

Abschlussbericht zum Vorhaben

„Multimodale prospektive Detektion und Definition von Biomarkern zur Prognoseverbesserung bei Critical-Illness-Polyneuromyopathie“ (FR285)

Laufzeit

01.11.2018 – 31.08.2020

Schlussbericht vom 09.11.2020

Autorin:

Frau PD Dr. med. Christine H. Meyer-Frießem

BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum gGmbH
Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	4
Kurzfassung deutsch	5
Kurzfassung englisch.....	6
1. Problemstellung	7
2. Forschungszweck/-ziel.....	9
3. Methodik	11
4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens	18
5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen.....	38
6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen	39
7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan.....	41
8. Anhang/Anhänge	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der ICU-acquired weakness.....	7
Abbildung 2: Studienablauf.....	11
Abbildung 3: Ursprünglich geplanter Arbeitsablauf.....	13
Abbildung 4: geplanter Arbeitsablauf nach dem Zwischenbericht 10/2019	14
Abbildung 5: Corona-bedingt abgeänderter Arbeitsablauf 4/2020	15
<i>Abbildung 6: Flow Chart Ausschlussgründe</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 7: Flow Chart Patientenrekrutierung und ICUAW-Einteilung</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 8: Verteilung der Patienten mit und ohne ICUAW-Symptome.....</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 9: Heatmap- Häufigkeit der Symptome im Zeitverlauf nach dem Intensivaufenthalt</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 10: Venn-Diagramm der ICUAW-assoziierten Symptome</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 11: Prävalenz der Symptome nach Intensivaufenthalt.....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 12: Heatmap zur Profilerstellung anhand gesicherter Diagnosen</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 13: QST- Profil der FüÙe dorsolateral beidseits bei Patienten nach Intensivaufenthalt,</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 14: Darstellung der Frequenz abnormaler Werte der QST im Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 15: Kutanes somatosensorisches- Profil der FüÙe dorsolateral beidseits bei Patienten nach Intensivaufenthalt und Kontrollprobanden ohne Intensivaufenthalt. QST: quantitativ sensorische Testung.</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 16: strukturelle und funktionelle Veränderungen der CP-2 Patienten</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 17: strukturelle und funktionelle Veränderungen im Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 18: CCM-Bilder</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 19: QST-Befunde</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 20: ENG-Befunde.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 21: Hautbiopsie-Bilder.....</i>	<i>45</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sekundäre Studienziele.....	10
Tabelle 2: Symptome in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Grund für ICU-Aufenthalt	21
Tabelle 3: Vergleich der Symptome mit den Untersuchungsergebnissen der CP-2 Patienten.....	24
Tabelle 4: Übereinstimmung der Gruppeneinteilung aus CP-1 mit einer PNP-Diagnose in CP-2	24
Tabelle 5: Muskel-MRT der Unterschenkel, n = 10	26
Tabelle 6: Auflistung der gestellten Diagnosen unter Einbeziehung vollständiger Untersuchungsergebnisse.....	27
Tabelle 7: Subgruppenvergleich anhand gestellter Diagnosen.....	29
Tabelle 8: Vergleich Untersuchungsergebnisse der CP-2 Patienten mit und ohne ICUAW-Symptome zum Untersuchungszeitpunkt	31
Tabelle 9: Vergleich der Untersuchungsergebnisse von Patienten und Kontrollprobanden.....	32
Tabelle 10: Vergleich der Laborergebnisse von Patienten und Kontrollprobanden	33
Tabelle 11: Ergebnisse eines Beispielpatienten und Kontrollprobanden	43

Abkürzungsverzeichnis

BMI: Body-Mass-Index
CCM: korneale konfokale Mikroskopie
CIM: Critical-Illness-Myopathie
CMV: continuous mandatory ventilation (invasive Beatmung)
CINM: Critical-Illness-Polyneuropathie
CIP: Critical-Illness-Polyneuropathie
ENG: Elektroneurographie
EMG: Elektromyographie
GdB: Grad der Behinderung
ICUAW: intensive care unit acquired weakness; "erworbene Muskelschwäche des kritisch Kranken"
ICU: Intensive care unit; „Intensivstation“
MRT: Magnetresonanztomographie
MW: Mittelwert
PNP: Polyneuropathie
QoL: Quality of Life; „Lebensqualität“
QST: Quantitative sensorische Testung
SD: Standardabweichung
SFN: small-fibre Neuropathie
VDT: vibration detection threshold: "Vibrationsdetektionsschwelle"

Kurzfassung deutsch

Critical-Illness-Polyneuromyopathie: Inzidenz, Symptomverlauf sowie klinische und neurophysiologische Profile von Langzeitüberlebenden im Vergleich zu Kontrollen

Ziele:

Critical illness Polyneuromyopathie (CINM) oder erworbene Muskelschwäche (ICUAW) ist eine häufige Folge der modernen Intensivtherapie (ITS), die die Prognose während und im Verlauf beeinträchtigt. CINM kann sich als Muskelschwäche oder neuropathie-ähnliche Symptome manifestieren. Bisher wurde hauptsächlich der kurzfristige Krankheitsverlauf untersucht, und die Diagnosestellung bleibt eine Herausforderung. Ziel der aktuellen Studie war es, (1) die Langzeitinzidenz der CINM, die Charakterisierung und Persistenz einhergehender Symptome sowie den Einfluss auf die Lebensqualität (LQ) und (2) verschiedene klinische und neurophysiologische Pathologien von Langzeitüberlebenden bis zu einem Jahrzehnt nach Intensivtherapie im Vergleich zu Kontrollen zu untersuchen.

Methoden:

Nach Ethikvotum und Registrierung wurden alle Patienten (n=3.647), die 2007–2017 auf einer Intensivstation im BG-Universitätsklinikum aufgenommen wurden, gescreent. Von 1.860 (≥ 7 d ITS inkl. invasiver Beatmung ≥ 72 h, mind. 0,5-10a nach ITS) wurden 1.268 Überlebende kontaktiert. 149 Patienten waren einverstanden und wurden zu Demografie, Krankengeschichte, Komorbiditäten sowie Auftreten, Lokalisation, Beginn, Dauer, und Folgen befragt. CINM wurde definiert als mind. ein proximal-symmetrisches Symptom für Muskelschwäche und/oder distal symmetrisches Symptom für Parästhesie, Hypästhesie oder (neuropathische) Schmerzen, ohne potentiell-assoziiertes zeitgleicher anderer Erkrankung und erstmals nach ITS aufgetreten. Darüber hinaus wurden 28 dieser (rekrutiert während des Telefoninterviews) und 19 Kontrollprobanden (medial rekrutiert; Ausschluss: jegliche Intensivtherapie, Komorbidität, die Polyneuropathie oder Myopathie verursacht) untersucht. Sie wurden zu ihrer LQ (VAS, 0-100) befragt und einer neurologischen Untersuchung sowie einem multimodalen Assessment für CIMN-assoziierte funktionelle und morphologische Veränderungen mittels Elektroneurographie (ENG), Elektromyographie (EMG), Quantitativer Sensorischer Testung (DFNS-Protokoll), Hautbiopsie und konfokaler Hornhautmikroskopie (CCM) unterzogen.

