung in die Fragestellung	11
1.4.2 Pharmakodynamik von Propofol und Benzodiazepinen.....	11
1.4.3 ENG unter Propofol- und Benzodiazepineinfluss	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Rahmenbedingungen	14
2.1.1 Studiendesign.....	14
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.1.3 Kontrolle der Ausschlusskriterien	15
2.2 Studienablauf	16
2.2.1 Probandenkollektiv	16
2.2.2 Messablauf.....	16
2.2.3 Gerätetechnik	17
2.2.4 Messtechnik	17
2.3 Auswertung	19
2.3.1 Definition der ENG-Parameter	19
2.3.2 Eingang in die Studie	19
2.3.3 Kontrolle der Einflussfaktoren	21
2.3.4 Statistik.....	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Narkose-Wach-Studie	25
3.2 Referenzwertstudie.....	27
3.2.1 Korrelationsfaktoren der ENG-Parameter	27
3.2.2 Sensible ENG	29
3.2.2.1 NLG.....	29
3.2.2.2 SNAP.....	33

3.2.2.3	Base-to-Peak- vs. Peak-to-Peak-SNAP und Base- vs. Peak-NLG	36
3.2.3	Motorische ENG	36
3.2.3.1	DML	36
3.2.3.2	NLG	39
3.2.3.3	MAP	41
3.2.3.4	dDMAP	43
4	Diskussion	45
4.1	Narkose-Wach-Studie	45
4.1.1	ENG-Parameter im Narkose-Wach-Vergleich	45
4.1.2	Narkose-Methodik	47
4.1.3	Untersuchungstechnik	48
4.1.4	Zusammenfassung	49
4.2	Referenzwertstudie.....	49
4.2.1	ENG-Parameter und ihre Korrelationsfaktoren	49
4.2.2	Statistische Methode der Referenzwertdarstellung.....	51
4.2.3	Sensible ENG	52
4.2.3.1	Unsere Ergebnisse im Literaturkontext	52
4.2.3.2	Ist ein säkularer Trend erkennbar?.....	53
4.2.3.3	Base-to-Peak-vs. Peak-to-Peak-SNAP und Base-NLG vs. Peak-NLG	55
4.2.4	Motorische ENG	55
4.2.4.1	Unsere Ergebnisse im Literaturkontext	55
4.2.4.2	Ist ein säkularer Trend erkennbar?.....	58
4.2.5	Untersuchungsmethodik.....	58
4.2.6	Unser Normkollektiv	59
5	Zusammenfassung	60
	Literaturverzeichnis	61
	Danksagung	70
	Ehrenerklärung.....	71
	Darstellung des Bildungsweges	72
	Anlagen	73

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve
BMI	Body Mass Index
CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CMT	Charcot-Marie-Tooth-Erkrankungen
dDMAP	Dauer des Muskelfasersummenaktionspotentials bei distaler Stimulation
DML	distale motorische Latenz
dSNAP:	Dauer des sensiblen Nervensummenaktionspotentials
ENG	Elektroneurographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GBS	Guillan-Barré-Syndrom
GH	Growth Hormon
HMN	hereditäre motorische Neuropathien
HNA	hereditäre neuralgische amyotrophe Neuropathie
HNPP	hereditäre Neuropathien mit Neigung zu Druckläsionen
HSAN	hereditäre sensible und autonome Neuropathien
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
MAP	Amplitude des motorischen Muskelfasersummenaktionspotentials
MEP	motorisch evoziertes Potential
NDTF	Normative Data Task Force der amerikanischen Gesellschaft für Neuromuskuläre und Elektrodiagnostische Medizin
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
SEP	sensibel evoziertes Potential
SNAP	Amplitude des sensiblen Nervenfasers-Summenaktionspotentials
TSPO	18 kD Translokator-Protein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sekundärer Ausschluss von Untersuchungen der Referenzwertstudie.....	20
Abbildung 2: Sekundärer Ausschluss von Untersuchungen der Narkose-Wach-Studie	21
Abbildung 3: Box-Plot der Base-to-Peak und Peak-to-Peak-SNAP im Narkose-Wach-Vergleich..	27
Abbildung 4: Messergebnisse N. medianus Base-NLG	31
Abbildung 5: Messergebnisse N. medianus Peak-NLG.....	31
Abbildung 6: Messergebnisse N. suralis Base-NLG.....	32
Abbildung 7: Messergebnisse N. suralis Base-NLG.....	32
Abbildung 8: Quantile Regression N. medianus Peak-NLG	32
Abbildung 9: Messergebnisse N. medianus Base-to-Peak-SNAP	34
Abbildung 10: Messergebnisse N. medianus Peak-to-Peak-SNAP	35
Abbildung 11: Messergebnisse N. suralis Base-to-Peak-SNAP	35
Abbildung 12: Messergebnisse N. suralis Base-to-Peak-SNAP.....	35
Abbildung 13: Messergebnisse N. medianus DML	37
Abbildung 14: Messergebnisse N. medianus korrigierte DML.....	38
Abbildung 15: Messergebnisse N. peroneus DML.....	38
Abbildung 16: Messergebnisse N. peroneus korrigierte DML.....	38
Abbildung 17: Messergebnisse N. medianus motorische NLG.....	40
Abbildung 18: Messergebnisse N. peroneus NLG	40
Abbildung 19: Quantile Regression N. medianus motorische NLG.....	40
Abbildung 20: Quantile Regression N. peroneus motorische NLG.....	41
Abbildung 21: Messergebnisse N. medianus MAP	42
Abbildung 22: Messergebnisse N. peroneus MAP	42
Abbildung 23: Quantile Regression N. peroneus MAP.....	43
Abbildung 24: Messergebnisse N. medianus dDMAP	44
Abbildung 25: Messergebnisse N. peroneus dDMAP.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich von ENG-Referenzwertstudien im Kindes- und Jugendalter	5
Tabelle 2: OP-Indikationen des Probandenkollektivs	16
Tabelle 3: Elektrodepositionen bei der sensiblen ENG.....	18
Tabelle 4: Elektrodenpositionen bei der motorischen ENG	18
Tabelle 5: Definition der sensiblen ENG-Parameter	19
Tabelle 6: Definition der motorischen ENG-Parameter.....	19
Tabelle 7: Biometrische Daten der Referenzwertstudie	21
Tabelle 8: Biometrische Daten der Narkose-Wach-Studie	22
Tabelle 9: Propofol-Dosis in der Narkose-Wach-Studie	23
Tabelle 10: Vergleich von Einflussfaktoren der ENG-Parameter zwischen Narkose- und Wachmessung	25
Tabelle 11: NLG und SNAP-Dauer: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung.....	25
Tabelle 12: SNAP-Parameter: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung	25
Tabelle 13: SNAP-Parameter: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung nach Selektion	26
Tabelle 14: NLG-Parameter: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung nach Selektion ..	26
Tabelle 15: Korrelationsanalyse der ENG-Parameter	28
Tabelle 16 Regressionsmodelle der sensiblen NLG-Parameter.....	30
Tabelle 17 Regressionsmodelle der SNAP-Parameter	34
Tabelle 18 Streuungsmaße von Base- und Peak-NLG sowie Base-to-Peak- und Peak-to-Peak-SNAP	36
Tabelle 19: Regressionsmodelle der DML-Parameter	37
Tabelle 20: Regressionsmodelle der motorischen NLG-Parameter	39
Tabelle 21: Regressionsmodelle der MAP-Parameter	41
Tabelle 22: Regressionsmodelle der dDMAP-Parameter	43

1 Einführung

1.1 Elektroneurographie (ENG)

Die vorliegende Arbeit thematisiert elektroneurographische Untersuchungen (ENG) bei Kindern und Jugendlichen. Sie besteht aus zwei Unterstudien. Die erste Teilstudie beschäftigt sich mit der Erhebung von ENG-Referenzwerten im Kindes- und Jugendalter. Im Rahmen der zweiten Teilstudie, einer Narkose-Wach-Studie, soll eine Beeinflussung der Parameter der sensiblen peripheren Neurographie durch Sedativa untersucht werden.

Die ENG ist je nach Methode ein nicht bzw. gering invasives Verfahren zum Monitoring der Integrität des peripheren Nervensystems. Mit Oberflächen- oder Nadelelektroden werden elektrische Potentiale entlang bestimmter Abschnitte der peripheren Nerven induziert und abgeleitet (1). Man unterscheidet die sensible von der motorischen ENG.

Bei Erstgenannter erfolgt die Auslösung eines Aktionspotentials der Axone eines sensiblen Nervs durch elektrische Stimulation. Die Ableitung des sensiblen Nervensummenaktionspotentials kann distal (antidrom) oder proximal (orthodrom) des Stimulationsortes im Verlauf des Nervs erfolgen (2, 3). Bei der motorischen peripheren ENG erfolgt die elektrische Stimulation eines motorischen Nervs mit anschließender Ableitung des Muskelfasersummenaktionspotentials über einem von dem Nerven innervierten Muskel (4).

Neben der sensiblen und motorischen Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG) werden die Amplitude des sensiblen Summenaktionspotentials (SNAP) bzw. die Amplitude des Muskelfasersummenaktionspotentials (MAP) erhoben. Die distale motorische Latenz (DML) beschreibt die Zeit zwischen der Applikation des elektrischen Stimulus und dem Beginn des Reizantwortpotentials bei distaler Reizposition. Die Betrachtung der Dauer des sensiblen Summenaktionspotentials (DSNAP), der MAP bei distaler Stimulation (dDMAP) sowie der Fläche der MAP und SNAP liefert wichtige Zusatzinformationen zur Beurteilung der Integrität des untersuchten Abschnittes (3, 5–7).

Extremitätennerven aus dem Versorgungsgebiet des Plexus lumbosacralis sowie des Plexus brachialis sind Hauptuntersuchungsgegenstand der ENG (8). Doch auch Hirnnerven wie der N. facialis und N. accessorius sind für Ableitungen zugänglich (9–11).

1.2 ENG im Kindes- und Jugendalter

In unserer Arbeit geht es um die ENG im Kindes- und Jugendalter. Die ENG ist integraler Bestandteil der Differenzialdiagnostik kindlicher Neuropathien (12). Die Inzidenz von Neuropathien ist im Kindesalter deutlich niedriger und zeigt andere Ätiologien als bei Erwachsenen (12). Im Erwachsenenalter stehen metabolisch-toxische Genesen im Vordergrund, während mehr als die Hälfte der kindlichen Neuropathien hereditär sind (13–15). Ein Großteil der hereditären Neuropathien werden bis zum Beginn der dritten Lebensdekade mit Häufigkeitsgipfel in der zweiten Lebensdekade symptomatisch, es gibt allerdings auch kongenitale Formen (16–20). Etwa dreiviertel der hereditären Neuropathien werden unter Charcot-Marie-Tooth-Erkrankungen (CMT) subsumiert (Prävalenz 1:2500) (21). Jeweils etwa drei Prozent der peripheren hereditären Neuropathien machen die Entitäten hereditäre motorische Neuropathien (HMN), hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSAN) sowie hereditäre Neuropathien mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP, wird teilweise zu CMT gezählt) aus (12, 17, 20, 22). Die häufigste Ursache akut einsetzender, erworbener Polyneuropathien im Kindesalter ist das Guillan-Barre-Syndrom (GBS). Dessen Prävalenz ist bei unter 15-Jährigen (1:100.000) wesentlich niedriger ist als im Erwachsenenalter (23, 24). Es sind chronische Verläufe bekannt, welche als chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) bezeichnet werden und bei Kindern ebenfalls seltener vorkommen als bei Erwachsenen (25). Die CIDP-Diagnosekriterien berücksichtigen Ergebnisse der Liquoruntersuchung, klinische Befunde sowie ENG-Parameter (26, 27).

Weiterhin ist die ENG zur Diagnosestellung und Klassifikation traumatischer Nervenläsionen notwendig. Im Neugeborenen-Alter stehen die Cervicalplexusläsionen im Vordergrund. Mithilfe der ENG können prä- von postganglionäre Läsionen unterschieden werden und die Nervenschädigungen graduiert werden. Diese Informationen sind zum Stellen einer Operationsindikation notwendig (28, 29).

Auch beim Verdacht einer Myopathie sowie eines Myasthenischen-Syndroms werden ENG im Neugeborenen- und Kleinkindesalter durchgeführt. Dabei dient die periphere ENG dem Ausschluss einer Neuropathie als Ursache der Symptome (30).

1.3 Teil 1: Referenzwertstudie

1.3.1 Einführung in die Fragestellung

Die ENG stellt ein quantitatives Verfahren dar. Das bedeutet, dass erhobene Messwerte erst durch den Vergleich mit Referenzwerten diagnostische Bedeutung bekommen (31, 32). Es existieren verschiedene parallel verwendete Techniken und Methoden von ENG-Untersuchungen des peripheren Nervensystems, sodass Kliniken lange Zeit dazu angehalten wurden, ihre eigenen Referenzwerte zu generieren. In der Vergangenheit gab es Bemühungen, das Standardisierungsmaß und damit die Übertragbarkeit von Messungen zwischen verschiedenen Laboren zu verbessern (4, 33). Im Rahmen dessen wurden groß angelegte Referenzwertstudien durchgeführt, die methodisch und statistisch eine höhere Güte aufweisen als klinikinterne Erhebungen (**Tabelle 1**).

In der Neuropädiatrie sind groß angelegte Referenzwertstudien rar. Die methodischen und statistischen Anforderungen sind in diesem Kollektiv jedoch besonders hoch, da Maturations- und Wachstumsprozesse die elektroneurographischen Parameter beeinflussen (1.3.3) (34). Einige größere Untersuchungen erfolgten in den 1990er Jahren (**Tabelle 1**).

Diese Studien sind nicht aktuell, denn im Rahmen des säkularen Trends zeigen das Körpergewicht, die Körpergröße sowie der Body Mass Index (BMI) im 20. Jahrhundert in entwickelten Regionen der Welt eine deutliche Akzelerationstendenz über weite Altersbereiche (35, 36). Zu Beginn der zweiten Lebensdekade ist diese Akzelerationstendenz durch ein früheres Einsetzen der Pubertät besonders stark ausgeprägt (37). Die Körpergröße sowie das Körpergewicht sind Einflussfaktoren einiger ENG-Parameter (1.3.3).

Mehrere europäische Studien beschreiben, dass der Körpergrößenakzelerationstrend seit Beginn des 21. Jahrhunderts deutlich abgeschwächt ist oder stagniert (35, 36, 38–40). Einige westeuropäische Studien zeigen allerdings nach der Jahrtausendwende weiterhin eine moderate Wachstumsakzeleration in einigen infantilen und präadulten Altersgruppen (35, 38, 41).

Die Akzeleration des Körpergewichts hält nach der Jahrtausendwende an, sodass der Anteil übergewichtiger und adipöser Kinder weiter ansteigt (35, 37, 41, 42). Demnach zeigt die Hautfaldendicke als Surrogatparameter der subkutanen Fettgewebsmasse nach der Jahrtausendwende eine deutliche Akzelerationstendenz bei Teenagern (43).

Während das Eintrittsalter der Menarche als Maturationsindikator seit Mitte des 20. Jahrhunderts in weiten Teilen Europas weitgehend unverändert bleibt (36), wird eine bis ins 21. Jahrhundert reichende frühere dentale Maturation beobachtet (44).

Es stellt sich also die Frage, ob vorhandene ENG-Referenzwerte aus dem 20. Jahrhundert die heutige Kinder- und Jugendlichen-Population der westlichen Welt noch gut abbilden. Ist ein Trend zur früheren Reifung des peripheren Nervensystems erkennbar?

1.3.2 ENG-Referenzwertstudien im Kindes- und Jugendalter

Die Amerikanische Gesellschaft für Neuromuskuläre und Elektrodiagnostische Medizin hat 2011 mit dem Ziel der Optimierung elektroneurographischer Referenzwerte eine Normative Data Task Force (NDTF) gegründet. Die NDTF hat Kriterien erstellt, welche von Studien erfüllt sein sollten, um als allgemeingültige elektroneurographische Referenzwerte akzeptiert zu werden (45). Für Erwachsene liegen mehrere Referenzwertstudien vor, die diese Kriterien erfüllen (46). Von einer Auswahl aktuell verwendeter Referenzwertstudien für das Kindes- und Jugendalter (47), die überwiegend aus den 1990er Jahren stammen, erfüllen nicht alle die von der NDFT geforderte Probandenzahl über 100 (**Tabelle 1**) (47). In diesen Studien werden überwiegend bestimmte Wachstumsphasen bzw. Altersgruppen untersucht (**Tabelle 1**). Damit erfasst keine der Untersuchungen die komplette Dynamik der ENG-Parameter von der Geburt bis zum Ende der zweiten Lebensdekade (**Tabelle 1**). In unserer Arbeit sollen die ENG-Parameter über einen großen Altersbereich mit einheitlicher Messtechnik erhoben werden.

Die Alters-Dynamik der Parameter wird je nach Studie mit altersgruppenabhängigen Analysen oder mit Regressionen der Parameter dargestellt (**Tabelle 1**). Bei Teilung des Kollektivs gehen insbesondere im Randbereich der Altersgruppen Informationen verloren (32, 48). Bei Regressionen werden die Vertrauensintervalle als Referenzbereiche genutzt. Da neurographische Parameter in den Randbereichen häufig nicht normalverteilt sind, entstehen Ungenauigkeiten. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die Referenzdarstellung mit der quantilen Regression methodisch verbessert werden kann (32, 48).

Die Hauttemperatur, die Messstrecke, das Alter sowie das Körpergewicht und die Körpergröße sind bekannte Einflussfaktoren auf einige ENG-Parameter (1.3.3). Mithilfe statistischer Beachtung dieser Faktoren kann die Varianz dieser neurographischen Parameter vermindert werden (49). Die Hauttemperatur und das Alter der Probanden werden von allen Studien erfasst, während nur Hyllienmark et al. (50) zusätzlich die Körpergröße und das Geschlecht der Probanden statistisch berücksichtigen (**Tabelle 1**). In unserer Studie wird überprüft, ob die Varianz der ENG-Parameter im Kindes- und Jugendalter durch statistische Betrachtung der Körpergröße und des Geschlechts zusätzlich zum Alter besser erklärt werden kann.

Autor	Parano et al. (51)	Garcia et al. (52)	Hyllienmark et al. (50)	Cai & Zhang (53)	Rabben et al. (34)	Bye et al. (6)
Publiziert (Jahr)	1993	2000	1995	1997	1995	1988
Probandenzahl	155	92	129	168	>100	33
Altersbereich	0-14	0-6	6-20	0-12	0-15,5	0-7
Statistik	Gruppen	Regression	Regression	Gruppen	Regression	Regression
N. medianus sensibel	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
N. medianus motorisch	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
N. ulnaris motorisch	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
N. ulnaris sensibel	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
N. radialis sensibel	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
N. suralis	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
N. tibialis sensibel	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
N. tibialis motorisch	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
N. peroneus	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Sensible Base-NLG	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Sensible Peak-NLG	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Motorsiche NLG	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
DML	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Korrigierte DML	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Base-to-Peak SNAP	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Peak-to-Peak-SNAP	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
MAP	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
dDMAP	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DSNAP	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Messtechnik sensibel	orthodrom	orthodrom	orthodrom	orthodrom*	orthodrom*	orthodrom
Temperaturkontrolle	>33°C	32-34°C	>30°C	30-35°C	29-32°C	statistisch
Alter-Statistik	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Körpergrößen-Statistik	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Gender-Statistik	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

*Tabelle 1: Vergleich von ENG-Referenzwertstudien im Kindes- und Jugendalter *N. suralis antidrom*

1.3.3 ENG-Parameter und ihre Einflussfaktoren im Kindes- und Jugendalter

Die Hauttemperatur ist ein Surrogatparameter für die perineurale Temperatur. Bei einer großen Temperaturdifferenz von über 20°C korrelieren die motorische und sensible NLG, die SNAP und die MAP positiv mit der Hauttemperatur, während die Korrelation dieser mit der DSNAP, dDMAP und der DML negativ ist (54). Die NLG steigt übereinstimmend in unterschiedlichen Studien um 1-2 m/sec/°C an (50, 55). Die Beziehung zwischen der SNAP und der MAP und der Temperatur ist schwächer und unterscheidet sich zwischen unterschiedlichen Untersuchungen und Nerven. Die SNAP korreliert in einigen Untersuchungen schwach positiv, die MAP schwach negativ mit der Temperatur (50, 55, 56).

Im Folgenden werden Einflussfaktoren der ENG-Parameter besprochen, die jedoch speziell im Zusammenhang mit postnatalen Wachstums- und Reifungsprozessen stehen.

1.3.3.1 DML

Die DML wird durch die Länge des distalen Ableitungssegments, durch dessen Nervenleitungsgeschwindigkeit und durch die Zeit für die neuromuskuläre Übertragung terminiert.

Alter/Körpergröße

Bei Neugeborenen sind die Mittelwerte der DML nach Ableitungen der oberen und unteren Extremität niedriger als entsprechende Erwachsenen-Referenzwerte. Man erwartet im Folgenden steigende DML-Werte durch eine wachstumsbedingte Zunahme der Ableitstrecke. In den ersten Lebensjahren stagniert die DML jedoch aufgrund des parallel dazu ablaufenden reifungsbedingten NLG-Anstieges weitestgehend. Da diese Reifungsphase bei den Nerven der oberen Extremitäten länger anhält, stagniert die DML dort länger als bei denen der unteren Extremitäten (50, 51, 53). Die DML des N. medianus steigt etwa ab dem fünften Lebensjahr an, die des N. peroneus bereits ab dem zweiten oder dritten Lebensjahr. Dieser Anstieg hält bis zur Adoleszenz an (53).

Die direkte Körpergrößenabhängigkeit der DML erschwert die Detektion von Pathologien im distalen Abschnitt des motorischen Nervs bzw. bei der neuromuskulären Überleitung. Eine um die Körpergröße korrigierte DML relativiert die Messtreckenabhängigkeit mathematisch und bildet damit den Stand der Maturation in der Wachstums- und Reifungsphase besser ab (52, 57). In unserer Studie soll eine um die Körpergröße korrigierte DML berechnet werden, da Referenzwerte im Kindes- und Jugendalter rar sind (**Tabelle 1**).

Gender

Die DML des N. peroneus und des N. medianus korrelieren im Altersbereich von 6 bis 20 Jahren signifikant mit dem Geschlecht und zeigen eine Tendenz zu niedrigeren Werten beim weiblichen Geschlecht. Die motorische NLG korreliert in dem gleichen Kollektiv nicht signifikant mit dem Geschlecht. Das liefert Hinweise darauf, dass der Genderunterschied der DML auf geschlechtsabhängige Körpergrößenunterschiede zurückzuführen ist (50). Passend dazu zeigt das männliche Geschlecht im Altersbereich von 0 bis 18 Jahren, ausgenommen dem Abschnitt zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr, durchgängig höhere mediane Körpergrößen im Vergleich zum weiblichen Geschlecht (39).

1.3.3.2 *Motorische und sensible NLG*

Anders als die DML ist die NLG ein berechneter Wert. Für die Berechnung wird die Latenz zum Beginn des sensiblen Summenaktionspotentials (Base-NLG) bzw. die Latenzdifferenz des Beginns vom Muskelfasersummenaktionspotential bei distaler und proximaler Stimulation verwendet (motorische NLG). Die sensible NLG kann zusätzlich mit der Latenz zum negativen Peak des Nervensummenaktionspotentials berechnet werden (Peak-NLG) (6, 53). Mit der Latenz zum Beginn des Reizantwortpotentials wird die Leitungsgeschwindigkeit der am schnellsten leitenden myelinisierten Axone des Nervs erfasst, während die Peak-NLG den größten Anteil der Axone erfasst (3, 58).

Alter

Die Mittelwerte der motorischen NLG, der sensiblen Base- und der Peak-NLG betragen in der neonatalen Gruppe etwa die Hälfte der entsprechenden Erwachsenen-Referenzwerte (52, 53). In den ersten Lebensjahren sieht man einen deutlichen Anstieg der NLG-Mittelwerte. Dieser ist im ersten Lebensjahr maximal, flacht anschließend ab und hält je nach Nerv unterschiedlich lange an (34, 51–54). Bei sensiblen und motorischen Nerven der unteren Extremitäten werden annähernd maximale Werte bereits in der Mitte der ersten Lebensdekade erreicht, während die motorische NLG des N. medianus am Ende der zweiten Lebensdekade noch deutlich ansteigt (51, 53). Es wird ein Zusammenhang mit dem unterschiedlichen Voranschreiten der motorischen Meilensteine an den oberen und unteren Extremitäten postuliert (52).

Der Axondiameter, die Myelinscheidendicke sowie der Internodalabstand beeinflussen die NLG. Entscheidender als hohe absolute Einzelwerte dieser Determinanten scheint ein abgestimmtes Verhältnis dieser zu sein (59). Die Entwicklung eines optimalen Verhältnisses von Axondiameter zu Myelinscheidendicke und die Entwicklung des Internodalabstandes können als zwei unabhängig voneinander ablaufende Prozesse verstanden werden (59–61). Es kommt bereits im vierten Gestationsmonat zur Schwanzzellen-Auswanderung aus der Neuralleiste und zum Beginn der Myelinisierung (62). Histologische Aufbereitungen des N. suralis zeigen, dass das Wachstum des Axondurchmessers und der Myelinscheide seinen Höhepunkt im ersten und zu Beginn des zweiten Lebensjahres hat, um dann zu Beginn der zweiten Lebensdekade weitgehend abgeschlossen zu sein (63, 64). Der Axondurchmesser verdoppelt sich nach diesen Untersuchungen zur Zeit des stärksten Wachstums zwischen dem fünften Lebensmonat und dem fünften Lebensjahr (65). Der altersabhängige NLG-Verlauf mit maximalem Anstieg in den ersten Lebensjahren und deutlicher Abflachung des Anstiegs in der 2. Lebensdekade passt zu diesen

Untersuchungen. Die Verlängerung des Internodalabstandes läuft parallel zur Axondiamter- und Myelinscheidendickenzunahme ab, ist allerdings anders als diese nicht mit dem Anfang der 2. Lebensdekade beendet (59, 61). Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die Fähigkeit des Internodallängenwachstums bis zum Abschluss des Skelettwachstums und auch noch danach durch mechanosensitive Mechanismen bestehen bleibt (59).

Körpergröße

Hyllienmark et al. (50) fanden heraus, dass die Körpergröße bei 6-20-Jährigen stärker als das Alter mit den sensiblen und motorischen NLG-Werten des N. medianus korreliert. Neben Maturationsprozessen scheinen in diesem Altersbereich demnach Wachstumsprozesse Einfluss auf die NLG-Dynamik zu haben (50). Die NLG des N. medianus ist positiv, die NLG des N. peroneus demgegenüber negativ mit der Körpergröße korreliert. Die negative Korrelation zwischen NLG und Körpergröße wird durch eine stärkere Verzweigung der Nerven bei zunehmender Körpergröße mit konsekutiver Abnahme der Axondiameter erklärt. Die gesamte Körpergröße scheint dabei besser mit der NLG zu korrelieren als die Extremitätenlänge (66). Die positive Korrelation der NLG des N. medianus mit der Körpergröße wird durch die starke Korrelation dieser mit dem Alter in der Wachstumsphase erklärt (50).

Gender

Es zeigen sich keine signifikanten Korrelationen der NLG des N. medianus, des N. peroneus und des N. suralis mit dem Geschlecht im Altersbereich von 6 bis 20 Jahren (50). In einem großen Altersbereich zwischen 11 und 72 Jahren ist die motorische NLG des N. ulnaris im männlichen Probandenkollektiv signifikant niedriger als im weiblichen Kollektiv (67). In einem anderen Probandenkollektiv sind die sensiblen NLG-Mittelwerte des weiblichen Geschlechts bei allen untersuchten Nerven höher (68). Durch die kontroverse Studienlage ist insgesamt unklar ob ein Genderunterschied der NLG-Werte besteht oder dieser methodisch bedingt ist.

Base-NLG vs. Peak-NLG

Reizartefakte entstehen durch Volumenleitung des elektrischen Potentials der Nervenstimulation. Durch kurze Distanzen zwischen Ableit- und Stimulationselektroden kann das Reizantwortpotential mit dem Reizartefakt zusammenfallen. Die Bestimmung des Beginns vom Reizantwortpotential wird dadurch besonders im Säuglings- und Kleinkindesalter erschwert (6, 53). Daher erheben Cai & Zhang die Peak-NLG anstelle der Base-NLG (53). Bye und Fegan (6)

zeigen, dass die Interrater- sowie Intrarater-Variabilität der Base-NLG des N. suralis bei 0-7-jährigen höher ist als bei der Peak-NLG (6). Vergleiche bei Nerven der oberen Extremität sind ausstehend und erfolgen in unserer Studie.

1.3.3.3 MAP und SNAP

Das SNAP erfasst die Summe der Aktionspotentiale eines sensiblen Nervs zeitabhängig. Da das MAP die Einzelaktionspotentiale der Muskelfasern erfasst, ist es tausendfach höher. Die MAP wird vom Abgang des negativen Potentials von der Baseline bis zu dessen Peak bestimmt (4). Demgegenüber werden unterschiedliche SNAP-Bestimmungsmethoden verwendet (Base-to-Peak und Peak-to-Peak SNAP) (33, 51, 52, 69).

Alter

Unmittelbar nach der Geburt sind die Mittelwerte der MAP sowie der SNAP-Parameter einiger Extremitätennerven weniger als halb so groß wie Erwachsenenreferenzwerte (51, 53). Die SNAP-Mittelwerte der Neugeborenen sind relativ zu den entsprechenden Erwachsenenmittelwerten niedriger als MAP-Mittelwerte (53). Die postnatale Entwicklung der SNAP unterscheidet sich von der MAP-Entwicklung. Die SNAP-Mittelwerte einiger Extremitätennerven steigen im ersten Lebensjahr deutlich an. Teilweise dauert die Phase des steilen Anstiegs bis zum 3. Lebensjahr an. Anschließend verändern sich die Mittelwerte der SNAP-Parameter bis zum Erwachsenenalter nur noch geringfügig (51–53). Die MAP-Mittelwerte verschiedener Extremitätennerven steigen im Vergleich dazu in den ersten Lebensjahren relativ gesehen deutlich schwächer. Der Anstieg der MAP-Mittelwerte ist kontinuierlich und hält bis zum Erwachsenenalter an (51–53, 70).

Körpergröße

Bei Zunahme der Körpergröße als Surrogatparameter des Extremitätenwachstums ist aus physikalischer Überlegung eine negative Korrelation mit der SNAP und der MAP zu erwarten, denn längere Ableitstrecken führen durch stärkere temporale Dispersion des Potentials zu dessen Desynchronisation und damit zur Amplitudenminderung (71). Die Körpergröße ist im Kindes- und Jugendalter stark mit dem Alter korreliert. Physikalische Betrachtungen reichen hier nicht aus, um die Komplexität der körpergrößenabhängigen Reizantwortamplituden-Entwicklung zu beschreiben. Im Altersbereich 6-20 Jahre korrelieren die MAP des N. medianus und des N. peroneus sowie die SNAP des N. medianus positiv mit der Körpergröße. Nur das SNAP des N. sura-

lis korreliert negativ mit der Körpergröße (50). Garcia et al. (52) diskutieren, dass ein weiterer maturationsbedingter SNAP-Anstieg nach den ersten Lebensjahren durch eine Zunahme der temporalen Dispersion des Potentials bei längeren Ableitstrecken relativiert wird.

Gender/Körpergewicht

SNAP Werte der oberen Extremität zeigen bei antidromer Ableittechnik sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindes- und Jugendalter eine signifikante Korrelation mit dem Geschlecht mit der Tendenz zu höheren Werten beim weiblichen Geschlecht (50, 72–74). Diese Tendenz erklärt man durch größere Fingerumfänge mit einer im Mittel größeren Distanz zwischen der Ableitelektrode und den Nervenfasern beim männlichen Geschlecht (73, 75). Passend dazu zeigt sich bei orthodromer Ableittechnik keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit der SNAP (72).

Base-to-Peak- vs. Peak-to-Peak-SNAP

Bye und Fegan (6) beschreiben eine starke Varianz der Base-to-Peak-SNAP im Neugeborenen- und Kleinkindalters. Die Bestimmung des Beginns vom Reizantwortpotential ist in diesem Altersbereich durch kurze Ableitstrecken und Reizartefaktüberlagerungen des Antwortpotentials häufig erschwert (53). Bei Vorliegen eines triphasischen Reizantwortpotentials kann die SNAP-Bestimmung mit der Peak-to-Peak-Methode ohne Beteiligung des Potentialbeginns erfolgen (33). Einige ENG-Untersuchungen benutzen die Peak-to-Peak Bestimmungsmethode, andere die Base-to-Peak-Methode (**Tabelle 1**). Wir stellen die beiden Bestimmungsmethoden gegenüber.

1.3.3.4 dDMAP

Die dDMAP ist ein Maß für die Synchronität der Einzelpotentiale, die der MAP bei distaler Stimulation zugrunde liegen.

Alter/Körpergröße/Gender

Uns sind keine Untersuchungen der dDMAP im Kindes- und Jugendalter bekannt. Anders als bei CIPD-Diagnostik der Erwachsenen hat die dDMAP noch keinen Einzug in die entsprechenden Diagnosekriterien für Kinder erhalten (27, 76–78). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die dDMAP auch hier zur Verbesserung der Testgüte beitragen kann (25).

Die Dauer der MAP nimmt durch temporale Dispersion des Summenpotentials mit zunehmender Ableitstrecke zu. In mehreren Erwachsenen-Studien wurde gezeigt, dass die dDMAP durch

Zunahme der Ableitstrecke steigt. Das gilt sowohl bei einer Verlängerung der Ableitstrecke nach proximal als auch im Rahmen von Körpergrößenunterschieden (71, 79). Es ist jedoch unklar, ob es mit zunehmendem Alter während der Adoleszenz durch größer werdende Ableitstrecken zu der physikalisch zu erwartenden Verlängerung der dDMAP kommt, denn im Kindes- und Jugendalter korreliert das Alter stark mit der Körpergröße. Neben Wachstums- sind Maturationsprozesse entscheidend (1.3.3.1- 1.3.3.3). Die Dispersion des Potentials wird von der Differenz der Leitungsgeschwindigkeiten einzelner Axone eines Nervs beeinflusst (80). Histologische Untersuchungen von sensiblen und gemischten Nerven zeigen, dass sich die Spannweite und Variabilität der Axon- und Myelinscheidendiameter der Nerven im Rahmen von Maturationsprozessen altersabhängig verändern (64, 81). Wir erheben Referenzwerte der dDMAP des N. peroneus und N. medianus.

1.4 Teil 2: Narkose-Wach-Studie

1.4.1 Einführung in die Fragestellung

ENG-Untersuchungen erfordern die Compliance des Patienten. Nur bei entspannter Positionierung der zu messenden Extremität ist eine artefaktfreie Ableitung möglich. Wenn Kinder in-compliant sind und eine dringende Indikation zur ENG-Untersuchung besteht, kann eine Analgesiedierung erwogen werden (29). In Deutschland gehören Propofol, Ketamin und Midazolam zu den bei Kindern am häufigsten verwendeten Substanzen zur Analgesiedierung für diagnostische oder interventionelle Prozeduren (82, 83). Für kurze diagnostische und wenig schmerzhafteste Prozeduren, wie ENG-Erhebungen, gehören Propofol oder Midazolam aus anästhesiologischer Sicht zur ersten Wahl (84, 85). Ein Einfluss der verwendeten Substanzen auf die ENG-Parameter sollte ausgeschlossen sein. Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch unklar.

1.4.2 Pharmakodynamik von Propofol und Benzodiazepinen

Benzodiazepine binden an der extrazellulären Domäne des GABA-A Rezeptors, außerhalb der GABA Bindungsstelle und modulieren diesen allosterisch positiv (86, 87). Auch für die Wirkung von Propofol ist der GABA-A-Rezeptor entscheidend. Untersuchungen an Mäusen zeigen, dass neben allosterischen Effekten eine Hochregulierung der beta-3-Untereinheit des GABA-A-Rezeptors entscheidend ist (88, 89). Beta-3-Knockout-Mäuse zeigen ein geringeres hypnotisches Ansprechen auf Propofol (90). Ein Großteil der GABA-Rezeptoren in Säugetieren befindet

sich in der postsynaptischen Membran, es sind allerdings auch Vorkommen im zentralen Nervensystem außerhalb von Synapsen beschrieben (91).

Propofol hat eine muskelrelaxierende Wirkung (92). In-vitro zeigt Propofol in sehr hoher Dosierung zudem eine inhibierende Wirkung auf einen in der neuromuskulären Junction vorkommenden Subtyp des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (93). Weiterhin konnte in-vitro eine inhibierende Wirkung von Propofol auf spannungsgesteuerte Natriumkanäle des sarkolemmlen Untertyps NaV 1.4 nachgewiesen werden (94). Natriumkanäle von *Bacillus halodurans* sind zu den eukaryontischen NaV-Kanälen strukturell homolog und zeigen verschiedene Propofol-Bindungsstellen (95).

In einer in-vitro Untersuchung am *N. ischiadicus* von Ratten wurde eine Midazolam-induzierte Nervenleitungsblockade durch einen Rezeptorantagonisten des 18 kD Translokator-Protein (TSPO) stark abgeschwächt (96). TSPO ist ein Proteinkomplex, der in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert ist und als peripheres Target von Benzodiazepinen bekannt ist. Die höchsten Konzentrationen dieses Proteinkomplexes wurden in Geweben mit steroidsynthetisierenden Zellen nachgewiesen (Nebennierenrinde, Gonaden, Plazenta). Doch auch in Gliazellen sowie in Neuronen des zentralen Nervensystems sind Vorkommen beschrieben (97). Der zur Nervenleitungsblockierung führende Mechanismus bei Midazolambindung an TSPO ist unklar. Es wird eine verminderte ATP-Bildung infolge einer durch TSPO herabregulierten mitochondrialen Zellatmung diskutiert (96).

1.4.3 ENG unter Propofol- und Benzodiazepineinfluss

Die Hauptwirkung von Allgemeinanästhetika entsteht durch eine Beeinflussung der synaptischen Transmission (98, 99). Nach Studien zur Pharmakodynamik von Propofol und Benzodiazepinen sind jedoch Wirkungen auf unterschiedlichen Ebenen des Nervensystems denkbar. Daher muss zwischen den elektrophysiologischen Untersuchungstechniken unterschieden werden.

Die somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) und motorisch evozierten Potentiale (MEP) erfassen stets Teile des zentralen Nervensystems mit synaptischer Transmission. Es ist bekannt, dass die SEP- und MEP-Ableitung unter systemischer Propofol- oder Benzodiazepin-Wirkung schwächer als durch volatile Narkotika beeinträchtigt wird (100–103).

F-Wellen erfassen das gesamte alpha-Motoneuron vom Soma im Vorderhorn des Rückenmarks bis zur Ableitungselektrode am Muskel. Der H-Reflex stellt das elektroneurographische Korrelat des Muskeleigenreflexes mit Erregung des alpha-Motoneurons durch sensible Afferenzen dar. Damit sind die erfassten synaptischen Einflüsse geringer als bei SEP oder MEP-Ableitungen

(104). Erst nach hoch dosierter intravenöser Propofol-Applikation wurden Amplitudenvermindernungen der H-Reflexantworten beobachtet (103, 105). Im Vergleich dazu zeigen die F-Wellen bei geringeren Propofol-Plasmakonzentrationen deutliche Amplitudenvermindernungen bis zum Ausbleiben einer Reizantwort (103, 106).

Bei der peripheren ENG untersuchte Abschnitte des Nervensystems beinhalten anders als die der zuvor genannte Untersuchungsmethoden keine interneuronalen Synapsen. Bei der motorischen ENG wird die synaptische Transmission an der motorischen Endplatte miterfasst, während bei der sensiblen peripheren ENG ausschließlich der distale Teil des Axons vom pseudo-unipolaren Neuron erfasst wird (104). Weder die intravenöse Propofol-Applikation noch die intravenöse Diazepam-Applikation führten zur Beeinflussung des MAP oder dessen Latenz (105–107).

Die Datenlage zur Beeinflussung des peripheren sensiblen Nervensystems durch Benzodiazepine und Propofol ist hingegen unklar. Propofol führt bei systemischer intravenöser Applikation zu einer signifikanten Verminderung der antidrom abgeleiteten SNAP des N. medianus. Mit der Threshold-Trekking Technik sah man eine verminderte Reizantwort-Amplitude sowie eine Verkürzung der relativen Refraktärzeit der Reizantwort des N. medianus unter systemischer Propofolwirkung. Die Ergebnisse sind allerdings nicht spezifisch für eine Verminderung der Nervenerregbarkeit. Hauttemperaturdifferenzen zwischen Verum- und Kontrollarm erschweren die Interpretation (108). Bei in-vitro Untersuchungen am N. ischiadicus von Ratten wurde nach lokaler Inkubation in einer Propofollösung eine dosisabhängige Abnahme der Erregbarkeit mit der Threshold-Trekking-Technik festgestellt (109).

Uns sind keine Untersuchungen am Menschen zur peripheren sensiblen Neurographie unter Benzodiazepineinfluss bekannt. Der Zusatz von Midazolam zur Brachialplexusblockierung führte zu einem signifikant schnellerem Einsetzen des sensiblen und motorischen Blocks sowie zu signifikant verbesserter postoperativer Analgesie im Vergleich zur alleinigen Bupivacain-Applikation (110). Die Fläche unter der Kurve (AUC) des Reizantwortpotentials nach elektrischer in-vitro-Stimulation des N. ischiadicus von Ratten wurde bei lokaler Exposition in einer Midazolamlösung dosisabhängig signifikant gesenkt (111).

2 Material und Methoden

2.1 Rahmenbedingungen

2.1.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektiv angelegte Querschnittsstudie, die eine Referenzwertstudie sowie eine Narkose-Wach-Studie beinhaltet. Im Rahmen der Referenzwertstudie wurden ENG Messungen an drei unterschiedlichen Nerven durchgeführt (N. medianus, N. peronues sowie N. suralis). Am N. medianus erfolgte eine motorische und sensible ENG. Dementsprechend gab es vier Untersuchungseinheiten: N. medianus sensibel, N. medianus motorisch, N. peroneus motorisch und N. suralis sensibel. Die Narkose-Wach-Studie beinhaltet zum Ausschluss eines Einflusses der Narkotika auf die ENG-Parameter eine zusätzliche sensible ENG im Wachzustand (N. medianus sensibel oder N. suralis). Die Studie wurde an der Universitätsklinik Magdeburg in der Klinik für Neurologie in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Kinderchirurgie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde nach Genehmigung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte zwischen Februar 2017 und Februar 2019.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für unser Kollektiv wurden Patienten im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Klinik für Kinderchirurgie, bei denen eine elektive Operation im Studienzeitraum geplant war, akquiriert. Aufklärung und Studieneinschluss wurden in beiden Kliniken im Rahmen des prästationären Vorgesprächs zur Operation vorgenommen. Eigens angefertigte Aufklärungsbögen (Anlage 2) ermöglichten ein standardisiertes Vorgehen. Da unsere Probanden zum Messzeitpunkt minderjährig waren, erfolgte die Einwilligung durch die Erziehungsberechtigten. Die Zustimmung erfolgte zur alleinigen Referenzwerterhebung in Narkose (Referenzwertstudie) oder zu einer zusätzlichen Wachmessung (Narkose-Wach-Studie).

Primäre Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie umfassten das Vorhandensein von hereditären Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems in der Familie, Auffälligkeiten bei der motorischen Entwicklung des Probanden, zurückliegende Traumata im Untersuchungsgebiet, Ernährungsdefizite (Zöliakie, Nahrungsmittelallergien, etc.), das Vorhandensein einer chronischen Erkrankung, insbesondere Diabetes mellitus sowie die regelmäßige Medikamenteneinnahme. Sekundäre Ausschlusskriterien während der Studiendurchführung waren

eine Extremitäten-Oberflächentemperatur unter 30°C und die Wirkung eines Myotonolytikums zum Zeitpunkt der motorischen ENG-Messungen. Ergebnisse der Untersuchungseinheiten mit erschwerter Interpretierbarkeit durch Stimulationsartefakte, positiver Vorwelle des gemessenen Antwortpotentials sowie Miterregung benachbarter Nerven wurden sekundär ausgeschlossen. Die Definition selektionsbedürftiger Extremwerte ist uneinheitlich (49). Werte außerhalb des Bereiches von drei Standardabweichungen vom Altersgruppen-Mittelwert wurden als Extremwerte gewertet und nicht eingeschlossen.

2.1.3 Kontrolle der Ausschlusskriterien

Temperatur

Die Temperaturerhebung fand unmittelbar nach der Kurvenableitung an definierten Positionen auf der Haut statt. An der oberen Extremität wurde der Punkt über dem Daumengrundgelenk palmar, an der unteren Extremität streckseitig, mittig zwischen Malleolus medialis und lateralis gewählt. In der Regel wurde die Temperatur sowohl an der oberen als auch der unteren Extremität bestimmt. War das aus Zeitgründen nicht möglich, wurde die Temperatur der nicht gemessenen Extremität per Palpation mit der gemessenen verglichen um ein mögliches Temperaturdefizit festzustellen und die entsprechende Untersuchung dann auszuschließen.

Myotonolytikum

Myotonolytika vom Cruare-Typ wirken am N-Acetylcholin-Rezeptor antagonistisch und blockieren die neuromuskuläre Überleitung. Das beeinträchtigt die Ableitung motorischer Reizantwort-Amplituden (112). Die klinische Wirkdauer nach intravenöser Verabreichung beträgt beim Mivacurium 15-25 Minuten, bei Rocuronium 30-150 Minuten und bei Cisatracurium 40-60 Minuten (113). Die Applikation erfolgte im Rahmen der Narkoseeinleitung vor der Intubation als Single-Shot-Gabe. Bei Relaxation mit dem kurzwirksamen Mivacurium erfolgte zuerst die sensible ENG mit anschließender motorischer ENG. Diese wurde nach drei Minuten wiederholt abgeleitet. Kam es zu keinem weiteren Anstieg der MAP wurde das als abgeklungener Effekt der neuromuskulären Blockade gewertet und die Untersuchungseinheit wurde in die statistische Analyse eingeschlossen. Bei Verwendung von Cisatracurium und Rocuronium wurde aufgrund der längeren Wirkdauer die gesamte Untersuchung am Ende der Operation durchgeführt. Begonnen wurde mit der motorischen ENG. Nach 10 Minuten fand eine Wiederholungsmessung statt. Ein Einschluss der Untersuchungseinheit erfolgte bei Ausbleiben eines Anstieges der MAP.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Probandenkollektiv

Insgesamt nahmen 182 Probanden an der Referenzwertstudie teil. Davon waren 47 Probanden mit einer zusätzlichen Wachmessung einverstanden und wurden in die Narkose-Wachmessung eingeschlossen. Es wurden insgesamt 31 Studienteilnehmer aus der Klinik für Kinderchirurgie und 151 aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde eingeschlossen. Die häufigste Operationsindikation war eine Adenotomie (**Tabelle 2**).

OP-Indikation	n
Materialentfernung nach Osteosynthese	31
Adenotomie	78
Tonsillotomie	18
Tonsillotomie+ Adenotomie	26
Ohren-Operation	16
Nasen-Operation	7
Hals/Gesicht-Weichteiloperation	6
Total	182

Tabelle 2: OP-Indikationen des Probandenkollektivs

2.2.2 Messablauf

Die ENG-Messungen erfolgten im Operationssaal der Klinik für Kinderchirurgie bzw. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Begonnen wurde stets nach Abschluss der Übergabe des Patienten vom Anästhesieteam an das Operationsteam, d.h. nach erfolgter Intubation oder Larynxmaskenversorgung in Vollnarkose. Die Messungen erfolgten intraoperativ. Es wurde streng darauf geachtet, den OP-Ablauf nicht zu beeinträchtigen.

Bei jedem Probanden wurde nur eine Körperseite untersucht. Die einzelnen Untersuchungseinheiten wurden stets vollständig mit allen dazugehörigen Parametern erhoben. Aufgrund unterschiedlicher intraoperativer Ableitbedingungen konnten nicht bei jedem der Probanden alle vier Untersuchungseinheiten erhoben werden.

Die Werte einzelner Untersuchungseinheiten der linken und rechten Seite wurden zusammengefasst, da keine signifikanten Seitenunterscheide zu erwarten sind (50, 53, 114). Es überwog die rechtsseitige Untersuchung, da die Anästhesie-Geräte in der Regel auf der linken Patientenseite standen.

Für die Narkose-Wach-Studie erfolgte eine zusätzliche sensible ENG des N. medianus oder des N. suralis postoperativ im Wachzustand. Wurden in Narkose sowohl der N. medianus sensibel, als auch der N. suralis untersucht, wurde bei der Wachmessung die ENG des N. medianus auf-

grund der besseren Zugänglichkeit bevorzugt. Als postoperative Phase wurde die erste orale Flüssigkeitsaufnahme des Probanden abgewartet.

Ein Großteil der Messungen wurde vom Autor selbst durchgeführt, weitere Untersuchungen erfolgten von Mitarbeitern des Neurophysiologielabors der Universitätsklinik Magdeburg.

2.2.3 Gerätetechnik

Die ENG-Erhebungen wurden mit einem Medtronic Keypoint G3 mit der Software Keypoint.Net 5.11 durchgeführt. Es wurden drei unterschiedliche Modelle von bipolaren Oberflächenelektroden verwendet. Die Ableitung erfolgte mit AMBU AG/AG-CL Oberflächen-Klebeelektroden mit einer Elektrodenfläche von 263mm². Die Stimulation erfolgte mit NIHON Blockelektrode mit 23 Millimetern Inter-Elektrodenabstand und acht Millimetern Filzelektroden Durchmesser sowie Medtronic Ringelektroden mit 0,6 Millimetern Kabeldurchmesser. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurde die Haut unter der Ringelektrode mit Elektroden-Creme benetzt. Es wurde eine 40 Zentimeter Ringband-Erdungselektrode benutzt. Die Erfassung der Hauttemperatur erfolgte mit einem Oberflächenthermometer auf 0,1°C genau. Die Messstrecken wurden mithilfe eines flexiblen Maßbandes auf einen Millimeter genau bestimmt. Körpergröße und Körpergewicht ermittelte das Pflegepersonal auf einen Zentimeter bzw. 0,1 Kilogramm genau.

2.2.4 Messtechnik

Sensible ENG

Die sensible ENG wurde mit orthodromer Ableittechnik und supramaximaler Stimulation durchgeführt. Supramaximal bedeutet, dass die Stimulationsstromstärke um weitere 30% erhöht wird, sobald sich das Reizantwortpotential nicht weiter erhöht. Die weiteren Geräteeinstellungen entsprachen den Standardeinstellungen unseres Elektrophysiologielabors (Frequenzfilter 20 Hz bis 2 kHz, Reizbreite 0,1-0,2 ms, Stimulationsfrequenz 1 Hz und Averaging aus mindestens 20 Einzelstimulationen). Für die Platzierung der Elektroden wurden anatomische Landmarken zur Standardisierung und Vergleichbarkeit benutzt (**Tabelle 3**).

Die Messstrecke wurde zwischen der Anode der Stimulationselektrode und der differentiellen Ableitelektrode bestimmt. Bei Klebeelektroden wurde der Mittelpunkt der Elektrode als Messpunkt verwendet. Die Probanden befanden sich sowohl bei der Narkose- als auch bei der Wachmessung in Rückenlage mit ausgestreckten Extremitäten.

		N. medianus sensibel	N. suralis
Stimulation		Kathode: Ringelektrode Digitus 2 DIP ¹ Anode: Ringelektrode Digitus 2 PIP ²	Blockelektrode zwischen malleolus lateralis und Achillsehne, Kathode proximal
Ableitung	different	Patch-Elektrode zwischen Sehne des M. flexor carpi ulnaris und M. palmaris, Höhe Handgelenksfalte	Patch-Elektrode unmittelbar distal des M. gastrocnemius-Muskelbauches 1-2 cm lateral der Mittellinie
	indifferent	Patch-Elektrode medial des Proc. styloideus ulnae, Höhe Handgelenksfalte	Patch-Elektrode 2-3 cm proximal der differenten Elektrode
Erdungselektrode		Umwicklung des Handtellers mittig	Unterschenkelumwicklung unmittelbar supramalleolar

Tabelle 3: Elektrodepositionen bei der sensiblen ENG 1 Distales Interphalangealgelenk; 2 Proximales Interphalangealgelenk

Motorische ENG

Auch die motorische ENG erfolgte stets mit supramaximaler Stimulation. Die Geräteeinstellungen entsprachen den Standardeinstellungen unseres Elektrophysiologielabors (Frequenzfilter 2 Hz bis 10 kHz und 0,1-0,2 ms Reizbreite).

Die Platzierung der Elektroden erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit und Standardisierbarkeit an anatomischen Landmarken (**Tabelle 4**).

		N. medianus motorisch	N. peroneus
Distale Stimulation	Kathode/Anode	Blockelektrode zwischen Sehne des M. flexor carpi ulnaris und M. palmaris longus 1-2 cm distal der Handgelenksfalte, Kathode distal	Blockelektrode lateral der Sehne des M. tibialis anterior, Höhe OSG, Kathode distal
Proximale Stimulation	Kathode/Anode	Blockelektrode medial der Bizepssehne in der Ellenbeuge, Kathode distal	Blockelektrode dorsal des Fibulaköpfchens, Kathode distal
Ableitung	different	Patch-Elektrode über M. abductor pollicis brevis- Muskelbauch zwischen Handgelenk und PIP des Daumens	Patch-Elektrode über Muskelbauch des M. extensor digitorum brevis am Fußrücken
	indifferent	Patch-Elektrode über Sehnenansätzen auf Höhe DIP Daumen	Patch-Elektrode über Sehnenansätzen, Höhe Kleinzehengrundgelenk
Erdelektrode		Umwicklung Handgelenk, Höhe Handgelenksfalte	Umwicklung des Fußes submalleolar streckseitig und Ferse

Tabelle 4: Elektrodenpositionen bei der motorischen ENG

2.3 Auswertung

2.3.1 Definition der ENG-Parameter

Eine sensible Untersuchungseinheit umfasste die Parameter Base-NLG, Peak-NLG, Base-to-Peak-SNAP und Peak-to-Peak-SNAP. Bei motorischen Untersuchungseinheiten wurden die motorische NLG, DML, korrigierte DML, MAP und dDMAP erfasst. Für die Berechnung der Parameter durch die Software Keypoint.net sind neben der Messstrecke genau definierte Punkte der Reizantwortkurve zu bestimmen (**Tabelle 5**, **Tabelle 6**). Die Displaysensitivität bei der Auswertung der sensiblen Reizantwortpotentiale betrug 2-10 $\mu\text{V}/0,7\text{ cm}$ bzw. 0,1 oder 0,2 ms/0,7cm, bei motorischen Reizantwortpotentialen 5 mV/ 0,7cm bzw. 0,1 oder 0,2 ms/0,7 cm. Bevor die daraus abgeleiteten Werte in die Studie eingingen, fand eine Supervision und Kontrolle durch die leitende MTA oder die leitende Oberärztin des Elektrophysiologielabors statt.