Ergebnisse:

149 ehemalige Patienten (Alter: $63,5 \pm 13,1$ a; 73% männlich; Zeit nach ITS: $4,4 \pm 2,7$ a, 5-10a: 43%) wurden interviewt. Durchschnittlich verbrachten die Patienten ($59,5 \pm 13,4$ a bei ITS-Aufnahme) $20,8 \pm 15,7$ d auf der ITS mit $396 \pm 328,8$ h Beatmung. Eine CIMN-Inzidenz von 74% (n=95/128, myopathie-ähnliche Muskelschwäche: 43%; neuropathie-ähnliche Symptome: 13%; beide: 44%). Nur 18% erhielten eine CIMN-Diagnose, obwohl 62% bis 10 Jahre nach ITS anhaltende Symptome hatten (5-10a: 46%). Nur 37% der Patienten berichteten über einen vollständigen Rückgang der Symptome, die mit einer initial geringen Anzahl an Symptomen ($p < 0,0001$), nur myopathie-ähnlichen Symptomen ($p = 0,024$) und einem jüngeren Alter zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme verbunden waren ($55,7 \pm 13,1$ vs. $62,6 \pm 10,6$ a, $p < 0,001$). Die LQ war durch die CIMN zum Zeitpunkt des Interviews bei 74% der Betroffenen noch immer beeinträchtigt, bei 30% sogar schwer. Zum Untersuchungszeitpunkt berichteten hiervon 28 Patienten (Alter: $60,5 \pm 14,9$ a, männlich: 82%, Zeit nach ITS: $3,75 \pm 3,35$ a; Aufenthalt auf ITS: $24,5 \pm 20,3$ d, Beatmungsdauer: $371,7 \pm 354,6$ h) über anhaltende Schmerzen in 21%, Parästhesie in 50%, Hypästhesie in 43% und Muskelschwäche in 39%. Pathologisch waren am häufigsten die klinische Untersuchung (82% von 27) und die Hautbiopsien (89% von 26), während CCM (32% von 25) die geringste Empfindlichkeit zur Detektion pathologischer Werte aufwies. In ENG und EMG zeigte nur die Hälfte CIMN-assoziierte Pathologien (ENG: 52% von 27; EMG: 52% von 21). Ein sensorisches Defizit wurde bei 17% festgestellt. Nur ein Patient zeigte keinerlei Anzeichen einer CIMN. 13 (48%) hatten eine sensomotorische Large-Fibre-Neuropathie, 10 (37%) eine sensomotorisch gemischte Polyneuropathie der großen und kleinen Nervenfasern und nur drei (11%) eine reine Small-Fibre-Neuropathie. Im Gegensatz dazu zeigten Kontrollen (Alter: $54,1 \pm 13,7$ a, 79% männlich) keine Pathologien. Ehemalige Intensivpatienten berichten über Jahre eine geringere Kraft der Hände (rechts: $31,2 \pm 12,1$ vs. $42,3 \pm 11,5$ kg; $p = 0,003$) und eine niedrigere LQ als die Kontrollen ($68,8 \pm 21,8$ vs. $86,3 \pm 6,7$ VAS; $p = 0,002$).

Die Kombination aus Symptomen, klinischer Untersuchung und neurophysiologischer Diagnostik kann als Biomarker zur Früherkennung der CINM dienen. Als leicht und einzusetzende Kurz- und Langzeitmarker scheinen sich dabei vor allem die Symptomanamnese und Kraftmessung der Hände herauszukristallisieren.

Kurzfassung englisch

Critical-Illness-Polyneuromyopathy: incidence, time course of symptoms and clinical and neurophysiological profiles of long-term survivors compared to controls

Background and aims:

Critical illness polyneuromyopathy (CINM) or ICU-acquired weakness (ICUAW) is a common sequela of modern intensive care worsening the prognosis during and after ICU. CINM can manifest as muscle weakness or neuropathy-like symptoms. Until now, only short-term disease progress has been investigated [1], and the diagnosis remains challenging. The aim of the current study was to investigate (1) the long-term incidence of CINM, characterization and persistence of associated symptoms as well as the influence on quality of life (QoL) and to investigate (2) various clinical and neurophysiological abnormalities in long-term survivors up to a decade post-ICU in comparison to controls.

Methods:

After ethical approval and registration, all patients (n=3647) admitted to an ICU in 2007–2017 in the BG-University Hospital were screened. Out of 1860 patients (≥ 7 d ICU care including ventilation support for ≥ 72 h, at least 6mo-10y after ICU) 1268 survivors were contacted. 149 patients gave informed consent and were interviewed regarding demographic data, medical history, comorbidities and occurrence, localization, onset, duration, recovery and consequences. CINM was considered as at least one proximal-symmetrical symptom of muscle weakness and/or a distal-symmetrical symptom of paresthesia, hypoesthesia, or (neuropathic) pain, without potential association with another disease occurring for the first time after ICU treatment. Further on, 28 critical care long-term survivors (recruited within the telephone interview) and 19 controls (recruited by advertisement; exclusion criteria: any ICU treatment, comorbidity causing polyneuropathy or myopathy) were investigated. Subjects were asked about their QoL (VAS, 0-100) and underwent a neurological examination and multimodal assessment of CIMN-related functional and morphological changes using electroneurography (ENG), electromyography (EMG), quantitative sensory testing (DFNS protocol), skin biopsy and corneal confocal microscopy (CCM).