Parameter	Definition
Base-NLG	Latenz zum Beginn des Summennervenaktionspotentials (negativer Abgang des Potentials von der Grundlinie oder Peak des positiven Vorausschlages wenn vorhanden)
Peak-NLG	Latenz zum negativen Peak des Summenaktionspotentials
Base-Amplitude	Potentialdifferenz zwischen negativem Abgang von der Baseline bzw. Peak des positiven Vorausschlages (wenn vorhanden) und dem negativen Peak des Potentials
Peak-Amplitude	Potentialdifferenz zwischen größtem positiven und größtem negativen Ausschlag des Summennervenaktionspotentials

Tabelle 5: Definition der sensiblen ENG-Parameter

Parameter	Definition
DML	Latenz zum Beginn des Muskelfasersummenpotentials bei distaler Stimulation, definiert als Beginn des negativen Ausschlages von der Grundlinie
Korrigierte DML (52)	= $DML - (L - (X/MCV))$; L = distale Ableitstrecke, X= Standarddistanz (4cm obere Extremität, 5cm untere Extremität), $MCV = L/DML$
Motorische NLG	Differenz der Latenz von Beginn des Muskelfasersummenpotentials bei proximaler und distaler Stimulation
MAP	Potentialdifferenz zwischen Beginn und größtem negativen Ausschlag des Muskelfasersummenpotentials
dDMAP	Zeitdifferenz zwischen Beginn und Ende des Muskelfasersummenpotentials, definiert als Überquerung der Grundlinie nach dem negativen Peak

Tabelle 6: Definition der motorischen ENG-Parameter

2.3.2 Eingang in die Studie

Referenzwertstudie

Insgesamt wurden 637 Untersuchungseinheiten bei 182 Probanden der Referenzwertstudie erhoben (150x N. medianus sensibel, 142x N. medianus motorisch, 173x N. suralis, 172x N. peroneus, **Abbildung 1**). Zwei Untersuchungen des N. medianus sensibel, vier Untersuchungen des N. medianus motorisch, 13 Untersuchungen des N. suralis und 26 Untersuchungen des N.

peroneus wurden sekundär ausgeschlossen. Der häufigste Grund war die Wirkung eines Myotonolytikums während der Untersuchung (**Abbildung 1**). 12 Untersuchungen der unteren Extremität wurden aufgrund zu niedriger Hauttemperaturen ausgeschlossen. Neben den eingangs erwähnten Ausschlusskriterien entfiel das Ergebnis einer Untersuchungseinheit aufgrund eines Systemabsturzes vor dem Speichern (bezeichnet als technischer Ausschluss in **Abbildung 1**). Die Miterregung benachbarter Nerven sowie Reizartefakte sind bekannte Probleme bei den Extremitätenmaßen von Kleinkindern. Auch zweigipflige Potentiale im Kindesalter sind beschrieben. Insgesamt 9 Untersuchungen wurden aus diesen Gründen ausgeschlossen (**Abbildung 1**). Eine Untersuchung des N. medianus sensibel wurde als Extremwert ausgeschlossen, da sowohl die Amplitude als auch die NLG des N. medianus dieser Probandin der Definition von Extremwerten entsprach. Insgesamt sind damit 148 Untersuchungen des N. medianus sensibel, 138 Untersuchungen des N. medianus motorisch sowie 160 bzw. 145 Erhebungen des N. suralis und des N. peroneus in die Auswertung eingegangen.

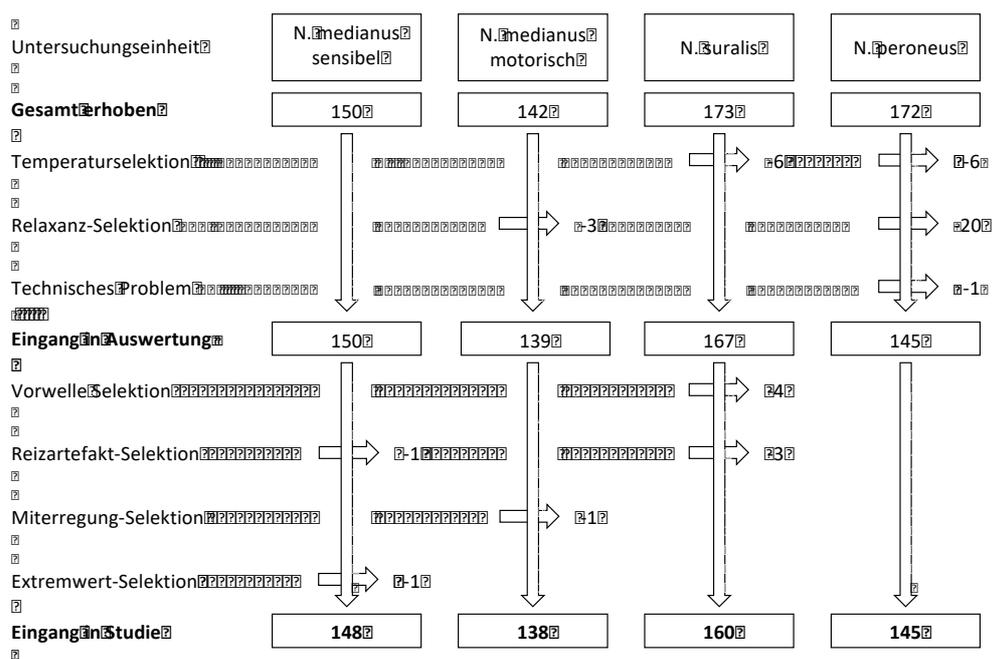


Abbildung 1: Sekundärer Ausschluss von Untersuchungen der Referenzwertstudie

Narkose-Wach-Studie

Von den 47 Probanden der Narkose-Wach-Studie wurde bei 36 der N. medianus sensibel und bei 11 der N. suralis in der Wachmessung untersucht (**Abbildung 2**). Es wurden insgesamt vier Untersuchungen des N. suralis ausgeschlossen. Der häufigste Ausschlussgrund war ein Reizartefakt bei der N. suralis-Erhebung (**Abbildung 2**). Es sind 43 Untersuchungen, davon 36 des N.

medianus sensibel und 7 des N. suralis in die Auswertung eingegangen (**Abbildung 2**). Myotonolytika sowie die Miterregung benachbarter Nerven spielen bei der sensiblen ENG keine Rolle.

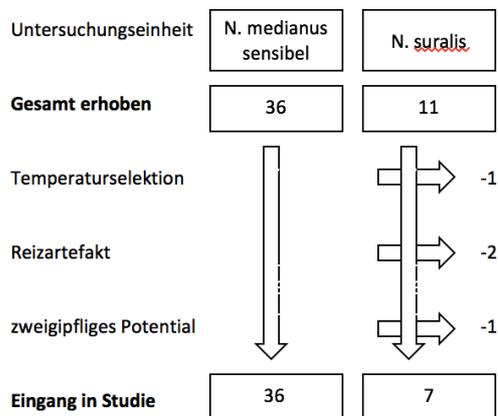


Abbildung 2: Sekundärer Ausschluss von Untersuchungen der Narkose-Wach-Studie

2.3.3 Kontrolle der Einflussfaktoren

Biometrische Daten Referenzwertstudie

Trotz des Ausschlusses einiger Untersuchungseinheiten sind Untersuchungen von allen 182 untersuchten Probanden in die Studie eingegangen. Von den 182 Probanden sind 100 männlich und 82 weiblich. Sie schließen einen Altersbereich von 12 bis 213 Lebensmonaten, eine Körpergrößenspanne von 72 bis 185 Zentimetern sowie ein Körpergewicht zwischen 9 und 86 Kilogramm ein. In vier von fünf Altersgruppen überwiegt das männliche Geschlecht. Die größte Anzahl der Probanden war zum Untersuchungszeitpunkt 2-4 Jahre alt (46 Probanden). Nur 24 Studienteilnehmer waren zum Untersuchungszeitpunkt 14-18-jährig (**Tabelle 7**).

		n _♂	n _♀	Medianes Alter/Monaten	Mediane Körpergröße/cm	Medianes Körpergewicht/kg
1-2 Jahre	♂	18		18,5	86,5 (85*)	12 (11,37*)
	♀		8	19	85 (83*)	12,1 (10,88*)
2-4 Jahre	♂	31		34	97 (97,5*)	14,3 (14,56*)
	♀		15	38	100 (98*)	15 (15,19*)
4-6 Jahre	♂	9		62	113 (113*)	19 (20,64*)
	♀		21	56	110 (109*)	19 (18,57*)
6-14 Jahre	♂	29		92	134 (130,79*)	29 (27,66*)
	♀		27	111	137 (138,18*)	36 (32,57*)
14-18 Jahre	♂	13		187	172 (175,2*)	62 (64,26*)
	♀		11	192	164 (165,39*)	65 (58,53*)
Total		100	82			

Tabelle 7: Biometrische Daten der Referenzwertstudie *Werte aus Hesse et al 2016 bei 0-6-jährigen (41); KIGGs des Robert-Koch-Instituts 2003-2006 bei über 6-jährigen (115)

Die mediane Körpergröße sowie das mediane Körpergewicht der Altersgruppen unseres Kollektivs stimmen insgesamt gut mit den Werten von Bevölkerungsuntersuchungen der ersten De-

kade des 21. Jahrhunderts überein (41, 115). Das Körpergewicht der männlichen Probanden liegt bei zwei Altersgruppen über und bei zwei Gruppen unter dem Studien-Median. Bei den weiblichen Probanden liegt die mediane Körpergröße in drei Gruppen über und in zwei Gruppen unter dem Median der Bevölkerungsuntersuchung. Das Körpergewicht unserer männlichen Probanden liegt bei drei Gruppen unter und bei zwei Gruppen über dem Bevölkerungsmedian, während bei vier weiblichen Gruppe das mediane Körpergewicht über dem der Bevölkerungsuntersuchung liegt. Bei keinem dieser Vergleiche liegt die relative Abweichung von medianem Körpergewicht oder medianer Körpergröße bei mehr als 11% (**Tabelle 7**).

Biometrische Daten Narkose-Wach-Studie

Von den 43 der in die Narkose-Wach-Studie eingegangenen Probanden sind 21 männlich und 22 weiblich (**Tabelle 8**). Sie schließen einen Altersbereich von 18 bis 204 Lebensmonaten (Median 68 Monate), eine Körpergrößenspanne von 80 bis 185 Zentimetern (Median 116 cm) sowie ein Körpergewicht zwischen 11 und 83 Kilogramm (Median 22Kg) ein. Probanden aus allen Altersgruppen haben der zusätzlichen Teilnahme an der Narkose-Wach-Studie zugestimmt. Die meisten Probanden waren zum Messzeitpunkt 6-14 Jahre alt (**Tabelle 8**).

	Medianes Alter/ Monate	Mediane Körpergröße /cm	Medianes Gewicht/ Kg	♂	♀	Total
1-2 Jahre	18	84	12	2	3	5
2-4 Jahre	38	100	15	8	5	13
4-6 Jahre	59	115	23	1	2	3
6-14 Jahre	92	134	28	5	10	15
14-18 Jahre	192	171	65	5	2	7
Total				21	22	43

Tabelle 8: Biometrische Daten der Narkose-Wach-Studie

Myotonolytika

Von den 182 Probanden der Referenzwertstudie erhielten 88 ein nicht depolarisierendes Muskelrelaxanz (82 Mivacurium, 5 Cisatracurium, 1 Rocuronium). Die Kontrolle erfolgte wie in 2.1.3 beschrieben.

Narkotika der Narkose-Wach-Studie

36 der 43 Probanden erhielten Propofol zur Narkoseeinleitung und –aufrechterhaltung (Total intravenöse Anästhesie (TIVA), **Tabelle 9**). Die mittlere Dosis zur Narkoseeinleitung betrug 3,6 mg/kg mit im Mittel 14 Minuten Abstand von der Applikation bis zur Messbeginn. Die Narkose wurde mit einer mittleren Applikationsdosis von 6,7 mg/kg/h Propofol aufrechterhalten

(**Tabelle 9**). Die anderen 7 Probanden erhielten Propofol nur zur Narkoseeinleitung (im Mittel 2,7 mg/kg). Die Aufrechterhaltung erfolgte ohne weitere Propofolapplikation mit einem volatilen Narkotikum (**Tabelle 9**). Neben dem Propofol erhielten alle 43 Probanden ein Opiat im Rahmen der Narkoseeinleitung. 37 Probanden bekamen Remifentanyl in einer mittleren Dosis von 0,33 µg/kg/min als Perfusor. Der mittlere Zeitabstand zwischen Beginn der Applikation und Beginn der ENG-Messung betrug 14 Minuten. Fünf Studienteilnehmern wurde ein Alfentanil-Bolus in einer mittleren Dosis von 0,28 µg/kg im Mittel 9 Minuten vor Messbeginn, einem weiteren ein Sufentanil-Bolus in einer Dosis von 0,28 µg/kg, 5 Minuten vor Messbeginn appliziert. Aus der Gruppe der Benzodiazepine fand ausschließlich Midazolam bei 41 der 43 Probanden im Rahmen der Prämedikation in einer mittleren Dosis von 0,39 mg/kg (Standardabweichung 0,15 mg/kg) Anwendung. Dieses wurde etwa 30 Minuten vor der Abholung in den Operationsaal verabreicht.

	n	Bolus-Dosis (mg/kg) Mittelwert (SD)	Perfusor-Dosis (mg/kg/h) Mittelwert (SD)	Zeitabstand Bolus-Messbeginn in min Mittelwert (SD)
Total intravenöse Anästhesie	36	3,6 (1,8)	6,7 (1,8)	14:00 (5:00)
Intravenöse- Volatile Anästhesie	7	2,7 (0,7)	/	08:00 (04:00)

Tabelle 9: Propofol-Dosis in der Narkose-Wach-Studie bei den verschiedenen Narkoseformen

2.3.4 Statistik

Die Daten wurden mit der Statistiksoftware SPSS Version 25 und SAS University Version analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Narkose-Wach-Studie

Die Untersuchung eines Lageunterschiedes der ENG- Parameter (Base- und Peak-NLG, Base-to-Peak- und Peak-to-Peak-SNAP sowie dSNAP), der Hauttemperatur, der Messtrecke sowie der Stimulationsstromstärke zwischen der Wach- und Narkosgruppe erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben mit dem Testwert T.

Referenzwertstudie

Die Testung der Daten auf Normalverteilung erfolgte anhand der Kurtosis, der Schiefe sowie mit dem Shapiro-Wilk-Test. Mit Korrelationsanalysen wurden lineare statistische Zusammenhänge der Körpergröße, des Alters und des Geschlechts untereinander sowie mit allen erhobenen ENG Parameter untersucht. Bei Parametern, welche die Normalverteilungskriterien erfüllen, verwendeten wir den Korrelationskoeffizienten nach Pearson, ansonsten wurde der Korre-

lationskoeffizient nach Spearman bzw. der Korrelationskoeffizient ETA (bei der dichotomen Größe Geschlecht) verwendet.

Es erfolgt die altersabhängige Regression jedes ENG-Parameters. Wir bestimmten das Regressionsmodell mit dem höchsten Bestimmtheitsmaß, welches als Modell statistisch signifikant ist und die Regressionskonstanten signifikant schätzt (ANOVA-Test). Der Referenzbereich der ENG-Parameter wird durch das 95% Vorhersageintervall des Regressionsmodells definiert. Beim Vorliegen einer statistisch signifikanten Varianzhomogenität eines ENG-Parameters zwischen sechs gleichgroßen Altersgruppen (0-36, 36-72, 72-108, 108-144, 144-180, 180-216 Monate) erfolgt eine Skalierung des 95% Vorhersageintervalls unter Betrachtung der Residuen der Regression. Dafür wurde die Gleichung des entsprechenden Vorhersageintervalls mit dem Quotienten aus dem Vorhersagewert der linearen Regression des Residuenbetrags und dessen Mittelwerts multipliziert. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Studien aus den 1990er Jahren (51–53) erfolgte zusätzlich eine Aufteilung des Kollektivs in fünf Altersgruppen (1-2 Jahre, 2-4 Jahre, 4-6 Jahre, 6-14 Jahre, 14-18 Jahre). Additiv erfolgte die Durchführung der quantilen Regressionsanalyse zur Ermittlung der 5. und 95. Perzentilenregression.

Die Varianz sowie der Variationskoeffizient der Base-to-Peak und der Peak-to Peak-SNAP sowie der Base-NLG und der Peak-NLG der oben genannten fünf Altersgruppen wurden mit dem U-Test für unverbundene Stichproben auf einen statistischen Lageunterschied untersucht. Zwar handelt es sich um verbundene Stichproben, es soll allerdings auf unverbundene Daten in der Grundgesamtheit geschlossen werden.

Die Überprüfung einer Altersabhängigkeit der dDMAP erfolgte durch Testung auf Lageunterschiede der dDMAP über 6 gleichgroße Altersgruppen (0-36, 36-72, 72-108, 108-144, 144-180, 180-216 Monate) mit dem Kruskal-Wallis-Test.

3 Ergebnisse

3.1 Narkose-Wach-Studie

Einige Einflussfaktoren der ENG-Parameter konnten zwischen Narkose- und Wachmessung nicht konstant gehalten werden. Die mittlere Hauttemperatur unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen kaum und ist in der Narkosegruppe geringfügig, statistisch nicht signifikant höher (**Tabelle 10**). In der Narkosegruppe fehlen Temperaturwerte von zwei Probanden, in der Wachgruppe von fünf Probanden. Die mittlere Messstrecke unterscheidet sich bei den Messpaaren nicht (**Tabelle 10**). Die mittlere Stimulationsstromstärke ist in der Narkosegruppe höher und zeigt eine größere Standardabweichung als in der Kontrollgruppe. Diese Tendenz erweist sich als statistisch signifikant (**Tabelle 10**).

Die mittlere Base-NLG, die mittlere Peak-NLG sowie die mittlere Dauer der SNAP zeigen geringfügig höhere Werte in der Narkosegruppe im Vergleich zur Wachgruppe, bei allerdings annähernd gleichen Standardabweichungen. Die Standardabweichung der Peak-NLG ist in der Wachgruppe höher. Bei keinem der Parameter stellt sich ein signifikanter Lageunterschied zwischen den beiden Gruppen heraus (**Tabelle 11**). Die Mittelwerte der Amplitudenparameter sowie deren Streuung sind jedoch in der Narkosegruppe statistisch signifikant höher (**Tabelle 12**).

	Hauttemperatur/°C Mittelwert (SD)	Messstrecke/mm Mittelwert (SD)	Stimulation/mA Mittelwert (SD)
Narkose	33,2 (1,4)	104,4 (22,5)	7,2 (3,8)
Wach	33,3 (1,6)	104,4 (23,6)	6,3 (2,6)
p-Wert Wilcoxon	0,35	0,82	0,01

Tabelle 10: Vergleich von Einflussfaktoren der ENG-Parameter zwischen Narkose- und Wachmessung

	Base-NLG in m/s Mittelwert (SD)	Peak-NLG in m/s Mittelwert (SD)	SNAP-Dauer in ms Mittelwert (SD)
Narkose	53,3 (5,1)	42,0 (4,8)	1,23 (0,19)
Wach	52,8 (5,2)	41,5 (5,2)	1,19 (0,19)
p-Wert Wilcoxon	0,18	0,25	0,12

Tabelle 11: NLG und SNAP-Dauer: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfasers-Summenaktionspotentials; NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

	Base-to-Peak-SNAP/ μ V Mittelwert (SD)	Peak-to-Peak-SNAP/ μ V Mittelwert (SD)
Narkose	7,8 (3,8)	8,4 (4,4)
Wach	6,3 (3,0)	7,0 (4,0)
p-Wert Wilcoxon	0,005	0,015

Tabelle 12: SNAP-Parameter: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfasers-Summenaktionspotentials

Im Verlauf der Studie haben wir mehrfach beobachtet, dass eine großzügig supramaximale Stimulationsstromstärke bei der Wachmessung nicht toleriert wird. Passend dazu ist die Stimulationsstromstärke in der Narkosegruppe signifikant höher (**Tabelle 10**). In Reaktion auf diese Beobachtung passten wir das Studienprotokoll an und führten in Narkose eine zusätzliche sensible Ableitung bei geringerer, submaximaler Stimulationsstromstärke durch, die dann auch bei der Wachmessung toleriert wurde. Bei 31 der 43 Probanden ist die Stimulationsstromstärke zwischen der Narkose- und der Wachmessung annähernd gleich (Differenz <0,5mA). In diesem Kollektiv unterscheiden sich die Mittelwerte und die Streuung der Stimulationsstromstärke zwischen den beiden Gruppen nicht relevant und es existiert kein statistischer Lageunterschied im Wilcoxon-Test (**Tabelle 13**). Auch unter diesen Bedingungen sind die Mittelwerte der Base-to-Peak und der Peak-to-Peak-SNAP in der Narkosegruppe höher. Die Differenz der Mittelwerte zwischen Narkose- und Wachgruppe ist allerdings geringer als im Gesamtkollektiv der Narkose-Wach-Gruppe (**Tabelle 12, Tabelle 13**). Der Lageunterschied lässt sich nicht durch einzelne Ausreißer erklären, die Spannweite der Werte beträgt in beiden Gruppen etwa 12 μ V, sowohl der minimale als auch der maximale Wert haben in der Narkosegruppe höhere Werte (**Abbildung 3**). Die Mittelwertdifferenz der Base-NLG und der Peak-NLG zwischen Narkose- und Wachmessung ist in dem nachselektionierten Kollektiv weiterhin gering jedoch relativ und absolut höher als zuvor (**Tabelle 11, Tabelle 14**).

	Stimulation/ mA Mittelwert (SD)	Base-to-Peak-SNAP/ μ V Mittelwert (SD)	Peak-to-Peak-SNAP/ μ V Mittelwert (SD)
Narkose	5,16 (0,41)	7,0 (3,3)	7,1 (3,4)
Wach	5,11 (0,41)	6,0 (2,7)	6,2 (2,7)
p-Wert Wilcoxon	0,13	0,13	0,19

Tabelle 13: SNAP-Parameter: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung nach Selektion bei Stimulationsdifferenz <0,5mA; SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfasers-Summenaktionspotentials

	Base-NLG in m/s** Mittelwert (SD)	Peak-NLG in m/s** Mittelwert (SD)
Narkose	53,9 (4,5)	43,1 (4,9)
Wach	53,2 (4,2)	42,8 (4,9)
p-Wert Wikcoxon	0,40	0,15

Tabelle 14: NLG-Parameter: Vergleich zwischen Narkose- und Wachmessung nach Selektion bei Stimulationsdifferenz <0,5mA; NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

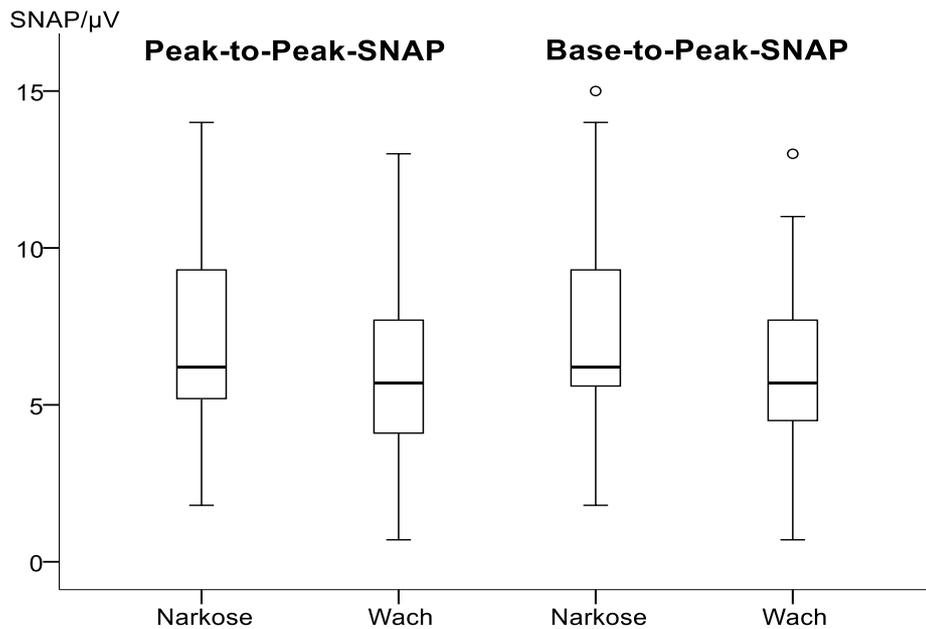


Abbildung 3: Box-Plot der Base-to-Peak und Peak-to-Peak-SNAP im Narkose-Wach-Vergleich bei Stimulationsdifferenz $<0,5\text{mA}$; SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfasern-Summenaktionspotentials

3.2 Referenzwertstudie

3.2.1 Korrelationsfaktoren der ENG-Parameter

Die Verteilung des Alters sowie der Körpergröße unserer Probanden zum Messzeitpunkt sind mit einer Normalverteilung nicht vereinbar (Shapiro-Wilk-Test $p < 0,001$), sodass der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt wurde. Das Alter und die Körpergröße des Kollektivs korrelieren stark miteinander ($R=0,96$).

Mit Ausnahme der SNAP-Parameter des N. medianus, der Base-NLG und Base-to-Peak-SNAP des N. suralis sowie der motorischen NLG des N. medianus korrelieren die weiteren ENG-Parameter signifikant mit dem Alter der Probanden (**Tabelle 15**). Die motorische NLG ist dabei der einzige motorische Parameter der eine sehr schwache und nicht signifikante Korrelation mit dem Alter der Probanden aufzeigt. Die DML des N. peroneus korreliert von allen erhobenen Parametern am stärksten mit dem Alter ($R=0,86$). Demgegenüber korrelieren die Peak-NLG und die Peak-to-Peak-SNAP des N. suralis nur schwach mit dem Alter ($R=0,28$, $R=0,16$, **Tabelle 15**).

Wie bei der starken Korrelation von Alter und Körpergröße untereinander zu erwarten ist, zeigen alle Parameter, bei denen eine signifikante Korrelation mit dem Alter vorliegt auch eine ähnlich starke Korrelation mit der Körpergröße. Davon ausgenommen ist die Peak-SNAP des N. suralis, deren schwache Korrelation mit dem Alter das Signifikanzniveau erreicht, mit

der Körpergröße jedoch nicht. Die Körpergröße weist, wie auch das Alter, die stärkste Korrelation mit der DML des N. peroneus auf ($R=0,87$). Die Base-to-Peak und die Peak-to-Peak-SNAP des N. medianus, die Base-to-Peak-SNAP des N. suralis, die Base-NLG des N. suralis sowie die motorische NLG des N. peroneus korrelieren weder mit der Körpergröße noch mit dem Alter signifikant (**Tabelle 15**).

	Eta-Koeffizient Gender	Korrelationskoeffizient nach Spearman	
		Alter	Körpergröße
N. medianus sensibel			
Base-NLG	0,024 (P=0,78)	0,615 (P=0,001)	0,573 (P=0,001)
Peak-NLG	0,070 (P=0,40)	0,724 (P=0,001)	0,695 (P=0,001)
Base-to-Peak-SNAP	0,060 (P=0,47)	-0,070 (P=0,400)	-0,104 (P=0,206)
Peak-to-Peak-SNAP	0,061 (P=0,46)	-0,074 (P=0,369)	-0,104 (P=0,209)
N. suralis			
Base-NLG	0,073 (P=0,36)	0,098 (P=0,217)	0,097 (P=0,222)
Peak-NLG	0,153 (P=0,05)	0,280 (P=0,001)	0,274 (P=0,001)
Base-to-Peak-SNAP	0,028 (P=0,73)	0,142 (P=0,073)	0,111 (P=0,161)
Peak-to-Peak-SNAP	0,027 (P=0,73)	0,163 (P=0,040)	0,134 (P=0,092)
N. medianus motorisch			
Motorische NLG	0,035 (P=0,69)	0,560 (P=0,001)	0,567 (P=0,001)
DML	0,023 (P=0,79)	0,544 (P=0,001)	0,561 (P=0,001)
Korrogierte DML	0,023 (P=0,99)	0,456 (P=0,001)	0,472 (P=0,001)
MAP	0,035 (P=0,69)	0,403 (P=0,001)	0,365 (P=0,001)
dDMAP	0,180 (P=0,04)	0,518 (P=0,001)	0,520 (P=0,001)
N. peroneus			
Motorische NLG	0,007 (P=0,93)	0,043 (P=0,605)	0,009 (P=0,918)
DML	0,021 (P=0,80)	0,856 (P=0,001)	0,869 (P=0,001)
Korrogierte DML	0,026 (P=0,76)	0,847 (P=0,001)	0,859 (P=0,001)
MAP	0,054 (P=0,52)	0,450 (P=0,001)	0,462 (P=0,001)
dDMAP	0,114 (P=0,17)	0,635 (P=0,001)	0,635 (P=0,001)

Tabelle 15: Korrelationsanalyse der ENG-Parameter mit dem Alter, Gender und der Körpergröße als unabhängige Variablen

Zwischen den erhobenen ENG-Parametern und dem Geschlecht existiert kein starker linearer Zusammenhang. Die höchsten Korrelationskoeffizienten zeigen die dDMAP des N. peroneus und des N. medianus mit der Tendenz zu höheren Werten beim männlichen Geschlecht (Eta 0,18 und 0,114, **Tabelle 15**). Bei Berechnung des Bestimmtheitsmaßes fällt auf, dass bei keinem der Parameter mehr als 3,2% der Varianz durch das Geschlecht erklärt werden.