Results:

149 former patients (age: 63.5 ± 13.1 y; males: 73%; time post-ICU: 4.4 ± 2.7 y, 5-10y: 43%) responded to be interviewed. On average, patients (59.5 ± 13.4 y at ICU-admission) had spent 20.8 ± 15.7 d in the ICU with 396 ± 328.8 h ventilation. A CIMN incidence of 74% (n=95/128, myopathy-like muscle weakness: 43%; neuropathy-like symptoms: 13%; mixed: 44%) was assessed. However, only 18% of participants had received an CIMN diagnosis by their physicians, although 62% had persistent symptoms up to 10y after ICU (5-10y: 46%). Only 37% of participants reported a complete recovery of symptoms, significantly associated with an initially low number of symptoms after ICU ($p < 0.0001$), only myopathy-like symptoms ($p = 0.024$), and younger age at the time of ICU admission (55.7 ± 13.1 vs. 62.6 ± 10.6 y, $p < 0.001$). CIMN still impaired the QoL at the time of the interview in 74% of affected survivors, with 30% reporting severe impairment. At the time of examination 28 patients (age: 60.5 ± 14.9 y, males: 82%, post-ICU: 3.75 y \pm 3.35; ICU-stay: 24.5 ± 20.3 d, ventilation duration: 371.7 ± 354.6 h) reported ongoing pain in 21% (intensity NRS 2.7 ± 2.6), paresthesia in 50%, hypoesthesia 43% and muscle weakness 39%. Abnormalities were found most frequently in the clinical examination (82% of n=27,) and in skin biopsies (89% from n=26), whereas CCM (32% from n=25) had the lowest sensitivity to detect abnormal values. Based on ENG and EMG, only half of the patients presented abnormalities indicating a CIMN (ENG: 52% of n=27; EMG: 52% of n=21). Sensory loss was found in 17%. Only one patient showed no signs of CIMN. 13 (48%) had a sensorimotor large fiber neuropathy, 10 (37%) had a sensorimotor-mixed polyneuropathy of the large and small nerve fibers and only three (11%) had a pure small-fiber neuropathy. In contrast, controls (age: 54.1 ± 13.7 y, males: 79%) showed no pathologies. Former ICU-patients reported lower hand grip strength (right: 31.2 ± 12.1 vs. 42.3 ± 11.5 kg; $p = 0.003$) and a lower QoL than controls even years after discharge (68.8 ± 21.8 vs. 86.3 ± 6.7 VAS; $p = 0.002$).

The combination of symptoms, clinical examination and neurophysiological diagnostics can serve as a biomarker of the CINM. In particular, symptom anamnesis and force measurement with a hand dynamometer seem to be suitable as easy short- and long-term marker.

1. Problemstellung

In Deutschland werden pro Jahr mehr als zwei Millionen Patienten auf Intensivstationen behandelt, wobei rund 20% invasiv beatmet werden. In den letzten Jahrzehnten wurde die intensivmedizinische Behandlung kritisch kranker Patienten zur Verbesserung des Outcomes intensiv untersucht und fortlaufend verbessert. Dabei wurde vor allem der Fokus auf Krankheitsbilder wie der Sepsis und dem akuten Lungenversagen als auch auf Therapiekonzepten des Flüssigkeits-, Ernährungs- und Rehabilitationsmanagements gelegt. Folglich konnte die Überlebenschance nach Polytraumatisierung, Sepsis und Multiorganversagen gesteigert werden.

Hieraus ergeben sich jedoch neue medizinische Herausforderungen, da „Überlebende“ oftmals an Folgen der Grunderkrankung selbst als auch der zuvor erhaltenen Intensivtherapie leiden. Dabei stellt vor allem das Krankheitsbild der „erworbenen Skelettmuskelschwäche bei kritisch Kranken“ („ICU-acquired weakness“, ICUAW) die moderne Medizin vor neue diagnostische sowie therapeutische Aufgaben und gefährdet eine schnelle Rehabilitation während und nach intensivmedizinischer Therapie als auch eine vollständige Genesung.

Die ICUAW manifestiert sich als eine neu aufgetretene sensomotorische Schwäche bei Intensivpatienten ohne fassbare Ursache bis auf die Erkrankung selbst. Sie wird bisher rein klinisch diagnostiziert und lässt sich mit Hilfe von elektrophysiologischen und histologischen Untersuchungen in drei Untergruppen einteilen:

Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP), Critical-Illness-Myopathie (CIM) und Critical-Illness-Polyneuromyopathie (CINM).

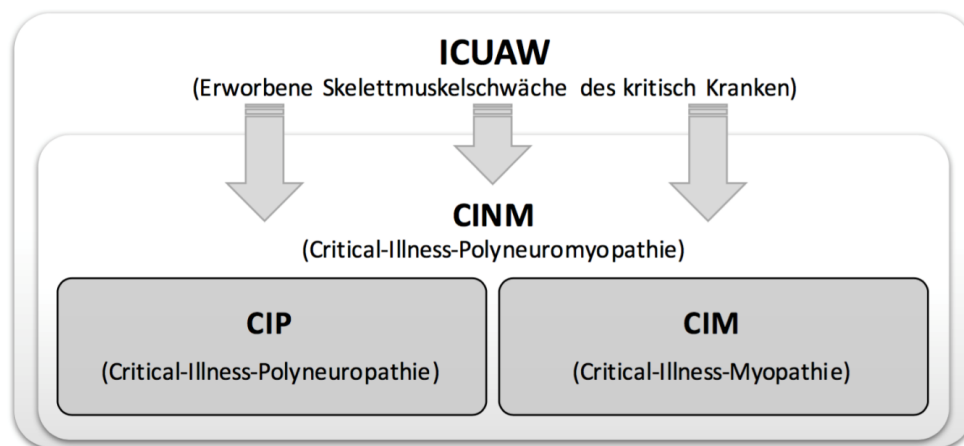


Abbildung 1: Einteilung der ICU-acquired weakness

Mit einer Inzidenz von bis zu 100% stellt das Krankheitsbild der ICUAW während und nach intensivmedizinischer Therapie z. B. nach Polytraumatisierung eine ernstzunehmende, kostenintensive und vor allem prognoserelevante Komplikation moderner Intensivmedizin dar. In der akuten Phase wird die Entwöhnung vom Respirator erschwert,¹⁻⁴ eine frühzeitige Mobilisierung verzögert und somit ein prolongierter Intensivaufenthalt^{1,5,6} mit weiteren Risiken sowie negativen Langzeitfolgen begünstigt und schlussendlich auch die Mortalität dadurch erhöht.⁶⁻¹⁰

Über Jahre hinweg beklagen ehemals kritisch kranke Patienten Symptome wie chronische Sensibilitätsverluste an Händen und Füßen, schmerzhaftes Dysästhesien und vor allem motorische Schwäche, die ihre Lebensqualität negativ beeinflussen^{11,12} und eine rasche Wiedereingliederung in die Erwerbsfähigkeit verhindern und ggf. Rentenanspruch entstehen lassen.