Die Altersverteilung der männlichen und weiblichen Probanden ist ungleichmäßig (**Tabelle 7**). Um auszuschließen, dass das Alter der Probanden als Korrelationsfaktor vieler ENG-Parameter eine vorhandene Geschlechterkorrelation verdeckt, erfolgte zusätzlich eine altersgruppenabhängige Testung. In einzelnen Altersgruppen der ENG-Parameter liegt der Geschlechts-Korrelationskoeffizient ETA bei bis zu 0,43 (MAP N. medianus Gruppe 1-2 Jahre, Tendenz höhere Werte der männlichen Probanden). Allerdings zeigt sich eine solche Ten-

denz zu höheren Werten beim männlichen oder weiblichen Geschlecht bei keinem der erhobenen ENG-Parameter in mehr als zwei der fünf Altersgruppen.

Zusammenfassend korrelieren die meisten ENG-Parameter moderat bis stark und statistisch signifikant mit dem Alter und der Körpergröße, die untereinander stark korrelieren, jedoch nur sehr schwach mit dem Geschlecht. Wir entscheiden uns im Folgenden für eine gängige altersabhängige Regression der ENG-Parameter und prüfen, ob eine zusätzliche Implementierung der Körpergröße und des Geschlechts als unabhängige Variablen das Bestimmtheitsmaß der Regressionen verbessern kann

3.2.2 Sensible ENG

Im Shapiro-Wilk-Test erfüllt insbesondere die Verteilung der Amplituden-Parameter-Werte des *N. suralis* in keiner der Altersgruppen die Kriterien einer Normalverteilung. Weiterhin sind die Verteilungen der Werte dort in den Altersgruppen überwiegend stark links oder rechtsschief (Betrag der Schiefe > 1). Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit zu anderen Referenzwertstudien entscheiden wir uns trotzdem für eine einheitliche Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung bei allen ENG-Parametern.

3.2.2.1 NLG

Die mittlere Base- und Peak-NLG des *N. medianus* steigen von der Altersgruppe 1-2 Jahre bis zur Gruppe 14-18 Jahre kontinuierlich an (**Abbildung 4, Abbildung 5**). Ausgenommen von diesem Trend sinkt die mittlere Base-NLG in der Altersgruppe 4-6 Jahren im Vergleich zu dem Mittelwert der Gruppe 2-4 Jahre leicht ab (**Abbildung 4**). Der Mittelwertanstieg der Base-NLG ist von der Altersgruppe 1-2 Jahren zur Gruppe 2-4 Jahren sowie von der Gruppe 4-6 Jahre zu 6-14 Jahre maximal, um in der Gruppe 14-18 Jahre nur noch leicht anzusteigen. Die Mittelwerte der Peak-NLG liegen dabei im Mittel 11,2 m/s unter denen der Base-NLG. In den Altersgruppen mit größerem Altersbereich (6-14 Jahre und 14-18 Jahre) sind die Standardabweichungen höher als in den anderen Altersgruppen. Insgesamt sind die Standardabweichungen der Peak-NLG in jeder Altersgruppe kleiner als die der Base-NLG, relativ bezogen auf den Mittelwert aber annähernd gleich (**Abbildung 4, Abbildung 5**).

Die altersgruppenabhängigen Verläufe der mittleren Base- und Peak-NLG des *N. suralis* unterscheiden sich von denen des *N. medianus*. Die Mittelwerte steigen von der Altersgruppe 1-2 Jahre bis zur Gruppe 4-6 Jahre an, um anschließend bis zur Altersgruppe 14-18 Jahre zu sinken. Maximale Mittelwerte der Base- (57,3 m/s) und Peak-NLG (40,9 m/s) werden in der

Altersgruppe 4-6 Jahre erreicht. Die mittlere Peak-NLG ist in den Altersgruppen im Mittel 15,2 m/s niedriger als die Base-NLG der jeweiligen Altersgruppen (**Abbildung 6, Abbildung 7**).

Auffallend sind hohe Standardabweichungen der Base- und Peak-NLG des *N. suralis*, die in allen Altersgruppen deutlich über 10% des Mittelwertes liegen und in den Altersgruppen 1-2 Jahre und 2-4 Jahre maximal sind und fast 20% des Mittelwertes ausmachen (**Abbildung 6, Abbildung 7**). Die Standardabweichung der Peak-NLG ist absolut gesehen in allen Altersgruppen niedriger als die der Base-NLG, relativ bezogen auf den Mittelwert jedoch nur ab der Altersgruppe 4-6 Jahre minimal geringer (**Abbildung 6, Abbildung 7**). Die maximalen Mittelwerte der Base- und Peak-NLG des *N. medianus* sind höher als die des *N. suralis* (**Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7**).

Die beschriebenen Verläufe der NLG-Parameter werden durch quadratische Regressionsmodelle (*N. medianus*) bzw. durch ein kubisches Modell (*N. suralis* Peak-NLG) bezogen auf das Bestimmtheitsmaß am besten beschrieben (**Tabelle 16**). Das Bestimmtheitsmaß der Regression der Peak-NLG des *N. suralis* ist deutlich niedriger als beim *N. medianus* (**Tabelle 16**). Kein Regressionsmodell der stark streuenden *N. suralis* Base-NLG-Werte ist statistisch signifikant. Die Schätzung des kubischen Koeffizienten der Peak-NLG des *N. suralis* erreicht das Signifikanzniveau ebenfalls nicht. Die korrigierten Bestimmtheitsmaße der sensiblen NLG-Regressionen werden durch Einbeziehen der Körpergröße und des Geschlechts als unabhängige Variable nicht relevant verbessert (**Tabelle 16**).

Parameter	Regressionsmodell	Kor. R ²	Kor. R ^{2*}
<i>N. medianus</i> Base-NLG	=47,13m/s+ 0,130x Alter- 3,15x10 ⁻⁴ x Alter ²	0,43	0,44
<i>N. medianus</i> Peak-NLG	=35,95m/s+ 0,123x Alter- 2,40x10 ⁻⁴ x Alter ²	0,56	0,56
<i>N. suralis</i> Base-NLG	=44,00 m/s+ 0,338x Alter-0,003x Alter ² + 7,817x10 ⁻⁶ x Alter ³	0,03	0,02
<i>N. suralis</i> Peak-NLG	=28,73m/s+ 0,287x Alter-0,002x Alter ² + 5,338x10 ⁻⁶ x Alter ³	0,10	0,09

Tabelle 16 Regressionsmodelle der sensiblen NLG-Parameter mit korrigiertem Bestimmtheitsmaß (Kor. R²) sowie korrigiertem Bestimmtheitsmaß bei Einbeziehung von Gender und Körpergröße als unabhängige Variablen (kor. R^{2*}), NLG= Nervenleitgeschwindigkeit, kursiv -> Regressionsmodell statistisch nicht signifikant

Die Varianz der Parameter des *N. suralis* unterscheidet sich zwischen den Altersgruppen im Levene-Test signifikant (*N. suralis* Base-NLG p=0,027; *N. suralis* Peak-NLG p=0,002). Die Parameter des *N. medianus* zeigen keinen statistisch signifikanten Varianzunterschied zwischen den Altersgruppen (*N. medianus* Base-NLG p=0,49, *N. medianus* Peak-NLG p=0,58). Es erfolgt daher eine Skalierung der Vertrauensintervallkurven der NLG-Parameter des *N. suralis*

(Abbildung 6, Abbildung 7) unter Berücksichtigung der altersabhängigen Residuen der Regressionen (Tabelle 16) wie in 2.3.4 beschrieben.

Mit der quantilen altersabhängigen Regression werden lediglich die Koeffizienten der quadratischen Regression der Peak-NLG des N. medianus bis zum 5. Und 95. Perzentil signifikant geschätzt. Dabei nähern sich die Geraden des 95. Perzentils und des Medians in niedrigen und hohen Altersbereichen unplausibel stark an, sodass die Kalkulation nicht robust erscheint (Abbildung 8).

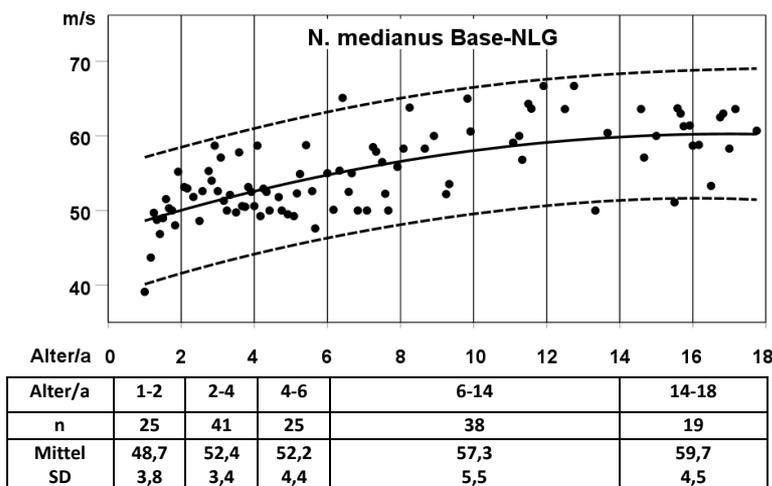


Abbildung 4: Messergebnisse N. medianus Base-NLG als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen; NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

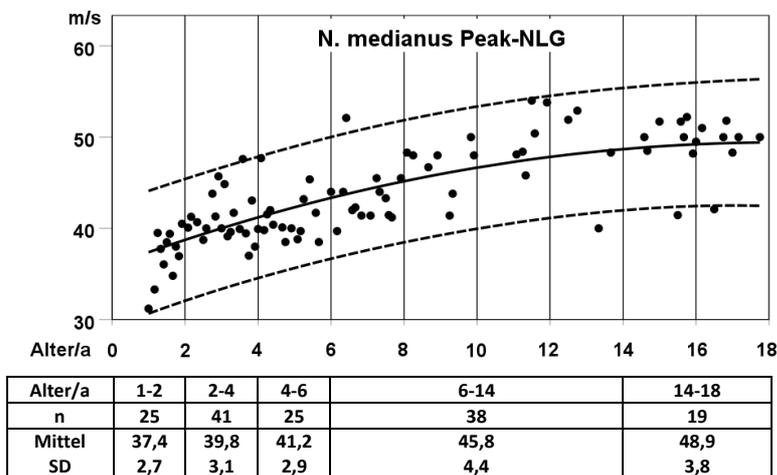


Abbildung 5: Messergebnisse N. medianus Peak-NLG als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

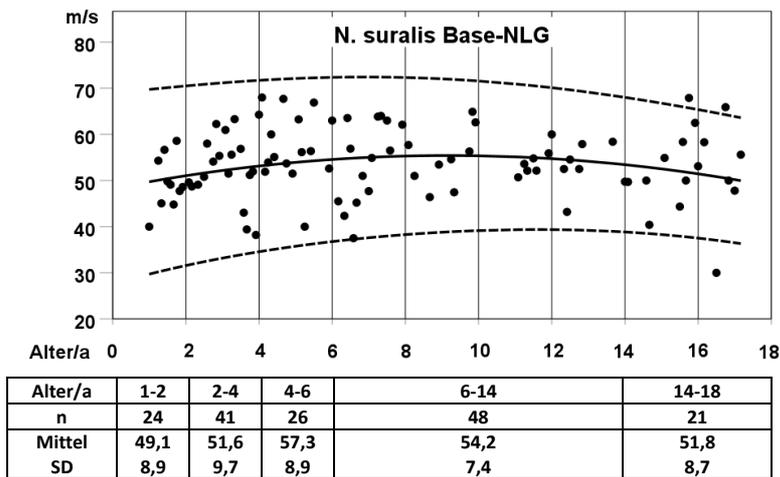


Abbildung 6: Messergebnisse N. suralis Base-NLG als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

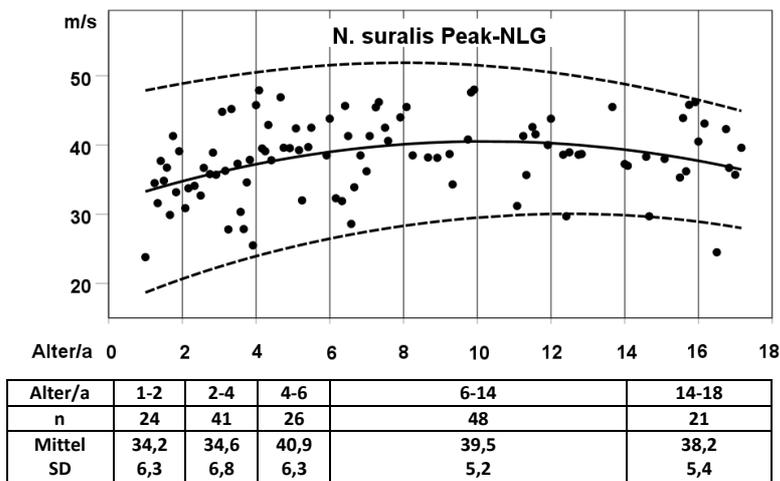


Abbildung 7: Messergebnisse N. suralis Base-NLG als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

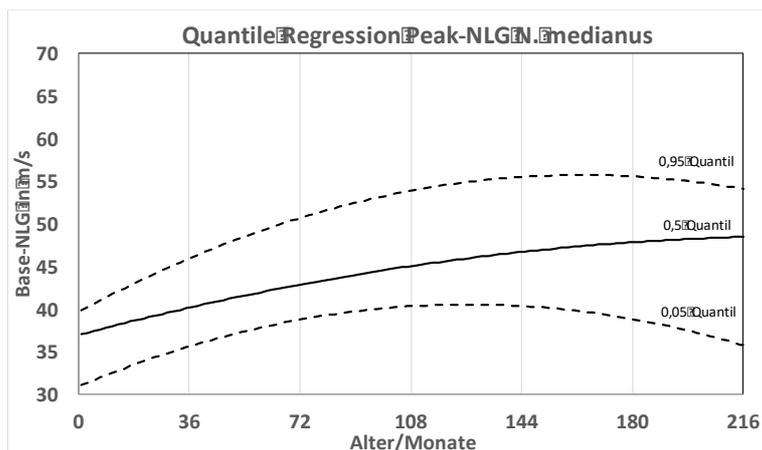


Abbildung 8: Quantile Regression N. medianus Peak-NLG NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

3.2.2.2 SNAP

Die beiden SNAP Parameter des *N. medianus* zeigen keinen altersabhängigen Trend. Die mittlere Base-to-Peak- und Peak-to-Peak-SNAPs sind bereits in der Altersgruppe 0-36 Monate mit 11,3 μV annähernd maximal (**Abbildung 9, Abbildung 10**). Über alle Altersgruppen bleiben die mittleren Amplitudenwerte des *N. medianus* weitestgehend konstant. In den Altersgruppen 14-18 Jahre sind die mittleren Amplitudenwerte allerdings niedriger als in den anderen Gruppen. Die Standardabweichung der Werte schwankt zwischen den Altersgruppen und beträgt teilweise fast die Hälfte des entsprechenden Mittelwertes. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der SNAP des *N. medianus* unterscheiden sich zwischen der Bestimmungsmethode Base-to-Peak und Peak-to-Peak nicht relevant (**Abbildung 9, Abbildung 10**).

Die Mittelwerte der Amplitudenparameter des *N. suralis* steigen von der Altersgruppe 1-2 Jahre bis zur Gruppe 4-6 Jahre an, um bis zur Gruppe 14-18 Jahre leicht zu sinken. Maximale Amplitudenparameter des *N. suralis* werden dementsprechend in der Altersgruppe 4-6 Jahre erreicht (Base-to-Peak-SNAP 9,0 μV , Peak-to-Peak-SNAP 11,1 μV , **Abbildung 11, Abbildung 12**). Aufgrund der starken Varianz der Werte liegt die Kurve der unteren Grenze des 95% Vertrauensintervalls beider SNAP-Parameter des *N. suralis* nahe an und teilweise unter 0 μV (**Abbildung 9, Abbildung 10**). Da das SNAP keine negativen Werte annehmen kann wird nur der Abschnitt der Vertrauensintervallkurve im positiven Wertebereich abgebildet (**Abbildung 11, Abbildung 12**).

Es fallen im Mittel 1,9 μV höhere Mittelwerte der Peak-to-Peak-SNAP des *N. suralis* im Vergleich zur Base-to-Peak-SNAP auf. Die Standardabweichung ist in allen Altersgruppen bei der Base-to-Peak-SNAP niedriger als bei der Peak-to-Peak-SNAP (**Abbildung 11, Abbildung 12**).

Kein lineares, altersabhängiges Regressionsmodell der SNAP-Parameter des *N. medianus* ist statistisch signifikant. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß der quadratischen Regressionen liegt im Promillebereich. Mit dem Geschlecht und der Körpergröße als zusätzliche unabhängige Variablen erhöht sich das korrigierte Bestimmtheitsmaß der Regressionen relativ deutlich, bleibt absolut jedoch sehr niedrig (**Tabelle 17**). Die Koeffizientenschätzungen sind dabei statistisch nicht signifikant. Die beschriebenen Verläufe der SNAP Parameter des *N. suralis* werden durch quadratisches Regressionsmodelle bezogen auf das Bestimmtheitsmaß am besten beschrieben (**Tabelle 17**). Das Bestimmtheitsmaß der Regressionen beider Parameter unterscheidet sich kaum und ist sehr niedrig (**Tabelle 17**). Das Einbeziehen von Geschlecht

und Körpergröße als unabhängige Variablen verbessert die Bestimmtheitsmaße der SNAP-Parameter des N. suralis nicht relevant (**Tabelle 17**).

Parameter	Regressionsmodell	Kor. R ²	Kor. R ^{2*}
<i>N. medianus Base-to-Peak-SNAP</i>	<i>=11,384μV+ 0,12x Alter- 8,868x10⁻⁵x Alter²</i>	0,002	0,04
<i>N. medianus Peak-to-Peak-SNAP</i>	<i>=11,411μV+ 0,13x Alter- 9,434x10⁻⁵x Alter²</i>	0,004	0,04
N. suralis Base-to-Peak-SNAP	=5,475μV+ 0,078x Alter+ 3,59x10 ⁻⁴ x Alter ²	0,04	0,04
N. suralis Peak-to-Peak-SNAP	=6,443μV+ 0,107x Alter+ 4,95x10 ⁻⁴ x Alter ²	0,05	0,05

Tabelle 17 Regressionsmodelle der SNAP-Parameter mit korrigiertem Bestimmtheitsmaß (Kor. R²) sowie korrigiertem Bestimmtheitsmaß bei Einbeziehung von Gender und Körpergröße als unabhängige Variablen (kor. R^{2*}), SNAP= Summe des sensible Nervenfasern-Summenaktionspotentials, kursiv -> Regressionsmodell statistisch nicht signifikant

Die Varianzen der SNAP-Messergebnisse des N. medianus und des N. suralis unterscheiden sich zwischen den Altersgruppen im Levene-Test nicht signifikant (N. suralis Base-to-Peak-SNAP p=0,16; N. suralis Peak-to-Peak-SNAP p=0,073, N. medianus Base-to-Peak-SNAP p=0,57, N. medianus Peak-to-Peak-SNAP p=0,59). Mit der quantilen altersabhängigen Regression werden die Koeffizienten der quadratischen Regressionen für keinen der SNAP-Parameter bis zum 5. und 95. Perzentil statistisch signifikant geschätzt.

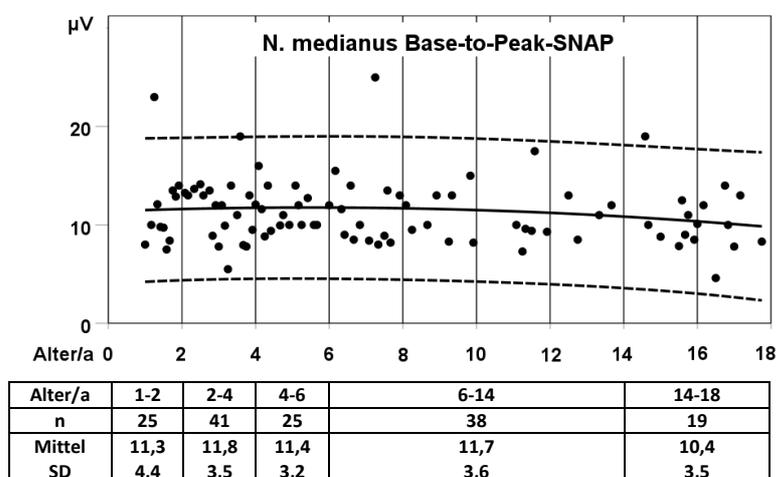
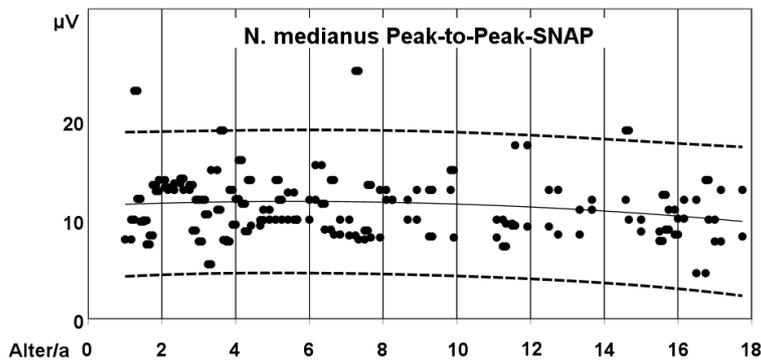
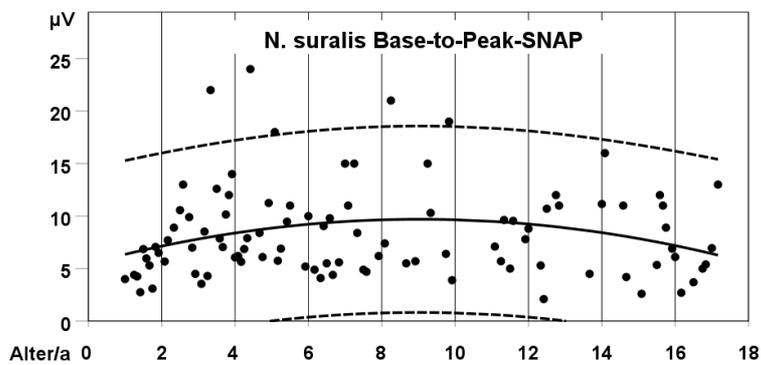


Abbildung 9: Messergebnisse N. medianus Base-to-Peak-SNAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfasern-Summenaktionspotentials



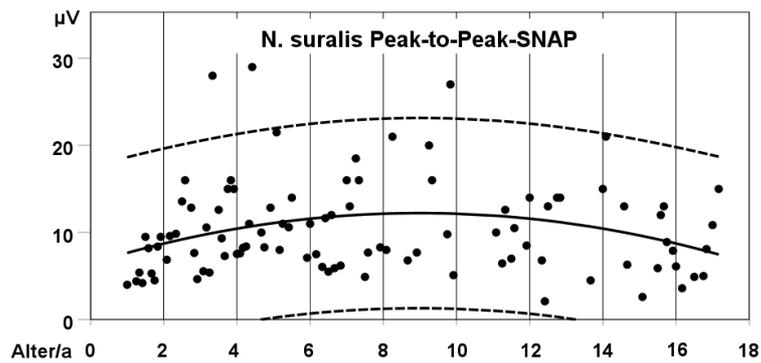
Alter/a	1-2	2-4	4-6	6-14	14-18
n	25	41	25	38	19
Mittel	11,3	11,9	11,5	11,8	10,4
SD	4,4	3,5	3,2	3,6	3,5

Abbildung 10: Messergebnisse N. medianus Peak-to-Peak-SNAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfaserver-Summenaktionspotentials



Alter/a	1-2	2-4	4-6	6-14	14-18
n	24	41	26	48	21
Mittel	5,7	8,8	9,0	8,7	8,0
SD	2,8	4,4	5,4	4,8	3,9

Abbildung 11: Messergebnisse N. suralis Base-to-Peak-SNAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarischer beschreibender Statistik nach Altersgruppen, SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfaserver-Summenaktionspotentials



Alter/a	1-2	2-4	4-6	6-14	14-18
n	24	41	26	48	21
Mittel	7,3	10,7	11,1	11,0	9,7
SD	3,9	5,7	6,4	5,9	4,8

Abbildung 12: Messergebnisse N. suralis Base-to-Peak-SNAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen; SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfaserver-Summenaktionspotentials

3.2.2.3 Base-to-Peak- vs. Peak-to-Peak-SNAP und Base- vs. Peak-NLG

Die Varianz und der Varianzkoeffizient der Peak-NLG des N. suralis sind in jeder Altersgruppe niedriger als die entsprechenden Werte der Base-NLG. Dieser Lageunterschied zwischen den beiden NLG-Bestimmungsmethoden ist statistisch signifikant. Teilweise betragen die Varianz und der Variationskoeffizient bei der Peak-NLG die Hälfte der Base-NLG-Werte. Den gleichen, hier jedoch statistisch nicht signifikanten Trend sieht man beim Vergleich der Base- und Peak-NLG des N. medianus (**Tabelle 18**).

Zwischen den Varianzmaßen von Base-to-Peak- und Peak-to-Peak-SNAP liegt kein statistisch signifikanter Lageunterschied vor. Beim N. suralis sind die Varianz und der Varianzkoeffizient der Base-to-Peak-SNAP in allen Altersgruppen niedriger als die entsprechenden Werte der Peak-to-Peak-SNAP, während sich diese beim N. medianus kaum voneinander unterscheiden (**Tabelle 18**).

	NLG N. medianus		NLG N. suralis		SNAP N. medianus		SNAP N. suralis	
	Base-NLG Var (VK)	Peak-NLG Var (VK)	Base-NLG Var (VK)	Peak-NLG Var (VK)	B-t-P Var (VK)	P-t-P Var (VK)	B-t-P Var (VK)	P-t-P Var (VK)
1-2 Jahre	14,1 (0,3)	7,5 (0,2)	79,2 (1,6)	39,4 (1,2)	19,3 (1,7)	19,3 (1,7)	7,6 (1,3)	15,2 (2,1)
2-4 Jahre	11,5 (0,2)	9,9 (0,2)	94,2 (1,8)	46,6 (1,3)	12,4 (1,0)	12,3 (1,0)	19,4 (2,2)	31,6 (3,0)
4-6 Jahre	19,3 (0,4)	8,4 (0,2)	79,9 (1,4)	40,1 (1,0)	10,4 (0,9)	10,4 (0,9)	29,2 (3,3)	40,1 (3,7)
6-14 Jahre	30,2 (0,5)	19,4 (0,4)	54,1 (1,0)	27,2 (0,7)	13,1 (1,1)	12,9 (1,1)	23,4 (2,7)	35,3 (3,2)
14-18 Jahre	20,6 (0,3)	14,5 (0,3)	76,4 (1,6)	28,9 (0,8)	12,3 (1,2)	12,3 (1,2)	15,0 (1,9)	22,9 (2,4)
p (U-test)	0,15 (0,31)		0,01 (0,03)		0,84 (0,84)		0,15 (0,31)	

Tabelle 18 Streuungsmaße von Base- und Peak-NLG sowie Base-to-Peak- und Peak-to-Peak-SNAP NLG= Nervenleitgeschwindigkeit, Var= Varianz, VK= Varianzkoeffizient, B-t-P= Base-to-Peak-SNAP, P-t-P= Peak-to-Peak-SNAP, SNAP= Amplitude des sensiblen Nervenfasers-Summenaktionspotentials

3.2.3 Motorische ENG

Im Shapiro-Wilk-Test erfüllt insbesondere die Verteilung der DML-Parameter-Werte in keiner der Altersgruppen die Kriterien einer Normalverteilung. Weiterhin sind die Verteilungen der Werte dort in den Altersgruppen überwiegend stark links oder rechtsschief (Betrag der Schiefe > 1). Wir entscheiden uns zur besseren Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen anderer Referenzwertstudien trotzdem für eine Berechnung der ENG-Parameter-Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung.

3.2.3.1 DML

Passend zu wachstumsabhängig größer werdenden Ableitstrecken steigen die Werte der DML und korrigierten DML des N. medianus sowie des N. peroneus mit steigendem Alter an. Die Mittelwerte der DML und korrigierten DML des N. medianus sind zwischen den Altersgruppen 1-2 Jahre und 2-4 Jahre annähernd konstant und anschließend bis zur Altersgruppe

14-18 Jahre ansteigend (**Abbildung 13, Abbildung 14**). Die Mittelwerte der DML und korrigierten DML des N. peroneus steigen von der Altersgruppe 1-2 Jahre bis zur Gruppe 14-18 Jahre an (**Abbildung 15, Abbildung 16**). Die Spannweite der Mittelwerte der korrigierten DML ist im Vergleich zur DML bei beiden motorischen Nerven geringfügig niedriger. Die altersabhängigen Verläufe von DML und korrigierter DML unterscheiden sich nicht voneinander (**Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16**).