Prädiktoren der ICUAW sind jedoch bisher nur theoretisch bekannt und ein Goldstandard zur frühzeitigen Diagnosestellung oder Verlaufsbeobachtung existiert nicht. Die hohe Varianz zu Angaben der Inzidenz zwischen 25 und 100% der ICUAW und im Speziellen der CIP^{4,6,13-17} aufgrund erschwerter Diagnosebedingungen, unzureichender neuropathophysiologischer Kenntnisse betroffener Muskel- und Nervenfasern sowie konsekutiv nur spärlicher Daten zum Langzeitverlauf belegen den bislang unzureichenden Kenntnisstand und betonen den hohen Forschungsbedarf dieser Erkrankung.

Zusammenfassend werden Biomarker als Früherkennungsinstrument für die ICUAW benötigt, damit Patienten mit erhöhtem Risiko für eine ICUAW identifiziert und frühzeitig spezifischen präventiven bzw. therapeutischen Strategien zugeführt werden können.

Mittels einer retro- und prospektiven Betrachtung pathophysiologischer Veränderungen sollten verschiedene u.a. neurophysiologische, MRT-morphologische und histologische Profile Langzeitüberlebender definiert werden. Diese sollen als bettseitige Biomarker zur frühzeitigen Detektion einer ICUAW und der Verhinderung gesundheitlicher als auch ökonomischer Folgen dienen.

Referenzen:

1. Herridge MS. Legacy of intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009 ; 37: S457-461.
2. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuropathy. *J Neurol* 2005 ; 252: 343-51.
3. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004 ; 30: 1117-21.
4. Witt NJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991 ; 99: 176-84.
5. de Seze M. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000 ; 43: 61-9.
6. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005 ; 33: 349-54.
7. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, Lefaucheur JP, Carlet J, Outin H. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. Intensive Care Med [Internet]* 1998 ; 24 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050757>
8. Garnacho-Montero J. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001 ; 27: 1288-96.
9. Leijten FS, de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995 ; 274: 1221-5.
10. Zochodne DW. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987 ; 110: 819-41.
11. Pati S, Goodfellow JA, Iyadurai S, Hilton-Jones D. Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgrad Med J* 2008 ; 84: 354-60.
12. van der Schaaf M, Beelen A, de Vos R. Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disabil Rehabil* 2004 ; 26: 1189-97.
13. Zink W, Kollmar R, Schwab S. Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol* 2009 ; 5: 372-9.
14. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 2006 ; 13: 1203-12.
15. Stevens RD. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007 ; 33: 1876-91.
16. Tennila A. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000 ; 26: 1360-3.
17. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001 ; 248: 929-34.

2. Forschungszweck/-ziel

Im Rahmen dieses großen Verbundprojektes namens „CRIT-PATH“ wurden in zwei Schritten verschiedene Aspekte der Spätveränderungen bei Patienten nach Intensivtherapie untersucht.

CRIT-PATH_1: Inzidenz, Symptomatik sowie Kurz- und Langzeitfolgen nach Intensivtherapie.

Erhebung systematischer Daten mittels Telefoninterview zur Inzidenz sowie zur Erfassung von Kurz- und Langzeitfolgen (Häufigkeit, Schweregrad, Symptomatik, Einschränkung der Lebensqualität etc.) bis zehn Jahre nach intensivmedizinischer Therapie im BG-Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum (2007 – 2017).

Primäre Abschnittsziele:

CP_1 (1):

Quantitativ-dichotome Erfassung von ICUAW-typischen Symptomen zur Inzidenz-Bestimmung

- a) Häufigkeit der Symptome 1, 5 und 10 Jahre nach Intensivaufenthalt (entsprechendes Ergebnis s. Abbildung 9, S. 19)
- b) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (s. Tabelle 2, S.2 0)
- c) in Abhängigkeit der Grunderkrankung (s. Tabelle 2, S. 20)

CRIT-PATH_2: Neurophysiologische Veränderungen bei Langzeitüberlebenden.

Prospektive Erstellung neurophysiologischer, bildgebend morphologischer, histologischer, motorischer und sensorischer Profile von Patienten ein bis zehn Jahre nach Intensivtherapie im BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum. Unterteilung in CIP, CIM oder CINM und Einteilung in Schweregrade. Vergleich zu Kontrollprobanden.

Primäre Abschnittsziele:

CP_2 (1):

Häufigkeit des Vorliegens einer Neuropathie bzw. Myopathie anhand abnormer neuro-physiologischer Untersuchungen nach Intensivtherapie.

- a) Einteilung: manifeste/ latente Polyneuropathie versus keine Polyneuropathie (s. Tabelle 6, S. 26)
- b) Einteilung: manifeste/ latente Polyneuropathie versus keine Myopathie. (s. Tabelle 6, S. 26)

Die einzelnen Studienabschnitte bauten dabei aufeinander auf. Nach den Zwischenauswertungen erfolgte die Planung und mittlerweile Start (02/2020) einer bisher einmaligen prospektiven Studie zur Untersuchung der frühen neurophysiologischen Veränderungen während der Intensivtherapie zur Detektion und Bestätigung früher Biomarker im Vergleich zum Status vor Intensivtherapie und im Abgleich mit den hier identifizierten Spätveränderungen.

Tabelle 1: Sekundäre Studienziele

	<u>Sekundäre Ziele</u>	<u>Zielgruppe</u>
CRIT-PATH_1 (2)	<p>a) Erfassung der Beeinträchtigung der Lebensqualität und des alltäglichen Lebens (z. B. Gehfähigkeit, Selbstständigkeit) (s. S. 18).</p> <p>b) Erfassung der Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit (s. S. 18).</p> <p>c) Erhebung der Versorgungssituation betroffener Patienten (s. S. 18).</p> <p>d) Erfassung und Differenzierung von Symptomen (z.B. Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, motorische Schwäche) (s. Abbildung 10, S. 21).</p> <p>e) Retrospektive Erfassung von klinischen Risikofaktoren (s. S. 18).</p> <p>f) Vergleich von Ergebnissen der CCM mit denen der Neurographie, Myographie, QST-Profilen und intraepidermaler Nervenfaserdichte sowie ICD-Diagnosestellung mit anschließender Erstellung einer Kausalitätsbewertung nach Kriterien der WHO (gesichert/ wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich, unklassifizierbar) (s. Abbildung 12, S. 22).</p>	<p>Patienten bis zehn Jahre nach Intensivtherapie im BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 Jahre, < 85 Jahre • Mindestens 7 Tage Intensivstation • > 3 Tage invasive Beatmung
CRIT-PATH_2 (2)	<p>a) Einteilung anhand des neurophysiologischen Profils in „ICUAW wahrscheinlich“, „möglich“ und „unwahrscheinlich“ (s. Tabelle 3, S. 23).</p> <p>g) Häufigkeit einer Small-Fibre-Neuropathie bei Patienten ein bis zehn Jahre nach Intensivtherapie (s. Tabelle 6, S. 26)</p> <p>b) Vergleich sensorischer Profile zwischen Patienten nach Intensivtherapie und der altersgematchten Kontrollgruppe (s. Abbildung 15, S. 28).</p> <p>c) Erstellung eines neurophysiologischen und sensorischen Profils mit Fokus auf periphere Nervenfasern mittels QST und CCM im Langzeitverlauf (s. Abbildung 14, S. 27 und Tabelle 9, S. 31).</p> <p>d) Vergleich verschiedener Profile unterschiedlichster Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Grunderkrankung) (s. Tabelle 7, S. 28).</p> <p>e) Erfassung der Inzidenz bildgebend morphologische Pathologien von Nerven und Muskeln im MRT der unteren Extremität, diffusionsgewichtet (s. Tabelle 5, S. 25).</p> <p>f) Differenzierung betroffener myelinisierter und nicht-myelinisierter Nervenfasern nach Anfärbung mit monoklonalen Antikörpern (s. Tabelle 9, S. 31 und Beispiele, S. 42-45).</p>	<p>Patienten (rekrutiert aus den Telefon-interviews versus gematchte Probanden) ein bis zehn Jahre nach Intensivtherapie im BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 Jahre, < 85 Jahre • Mindestens 7 Tage Intensivstation • > 3 Tage invasive Beatmung • oder gematchte Kontrollen

3. Methodik

CRIT-PATH_1

In einem ersten Schritt wurden mittels standardisierter Telefoninterviews die Inzidenz der ICUAW bei Langzeitüberlebenden nach einem ICU-Aufenthalt erfasst. Dazu wurden mit Hilfe der Datenbank des BG-Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum Patienten angeschrieben, die sich zwischen 2007 und 2017 mindestens sieben Tage auf einer der Intensivstationen befanden und davon mindestens drei Tage invasiv beatmet wurden. Telefonisch wurden dann Daten zu Demographie, Häufigkeit und Schweregrad von ICUAW- Symptomen wie Muskelschwäche, Missempfindung, Schmerz und/ oder Taubheit, Grund- und Komorbidität, Lebensqualität und krankheitsassoziierte Beeinträchtigung sowie die aktuelle Versorgungssituation der Patienten erhoben.

CRIT-PATH_2

In einem zweiten Schritt wurde ein Teil der interviewten Patienten zu einem Untersuchungspanel nach Bochum eingeladen. Dieses bestand aus einer klinischen Untersuchung sowie u.a. speziellen neurophysiologischen Untersuchungen von peripheren Nervenfasern (u. a. Elektroneurographie (ENG), Quantitativer Sensorischer Testung (QST nach DFNS-Protokoll), konfokaler kornealer Mikroskopie (CCM), Hautbiopsie) sowie der Muskulatur (z.B. Elektromyographie (EMG), MRT der Beinmuskulatur), um neurophysiologische, bildgebend morphologische und sensorische Profile der Patienten zu erstellen und diese untereinander und mit gematchten Kontrollprobanden zu vergleichen.

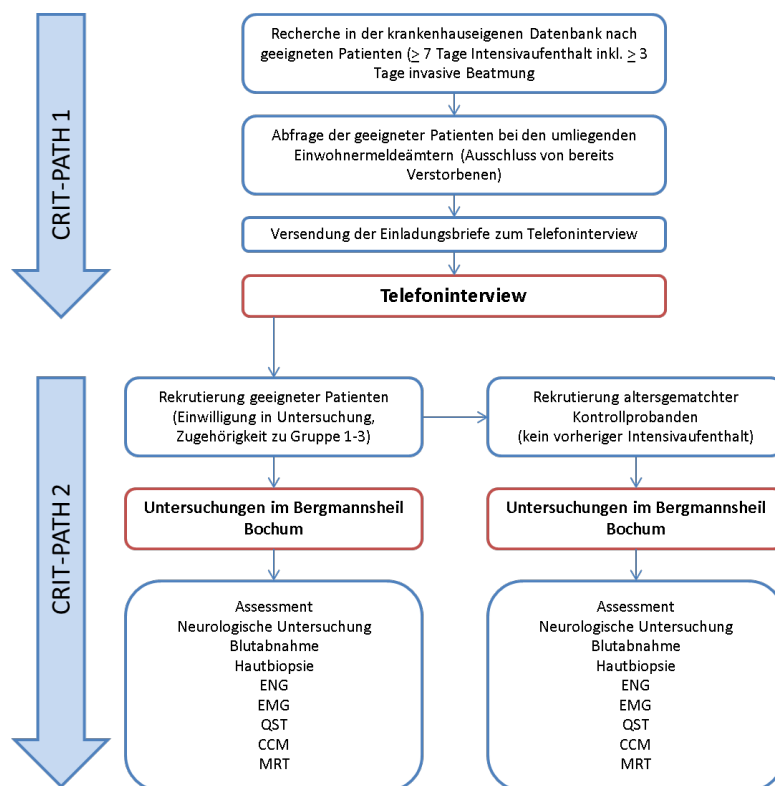


Abbildung 2: Studienablauf

Statistik:

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung für quantitative Variablen oder als Median (Interquartilbereich (IQR)) und als n = Häufigkeiten / Gesamt / Prozent (n / N /%) für qualitative Variablen angegeben. Unter Berücksichtigung von $p < 0,05$ als statistisch signifikant und nach Prüfung auf Normalität mittels Kolmogorov-Smirnov oder Histogramm wurde ein ungepaarter t-Test oder Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich quantitativer Variablen und ein Chi-Quadrat-Test für qualitative Variablen durchgeführt; im Einzelfall wurde ein multivariates Cox-Modell durchgeführt.