Die beschriebenen Verläufe der DML-Parameter werden durch lineare Regressionsmodelle (N. medianus) bzw. durch quadratische Modelle (N. peroneus) bezogen auf das Bestimmtheitsmaß am besten beschrieben (**Tabelle 19**). Die Bestimmtheitsmaße der Regressionen des N. peroneus sind deutlich höher als die des N. medianus. Das Einbeziehen der Körpergröße und des Geschlechts als unabhängige Variablen kann das Bestimmtheitsmaß bei keinem der Parameter verbessern (**Tabelle 19**).

Parameter	Regressionsmodell	Kor. R ²	Kor. R ^{2***}
N. medianus DML	=2,205ms+ 0,006x Alter	0,34**	0,34**
N. medianus kor. DML	=2,14ms+ 0,005x Alter	0,32**	0,32**
N. peroneus DML	=1,99ms+ 0,13x Alter- 2,3x10 ⁻⁵ x Alter ²	0,72**	0,73**
N. peroneus kor. DML	=2,02ms+ 0,012x Alter- 1,89x10 ⁻⁵ x Alter ²	0,72**	0,73**

Tabelle 19: Regressionsmodelle der DML-Parameter mit korrigiertem Bestimmtheitsmaß (Kor. R²) sowie korrigiertem Bestimmtheitsmaß bei Einbeziehung von Gender und Körpergröße als unabhängige Variablen (kor. R^{2}), DML= Distal motorische Latenz**

Im Levene-Test zeigen die Messdaten der DML (p=0,33) und der korrigierten DML (p=0,43) des N. medianus sowie die DML (p=0,07) und korrigierte DML (p=0,06) des N. peroneus keine signifikante Varianzhomogenität zwischen den Altersgruppen.

Mit der quantilen altersabhängigen Regression werden die Koeffizienten der linearen bzw. quadratischen Regressionen für keinen der DML-Parameter bis zum 95. Perzentil signifikant geschätzt.

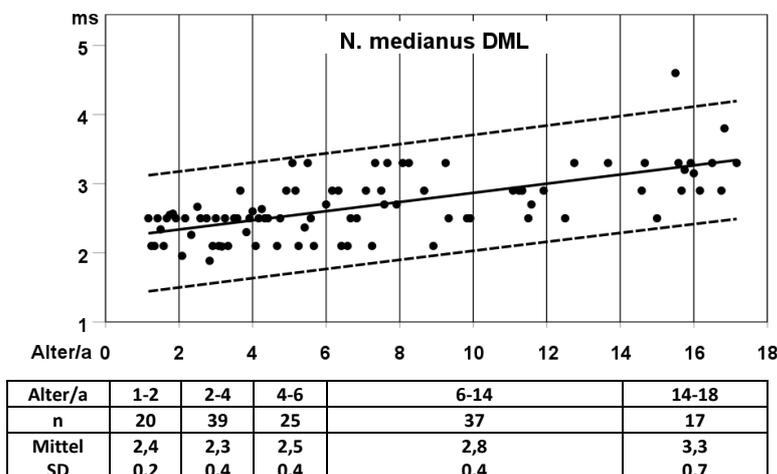


Abbildung 13: Messergebnisse N. medianus DML als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, DML= Distal motorische Latenz

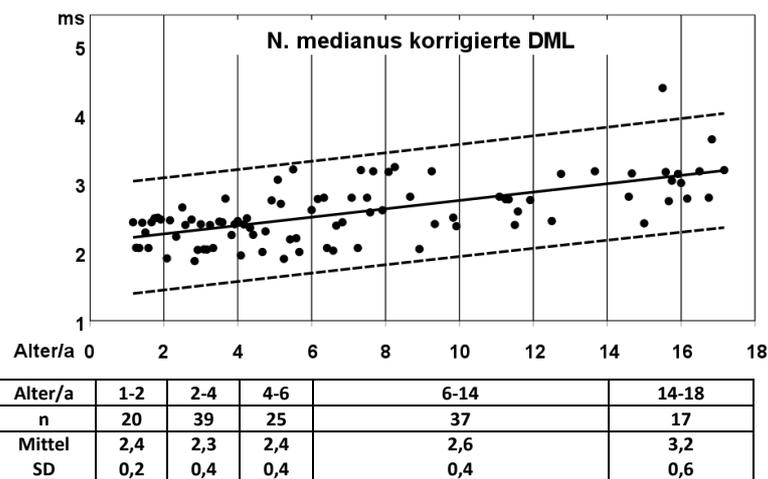


Abbildung 14: Messergebnisse N. medianus korrigierte DML als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, DML= Distal motorische Latenz

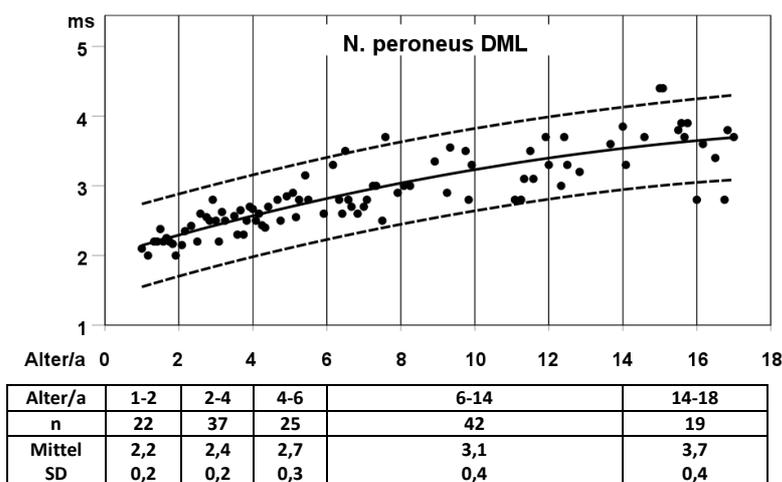


Abbildung 15: Messergebnisse N. peroneus DML als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, DML= Distal motorische Latenz

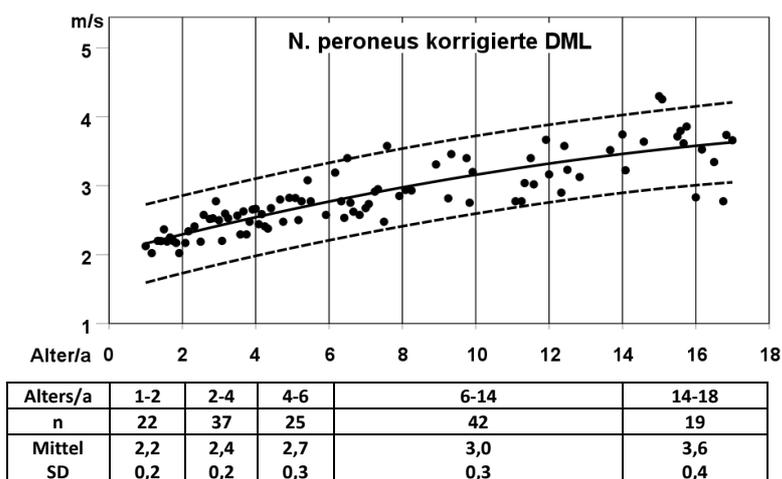


Abbildung 16: Messergebnisse N. peroneus korrigierte DML als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, DML= Distal motorische Latenz

3.2.3.2 NLG

Die mittlere motorische NLG des N. medianus steigt bis zur Altersgruppe 6-14 Jahre an und erreicht in dieser Gruppe ihren maximalen Wert (63,2 m/s). In der Altersgruppe 14-18 Jahre ist der Mittelwert dann niedriger als in der Gruppe 6-14 Jahre (**Abbildung 17**).

Die Mittelwerte der NLG des N. peroneus unterscheiden sich bis zur Altersgruppe 4-6 Jahre kaum von denen des N. medianus. In der Gruppe 4-6 Jahre ist der Altersgruppenmittelwert allerdings bereits maximal (52,6 m/s). Anschließend sinken die Gruppenmittelwerte bis zur Altersgruppe 14-18 Jahre und unterschreiten in dieser Gruppe sogar den Mittelwert der Altersgruppe 1-2 Jahre (**Abbildung 18**). Die Standardabweichung ist beim N. peroneus in allen Altersgruppen niedriger als beim N. medianus (**Abbildung 17, Abbildung 18**).

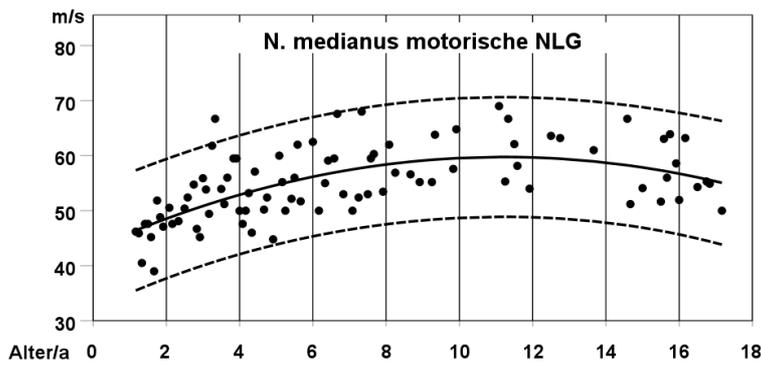
Die beschriebenen Verläufe der motorischen NLG-Parameter werden durch quadratische Regressionsmodelle bezogen auf das Bestimmtheitsmaß am besten beschrieben (**Tabelle 20**). Das Bestimmtheitsmaß der Regression des N. medianus ist mehr als doppelt so hoch im Vergleich zur NLG-Regression des N. peroneus. Das Einbeziehen der Körpergröße und des Geschlechts als unabhängige Variablen kann das Bestimmtheitsmaß bei keinem der Parameter relevant verbessern (**Tabelle 20**).

Parameter	Regressionsmodell	Kor. R ²	Kor. R ^{2*}
N. medianus NLG	=43,14m/s+ 0,247x Alter- 0,001x Alter ²	0,35	0,38
N. peroneus NLG	=47,50m/s+ 0,111x Alter- 0,001x Alter ²	0,15	0,18

Tabelle 20: Regressionsmodelle der motorischen NLG-Parameter mit korrigiertem Bestimmtheitsmaß (Kor. R²) sowie korrigiertem Bestimmtheitsmaß bei Einbeziehung von Gender und Körpergröße als unabhängige Variablen (kor. R^{2*}), NLG=Nervenleitgeschwindigkeit

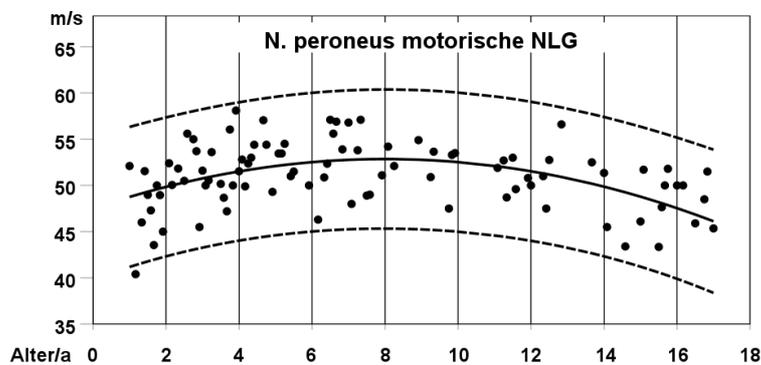
Im Levene-Test zeigen die Messdaten der motorischen NLG des N. peroneus (p=0,37) und des N. medianus (p=0,86) keine statistisch signifikante Varianzhomogenität zwischen den Altersgruppen.

Mit der quantilen altersabhängigen Regression werden die Koeffizienten der quadratischen NLG-Regressionen beider motorischen Nerven bis zum 5. Perzentil statistisch signifikant geschätzt. Die Verläufe der 5., 50. und 95. Perzentilregressionen der NLG des N. medianus stimmen weitgehend mit denen des quadratischen Regressionsmodells und seinen Vorhersageintervallen überein (**Abbildung 17, Abbildung 19**). Die 50. Perzentilregression der NLG des N. peroneus zeigt eine niedrigere Steigung im Vergleich zur Regression der kleinsten quadratischen Residuen (**Abbildung 18, Abbildung 20**). Im mittleren Altersbereich liegen die Regressionskurven der 5. Und 50. Perzentile nur wenige m/s auseinander (**Abbildung 20**).



Alter/a	1-2	2-4	4-6	6-14	14-18
n	20	39	25	37	17
Mittel	47,7	52,0	52,0	58,6	56,6
SD	4,3	6,0	5,0	5,9	6,2

Abbildung 17: Messergebnisse N. medianus motorische NLG als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, NLG= Nervenleitgeschwindigkeit



Alter/a	1-2	2-4	4-6	6-14	14-18
n	22	37	25	42	19
Mittel	48,0	51,4	52,4	52,1	47,9
SD	4,0	3,6	4,3	3,0	3,9

Abbildung 18: Messergebnisse N. peroneus motorische NLG als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, NLG= Nervenleitgeschwindigkeit

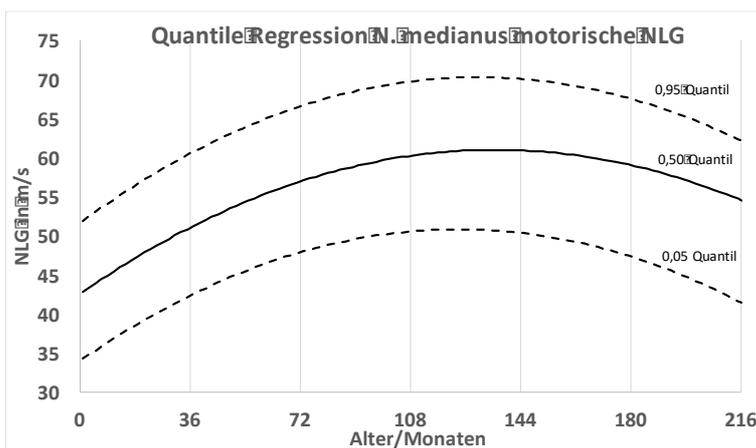


Abbildung 19: Quantile Regression N. medianus motorische NLG

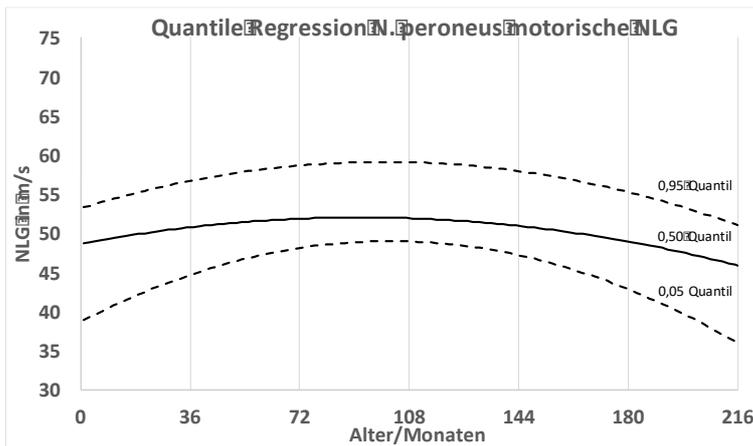


Abbildung 20: Quantile Regression N. peroneus motorische NLG NLG= Nerveleitgeschwindigkeit

3.2.3.3 MAP

Die mittlere MAP des N. medianus steigt von der Altersgruppe 1-2 Jahre bis zur Gruppe 6-14 Jahre Monate kontinuierlich an, um anschließend in der Gruppe 14-18 Jahre leicht zu sinken. In der Gruppe 6-14 Jahre ist der Mittelwert maximal (9,6 mV, **Abbildung 21**). Die mittlere MAP des N. peroneus steigt demgegenüber bis zur Altersgruppe 14-18 Jahren an und erreicht dort seinen Maximalwert (6,9 mV, **Abbildung 22**). Damit ist der maximale Gruppennittelwert des N. peroneus niedriger als der des N. medianus (**Abbildung 21, Abbildung 22**). Die Standardabweichungen betragen in allen Altersgruppen des N. peroneus und des N. medianus weniger als die Hälfte des Mittelwertes und sind damit vergleichbar mit denen der SNAP des N. medianus und niedriger als die der SNAP des N. suralis (**Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 9- Abbildung 12**).

Die beschriebenen Verläufe der MAP werden durch ein lineares Regressionsmodell (N. peroneus) bzw. durch ein quadratisches Modell (N. medianus) bezogen auf das Bestimmtheitsmaß am besten beschrieben (**Abbildung 21, Abbildung 22, Tabelle 21**). Die Bestimmtheitsmaße der Regressionen beider Parameter unterscheiden sich kaum (**Tabelle 21**). Das Einbeziehen der Körpergröße und des Geschlechts als unabhängige Variablen verbessert lediglich das Bestimmtheitsmaß der Regression des N. medianus (**Tabelle 21**).

Parameter	Regressionsmodell	Kor. R ²	Kor. R ^{2*}
N. medianus MAP	$=4,9\text{mV} + 0,790 \times \text{Alter} - 3 \times 10^{-4} \times \text{Alter}^2$	0,17	0,26
N. peroneus MAP	$=3,9\text{mV} + 0,015 \times \text{Alter}$	0,22	0,20

Tabelle 21: Regressionsmodelle der MAP-Parameter mit korrigiertem Bestimmtheitsmaß (Kor. R²) sowie korrigiertem Bestimmtheitsmaß bei Einbeziehung von Gender und Körpergröße als unabhängige Variablen (kor. R^{2*}), MAP= Amplitude des motorischen Muskelfasersummenaktionspotentials

Mit der quantilen altersabhängigen Regression werden nur die Koeffizienten der linearen Regression des N. peroneus bis zum 5. Perzentil signifikant geschätzt. Die Steigung des 50. Perzentils ist dabei flacher, verglichen mit der Regression der kleinsten quadrierten Residuen (**Abbildung 22, Abbildung 23**). Die Schätzung des Alterskoeffizienten des 95. Perzentils ist nicht signifikant.

Die Varianz der Messdaten der MAP des N. medianus ($p=0,03$) unterscheidet sich zwischen den Altersgruppen im Levene-Test statistisch signifikant. Die Ergebnisse der MAP des N. peroneus zeigen keine statistisch signifikante Varianzhomogenität zwischen den Altersgruppen ($p=0,98$). Aufgrund der Varianzhomogenität der Messergebnisse des N. medianus erfolgt eine Skalierung der Vertrauensintervallkurven der MAP-Parameter (**Abbildung 21-Abbildung 22**) unter Berücksichtigung der altersabhängigen Residuen der Regressionen (**Tabelle 21**) wie in 2.3.4 beschrieben.

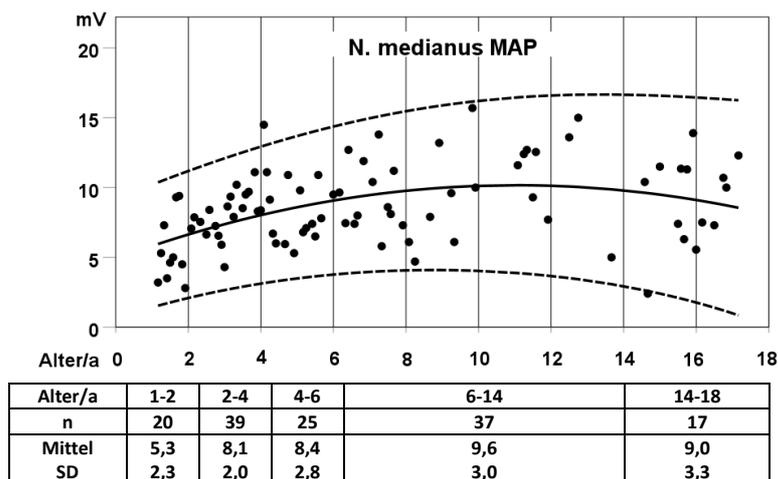


Abbildung 21: Messergebnisse N. medianus MAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, MAP= Amplitude des motorischen Muskelfasersummenaktionspotentials

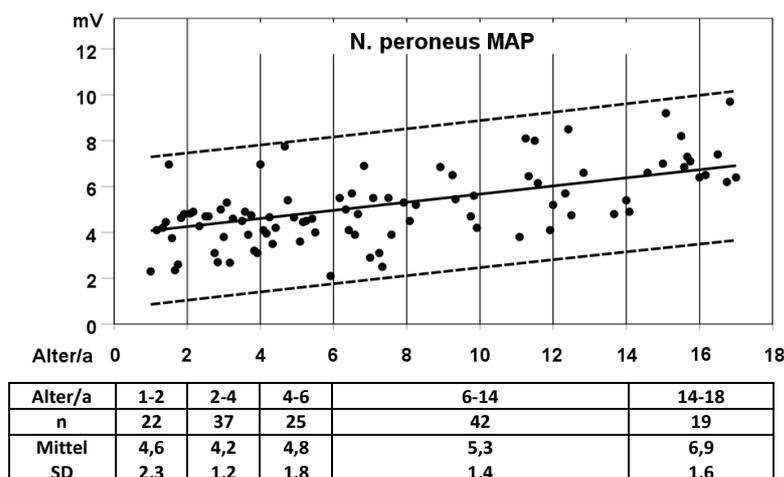


Abbildung 22: Messergebnisse N. peroneus MAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, MAP= Amplitude des motorischen Muskelfasersummenaktionspotentials

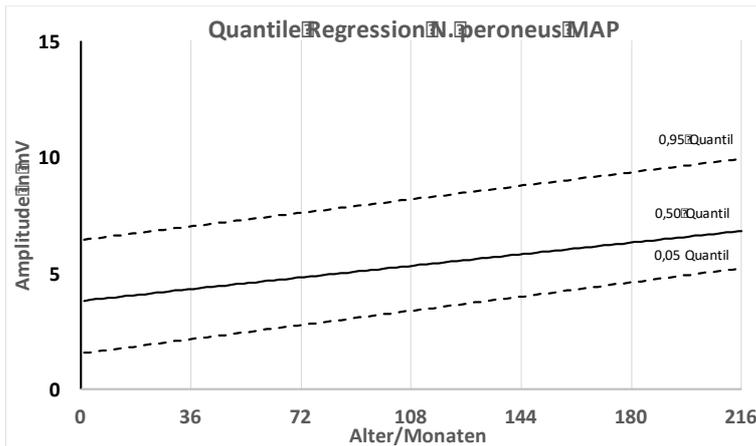


Abbildung 23: Quantile Regression N. peroneus MAP MAP= Amplitude des Muskelfasersummenaktionspotentials

3.2.3.4 dDMAP

Die Mittelwerte der dDMAP des N. medianus sowie des N. peroneus steigen von der Altersgruppe 1-2 Jahre bis zur Gruppe 14-18 Jahre kontinuierlich an (**Abbildung 24, Abbildung 25**). Demnach sind die Mittelwerte in der Altersgruppe 14-18 Jahre maximal (N. medianus 5,2 ms, N. peroneus 5,9 ms). Die Mittelwerte der Altersgruppe 1-2 Jahre betragen etwa 70% (N. peroneus) bzw. etwa 80% (N. medianus) des maximalen Mittelwertes (**Abbildung 24, Abbildung 25**). Die mittlere dDMAP des N. peroneus ist in allen Altersgruppen größer als die des N. medianus (**Abbildung 24, Abbildung 25**).

Im Kruskal-Wallis-Test sind die beschriebenen Lageunterschiede der dDMAP zwischen den Altersgruppen sowohl beim N. medianus als auch beim N. peroneus signifikant ($p < 0,001$).

Die beschriebenen Verläufe der dDMAP werden durch quadratische Regressionsmodelle bezogen auf das Bestimmtheitsmaß am besten beschrieben (**Abbildung 24, Abbildung 25, Tabelle 22**). Das Bestimmtheitsmaß der Regression des N. peroneus ist höher als bei dem Regressionsmodell des N. medianus. Das Einbeziehen der Körpergröße und des Geschlechts als unabhängige Variablen kann das Bestimmtheitsmaß bei keinem der Parameter verbessern (**Tabelle 22**).

Parameter	Regressionsmodell	Kor. R^2	Kor. R^{2*}
N. medianus dDMAP	$=3,86\text{mV} + 0,017 \times \text{Alter} - 5,29 \times 10^{-5} \times \text{Alter}^2$	0,26	0,26
N. peroneus dDMAP	$=4,02\text{mV} + 0,020 \times \text{Alter} - 5,70 \times 10^{-5} \times \text{Alter}^2$	0,37	0,37

Tabelle 22: Regressionsmodelle der dDMAP-Parameter mit korrigiertem Bestimmtheitsmaß (Kor. R^2) sowie korrigiertem Bestimmtheitsmaß bei Einbeziehung von Gender und Körpergröße als unabhängige Variablen (kor. R^{2*}), dDMAP= Dauer des Muskelfasersummenaktionspotentials bei distaler Stimulation

Im Levene-Test zeigen die Messdaten der dDMAP des N. medianus ($p=0,27$) bzw. des N. peroneus ($p=0,53$) keine signifikante Varianzhomogenität zwischen den Altersgruppen.

Mit der altersabhängigen quantilen Regression werden die Regressionskoeffizienten der dDMAP von keinem der beiden motorischen Nerven bis zum 95. Perzentil statistisch signifikant geschätzt.

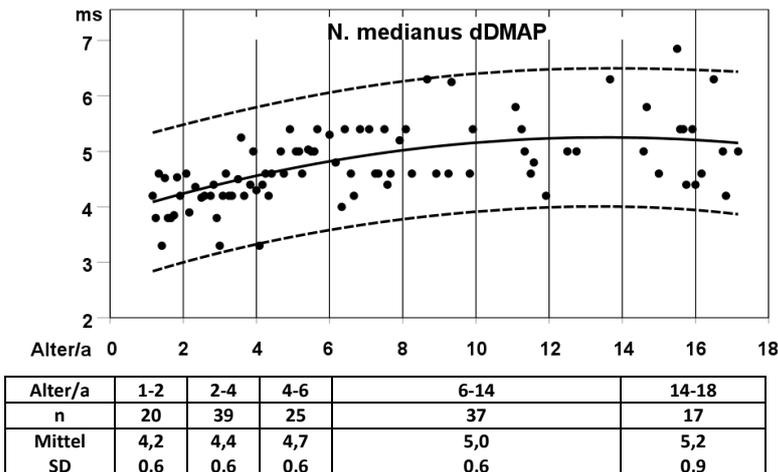


Abbildung 24: Messergebnisse N. medianus dDMAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, dDMAP= Dauer des Muskelfasersummenaktionspotentials bei distaler Stimulation

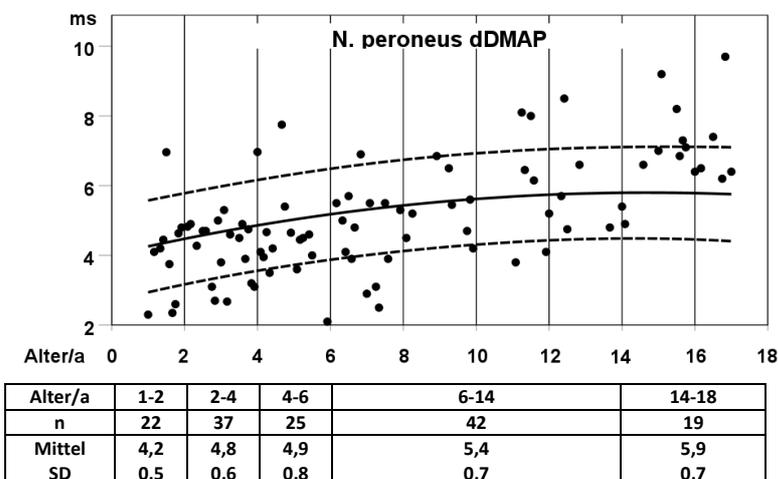


Abbildung 25: Messergebnisse N. peroneus dDMAP als Streudiagramm mit Regressionsgeraden und 95%-Vertrauensintervall sowie tabellarisch beschreibender Statistik nach Altersgruppen, dDMAP= Dauer des Muskelfasersummenaktionspotentials bei distaler Stimulation

4 Diskussion

4.1 Narkose-Wach-Studie

4.1.1 ENG-Parameter im Narkose-Wach-Vergleich

SNAP

Nach aktueller Studienlage ist unklar, ob Propofol und Midazolam die periphere ENG-Ableitung beeinflussen. Unter verschiedenen in-vivo und in-vitro Konstellationen wurde jedoch gezeigt, dass diese Substanzen die sensible Reizantwortamplitude am peripheren Nerven vermindern können (96, 108, 111).