Geplanter Arbeitsablauf

Arbeitspaket (AP)		2017 & 2018	2018				2019						2020							
			Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr
AP 1	Vorbereitung/ Organisation																			
	CRIT-PATH_1 AP 1.1 Systematische Literaturrecherche																			
	AP 1.2 Ethikantrag																			
	CRIT-PATH_2 AP 1.3 Systematische Literaturrecherche																			
	AP 1.4 Ethikantrag																			
AP 2	CRIT-PATH 1																			
	AP 2.1 Datenbankanalysen																			
	AP 2.2 Telefoninterviews																			
	AP 2.3 Zwischenbericht																			
	AP 2.4 Dateneingabe																			
	AP 2.5 Projektabschluss																			
AP 3	CRIT-PATH 2																			
	AP 3.1 Rekrutierung																			
	AP 3.2 Durchführung der Untersuchungen																			
	AP 3.3 Zwischenbericht																			
	AP 3.4 Dateneingabe																			
	AP 3.5 Projektabschluss																			
AP 4	Datenanalyse																			
	CRIT-PATH_1 AP 4.1 Datensichtung																			
	AP 4.2 Datenauswertung																			
	CRIT-PATH_2 AP 4.3 Datensichtung																			
	AP 4.4 Datenauswertung																			
AP 5	Publikation																			
	CRIT-PATH_1 AP 5.1 Literaturrecherche																			
	AP 5.2 Verfassen Manuskript, Veröffentlichung																			
	CRIT-PATH_2 AP 5.3 Literaturrecherche																			
	AP 5.4 Verfassen Manuskript, Veröffentlichung																			
AP 6	Vorbereitung CRIT-PATH 3-5																			
	CRIT-PATH_3-5 AP 6.1 Systematische Literaturrecherche																			
	AP 6.2 Ethikantrag																			
	AP 6.3 Drittmittel Akquise																			
	AP 6.4 detaillierte Konzeption																			

Abbildung 3: Ursprünglich geplanter Arbeitsablauf

Tatsächlicher Arbeitsablauf

Arbeitspaket (AP)			2017 & 2018	2018		2019												2020					
				Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun
AP 1	Vorbereitung/ Organisation																						
	CRIT-PATH_1	AP 1.1 Systematische Literaturrecherche																					
		AP 1.2 Ethikantrag																					
	CRIT-PATH_2	AP 1.3 Systematische Literaturrecherche																					
		AP 1.4 Ethikantrag																					
AP 2	CRIT-PATH_1																						
		AP 2.1 Datenbankanalysen																					
		AP 2.2 Telefoninterviews																					
		AP 2.3 Zwischenbericht																					
		AP 2.4 Dateneingabe																					
		AP 2.5 Projektabschluss																					
AP 3	CRIT-PATH_2																						
		AP 3.1 Rekrutierung Patienten																					
		AP 3.1b Rekrutierung Kontrollen																					
		AP 3.2 Durchführung der Untersuchungen																					
		AP 3.3 Zwischenbericht																					
		AP 3.4 Dateneingabe																					
		AP 3.5 Projektabschluss																					
AP 4	Datenanalyse																						
	CRIT-PATH_1	AP 4.1 Datensichtung																					
		AP 4.2 Datenauswertung																					
	CRIT-PATH_2	AP 4.3 Datensichtung																					
		AP 4.4 Datenauswertung																					
AP 5	Publikation																						
	CRIT-PATH_1	AP 5.1 Literaturrecherche																					
		AP 5.2 Verfassen Manuskript, Veröffentlichung																					
	CRIT-PATH_2	AP 5.3 Literaturrecherche																					
		AP 5.4 Verfassen Manuskript, Veröffentlichung																					
AP 6	Vorbereitung CRIT-PATH_3-5																						
	CRIT-PATH_3-5	AP 6.1 Systematische Literaturrecherche																					
		AP 6.2 Ethikantrag																					
		AP 6.3 Drittmittel Akquise																					
		AP 6.4 detaillierte Konzeption																					
		AP 6.5 Beginn von CRIT-PATH 3 (CRIT-Predict)																					

Abbildung 4: geplanter Arbeitsablauf nach dem Zwischenbericht 10/2019

Tatsächlicher Arbeitsablauf – Corona-bedingt angepasst

Arbeitspaket (AP)	2017 & 2018		2018		2019												2020							
	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug		
AP 1	Vorbereitung/ Organisation																							
CRIT-PATH_1	AP 1.1	Systematische Literaturrecherche																						
	AP 1.2	Ethikantrag																						
CRIT-PATH_2	AP 1.3	Systematische Literaturrecherche																						
	AP 1.4	Ethikantrag																						
AP 2	CRIT-PATH 1																							
	AP 2.1	Datenbankanalysen																						
	AP 2.2	Telefoninterviews																						
	AP 2.3	Zwischenbericht																						
	AP 2.4	Dateneingabe																						
	AP 2.5	Projektabschluss																						
AP 3	CRIT-PATH 2																							
	AP 3.1	Rekrutierung Patienten																						
	AP 3.1b	Rekrutierung Kontrollen																						
	AP 3.2	Durchführung der Untersuchungen																						
	AP 3.3	Zwischenbericht																						
	AP 3.4	Dateneingabe																						
	AP 3.5	Projektabschluss																						
AP 4	Datenanalyse																							
CRIT-PATH_1	AP 4.1	Datensichtung																						
	AP 4.2	Datenauswertung																						
CRIT-PATH_2	AP 4.3	Datensichtung																						
	AP 4.4	Datenauswertung																						
AP 5	Publikation																							
CRIT-PATH_1	AP 5.1	Literaturrecherche																						
	AP 5.2	Verfassen Manuskript, Veröffentlichung																						
CRIT-PATH_2	AP 5.3	Literaturrecherche																						
	AP 5.4	Verfassen Manuskript, Veröffentlichung																						
AP 6	Vorbereitung CRIT-PATH 3-5																							
CRIT-PATH_3-5	AP 6.1	Systematische Literaturrecherche																						
	AP 6.2	Ethikantrag																						
	AP 6.3	Drittmittel Akquise																						
	AP 6.4	detaillierte Konzeption																						
	AP 6.5	Beginn von CRIT-PATH 3 (CRIT-Predict)																						

Abbildung 5: Corona-bedingt abgeänderter Arbeitsablauf 4/2020
 Änderungen zum geplanten Arbeitsablauf

Abweichungen/ Limitationen:

Patientenrekrutierung CP 1:

Es konnten insgesamt leider weniger Patienten als geplant eingeschlossen werden. Dies ist hauptsächlich der hohen Mortalität nach Intensivtherapie (hier ca. 32,5% innerhalb von $4,4 \pm 2,7$ Jahren) und dem Vorhandensein von insgesamt schweren Komorbiditäten mit potenziellen Anschlussbehandlungen in Krankenhäusern geschuldet. Folglich betrug die Rücklaufquote über bis zu 10 Jahre nach Intensivaufenthalt aber immer noch gute 16,3%.