In unseren Ergebnissen sehen wir höhere SNAP-Amplitudenmittelwerte in der Narkosegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Tendenz entspricht also nicht den Erwartungen. Allerdings konnte die Stimulationsstromstärke zwischen der Narkose- und Kontrollgruppe nicht konstant gehalten werden. Da die Stimulationsstromstärke positiv mit der SNAP korreliert, solange diese nicht bereits maximal ist, können die Ergebnisse dadurch beeinflusst werden (116).

Nach der Protokollanpassung und sekundärer Selektion liegt der Stimulationsstromstärkenmittelwert in der Narkosegruppe weniger als ein Prozent über dem der Kontrollgruppe, während sich die Amplitudenmittelwerte weiterhin um mehr als 10 Prozent voneinander unterscheiden (**Tabelle 13**). In der Untersuchung von Nashed et al. (116) führte eine Verminderung der Stimulationsstromstärke um 20 Prozent zu einer maximal sieben-prozentigen Abnahme des Mittelwertes der SNAP. Die verbleibende Differenz der Stromstärke kann den Amplitudenunterschied zwischen Narkose- und Wachmessung demnach nicht ausreichend erklären.

Da die Hauttemperaturdifferenz zwischen der Narkose- und Kontrollgruppe minimal ist, kann der Amplitudenunterschied in der Größenordnung eines Millivolts ebenfalls nicht erklärt werden (56). Die Ableitstrecke kann die SNAP bzw. SNAP Dauer über die Dispersion des Potentials beeinflussen, konnte durch standardisiertes Vorgehen zwischen der Narkose- und Kontrollgruppe jedoch weitestgehend konstant gehalten werden (**Tabelle 10**) (116). Zudem kann der Amplitudenunterschied nicht auf die Dispersion des Potentials zurückgeführt werden, da in der Narkosegruppe sowohl die Potentialdauer als auch die Amplitudenmittelwerte höher sind als in der Kontrollgruppe (**Tabelle 11, Tabelle 13**) (54, 117, 118).

Neben Midazolam und Propofol wurden volatile Narkotika sowie Substanzen aus der Gruppe der Opioide verabreicht (2.3.3). Auch unter Einfluss von Substanzen dieser Gruppen wurden

lediglich SNAP-Verminderung oder unveränderte SNAP-Amplituden, nicht jedoch eine Zunahme der SNAP-Amplituden bei der peripheren ENG beschrieben (104, 119, 120).

Die Amplitudenparameter der sensiblen Neurographie liegen im Micro-Volt-Bereich und sind anfällig für messmethodische Einflüsse (121). In der Narkosemessung ist die Compliance des Kindes nicht erforderlich, sodass die Ableitbedingungen besser sind als bei der Wachmessung. Zudem erfolgte die Stimulation nach der Protokollveränderung submaximal (**Tabelle 13**), sodass nicht bei allen erregbaren Axonen des Nervs ein Aktionspotential induziert wurde. Es ist denkbar, dass eine genaue Elektrodenpositionierung auf dem Nerv bei submaximaler Stimulation entscheidender ist als bei supramaximaler Stimulation und die höheren Amplitudenmittelwerte in der Narkosegruppe auf die besseren Ableitbedingungen ebendort zurückzuführen sind.

NLG

Unsere Ergebnisse zeigen geringfügig höhere Mittelwerte der Base-NLG und Peak-NLG unter Narkotikaeinfluss im Vergleich zur Kontrollmessung (**Tabelle 14**). Bei einer Beeinträchtigung der Leitungsfähigkeit der Nervenfasern wäre eine Latenzverlängerung des Reizantwortpotentialbeginns oder der Peak-Latenz und damit eine Verminderung der Base- oder Peak-NLG zu erwarten (122). Die Base-NLG repräsentiert die Leitungsgeschwindigkeit der am schnellsten leitenden, myelinisierten alpha-Fasern. Die Peak-NLG ist demgegenüber ein Abbild der durchschnittlichen Leitungsgeschwindigkeit aller an der SNAP beteiligten Nervenfasern (3).

Somit geben unsere Ergebnisse keinen Anhalt für eine Leitungsverschlechterung der am schnellsten leitenden Nervenfasern bzw. einer Verminderung der durchschnittlichen Leitungsgeschwindigkeit aller Nervenfasern unter dem Einfluss der verwendeten Narkotika.

Maurer et al. (108) sahen keine Beeinflussung der Base-NLG des N. medianus unter Propofoleinfluss. Yilmaz et al. (111) beschreiben eine Blockierung der A-Faser-Reizantwort unter Midazolameinfluss, die allerdings im Vergleich zur Blockierung der C-Faser-Reizantwort gering ausfällt. Uns sind keine Untersuchungen bekannt, die eine Latenzverminderung bzw. NLG-Erhöhung unter Benzodiazepin- oder Propofoleinfluss zeigen.

Neben Propofol und Midazolam wurden unseren Probanden teilweise Substanzen aus der Gruppe der Opiode sowie volatile Narkotika appliziert (2.2.2). Doch auch für diese Substanzgruppen ist nicht bekannt, dass sie die axonale Leitung verbessern (119, 120).

Die gemessene mittlere Hauttemperatur ist in der Narkosegruppe geringfügig niedriger und kann die Differenz der NLG-Parameter ebenfalls nicht erklären (54, 56).

Nach dem sekundären Ausschluss von Untersuchungen mit großer Stimulationsstromstärkendifferenz zwischen Narkose- und Wachmessung sehen wir eine Zunahme des Lageunterschieds der NLG-Parameter (**Tabelle 11, Tabelle 14**). Der Stimulationsstärkenunterschied ist somit nicht Ursache der NLG-Differenz zwischen Narkose- und Wachgruppe. Allerdings bekräftigt die Zunahme der NLG-Differenz nach der sekundären Selektion unsere Überlegung zur Erklärung des Amplitudenunterschiedes zwischen der Narkose- und Kontrollgruppe. Auch der geringe Lageunterschied der NLG-Werte kann auf bessere Ableitbedingungen bei der Narkosemessung in Kombination mit einer submaximalen Stimulation nach der Protokollanpassung zurückgeführt werden.

4.1.2 Narkose-Methodik

Die Midazolamsubstitution erfolgte bei unseren Probanden peroral in einer mittleren Dosierung, die im Bereich der Standarddosierung zur oralen Prämedikation für Kinder- und Jugendliche nach der Fachinformation des Herstellers liegt (0,2-0,5 mg/kg) (2.3.3). Eine Nervenleitungsblockierung bzw. SEP-Beeinflussung wurde unter deutlich höherer Dosierung sowie bei lokaler Exposition eines Nerven in-vitro bzw. nach intravenöser Applikation beschrieben (96, 100, 111). Im Vergleich dazu ist die Midazolam-Dosierung in unserer Studie niedrig und unser Studiendesign somit nicht sensitiv für die Erfassung eines möglichen Midazolameffekts am peripheren Nerven. Zudem setzt die Midazolamwirkung nach peroraler Applikation bereits nach 15- 30 Minuten ein und dauert 60-90 Minuten an (123). Die ENG-Erhebungen in unserer Studie erfolgten mindestens 45 Minuten nach der Midazolamsubstitution, eine exakte Dokumentation des Zeitabstandes fehlt. Dadurch wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse, besonders auf ENG-Erhebungen direkt nach Einsetzen der Midazolamwirkung, eingeschränkt. Eine Bestimmung des Plasma-Wirkstoffspiegels zum Untersuchungszeitpunkt würde die Übertragbarkeit der Ergebnisse verbessern. Weiterhin methodisch einschränkend ist zu erwähnen, dass Midazolam bei zwei der 43 Probanden nicht appliziert wurde.

Die Propofolapplikation erfolgte bei unseren Probanden intravenös als Bolus in einer mittleren Dosierung von 2,7 mg/kg oder kontinuierlich intravenös in einer mittleren Dosierung von 6,7 mg/kg/h (**Tabelle 9**). Zur diagnostischen Sedierung in der Pädiatrie wird eine initiale

Propofol-Dosierung von 0,5-2 mg/kg empfohlen, sodass unsere Untersuchungen auf dieses Setting übertragbar sind (82).

Bei sieben unserer Probanden wurde Propofol ausschließlich zur Narkoseeinleitung appliziert mit allerdings geringem Abstand zwischen Bolus-Applikation und Messung (**Tabelle 9**). SEP-Veränderungen wurden unter kontinuierlicher intravenöser Propofol-Applikation mit Monitoring der Narkosetiefe oder der Plasma-Konzentration erfasst (100, 108). Auch hier ist unser Studiendesign vergleichsweise nicht sensitiv für die Erfassung einer möglichen Propofol-Wirkung und die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse wird durch fehlende Objektivierbarkeit der Narkosetiefe oder des Plasmaspiegels beeinträchtigt.

Maurer et al. (108) führten ENG-Untersuchungen während einer ausschließlich durch Propofol induzierten Narkose durch, wodurch Parameter-Veränderungen eindeutig auf diesen Wirkstoff zurückgeführt werden können. Bei uns wurden neben Propofol und Midazolam Substanzen aus der Gruppe der Opiode und teilweise volatile Narkotika verwendet. Das Studiendesign ist damit lediglich geeignet um zu beurteilen, ob es unter den verwendeten Narkoseformen einen Effekt gibt oder nicht.

4.1.3 Untersuchungstechnik

In unserer Studie erfolgte die sensible ENG mit Oberflächenelektroden in-vivo. Maurer et al. (108) stellten Erregbarkeitsveränderungen des N. medianus unter Propofol-Einfluss fest. Die Untersuchung erfolgte ebenfalls mit Oberflächenelektroden, wobei die dort verwendete Threshold-Trecking-Methode sensitiver zur Beurteilung der Eigenschaften spannunggesteuerter Ionenkanäle ist als die periphere sensible ENG (108). Yilmaz et al. (111) erfassten midazolaminduzierte axonale Leitungsblockierungen mit unmittelbar perineuralen Elektroden in-vitro. Unsere Ableitbedingungen sind deutlich unempfindlicher bei der Detektion geringer elektrischer Veränderungen. Die Erfassung geringer Eigenschaftsveränderung der Ionenkanäle, wie Maurer et al. (108) sie festgestellt haben, ist mit der sensiblen peripheren ENG nicht zu erwarten.

In den vorgenannten Untersuchungen (96, 108, 111) erfolgte die Stimulation stets mit supramaximaler Stromstärke. Die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit unserer Ergebnisse wird durch die überwiegend submaximale Stimulation eingeschränkt.

4.1.4 Zusammenfassung

Unter dem oralen Midazolam-Prämedikationsregime sowie unter intravenöser Propofol-Narkotisierung zeigt unsere Untersuchung keinen Anhalt einer axonalen Blockierung der Erregungsleitung in der peripheren sensiblen Neurographie des N. medianus und N. suralis.

Unser Studiendesign ist allerdings nicht sensitiv für die Erfassung einer möglichen Wirkung dieser beiden Substanzen auf das periphere Nervensystem. Ein solcher Effekt kann somit durch unsere Untersuchung nicht ausgeschlossen werden.

Vielmehr zeigt die Untersuchung, dass unter Verwendung von oral verabreichtem Midazolam sowie intravenös-verabreichtem Propofol im Rahmen der diagnostischen Sedierung keine Beeinträchtigungen der Ableitbarkeit sensibler peripherer Reizantwortpotentiale zu erwarten sind.

4.2 Referenzwertstudie

4.2.1 ENG-Parameter und ihre Korrelationsfaktoren

Alter und Körpergröße

Mondelli et al. (124) konnten für das Erwachsenenalter und Hyllienmark et al. (50) für das Kindes- und Jugendalter zeigen, dass anthropometrische Daten die Varianz einiger ENG-Parameter zusätzlich zum chronologischen Alter miterklären. Trotzdem überwiegen im Kindes- und Jugendalter Referenzwertstudien mit ausschließlich altersabhängiger Referenzwertdarstellung (**Tabelle 1**) (6, 34, 51–53).

In unserem Kollektiv korreliert die Peak-to-Peak-SNAP des N. suralis signifikant mit dem Alter der Probanden, nicht jedoch mit ihrer Körpergröße. Bei den übrigen ENG-Parametern unterscheiden sich die Alters- und Körpergrößen-Korrelationskoeffizienten kaum voneinander (**Tabelle 15**). Demgegenüber stellten Hyllienmark et al. (50) fest, dass einige ENG-Parameter stärker mit dem Alter, andere jedoch stärker mit der Körpergröße korrelieren. Diese Diskrepanz ist am ehesten auf Unterschiede im untersuchten Altersbereich zurückzuführen. Die Lebensphase bis zur Mitte des 3. Lebensjahrs ist ein Abschnitt mit maximaler Längenwachstumsgeschwindigkeit (41). Diese Phase wird in unserer Studie anders als bei Hyllienmark et al. (50) erfasst. Daher korrelieren die Körpergröße und das Alter in unserem Kollektiv stärker miteinander ($R=0,96$) als bei Hyllienmark et al. (männlich $R=0,93$ weiblich $R=0,83$ (50). Bei der starken Korrelation zwischen der Körpergröße und dem Alter der Probanden

untereinander ($R=0,96$) sind in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede bei der Korrelation dieser mit den ENG-Parametern zu erwarten.

Gender

Von allen erhobenen ENG-Parametern korreliert nur die dDMAP des N. medianus signifikant mit dem Geschlecht. Der mathematische Zusammenhang ist schwach (ETA Koeffizient 0,18) (**Tabelle 15**). Die dDMAP des N. peroneus sowie die DML des N. peroneus und des N. medianus korrelieren in unserem Kollektiv nicht mit dem Geschlecht (**Tabelle 15**).

Die dDMAP und die DML sind direkt abhängig von der Länge des Ableitsegments (125). Für beide Parameter wurde im Erwachsenenalter eine Tendenz zu höheren Werten beim männlichen Geschlecht beschrieben (124, 126). Man geht davon aus, dass genderabhängige Korrelationen einiger ENG-Parameter im Erwachsenenalter durch die Korrelation des Geschlechts mit anthropometrischen Daten wie der Körpergröße, der Extremitätenlänge, dem BMI sowie dem Fingerumfang zu erklären sind (73, 75, 124). Isoliert von anthropometrischen Daten zeigt das Geschlecht mit keinem der ENG-Parameter der sensiblen und motorischen ENG eine signifikante Korrelation (73, 127).

Anders als in Untersuchungen aus dem Erwachsenenalter korreliert die Körpergröße in unserem Kollektiv jedoch nicht signifikant mit dem Geschlecht (ETA=0,07, $p=0,32$ ANOVA) (73). Insgesamt scheint das Geschlecht in dem Altersbereich zwischen 1 und 18 Jahren als Korrelationsfaktor der ENG-Parameter unbedeutend zu sein, möglicherweise da anthropometrische Werte in diesem Kollektiv stärker mit dem Alter als mit dem Geschlecht korrelieren. Diese Tatsache erschwert zudem die Frage einer Genderkorrelation, da sich die Altersverteilung zwischen männlichen und weiblichen Probanden unterscheidet (**Tabelle 7**). Doch auch die altersgruppenabhängige Auswertung zeigt keine eindeutige Gender-Tendenz eines ENG-Parameters in unserem Kollektiv.

Schlussfolgerung

Passend zu den Ergebnissen der Korrelationsanalyse wird das Bestimmtheitsmaß der altersabhängigen Regression für keinen ENG-Parameter durch Hinzunahme der Körpergröße und des Geschlechts als unabhängige Variablen wesentlich verbessert (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.-Tabelle 22**).

Die alleinige Betrachtung des Alters bei der Referenzwertdarstellung ist nach unseren Ergebnissen demnach im Altersbereich 1-18 Jahren, anders als in den Kollektiven von Hyllien-

mark et al. (50) und Mondelli et al. (124) ausreichend. Bei der starken Korrelation von Alter und Körpergröße untereinander wäre eine körpergrößenabhängige Darstellung der ENG-Parameter ebenfalls denkbar. Eine altersabhängige Betrachtung ist jedoch etabliert und erhöht die Vergleichbarkeit zu anderen Studienergebnissen (**Tabelle 1**).

4.2.2 Statistische Methode der Referenzwertdarstellung

Bei drei der 18 erhobenen ENG-Parameter ist keine der linearen altersabhängigen Regressionen statistisch signifikant (N. suralis Base-NLG, N. medianus Base-to-Peak-SNAP, N. medianus Peak-to-Peak-SNAP). Bei fünf der 18 erhobenen ENG-Parameter (N. suralis Base-NLG, N. suralis Base-to-Peak-SNAP, N. suralis Peak-to-Peak-SNAP, N. medianus Base-to-Peak-SNAP, N. medianus Peak-to-Peak-SNAP), darunter alle erhobenen SNAP-Parameter, liegt das korrigierte Bestimmtheitsmaß der Regression unter 0,05. Bei diesen Parametern besteht keine wesentliche Altersabhängigkeit in unserem Kollektiv. Wir entscheiden uns zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien auch bei diesen Parametern für eine altersabhängige Darstellung.

Drei der 18 erhobenen ENG-Parameter zeigen im Levene-Test eine statistisch signifikante Varianzhomogenität zwischen den Altersgruppen (N. suralis Base-NLG, N. suralis Peak-NLG, N. medianus MAP). Beim Vorliegen einer Varianzhomogenität der abhängigen Variablen über die unabhängige Variablen ist die quantile Regression der Regression kleinster Abweichungsquadrate mit deren Konfidenzintervallen, wo die Vertrauensintervallkurven parallel zur Regressionskurve verlaufen überlegen (32, 48). Diese Methode erfordert jedoch große Stichprobenzahlen für eine reliable Berechnung der Extremperzentilen (32, 48). Mit der quantilen Regression werden von den 18 erhobenen ENG-Parametern lediglich die Koeffizienten der Quantilenkurven der Peak-NLG des N. medianus, der MAP des N. peroneus sowie der motorischen NLG des N. medianus und des N. peroneus bis zum 5. Perzentil statistisch signifikant geschätzt (3.2.2.1- 3.2.3.4). Die Quantilenkurven nähern sich bei der Regression der NLG des N. peroneus sowie der Peak-NLG des N. medianus untereinander stark an, sodass die Schätzungen nicht robust erscheinen (**Abbildung 8, Abbildung 20**). Unsere Stichprobengröße ist mit der von Benatar et al. (48) vergleichbar, in der alle erhobenen Parameter solide bis zur 5. Perzentile geschätzt werden konnten. Die Altersverteilung unserer Probanden ist jedoch ungleichmäßig. Es wurden vergleichsweise wenige Probanden im Alter von 12-18 Jahren untersucht (**Tabelle 7, Abbildung 4-Abbildung 25**). Das kann die in unserem Kollektiv unsichere Schätzung der Quantilenkurven erklären. Die Skalierung der Ver-

trauensintervallkurven mit den Residuen der Regression ist lediglich ein Näherungsverfahren um der altersabhängigen Varianzhomogenität der Base-NLG und Peak-NLG des *N. suralis* sowie der MAP des *N. peroneus* gerecht zu werden. Weitere größere Studien mit gleichmäßig verteilten Probanden über allen Altersbereichen sind notwendig, um auch im Kindes- und Jugendalter Referenzwerte mit der statistischen Güte der quantilen Regression etablieren zu können.

4.2.3 Sensible ENG

4.2.3.1 *Unsere Ergebnisse im Literaturkontext*

Sensible NLG

Die Mittelwerte der Base- und Peak-NLG des *N. suralis* zeigen in unserem Kollektiv, anders als in einigen Referenzwertstudien aus den 1990er Jahren, eine sinkende Tendenz in den Altersgruppen ab dem 7. Lebensjahr. Jedoch untersucht keine der Studien aus den 1990er Jahren Probanden über dem 15. Lebensjahr (51–53) (Anlage 3). Aktuelle Daten von Ryan et al. (83) zeigen ebenfalls eine Tendenz zu sinkenden Base-NLG Mittelwerten mit zunehmendem Alter. Insgesamt bestehen zwischen allen verglichenen Ergebnissen nur geringe Mittelwertdifferenzen (6, 34, 51, 53) (Anlage 3). Auffallend sind deutlich höheren Standardabweichungen der NLG-Parameter des *N. suralis* in unserem Kollektiv (51, 53) (Anlage 3c,d).

Demgegenüber sind die Mittelwerte der Base- und Peak-NLG des *N. medianus* in unserem Kollektiv in allen Altersgruppen höher als in den Referenzwertstudien aus den 1990er Jahren (34, 51–53). Der bis zur Altersgruppe 6-14 Jahren maximale Mittelwert der Base-NLG beträgt in unserer Studie 57,3 m/s, bei Parano et al. (51) 53,8 m/s (Anlage 3a,b). In der Regression der Base-NLG des *N. medianus* von Rabben et al. (34) liegt der untere Grenzwert des Konfidenzintervalls in allen Altersstufen deutlich niedriger als in unserer entsprechenden Regression. Eine aktuelle Studie zeigt hingegen noch höhere NLG-Mittelwerte des *N. medianus* im Vergleich zu unserem Kollektiv (83).

SNAP

Die Base-to-Peak-SNAP des *N. suralis* zeigt wie in unseren Ergebnissen auch bei Parano et al. (51) einen deutlichen Mittelwertanstieg der Altersgruppe 2-4 Jahre im Vergleich zur Gruppe 1-2 Jahre. Darüber hinaus zeigen die SNAP-Parameter in unserem Kollektiv keine wesentliche Altersabhängigkeit (4.2.1). In diesem Punkt stimmen die Ergebnisse der Publikationen aus den 1990er Jahren weitestgehend überein (51–53) (Anlage 4). Lediglich die Mittelwerte

der Base-to-Peak-SNAP des N. medianus zeigen bei Parano et al. (51) einen geringen altersabhängigen Anstieg.

Auffallend sind deutlich niedrigere Mittelwerte der sensiblen Amplitudenparameter aller Altersgruppen unseres Kollektivs verglichen mit denen der Studien aus den 1990er Jahren. Dabei liegen unsere mittleren Amplitudenwerte des N. medianus und des N. suralis im unteren Grenzbereich der Ergebnisse von Cai & Zhang (53) und Parano et al. (51) (Anlage 4). Auch in einer weiteren Studie aus den 1990er Jahren (52) liegen die Mittelwerte der Peak-to-Peak SNAP des N. medianus im unteren Grenzbereich der Ergebnisse von Parano et al. (51) und Cai & Zhang (53), sind jedoch höher als unsere Werte (Anlage 4a,b).

Die Standardabweichung der SNAP-Werte des N. suralis beträgt in unserem Kollektiv in allen Altersgruppen etwa die Hälfte des Mittelwertes. In den Altersgruppen 6-12 Monate sowie 1-2 Jahre beträgt die Standardabweichung der SNAP des N. suralis bei (Parano et al. 1993) ebenfalls mehr als die Hälfte des Gruppenmittelwertes um jedoch in den folgenden Altersgruppen relativ zum Mittelwert deutlich niedriger zu sein (51). Relativ zum Mittelwert ist die Standardabweichung der SNAP-Werte bei Cai & Zhang (53) in allen Altersgruppen deutlich niedriger als in unserem Kollektiv (53) (Anlage 4c,d).

4.2.3.2 Ist ein säkularer Trend erkennbar?

Im Vergleich zu Studien aus den 1990er Jahren zeigt unser Kollektiv einen Trend zu höheren Mittelwerten der NLG-Parameter des N. medianus sowie zu niedrigeren Amplitudenparametern der sensiblen ENG in allen Altersgruppen.

Die SNAP ist ein Nervenfasersummenaktionspotential und ist im Vergleich zum Muskelfasersummenaktionspotential (MAP) tausendfach niedriger. Dadurch ist die SNAP anfällig für methodische Einflüsse (7). Parano et al. (51) sowie Cai & Zhang (53) verwendeten anders als wir eine bipolare Ableittechnik. Die Untersuchung des N. suralis erfolgte bei Cai & Zhang (53) zudem anders als bei uns mit antidromer Ableittechnik. Bei antidromer und bipolarer Ableittechnik sind höhere Amplitudenwerte zu erwarten als bei monopolarer und orthodromer Ableitung (2). Das erklärt die niedrigeren Amplitudenmittelwerte unserer Ergebnisse.

Der für die Base-NLG entscheidende positive Peak unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich zwischen mono- und bipolarer Ableitung bei gleicher Elektrodenposition (2, 128). Alle genannten Studien aus den 1990er Jahren untersuchen wie wir das Segment des N. medianus zwischen dem zweiten oder dritten Digitus und dem Handgelenk mit orthodromer Technik mit Oberflächenelektroden (34, 51–53). Die Hauttemperatur wurde in allen genannten

Untersuchungen bei mindestens 29°C bei Parano et al. (51) sogar bei über 33°C kontrolliert (34, 51–53). Wie in unserer Studie benutzten auch Cai & Zhang (53) eine 20 Hz bis 20KHz Frequenzfiltereinstellung. Insgesamt können methodische Aspekte, die dafür bekannt sind NLG-Parameter zu beeinflussen, die höheren NLG-Mittelwerte des N. medianus in unserer Studie demnach nicht hinreichend erklären.

Die Datenerhebung der Vergleichsstudien erfolgte stets vor 1995 (34, 51–53). Eine Studie mit ENG-Datenerhebungen zwischen 1997 und 2017 zeigt eine gute Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen (83). Daher scheint denkbar, dass den Differenzen ein säkularer Trend zugrunde liegt. Unsere Probanden zeigen bezogen auf die Körpergröße und das Gewicht insgesamt eine gute Übereinstimmung mit den Daten aus deutschen Erhebungen von 2001 bis 2006 und lassen keinen eindeutigen Trend erkennen (**Tabelle 7**). In einigen Altersgruppen liegen die medianen Körpergewichtswerte jedoch über denen der deutschen Referenzwerte (**Tabelle 7**). Uns liegen zum Vergleich keine Körpergewichts- oder Körpergrößendaten des Kollektivs der Studien aus den 1990er Jahren vor. Die Datenerhebung der Vergleichsstudien erfolgten in Chongqing (China), Umea (Schweden), Santander (Spanien) und New York (USA) (34, 51–53). Während der Trend einer Körpergrößenzunahme in westeuropäischen Ländern weitestgehend stagniert, wird in vielen Gebieten der Trend zu zunehmenden BMI-Werten über weite Altersbereiche beschrieben (35–43). Eine Körpergewichtsakzeleration unseres Kollektivs gegenüber den Referenzpopulationen aus den 90iger Jahre erscheint wahrscheinlich. Der BMI dient als Surrogatparameter für die Menge des subkutanen Fettgewebes und damit für den Abstand vom Nerv zur Oberflächenelektrode. Es wird eine negative Korrelation zwischen BMI und der SNAP beschrieben (75, 129). Die Körpergröße korreliert mit der Länge der Ableitstrecke und kann durch Zunahme der Dispersion des Potentials zu einer Amplitudenverminderung führen (71). Es ist denkbar, dass die niedrigeren Amplitudenmittelwerte der sensiblen ENG unserer Ergebnisse im Vergleich zu den Studien aus den 1990er Jahren durch Unterschiede in der Referenzpopulation bezogen auf das Körpergewicht und die Körpergröße miterklärt werden. Eine negative Korrelation der NLG des N. suralis und der Körpergröße auch unabhängig vom Alter wurde beim N. suralis, nicht jedoch beim N. medianus beschrieben (68). Der Trend zu höheren NLG-Werten des N. medianus kann durch einen Körpergrößen- und Gewichtstrend nicht erklärt werden. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine Akzelerationstendenz der NLG-Mittelwerte des N. medianus bestätigen und begründen zu können.

4.2.3.3 *Base-to-Peak-vs. Peak-to-Peak-SNAP und Base-NLG vs. Peak-NLG*

Cai & Zhang (53) postulieren, dass die Peak-NLG und Peak-to-Peak-SNAP gegenüber der Base-NLG und der Peak-to-Peak-SNAP bei kindlichen ENG-Untersuchungen sicherer bestimmbar sind. Unsere Daten bekräftigen diese Annahme für die Peak-NLG gegenüber der Base-NLG, jedoch nicht für die Peak-to-Peak- gegenüber der Base-to-Peak-SNAP (**Tabelle 18**). Da sich die Konfiguration des Reizantwortpotentials zwischen antidromer und orthodromer sowie zwischen monopolarer und bipolarer Ableitung unterscheidet ist ein Vorteil der Peak-to-Peak-SNAP bei anderer Messmethodik denkbar (33, 130). Die statistisch signifikant niedrigeren Streuungsmaße der Peak-NLG gegenüber der Base-NLG des N. suralis passen zu den Erfahrungen bei der Datenerhebung. Beim N. suralis fiel die Bestimmung des Beginns vom sensiblen Nervenfasersummenaktionspotential, der zur Berechnung der Base-NLG benötigt wird, aufgrund einer Reizartefaktüberlagerung häufig schwer. Von dem signifikanten Unterschied der Varianz und des Varianzkoeffizienten der NLG-Parameter des N. suralis kann allerdings nicht auf eine bessere diagnostische Güte der Peak-NLG geschlossen werden. Dafür wäre ein Vergleich zwischen den Werten gesunder und kranker Probanden mit anschließender ROC-Analyse notwendig (131). Zudem erfassen die Base-NLG und die Peak-NLG unterschiedliche Nervenfasern und können daher als zwei unterschiedliche, sich nicht gegenseitig ersetzende Parameter angesehen werden (3, 122). Zusammenfassend erfolgt daher keine Empfehlung zur Bestimmung der Peak-NLG anstelle der Base-NLG. Unsere Daten suggerieren jedoch, dass es insbesondere unter erschwerten Ableitbedingungen im Kindes- und Jugendalter sinnvoll ist, die Peak-NLG zusätzlich zu bestimmen.

4.2.4 Motorische ENG

4.2.4.1 *Unsere Ergebnisse im Literaturkontext*

DML

Wie in unserem Kollektiv steigen die Mittelwerte der DML und der korrigierten DML in den Studien aus den 1990er Jahre erwartungsgemäß altersabhängig mit zunehmenden Ableitstrecken an. In den ersten Lebensjahren bleiben die DML-Mittelwerte dabei jedoch durch den starken NLG-Anstieg in diesem Alter weitgehend konstant (51–53).

Die DML-Werte unterscheiden sich zwischen den Publikationen aus den 1990er Jahren. Unsere Mittelwerte der DML bzw. korrigierten DML des N. medianus sind in allen Altersgruppen höher als die Mittelwerte von Cai & Zhang (53) und Parano et al. (51), stimmen aber gut mit den Ergebnissen von Garcia et al. (52) überein (Anlage 5a).

Die Altersgruppenmittelwerte der DML des N. peroneus stimmen gut mit denen der Publikation von Cai & Zhang (53) überein. Garcia et al. (52) und Parano et al. (51) haben in allen Altersbereichen höhere Mittelwerte der DML bzw. der korrigierten DML erhoben (Anlage 5b). Die direkte Abhängigkeit der DML von der Ableitstrecke erschwert die Vergleichbarkeit (4). Die Ableitung erfolgte in allen genannten Studien, wie auch in unserer Studie, vom Handgelenk zum Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis (N. medianus) bzw. vom Sprunggelenk zum M. extensor digitorum brevis (N. peroneus). Die genaue Positionierung am Sprunggelenk sowie am Handgelenk werden jedoch in den anderen Publikationen nicht genau beschrieben (51–53). Wir definieren die Positionen genau und beabsichtigen damit, die Vergleichbarkeit in Zukunft zu verbessern.

Die korrigierte DML erlaubt eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen- und kindlichen Werten durch eine Relativierung des Ableitstreckeneinflusses. Da sich unsere Ergebnisse von Garcia et al. (52) deutlich unterscheiden, ist jedoch davon auszugehen, dass die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Datenerhebungen durch die Berechnung der korrigierten DML nicht verbessert wird.

Motorische NLG

Wie in unserem Kollektiv steigen die Mittelwerte der motorischen NLG des N. medianus in anderen Referenzwertstudien altersabhängig an. Insgesamt stimmen die Altersgruppenmittelwerte der NLG des N. medianus der anderen Untersuchungen weitestgehend mit unseren Ergebnissen überein (51–53) (Anlage 6a).

Während aus den 1990er Jahren altersabhängige NLG-Studien bis zum Ende der 2. Lebensdekade fehlen (51–53), zeigt sich auch bei Ryan et al. (83) eine Tendenz zu sinkenden Gruppenmittelwerten in der 2. Lebensdekade. In der ersten Lebensdekade steigen die Gruppenmittelwerte in unseren Ergebnissen wie auch in den Publikationen aus den 1990er Jahren altersabhängig an (51–53) (Anlage 6a).

Unsere Mittelwerte der NLG des N. peroneus zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Garcia et al. (52). Sie sind deutlich niedriger als bei Parano et al. (51), jedoch höher als bei Cai & Zhang (53). Die Mittelwerte von Parano et al. (51) liegen dabei etwa eine Standardabweichung über unseren entsprechenden Altersgruppenmittelwerten (Anlage 6b). Der Grund für diese Differenzen ist unklar. Die Hauttemperatur wurde in allen Studien bei über 30°C kontrolliert. Auch das abgeleitete Nervensegment des N. peroneus stimmt bei allen Untersuchungen überein (51–53). Die Skalierung der Zeit- und Spannungsachse, sowie

verschiedene Auslegungen darüber, wo genau das Reizantwortpotential beginnt, sind bekannte Ungenauigkeitsfaktoren bei der Bestimmung der motorischen NLG (49, 132). Genaue Angaben fehlen bei den anderen Publikationen (51–53). Angaben zur Position der Extremität während der Untersuchung und bei der Bestimmung der Ableitstrecke sind zur besseren Vergleichbarkeit notwendig (4). Nur Garcia et al. (52) beschreiben, dass die Untersuchungen in kompletter Extension der Extremität durchgeführt wurden (51–53). Durch die kurzen Messtrecken bei kindlichen Messungen ist der Messfehleranteil, der bei der Bestimmung der Ableitmessstrecke in diesem Kollektiv entsteht, besonders groß (133, 134). Wir beabsichtigen die Vergleichbarkeit durch genaue Angaben der Extremitäten- und Elektrodenposition sowie der Displayachseneinstellungen (2.2.2- 2.2.4) in Zukunft verbessern zu können.

MAP

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigen die MAP des N. medianus sowie des N. peroneus in den Publikationen aus den 1990er Jahren einen altersabhängigen Trend mit steigenden Mittelwerten zwischen dem 2. und 18. Lebensjahr (51–53, 83) (Anlage 7a). Die MAP-Mittelwerte des N. medianus sind dabei übereinstimmend in allen Altersgruppen höher als die entsprechenden Werte des N. peroneus (51–53, 83) (Anlage 7b).

Unsere Gruppenmittelwerte des N. medianus sind etwas höher als im Kollektiv von Cai & Zhang (53) und Garcia et al. (52) jedoch niedriger als bei Parano et al. (51). Die Mittelwerte des N. peroneus unseres Kollektivs sind niedriger als bei Parano et al. (51) und Cai & Zhang (53) jedoch höher als bei Garcia et al. (52). Die MAP-Mittelwerte des N. medianus und des N. peroneus sind in der Studie von Parano et al. (51), wie auch die NLG-Mittelwerte, höher als bei den Ergebnissen der anderen Publikationen (51–53).

dDMAP

Aktuell wird diskutiert, einen pauschalen Grenzwert von 9 ms der dDMAP des N. peroneus in die Diagnosekriterien kindlicher inflammatorischer demyelinisierender Neuropathien aufzunehmen (25). Unsere Ergebnisse suggerieren jedoch, dass es sinnvoll wäre einen altersabhängigen Grenzwert einzuführen. Denn die Altersgruppenmittelwerte der dDMAP des N. medianus sowie des N. peroneus steigen altersabhängig von der Altersgruppe 1-2 Jahre bis zur Gruppe 14-18 Jahre an. Dabei bestehen deutliche Lageunterschiede der dDMAP-Werte zwischen den Altersgruppen, die auch statistisch signifikant sind. Uns sind keine Untersuchungen der dDMAP des N. medianus und N. peroneus im Kindes- und Jugendalter bekannt.

Unsere Ergebnisse passen jedoch zu der Erwartung, dass die dDMAP mit zunehmender Ableitstrecke ansteigt (71, 79). Ergebnisse der Untersuchung des N. femoralis zeigen ebenfalls altersabhängig steigende Mittelwerte der Dauer des MAP bei proximaler Stimulation (135).

4.2.4.2 *Ist ein säkularer Trend erkennbar?*

Anders als bei der sensiblen ENG zeigt kein Parameter der motorischen ENG einen Trend, der im Vergleich zu allen Publikationen aus den 1990er Jahren vorliegt. Vielmehr reihen sich unsere Werte in streuende Ergebnisse ein (51–53). Der Einfluss der Datenerhebungsmethodik auf die motorischen ENG-Parameter scheint gegenüber einem möglichen Einfluss sich verändernder anthropometrischer Größen zu überwiegen.

4.2.5 Untersuchungsmethodik

Parano et al. (51) benutzen spezielle Stimulationselektroden für das Kleinkindalter, die kleiner sind als die von uns verwendeten (1,5 cm vs. 2,3 cm Interelektrodenabstand) (51). In unserer Studie wurden einige Ergebnisse sekundär wegen eines Reizartefaktes oder Miterregung benachbarter Nerven selektiert (**Abbildung 1**). Insbesondere die Miterregung benachbarter Nerven kann durch die Verwendung größerer Stimulationselektroden erklärt werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Temperaturerhebung auch bei ENG-Messungen an beiden Extremitäten, teilweise nur an der oberen oder unteren Extremität erfolgte.

Weiterhin erfolgten die Referenzwertmessungen in unserer Studie in Narkose unter dem Einfluss von Propofol, volatilen Narkotika, Opioiden sowie Medikamenten aus der Gruppe der Benzodiazepine (2.3.3). Im Rahmen der Narkose-Wach-Studie konnten wir keine Beeinträchtigung der Ableitbarkeit der sensiblen ENG-Parameter unter diesem Regime feststellen, sodass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben ist. Es existieren Untersuchungen die zeigen, dass Propofol (105, 106), das volatile Narkotikum Desfluran (104) sowie Diazepam aus der Gruppe der Benzodiazepine (107) die Ableitung der MAP bei der peripheren motorischen ENG nicht beeinträchtigen. Somit ist auch hier davon auszugehen, dass eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben ist.

Bei 88 unserer 182 Probanden wurde vor der ENG-Erhebung ein nicht depolarisierendes Muskelrelaxanz appliziert (2.3.3). Durch Inhibierung der neuromuskulären Übertragung beeinträchtigen diese Substanzen die MAP-Ableitung und führen zur Verminderung der Amplituden und der motorischen NLG (136). Uns sind keine Studien zu einer Beeinflussung sensibler ENG-Parameter bekannt. Beim Vergleich unserer Ergebnisse im Literaturkontext

konnte keine Beeinträchtigung der Amplituden- und ENG-Parameter der motorischen ENG festgestellt werden (51–53) (4.2.4.1). Wie bei uns wurden auch in der Untersuchung von Wedekind et al. (10) nach Gabe eines kurzwirksamen Muskelrelaxanzes mit Kontrolle des Zeitabstandes ab der Applikation motorische ENG-Erhebungen durchgeführt.

4.2.6 Unser Normkollektiv

Bei unserem Referenzkollektiv handelt es sich um Patienten der HNO- bzw. Kindermedizinischen Universitätskliniken, bei denen eine elektive Operation durchgeführt wurde. Damit entspricht unser Kollektiv keiner zufälligen Stichprobe aus der Grundgesamtheit. Adenotomien und Tonsillektomien sind die häufigsten Operationsindikationen bei unseren Probanden (**Tabelle 2**). Es gibt Untersuchungen die zeigen, dass Kinder mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom im Rahmen einer Tonsillen- oder Adenoidhyperplasie wachstumsretardiert sind (137). Dies wird unter anderem auf eine durch den gestörten Schlaf verminderte GH-Sekretion mit erniedrigten IGF-1-Werten zurückgeführt. IGF-1 ist unter anderem an der Reifung des peripheren Nervensystems beteiligt (138). Ein Vergleich der medianen Körpergröße sowie des medianen Körpergewichts unserer Probanden mit Untersuchungen aus deutschlandweiten Erhebungen zeigt jedoch keine Retardierungstendenz unseres Kollektivs (**Tabelle 7**). Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Referenzwertstudien geben unsere Ergebnisse weiterhin keinen Anhalt für eine Reifungsretardierung der untersuchten Nerven (4.2.3.1, 4.2.4.1). In einigen Studien wurden die Probanden vor Einschluss in die ENG-Referenzwertstudie klinisch-neurologisch untersucht (52, 54). Bei uns erfolgte die Vorselektion lediglich über einen Fragebogen (Anlage 2).

5 Zusammenfassung

Die Elektroneurographie (ENG) ist für die Differentialdiagnose kindlicher Neuropathien essentiell, jedoch besonders in diesem Alter technisch und methodisch anspruchsvoll.

1. Eine Analgosedierung kann die Ableitbedingungen bei Incompliance von Kindern verbessern. Es ist jedoch unklar, ob gängige Sedativa die Ableitung von sensiblen ENG-Parametern beeinträchtigen. Bei 47 Probanden erfolgte eine sensible ENG des N. suralis oder des N. medianus unter kombinierter Propofol- und Opiatnarkose nach Midazolam-Anxiolyse sowie eine Kontrollmessung ohne Narkotikaeinfluss. Die Werte aller erhobenen Parameter sind in der Narkosegruppe geringfügig, statistisch insignifikant höher als in der Kontrollgruppe. Wir erklären diesen Trend durch bessere Ableitbedingungen in Narkose. Die Ergebnisse geben keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung der sensiblen ENG unter Propofolnarkose oder Midazolam-Anxiolyse, so dass deren Anwendung erwogen werden kann.

2. Einige Autoren postulieren, dass Peak-NLG und Peak-to-Peak SNAP im Kindesalter sicherer zu bestimmen sind als Base-NLG und Base-to-Peak SNAP. Es fehlen jedoch Daten, die das unterstützen. Wir haben Jahren Base- und Peak-NLG sowie Base-to-Peak und Peak-to-Peak-SNAP des N. medianus (n=148) und des N. suralis (n=160) bestimmt. Die Varianz und der Varianzkoeffizient der Peak-NLG des N. suralis sind statistisch signifikant niedriger als bei der Base-NLG. Der gleiche aber statistisch nicht signifikante Trend existiert bei der ENG des N. medianus. Wir empfehlen daher die Bestimmung der Peak-NLG bei erschwerten Ableitbedingungen im Kindes- und Jugendalter. Um zu prüfen ob die diagnostische Güte der ENG dadurch verbessert werden kann, ist eine klinische Studie mit ROC-Analyse erforderlich. Ein Vergleich der Varianzmaße von Base-to-Peak- und Peak-to-Peak-SNAP zeigt keinen klaren Trend.

3. Aktuell verwendete pädiatrische ENG-Referenzwerte wurden in den 1990er Jahren erhoben. In dieser Altersgruppe kommt es seit mehreren Jahrzehnten zur Körpergewichtsakzeleration. Wir prüfen, ob die Daten aus den 1990er Jahren noch aktuell sind. Dafür erfolgte eine periphere ENG am N. medianus, am N. suralis sowie am N. peroneus an 182 Probanden im Alter zwischen 1 und 18 Jahren während einer elektiven Operation in Allgemeinanästhesie. Wir haben die sensible Base- und Peak-NLG, Base-to-Peak- und Peak-to-Peak-SNAP, die DML, korrigierte DML, motorische NLG, MAP sowie dDMAP erhoben und mit den Ergebnissen der 1990er Jahre verglichen. Die sensiblen NLG-Werte des N. medianus sind in unserem Kollektiv höher als in den Studien der 1990er Jahre. Es existiert kein weiterer konsistenter Trend. Es besteht kein Anhalt für das Vorliegen eines relevanten säkularen Trends der ENG-Parameter in diesem Zeitraum.

Literaturverzeichnis

1. Scheidegger O. et al.: Sural nerve conduction studies using ultrasound-guided needle positioning: Influence of age and recording location.: *Muscle Nerve* 54. 879–882 (2016)
2. Wilbourn A.J.: Sensory Nerve Conduction Studies. [Review].: *J. Clin. Neurophysiol.* 11. 584–601 (1994)
3. Valls-Sole J. et al.: Antidromic vs orthodromic sensory median nerve conduction studies.: *Clin. Neurophysiol. Pract.* 1. 18–25 (2016)
4. Falck B., E. Stalberg: Motor Nerve Conduction Studies: Measurement Principles and Interpretation of Findings.: *J. Clin. Neurophysiol.* 12. 254–279 (1995)
5. Tankisi H. et al.: Correlation between compound muscle action potential amplitude and duration in axonal and demyelinating polyneuropathy.: *Clin. Neurophysiol.* 123. 2099–2105 (2012)
6. Bye A., E. Fagan: Nerve Conduction Studies of the Sural Nerve in Childhood.: *J. Child Neurol.* 3. 94–99 (1988)
7. Tavee J.: Chapter 14 - Nerve conduction studies: Basic concepts. In: K. H. Levin, P. Chauvel (eds.): *Handbook of Clinical Neurology.* pp. 217–224. Elsevier 2019.
8. Tsao B.: The Electrodiagnosis of Cervical and Lumbosacral Radiculopathy.: *Neurol. Clin.* 25. 473–494 (2007)
9. Nakatani H. et al.: Waveform Changes in Antidromic Facial Nerve Responses in Patients with Bell's Palsy.: *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 111. 128–134 (2002)
10. Wedekind C., N. Klug: Recording nasal muscle F waves and electromyographic activity of the facial muscles: a comparison of two methods used for intraoperative monitoring of facial nerve function.: *J. Neurosurg.* 95. 974–978 (2001)
11. Day T.J.: Optimal reference electrode placement for accessory and axillary nerve conduction studies.: *Muscle Nerve* 61. 632–639 (2020)
12. Eggermann K. et al.: Hereditary Neuropathies: Clinical Presentation and Genetic Panel Diagnosis.: *Dtsch. Ärztebl. Int.* 115. 91 (2018)
13. Polat M. et al.: Electrodiagnostic Pattern Approach for Childhood Polyneuropathies.: *Pediatr. Neurol.* 35. 11–17 (2006)
14. McDonald C.M.: Peripheral Neuropathies of Childhood.: *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 12. 473–490 (2001)
15. Ryan M.M., H.J. McMillan: Acquired and Hereditary Neuropathies. In: H. J. McMillan, P. B. Kang (eds.): *Pediatric Electromyography.* pp. 245–264. Cham. Springer International Publishing 2017.

16. Rossor A.M. et al.: The distal hereditary motor neuropathies.: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83. 6–14 (2012)
17. Mroczek M. et al.: Molecular pathogenesis, experimental therapy and genetic counseling in hereditary sensory neuropathies.: *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)* 75. 126–143 (2015)
18. Mathis S. et al.: Charcot–Marie–Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification.: *J. Med. Genet.* 52. 681–690 (2015)
19. van Alfen N., B.G.M. van Engelen: The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases.: *Brain* 129. 438–450 (2006)
20. Chance P.F.: Inherited focal, episodic neuropathies: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy.: *NeuroMolecular Med.* 8. 159–173 (2006)
21. Pareyson D. et al.: New developments in Charcot–Marie–Tooth neuropathy and related diseases: *Curr. Opin. Neurol.* 30. 471–480 (2017)
22. Bansagi B. et al.: Genetic heterogeneity of motor neuropathies.: *Neurology* 88. 1226–1234 (2017)
23. Asbury A.K.: New Concepts of Guillain-Barré Syndrome.: *J. Child Neurol.* 15. 183–191 (2000)
24. Gupta P.K. et al.: How Different is AMAN from AIDP in Childhood GBS? A Prospective Study from North India.: *Indian J. Pediatr.* 86. 329–334 (2019)
25. Potulska-Chromik A. et al.: Are electrophysiological criteria useful in distinguishing childhood demyelinating neuropathies?: *J. Peripher. Nerv. Syst.* 21. 22–26 (2016)
26. Haliloğlu G. et al.: Challenges in pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.: *Neuromuscul. Disord.* 26. 817–824 (2016)
27. Rajabally Y.A. et al.: Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80. 1364–1368 (2009)
28. Papazian O. et al.: Neurophysiological evaluation of children with traumatic radiculopathy, plexopathy, and peripheral neuropathy.: *Semin. Pediatr. Neurol.* 7. 26–35 (2000)
29. Spires M.C. et al.: Interrater reliability of electrodiagnosis in neonatal brachial plexopathy.: *Muscle Nerve* 55. 69–73 (2017)
30. Pitt M.C.: Nerve conduction studies and needle EMG in very small children.: *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 16. 285–291 (2012)
31. Falck B. et al.: The development of a multicenter database for reference values in clinical neurophysiology — principles and examples.: *Comput. Methods Programs Biomed.* 34. 145–162 (1991)

32. Peng L. et al.: Developing reference data for nerve conduction studies: An application of quantile regression.: *Muscle Nerve* 40. 763–771 (2009)
33. Stålberg E. et al.: Standards for quantification of EMG and neurography.: *Clin. Neurophysiol.* 130. 1688–1729 (2019)
34. Rabben O.K.: Sensory Nerve Conduction Studies in Children. Age-Related Changes of Conduction Velocities.: *Neuropediatrics* 26. 26–32 (1995)
35. Zellner K. et al.: Height, weight and BMI of schoolchildren in Jena, Germany—are the secular changes levelling off?: *Econ. Hum. Biol.* 2. 281–294 (2004)
36. Gohlke B., J. Woelfle: Growth and Puberty in German Children: Is There Still a Positive Secular Trend?: *Dtsch. Ärztebl. Int.* 106. 377 (2009)
37. Cole T.J.: Secular trends in growth.: *Proc. Nutr. Soc.* 59. 317–324 (2000)
38. Schönbeck Y. et al.: The world’s tallest nation has stopped growing taller: the height of Dutch children from 1955 to 2009.: *Pediatr. Res.* 73. 371–377 (2013)
39. Rosario A.S. et al.: German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts.: *Ann. Hum. Biol.* 38. 121–130 (2011)
40. Kromeyer-Hauschild K. et al.: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.: *Monatsschr. Kinderheilkd.* 149. 807–818 (2001)
41. Hesse V. et al.: Längsschnittstudie des aktuellen Wachstums 0- bis 6-jähriger deutscher Kinder: Teil 1: Longitudinale Entwicklung von Körperlänge/Körperhöhe, Körpergewicht, des Körpermassenindex (KMI/BMI) und des Ponderal-Index- Wachstumsgeschwindigkeitskurven und Vorstellung eines neuen Somatogramms.: *Monatsschr. Kinderheilkd.* 164. 478–496 (2016)
42. Kromeyer-Hauschild K., K. Zellner: Trends in overweight and obesity and changes in the distribution of body mass index in schoolchildren of Jena, East Germany.: *Eur. J. Clin. Nutr.* 61. 404–411 (2007)
43. Kromeyer-Hauschild K. et al.: Percentile curves for skinfold thickness in 7- to 14-year-old children and adolescents from Jena, Germany.: *Eur. J. Clin. Nutr.* 66. 613–621 (2012)
44. Vucic S. et al.: Secular trend of dental development in Dutch children.: *Am. J. Phys. Anthropol.* 155. 91–98 (2014)
45. Dillingham T. et al.: Establishing high-quality reference values for nerve conduction studies: A report from the normative data task force of the American Association Of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine.: *Muscle Nerve* 54. 366–370 (2016)
46. Chen S. et al.: Electrodiagnostic reference values for upper and lower limb nerve conduction studies in adult populations: AANEM Practice Topic.: *Muscle Nerve* 54. 371–377 (2016)

47. Kang P.B.: Normal Values Tables. In: H. J. McMillan, P. B. Kang (eds.): *Pediatric Electromyography*. pp. 373–378. Cham. Springer International Publishing 2017.
48. Benatar M. et al.: Reference data for commonly used sensory and motor nerve conduction studies.: *Muscle Nerve* 40. 772–794 (2009)
49. Gutjahr L., G. Ferber: *Neurographische Normalwerte: Methodik, Ergebnisse und Folgerungen*. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag 1984.
50. Hyllienmark: Normal values of nerve conduction in children and adolescents.: *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Mot. Control* 97. 208–214 (1995)
51. Parano E. et al.: Electrophysiologic Correlates of Peripheral Nervous System Maturation in Infancy and Childhood.: *J. Child Neurol.* 8. 336–338 (1993)
52. Garcia A. et al.: Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children.: *Clin. Neurophysiol.* 111. 513–520 (2000)
53. Cai F., J. Zhang: Study of Nerve Conduction and Late Responses in Normal Chinese Infants, Children, and Adults.: *J. Child Neurol.* 12. 13–18 (1997)
54. Herrera E. et al.: Motor and Sensory Nerve Conduction Are Affected Differently by Ice Pack, Ice Massage, and Cold Water Immersion.: *Phys. Ther.* 90. 581–591 (2010)
55. Dioszeghy P., E. Stålberg: Changes in motor and sensory nerve conduction parameters with temperature in normal and diseased nerve.: *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.* 85. 229–235 (1992)
56. Greathouse D.G. et al.: Electrophysiologic Responses of Human Sural Nerve to Temperature.: *Phys. Ther.* 69. 914–922 (1989)
57. Garcia A. et al.: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: A longitudinal clinical and electrophysiologic study.: *Neurology* 50. 1061–1067 (1998)
58. Veen B.K. van et al.: Conduction velocity distributions compared to fiber size distributions in normal human sural nerve.: *Muscle Nerve* 18. 1121–1127 (1995)
59. Tricaud N.: Myelinating Schwann Cell Polarity and Mechanically-Driven Myelin Sheath Elongation.: *Front. Cell. Neurosci.* 11 (2018)
60. Court F.A. et al.: Restricted growth of Schwann cells lacking Cajal bands slows conduction in myelinated nerves.: *Nature* 431. 191–195 (2004)
61. Simpson A.H. et al.: Effect of Limb Lengthening on Internodal Length and Conduction Velocity of Peripheral Nerve.: *J. Neurosci.* 33. 4536–4539 (2013)
62. Farrar M.A. et al.: Evolution of peripheral nerve function in humans: novel insights from motor nerve excitability.: *J. Physiol.* 591. 273–286 (2013)

63. Jacobs J.M., S. Love: Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages.: *Brain* 108. 897–924 (1985)
64. Ouvrier R.A. et al.: Morphometric studies of sural nerve in childhood.: *Muscle Nerve* 10. 47–53 (1987)
65. Schröder J.M. et al.: Changes of the ratio between myelin thickness and axon diameter in the human developing sural nerve.: *Acta Neuropathol. (Berl.)* 43. 169–178 (1978)
66. Rivener M.H. et al.: Toward more rational nerve conduction interpretations: The effect of height.: *Muscle Nerve* 13. 232–239 (1990)
67. Kommalage M., S. Gunawardena: Influence of Age, Gender, and Sidedness on Ulnar Nerve Conduction.: *J. Clin. Neurophysiol.* 30. 98–101 (2013)
68. Lang H.A. et al.: Evolution of nerve conduction velocity in later childhood and adolescence.: *Muscle Nerve* 8. 38–43 (1985)
69. Buschbacher R.M.: Mixed nerve conduction studies of the Median and Ulnar nerves.: *J. Phys. Med.* 78 (1999)
70. Wang L. et al.: Electrophysiological Characteristics of the Pediatric Femoral Nerve and Their Use in Clinical Diagnosis.: *Pediatr. Neurol.* 50. 149–157 (2014)
71. Schulte-Mattler W.J. et al.: Length dependence of variables associated with temporal dispersion in human motor nerves.: *Muscle Nerve* 24. 527–33 (2001)
72. Shehab D.K. et al.: Effect of Gender on Orthodromic Sensory Nerve Action Potential Amplitude: *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 80. 718–720 (2001)
73. Stetson D.S. et al.: Effects of age, sex, and anthropometric factors on nerve conduction measures.: *Muscle Nerve* 15. 1095–1104 (1992)
74. Hasanzadeh P. et al.: Effect of skin thickness on sensory nerve action potential amplitude.: *Clin. Neurophysiol.* 119. 1824–1828 (2008)
75. Bolton C.F., K.M. Carter: Human sensory nerve compound action potential amplitude: variation with sex and finger circumference.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 43. 925–928 (1980)
76. Nevo Y., H. Topaloğlu: 88th ENMC International Workshop: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8–10, 2000.: *Neuromuscul. Disord.* 12. 195–200 (2002)
77. Hughes R. a. C. et al.: 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.: *Eur. J. Neurol.* 13. 326–332 (2006)