Rekrutierung der Patienten-und Kontrollprobanden CP 2:

- Folgend aus geringeren Rekrutierungszahlen aus CP_1 konnten auch für CP_2 entsprechend weniger Patienten inkludiert werden; weitere Ausschlussgründe siehe FlowChart Abbildung 6
- Um die Rekrutierung noch einmal intensivieren zu können hatten wir nach dem Zwischenbericht eine kostenneutrale Verlängerung des Studienzeitraumes beantragt. Aber aufgrund der dann einsetzenden Corona-Pandemie wollten trotz Probandengelder und Aufwandentschädigung keine weiteren Patienten oder auch Kontrollen in ein Krankenhaus kommen. Zudem gab es ein über Wochen bestehendes striktes Zutritts- und Besuchsverbots für Krankenhäuser (auch heute noch nicht vollständig aufgehoben) und in ganz Deutschland war die Mobilität eingeschränkt. Dies erschwerte insbesondere die überregionale Rekrutierung. Die zuletzt einzuschließenden Kontrollen hätten über 60 Jahre sein müssen und gerade diese Gruppe gilt als Corona-Risikogruppe. Erschwerend sind potenzielle Kontrollen akut erkrankt und haben zumindest in einem bekannten Fall (rekrutierter Kontrollproband) einen schweren Verlauf mit Intensivaufenthalt genommen. Deswegen sind wir umso dankbarer um die Ergebnisse, die wir von unseren altersgematchten Kontrollen und Patienten erhalten haben, da Corona-bedingt die Population der ICU-Überlebenden Patienten und zugehörigerer Kontrollen zu großen Teilen durch Komorbiditäten und weitere Intensivaufenthalte in Zukunft für eine solche Studie nicht mehr in Frage kommen wird und durch eine vermutete Übersterblichkeit erniedrigt sein kann.

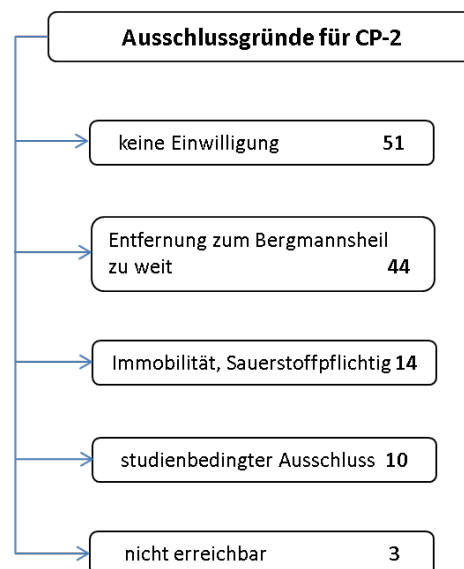


Abbildung 6: Flow Chart Ausschlussgründe

Rekrutierungszeitraum:

- Der Rekrutierungszeitraum wurde für Maßnahmen hinsichtlich einer intensivierten Werbung in Form von Flyern und Plakaten (umliegende Hausarztpraxen, Physiotherapeuten und Apotheken, Lauftreff, interner Aufruf im Bergmannsheil, Studienabteilung des IPA, Seniorenbüro Bochum) kostenneutral verlängert.

Zytokinanalysen:

- Die Proben mit vor allem heterogenem Erkrankungszeitraum nach Intensivaufenthalt und aufgrund langer Lagerungszeiten (Corona-bedingt nochmals verlängert) lieferten nach probatorischen Zytokinanalysen leider keine präsentierbaren Ergebnisse.
- Jedoch hat sich unsere Arbeitsgruppe bereits weitere Gedanken gemacht und sich um alternative Analysen für einen chemischen Biomarker bemüht. Neben Proteomanalysen scheinen vor allem die Analysen von mitochondrialer Funktion und mRNA in kutanen Nervenfasern (Hautbiopsie) zukunftsweisend. Auch die Analyse von Antigangliosid-Antikörpern bietet Potential.
Mit diesen Ideen als Grundlage haben wir bereits neue Kooperationen initiiert (siehe unten) und wollen weitere Drittmittel akquirieren, um die asservierten Proben (Serum und Hautbiopsate) zu analysieren.

MRT-Untersuchungen:

- Aufgrund der unterschätzten Häufigkeit von Kontraindikationen für die Durchführung eines MRT (z.B. implantiertes Osteosynthesematerial oder Herzschrittmacher/ -defibrillator) bei ehemaligen Intensivpatienten mit Multimorbidität konnte nur ein kleiner Teil der Patienten im MRT untersucht werden. Trotzdem zeigen sich beeindruckende Ergebnisse.

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Hinter den in der Methodik aufgelisteten primären und sekundären Studienzielen der einzelnen Studienabschnitte finden sich Seitenvermerke zur besseren Übersichtlichkeit.

CRIT-PATH 1:

Vollständige Ergebnisse siehe Publikation:

Meyer-Frießem CH*, Malewicz NM*, Rath S, Ebel M, Kaisler M, Tegenthoff M, Pogatzki-Zahn EM, Schildhauer TA, Maier C, Zahn PK. „Incidence, time course and influence on quality of life of intensive care unit-acquired weakness symptoms in long-term intensive care survivors“. 2020. *Journal of Intensive Care Medicine*. doi: 10.1177/0885066620949178.

Insgesamt wurden 149 Patienten (73% männlich, $63,5 \pm 13,1$ Jahre) nach ihrem Intensivaufenthalt (Einschlusskriterien: ≥ 7 Tage und ≥ 72 Stunden invasive Beatmung, ≤ 85 Jahre) per Telefoninterview zu den typischen Symptomen einer ICU-acquired weakness (ICUAW) wie Schmerzen, Taubheit, Missempfindungen und Muskelschwäche befragt. Siehe Abbildung 7.