78. Thaisetthawatkul P. et al.: Dispersion of the distal compound muscle action potential as a diagnostic criterion for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.: *Neurology* 59. 1526–1532 (2002)
79. Johnsen B. et al.: Amplitude, area and duration of the compound muscle action potential change in different ways over the length of the ulnar nerve.: *Clin. Neurophysiol.* 117. 2085–2092 (2006)
80. Taylor P.K.: CMAP dispersion, amplitude decay, and area decay in a normal population.: *Muscle Nerve* 16. 1181–1187 (1993)
81. Schröder J.M. et al.: Changes of the ratio between myelin thickness and axon diameter in human developing sural, femoral, ulnar, facial, and trochlear nerves.: *Acta Neuropathol. (Berl.)* 76. 471–483 (1988)
82. Sauer H. et al.: Analgosedation for diagnostic and interventional procedures: a countrywide survey of pediatric centers in Germany.: *Ital. J. Pediatr.* 46. 1–8 (2020)
83. Ryan C.S. et al.: Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients.: *Muscle Nerve* 60. 155–160 (2019)
84. Alletag M.J. et al.: Ketamine, Propofol, and Ketofol Use for Pediatric Sedation.: *Pediatr. Emerg. Care* 28. 5 (2012)
85. Krauss B.S. et al.: Procedural Sedation and Analgesia in Children.: *N. Engl. J. Med.* 370. e23 (2014)
86. Olsen R.W.: GABAA Receptor: Positive and Negative Allosteric Modulators.: *Neuropharmacology* 136. 10 (2018)
87. Wongsamitkul N. et al.: α subunits in GABAA receptors are dispensable for GABA and diazepam action.: *Sci. Rep.* 7 (2017)
88. Li Y. et al.: Propofol Regulates the Surface Expression of GABAA Receptors: Implications in Synaptic Inhibition.: *Anesth. Analg.* 121. 1176–1183 (2015)
89. Antkowiak B., U. Rudolph: New insights in the systemic and molecular underpinnings of general anesthetic actions mediated by γ -aminobutyric acid A receptors: *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 29. 447–453 (2016)
90. Jurd R. et al.: General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABAA receptor β 3 subunit.: *FASEB J.* 17. 250–252 (2003)
91. Franks N.P.: Molecular targets underlying general anaesthesia.: *Br. J. Pharmacol.* 147. S72–S81 (2006)
92. Ummenhofer W.C. et al.: Propofol reduces succinylcholine induced increase of masseter muscle tone.: *Can. J. Anaesth.* 45. 417 (1998)

93. Jonsson Fagerlund M. et al.: Propofol and AZD3043 Inhibit Adult Muscle and Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes.: *Pharmaceuticals* 9. 8 (2016)
94. Haeseler G. et al.: Propofol Blocks Human Skeletal Muscle Sodium Channels in a Voltage-Dependent Manner: *Anesth. Analg.* 92. 1192–1198 (2001)
95. Wang Y. et al.: Propofol inhibits the voltage-gated sodium channel NaChBac at multiple sites.: *J. Gen. Physiol.* 150. 1317–1331 (2018)
96. Yilmaz E. et al.: Mechanisms Underlying Midazolam-Induced Peripheral Nerve Block and Neurotoxicity: *Reg. Anesth. Pain Med.* 39. 525–533 (2014)
97. Shoshan-Barmatz V. et al.: VDAC1 and the TSPO: Expression, Interactions, and Associated Functions in Health and Disease States.: *Int. J. Mol. Sci.* 20. 3348 (2019)
98. Haghighi S.S. et al.: Suppression of spinal and cortical somatosensory evoked potentials by desflurane anesthesia.: *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 8. 148–153 (1996)
99. Jou I.-M. et al.: Effects of Desflurane on Spinal Somatosensory-Evoked Potentials and Conductive Spinal Cord Evoked Potential: *Spine* 28. 1845–1850 (2003)
100. Laureau E. et al.: Comparative Study of Propofol and Midazolam Effects on Somatosensory Evoked Potentials during Surgical Treatment of Scoliosis.: *Neurosurgery* 45. 69–75 (1999)
101. Banoub M. et al.: Pharmacologic and Physiologic Influences Affecting Sensory Evoked Potentials: Implications for Perioperative Monitoring.: *Anesthesiology* 99. 716–737 (2003)
102. Hasan M.S. et al.: Comparison between effect of desflurane/remifentanil and propofol/remifentanil anesthesia on somatosensory evoked potential monitoring during scoliosis surgery—A randomized controlled trial.: *J. Orthop. Surg.* 26. 1–7 (2018)
103. Baars J.H. et al.: Effects of Sevoflurane and Propofol on the Nociceptive Withdrawal Reflex and on the H Reflex: *Anesthesiology* 111. 72–81 (2009)
104. Pereon Y. et al.: The Effects of Desflurane on the Nervous System: From Spinal Cord to Muscles.: *Anesthesia Analg.* 89. 490–495 (1999)
105. Kerz T. et al.: Effects of Propofol on H-reflex in Humans: *Anesthesiology* 94. 32–37 (2001)
106. Dueck M.H. et al.: Propofol Impairs the Central but Not the Peripheral Part of the Motor System.: *Anesth. Analg.* 96. 449 (2003)
107. Kaieda R. et al.: Effects of Diazepam on Evoked Electrosinogram and Evoked Electromyogram in Man.: *Anesth. Analg.* 60. 197–200 (1981)
108. Maurer K. et al.: Changes in axonal excitability of primary sensory afferents with general anaesthesia in humans.: *Br. J. Anaesth.* 105. 648–656 (2010)
109. Neukom L. et al.: Propofol decreases the axonal excitability in rat primary sensory afferents.: *Life Sci.* 90. 343–350 (2012)

110. Jarbo K. et al.: Brachial plexus block with midazolam and bupivacaine improves analgesia.: *Can. J. Anesth.* 52. 822–826 (2005)
111. Yilmaz-Rastoder E. et al.: Effect of Adjuvant Drugs on the Action of Local Anesthetics in Isolated Rat Sciatic Nerves: *Reg. Anesth. Pain Med.* 37. 403–409 (2012)
112. Sudhakar S. et al.: Effect of sevoflurane on vecuronium induced neuromuscular blockade.: *J. Anesthesiol. Clin. Pharmacology* 23. 59–64 (2007)
113. Warszawska J. et al.: Muskelrelaxanzien in der Anästhesie und Intensivmedizin.: *Arzneimitteltherapie* 34. 467–77 (2016)
114. Koszewicz M. et al.: Use of collision tests to identify physiological differences between the median and ulnar nerves.: *Muscle Nerve* 59. 470–74 (2019)
115. Neuhauser H. et al.: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) (2013)
116. Nashed J. et al.: The consequences of stimulus intensity on sensory nerve action potentials.: *J. Neurosci. Methods* 185. 108–115 (2009)
117. Olney R.K. et al.: The effect of temporal dispersion on compound action potential area in human peripheral nerve.: *Muscle Nerve* 10. 728–733 (1987)
118. Buschbacher R.M.: Median 14-cm and 7-cm antidromic sensory studies to digits two and three.: *J. Phys. Med.* 78. 53–62 (1999)
119. Kaya K. et al.: Effects of perineural opioids on nerve conduction of N. suralis in man.: *Acta Neurol. Scand.* 85. 337–339 (1992)
120. Beyazova M. et al.: Effects of perineural tramadol on nerve conduction of sural nerve.: *J. Turk. Soc. Algol.* 23. 51–56 (2011)
121. Herrera E. et al.: Reliability of Superficial Peroneal, Sural, and Medial Plantar Nerve Conduction Studies: Analysis of Statistical Methods.: *J. Clin. Neurophysiol.* 26. 372–379 (2009)
122. Kasius K.M. et al.: Comparison of Peak Versus Onset Latency Measurements in Electrodiagnostic Tests for Carpal Tunnel Syndrome: *J. Clin. Neurophysiol.* 31. 382–386 (2014)
123. Krauss B., S.M. Green: Procedural sedation and analgesia in children.: *Lancet* 367. 766–80 (2006)
124. Mondelli M. et al.: The effects of anthropometric and demographic factors on conduction parameters of the ulnar nerve: Multivariate analysis.: *Neurosci. Lett.* 734. 135107 (2020)
125. Thakur D. et al.: Influence of height on the nerve conduction study parameters of the peripheral nerves.: *J Clin Diagn Res* 5. 260–263 (2011)
126. Kurokawa K. et al.: Age-Related Change in Peripheral Nerve Conduction: Compound Muscle Action Potential Duration and Dispersion.: *Gerontology* 45. 168–173 (1999)

127. Hennessey W.J. et al.: Gender and Arm Length: Influence on Nerve Conduction Parameters in the Upper Limb.: *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 75. 265–269 (1994)
128. Winkler T. et al.: Uni- and bipolar surface recording of human nerve responses.: *Muscle Nerve* 14. 133–141 (1991)
129. Buschbacher R.M.: Body mass index effect on common nerve conduction study measurements.: *Muscle Nerve* 21. 1398–1404 (1998)
130. Andersen K.: Surface recording of orthodromic sensory nerve action potentials in median and ulnar nerves in normal subjects.: *Muscle Nerve* 8. 402–408 (1985)
131. Vrancken MD, PhD A.F.J.E. et al.: The realistic yield of lower leg SNAP amplitudes and SRAR in the routine evaluation of chronic axonal polyneuropathies.: *J. Neurol.* Vol. 255. 1127–1135 (2008)
132. Takahashi N., L.R. Robinson: Does display sensitivity influence motor latency determination?: *Muscle Nerve* 41. 309–312 (2010)
133. Maynard F.M., W.C. Stolov: Experimental error in determination of nerve conduction velocity.: *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 53. 362–72 (1972)
134. Landau M.E. et al.: Optimal distance for segmental nerve conduction studies revisited.: *Muscle Nerve* 27. 367–369 (2003)
135. Wang J.-C. et al.: Delayed Onset of Peroneal Neuropathy After Minor Ankle Torsion in a 9-Year-Old Boy.: *J. Child Neurol.* (2013)
136. Goldman E. et al.: Influence of Atracurium on the Diaphragm Mean Action Potential Conduction Velocity in Canines.: *Anesthesiology* 90. 855–862 (1999)
137. Fernandes A.A. et al.: Study of weight and height development in children after adenotonsillectomy.: *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 74. 391–394 (2008)
138. Nieminen P. et al.: Growth and Biochemical Markers of Growth in Children With Snoring and Obstructive Sleep Apnea.: *Pediatrics* 109. e55–e55 (2002)

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Elektroneurographische Referenzwerte im Kindes- und Jugendalter- Ist ein säkularer Trend erkennbar?

In der Universitätsklinik für Neurologie (Univ.-Prof. Dr. Aiden Haghikia) mit Unterstützung durch PD Dr. med. Imke Galazky, Dipl.-Phys., M. Sc. Dirk Schomburg für statistisch-mathematische Angelegenheiten sowie durch Anne-Katrin Baum und das Team des Neuroelektrophysiologiela-bors der Universitätsklinik Magdeburg ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

Darstellung des Bildungsweges

Die Darstellung des Bildungsweges ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Anlagen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Frau OÄ Dr. med. I. Galazky
Universitätsklinik für Neurologie
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum
10.04.2017

Unser Zeichen: **39/17**

Sensible und motorische Nervenleitgeschwindigkeit bei Kindern: Normwertbestimmung

Sehr geehrte Frau OÄ Galazky,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.
Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



Informationsblatt Studie „Elektroneurografie: Normwertbestimmung bei Kindern“

Liebe Eltern,

Bei ihrem Kind ist eine Operation in der Uniklinik für Kinderchirurgie- und Traumatologie geplant. Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, die Teilnahme Ihres Kindes an der von uns vorgesehenen klinischen Prüfung einzuwilligen.

Die Teilnahme Ihres Kindes an der Studie ist freiwillig. Eine Einbeziehung Ihres Kindes in die Studie findet also nur statt, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht einwilligen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen ihnen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen Informationen zu der geplanten Studie sowie die Ziele und den Ablauf erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

Was untersucht die Studie?

In der Studie geht es um Elektroneurografie. Das ist eine etablierte Untersuchungsmethode die spezielle Nervenärzte täglich einsetzen. Diese Methode ermöglicht es dem Arzt Informationen über den Zustand eines Nerven zu bekommen ohne dafür die Haut zu eröffnen. Da es auch im Kindesalter einige Erkrankungen der Nerven gibt ist dies auch in diesem Alter eine wichtige Untersuchungsmethode. Die Werte, die bei der Messung gesunder herauskommen, ändern sich allerdings im Laufe des Wachstums und der Reifung. Die normalen Werte bei Kindern unterscheiden sich von denen der Erwachsenen. Das erschwert die Einordnung von manchen Werten, die bei Kindern ermittelt wurden. Um diese in Zukunft sicherer einschätzen zu können wollen wir in dieser Studie Messwerte an nervengesunden Kindern erheben.

Was macht man bei einer Neurografie?

Unser Körper besitzt motorische Nerven, welche durch elektrische Impulse unsere Muskeln zur Kontraktion bringen können. Ohne diese motorischen Nerven und ihre elektrischen Impulse sind die Muskeln nicht in der Lage ihre Funktion auszuüben. Außerdem gibt es sensible Nerven welche durch elektrische Impulse Empfindungen ermöglichen. Ohne sensible Nerven und ihre elektrischen Impulse wäre es beispielsweise nicht möglich mit dem Finger etwas zu fühlen. Die elektrischen Impulse werden an motorischen und sensiblen Nerven entlang geleitet. Mit der Neurografie kann bestimmt werden mit welcher Geschwindigkeit diese Leitung erfolgt (Nervenleitgeschwindigkeit).

Wie erfolgt die Messung?

Wie oben beschrieben generiert der Körper selbst kleine elektrische Impulse um beispielsweise Muskeln anzusteuern. Bei der gezielten Messung der Nervenleitgeschwindigkeit im Rahmen der Neurografie wird der Nerv durch Elektroden auf der Haut welche elektrische Impulse abgeben stimuliert (Reizelektroden). Im Verlauf des Nervs an einer anderen Stelle der Haut werden Elektroden befestigt, welche die über den Nerven fortgeleitete Erregungen detektieren (Ableitelektroden). Die Strecke zwischen Stimulations- und Ableitelektrode und die Zeit, die der Impuls für diese Strecke braucht werden ermittelt. Daraus lässt sich die Nervenleitgeschwindigkeit errechnen.

Diese Messung kann sowohl für sensible als auch für motorische Nervenleitgeschwindigkeiten erfolgen. Unterschiede bestehen lediglich in der Positionierung von Reiz- und Ableitelektroden sowie bei der verwendeten Stromstärke. Diese ist für die Bestimmung der motorischen Nervenleitungsgeschwindigkeit höher, es wird hierdurch eine Muskelkontraktion ausgelöst.

Was genau soll bei Ihrem Kind gemacht werden?

Bei Ihrem Kind soll parallel zur geplanten Operation im Operations-Saal die oben beschriebene Messung der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit an jeweils zwei Nerven bestimmt werden. Ihr Kind befindet sich zu diesem Zeitpunkt in Narkose. Es finden also insgesamt vier Messungen statt, zwei am Arm und zwei am Bein. Diese vier Messungen erfolgen an drei Nerven, da an dem Nerven am Arm (N. medianus) sowohl die sensible als auch die motorische Nervenleitgeschwindigkeit bestimmt werden kann.

Der Operateur Ihres Kindes entscheidet ob wir die Messungen durchführen dürfen. Dadurch wird gewährleistet, dass die Abläufe der Narkose und der Operation durch die zusätzliche Messung nicht beeinträchtigt werden.

Im Anschluss an die Operation würden wir gerne zusätzlich eine Messung bei Ihrem wachen Kind vornehmen. Dabei wollen wir die sensible Nervenleitgeschwindigkeit am Arm ermitteln. Da für die sensible Bestimmung wie oben beschrieben geringere Stromstärken notwendig sind wird dieser Teil der Untersuchung als zunehmendes „Puckern“ und in der Regel nicht als schmerzhaft empfunden. Sollten Sie sich nicht sicher sein, ob Sie Ihrem Kind diese Untersuchung zumuten können, wäre es auch möglich, dass Sie zuvor ausprobieren, wie die Stimulation sich anfühlt.

Welche Risiken birgt die Elektroneurografie?

Die Messung ist mit keinerlei Risiko behaftet. Manche Patienten empfinden die kurzen Stromimpulse als unangenehm oder auch schmerzhaft. Bei den Messungen die während der Narkose stattfinden bleiben Ihrem Kind diese Empfindungen erspart.

Die elektrischen Impulse können einen Herzschrittmacher irritieren. Bei Patienten mit einem Schrittmacher wird die Elektroneurografie daher nur vorsichtig oder gar nicht durchgeführt.

Anlage 2: Aufklärungsbogen + Einwilligungserklärung

Was muss ich nach einer Neurografie beachten?

Für Ihr Kind an dem die Messung erfolgte bzw. für Sie als Eltern gibt es keine besonderen Verhaltensmaßnahmen oder Verhaltensregeln, die Sie nach der Elektroneurografie beachten müssen.

Sollten sich relevante Auffälligkeiten bei unserer Messung ergeben, werden wir, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, die behandelnden Kollegen der Universitätsklinik für Kinderchirurgie in Kenntnis setzen, damit weitere notwendige Schritte veranlasst werden.

Was geschieht mit den Daten?

Die erhobenen Daten werden zum Zwecke der Auswertung den Mitarbeitern des Projektes des Projektes zugänglich gemacht. Für andere Zwecke werden die Daten anonymisiert. Die Mitarbeiter des Projektes unterliegen der Schweigepflicht.

**Sensible und Motorische Nervenleitgeschwindigkeiten bei Kindern:
Normwertbestimmung**

Einwilligungserklärung

Bitte ausfüllen:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ich habe das Informationsblatt zur Studie „Sensible und motorische Nervenleitgeschwindigkeiten bei Kindern: Normwertbestimmung“

Anlage 3: Sensible NLG im Literaturkontext

N. medianus Base-NLG			
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse	Parano et al. 1993	Garcia et al. 2000
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	48,7 (3,8)	46,9 (5,0)	45,1 (3,0)
2-4 Jahre	52,4 (3,4)	49,5 (3,3)	48,8 (3,0)
4-6 Jahre	52,2 (4,4)	51,7 (5,2)	50,7 (3,6)
6-14 Jahre	57,3 (5,5)	53,8 (3,3)	/
14-18 Jahre	59,7 (4,5)	/	/

Anlage 3a N. medianus Base-NLG: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Parano et al. (51) und Garcia et al. (52) NLG: Nervenleitgeschwindigkeit

N. medianus Peak-NLG		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse	Cai & Zhang 1997
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	37,4 (2,7)	36,4 (3,9)
2-4 Jahre	39,8 (3,1)	
4-6 Jahre	41,2 (2,9)	41,0 (4,9)
6-14 Jahre	45,8 (4,4)	43,7 (3,4)
14-18 Jahre	48,9 (4,5)	/

Anlage 3b N. medianus Peak-NLG: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Cai & Zhang (53) NLG: Nervenleitgeschwindigkeit

N. suralis Base-NLG		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse	Parano et al. 1993
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	49,1 (8,9)	49,7 (5,5)
2-4 Jahre	51,6 (9,7)	52,6 (3,0)
4-6 Jahre	57,3 (8,9)	53,8 (4,3)
6-14 Jahre	54,2 (7,4)	53,9 (4,2)
14-18 Jahre	51,8 (8,7)	/

Anlage 3c N. suralis Base-NLG: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Parano et al. (51) NLG: Nervenleitgeschwindigkeit

N. suralis Peak-NLG		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse	Cai & Zhang 1997
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	34,2 (6,3)	35,4 (4,3)
2-4 Jahre	34,6 (40,9)	
4-6 Jahre	40,9 (6,3)	39,4 (4,6)
6-14 Jahre	39,5 (5,2)	40,6 (4,8)
14-18 Jahre	38,2 (5,4)	/

Anlage 3d N. suralis Peak-NLG: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Cai & Zhang (53) NLG: Nervenleitgeschwindigkeit

Anlage 4: SNAP im Literaturkontext

N. medianus Base-to-Peak-SNAP		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	11,3 (4,4)	24,0 (7,4)
2-4 Jahre	11,8 (3,5)	24,3 (5,5)
4-6 Jahre	11,4 (3,2)	25,1 (5,2)
6-14 Jahre	11,7 (3,6)	26,7 (9,4)
14-18 Jahre	10,4 (3,5)	/

Anlage 4a N. medianus Base-to-Peak-SNAP: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Parano et al. (51) SNAP: Amplitude des sensiblen Nervenfasersummenaktionspotentials

N. medianus Peak-to-Peak-SNAP			
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 1997 Mittelwert (SD)	Garcia et al. 2000 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	11,3 (4,4)	19,5 (4,0)	15,7 (4,5)
2-4 Jahre	11,9 (3,5)	19,8 (4,2)	12,2 (5,9)
4-6 Jahre	11,5 (3,2)		14,4 (6,0)
6-14 Jahre	11,8 (3,6)	20,5 (3,5)	/
14-18 Jahre	10,4 (3,5)	/	/

Anlage 4b N. medianus Peak-to-Peak-SNAP: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Cai & Zhang (53) und Garcia et al. (52) SNAP: Amplitude des sensiblen Nervenfasersummenaktionspotentials

N. suralis Base-to-Peak-SNAP		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	5,7 (2,8)	15,4 (8,2)
2-4 Jahre	8,8 (4,4)	23,3 (6,8)
4-6 Jahre	9,0 (5,4)	22,7 (5,4)
6-14 Jahre	8,7 (4,8)	26,8 (6,6)
14-18 Jahre	8,0 (3,9)	/

Anlage 4c N. suralis Base-to-Peak-SNAP: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Parano et al. (51) SNAP: Amplitude des sensiblen Nervenfasersummenaktionspotentials

N. suralis Peak-to-Peak-SNAP		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 1997 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	7,3 (3,9)	18,0 (3,8)
2-4 Jahre	10,7 (5,7)	
4-6 Jahre	11,1 (6,4)	18,5 (3,9)
6-14 Jahre	11,0 (5,9)	18,7 (4,4)
14-18 Jahre	9,7 (4,8)	/

Anlage 4d N. suralis Peak-to-Peak-SNAP: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Cai & Zhang (53) SNAP: Amplitude des sensiblen Nervenfasersummenaktionspotentials

Anlage 5: DML im Literaturkontext

N. medianus DML			
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 2000 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	2,4 (0,2)	2,0 (0,2)	2,2 (0,3)
2-4 Jahre	2,3 (0,4)	2,2 (0,4)	
4-6 Jahre	2,5 (0,4)	2,3 (0,5)	2,2 (0,3)
6-14 Jahre	2,8 (0,4)	2,7 (0,4)	2,6 (0,3)
14-18 Jahre	3,3 (0,7)	/	/

Anlage 5a N. medianus DML: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Parano et al. (51) und Cai & Zhang (53) DML: distale motorische Latenz

N. medianus korrigierte DML		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Garcia et al. 2000 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	2,4 (0,2)	2,3 (0,3)
2-4 Jahre	2,3 (0,4)	2,3 (0,3)
4-6 Jahre	2,4 (0,4)	2,6 (0,3)
6-14 Jahre	2,6 (0,4)	/
14-18 Jahre	3,2 (0,6)	/

Anlage 5b N. medianus korrigierte DML: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Garcia et al. (52) DML: distale motorische Latenz

N. peroneus DML			
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 1997 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	2,2 (0,2)	2,3 (0,4)	2,5 (0,6)
2-4 Jahre	2,4 (0,2)	2,6 (0,8)	
4-6 Jahre	2,7 (0,3)	3,0 (0,4)	2,6 (0,4)
6-14 Jahre	3,1 (0,4)	3,3 (0,5)	3,2 (0,7)
14-18 Jahre	3,7 (0,4)	/	/

Anlage 5c N. peroneus DML: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Parano et al. (51) und Cai & Zhang (53) DML: distale motorische Latenz

N. peroneus korrigierte DML		
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Garcia et al. 2000 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	2,2 (0,2)	2,4 (0,2)
2-4 Jahre	2,4 (0,2)	2,6 (0,4)
4-6 Jahre	2,7 (0,3)	3,0 (0,3)
6-14 Jahre	3,0 (0,3)	3,6 (0,4)
14-18 Jahre	3,6 (0,4)	/

Anlage 5d N. peroneus korrigierte DML: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen und Garcia et al. (52) DML: distale motorische Latenz

Anlage 6: motorische NLG im Literaturkontext

N. medianus motorische NLG				
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)	Garcia et al. 2000 Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 1997 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	47,7 (4,3)	48,2 (4,6)	47,8 (3,0)	52,7 (4,7)
2-4 Jahre	52,0 (6,0)	53,6 (5,3)	52,7 (3,7)	
4-6 Jahre	52,0 (5,0)	56,3 (4,6)	56,5 (2,4)	55,0 (5,2)
6-14 Jahre	58,8 (5,9)	57,3 (3,4)	/	57,2 (3,7)
14-18 Jahre	56,6 (6,2)	/	/	/

Anlage 6a N. medianus motorische NLG: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Parano et al. (51), Garcia et al. (52) und Cai & Zhang (53) NLG: Nervenleitgeschwindigkeit

N. peroneus motorische NLG				
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)	Garcia et al. 2000 Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 1997 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	48,0 (4,0)	51,4 (3,0)	47,4 (2,5)	48,7 (4,9)
2-4 Jahre	51,4 (3,6)	55,7 (4,5)	51,2 (4,0)	
4-6 Jahre	52,4 (4,3)	56,1 (5,0)	54,0 (3,7)	49,6 (5,0)
6-14 Jahre	52,1 (3,0)	57,0 (4,5)	/	49,6 (3,4)
14-18 Jahre	47,9 (3,9)	/	/	/

Anlage 6b N. peroneus motorische NLG: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Parano et al. (51), Garcia et al. (52) und Cai & Zhang (53) NLG: Nervenleitgeschwindigkeit

Anlage 7: MAP im Literaturkontext

N. medianus MAP				
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)	Garcia et al. 2000 Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 1997 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	5,3 (2,3)	8,9 (3,6)	4,1 (1,9)	5,9 (2,5)
2-4 Jahre	8,1 (2,0)	9,6 (3,0)	6,0 (2,0)	
4-6 Jahre	8,4 (2,8)	10,4 (3,7)	7,0 (2,3)	6,5 (1,8)
6-14 Jahre	9,6 (3,0)	12,4 (4,8)	/	8,8 (1,9)
14-18 Jahre	9,0 (3,3)	/	/	/

Anlage 7a N. medianus MAP: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Parano et al. (51), Garcia et al. (52) und Cai & Zhang (53) MAP: Amplitude des motorischen Muskelfasersummenaktionspotentials

N. peroneus MAP				
Altersgruppe	Unsere Ergebnisse Mittelwert (SD)	Parano et al. 1993 Mittelwert (SD)	Garcia et al. 2000 Mittelwert (SD)	Cai & Zhang 1997 Mittelwert (SD)
1-2 Jahre	4,6 (2,3)	5,8 (2,5)	3,7 (1,3)	6,4 (1,9)
2-4 Jahre	4,2 (1,2)	6,1 (3,0)	4,3 (1,6)	
4-6 Jahre	4,8 (1,8)	7,1 (4,8)	3,8 (1,2)	7,1 (1,2)
6-14 Jahre	5,3 (1,4)	8,2 (4,2)	/	7,2 (1,6)
14-18 Jahre	6,9 (1,6)	/	/	/

Anlage 7b N. peroneus MAP: Vergleich der Altersgruppenmittelwerte mit Standardabweichung (SD) zwischen unseren Ergebnissen, Parano et al. (51), Garcia et al. (52) und Cai & Zhang (53) MAP: Amplitude des motorischen Muskelfasersummenaktionspotentials