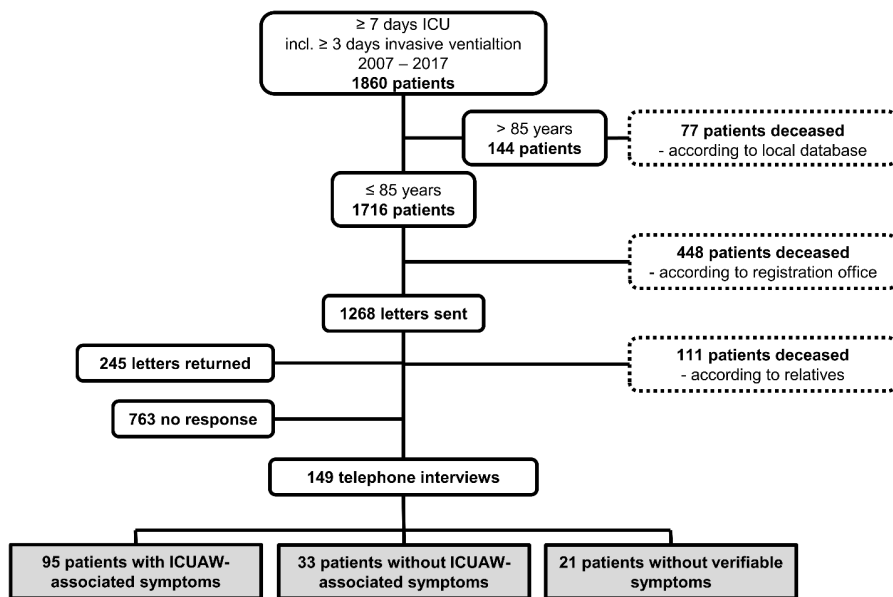


Abbildung 7: Flow Chart Patientenrekrutierung und ICUAW-Einteilung
CMV: continuous mandatory ventilation (invasive Beatmung), ICU: Intensivstation, ICUAW: intensive care unit acquired weakness

Anhand ihrer Angaben wurden diese Patienten im Nachhinein in vier Gruppen eingeteilt siehe

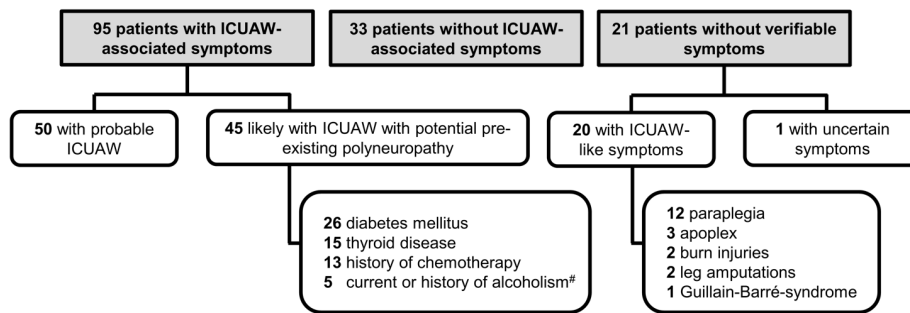


Abbildung 8 :

1. ICUAW wahrscheinlich (frühere und/oder persistierende Symptome): n = 50, 34%;
2. ICUAW möglich (frühere und/oder persistierende Symptome bei gleichzeitiger PNP-assoziierter Komorbidität): n = 45, 30%;
3. ICUAW unwahrscheinlich (keine Symptome): n = 33, 22%
4. nicht abschließend verifizierbar (z. B. bei Querschnittslähmung): n = 21, 14%.

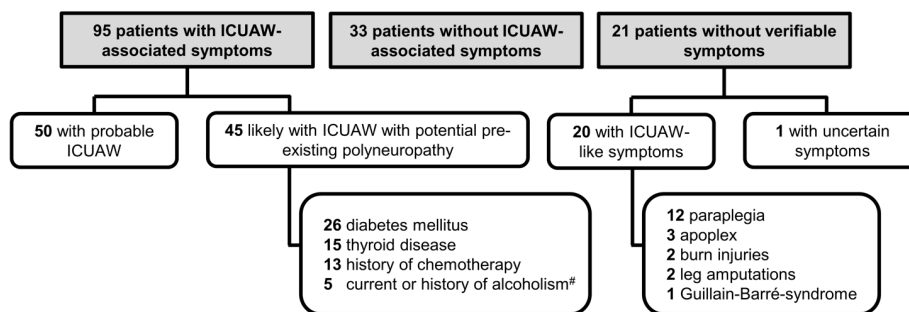


Abbildung 8: Verteilung der Patienten mit und ohne ICUAW-Symptome

In den Telefoninterviews berichteten 63,8% (n = 95) persistierende und frühere ICUAW Symptome (16,8% Schmerzen, 26,3% Taubheit, 45,3% Missempfindungen und 87,4% Muskelschwäche, siehe Abbildung 10), wobei 48,4% (n = 46) hiervon eine gleichzeitig bestehende PNP-assozierte Komorbidität aufwiesen (z.B. 63% Diabetes mellitus Typ II). Der zeitliche Verlauf bis zehn Jahre nach Intensivaufenthalt ist der Abbildung 11 zu entnehmen.

Eine Diagnose nach ICD-10 (G 62.80, G 72.80) erfolgte zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nur in 11,6% der Fälle (11/149).

Bei 74% der betroffenen Untersuchten beeinträchtigte die ICUAW zum Zeitpunkt des Interviews die Lebensqualität, 30% berichteten sogar von schwerwiegenden Beeinträchtigungen. Bemerkenswerterweise benötigten Teilnehmer mit anhaltender ICUAW signifikant mehr Unterstützung (n = 29/59 / 49,2% vs. 8/36 / 22,2%, p = 0,033) von Familien- und Pflegediensten als diejenigen, deren Symptome abgeklungen waren. Insgesamt 82,7% (n = 105/127) der Patienten erhielten eine GdB mit mittlerem Grad von 63,3 ± 35,5. Von der ICUAW betroffene Patienten hatten bei 87,2% (n = 76/86 vs. 14/25/56%, p = 0,0003) eine GdB von 67 ± 32,2 (vs. 35,6 ± 35,2) und 30,2% (n = 27/86 vs. n = 1/25/4%, p = 0,002) erreichte sogar 100 GdB.

Weder die Länge des ICU-Aufenthaltes ($p = 0,24$) noch der invasiven Beatmung ($p = 0,39$) waren assoziiert mit dem Auftreten von ICUAW-Symptomen. Patienten mit Symptomen berichteten über mehr Komorbiditäten, als Patienten ohne Symptome. Bei Überlebenden mit einer ICUAW traten während des ICU-Aufenthaltes mehr sekundäre Komplikationen auf ($3,2 \pm 1,9$ vs. $2,2 \pm 1,4$, $p = 0,006$), insbesondere die Notwendigkeit einer Reanimation war höher ($n = 29/94/30,9\%$ vs. $n = 2/33/6,1\%$, $p = 0,014$). Ebenso benötigten sie häufiger eine Rehabilitationsmaßnahme ($n = 90/94/95,7\%$ vs. $n = 27/33/81,8\%$, $p = 0,032$) mit längerer Dauer ($6,2 \pm 5,9$ vs. $4,1 \pm 3,5$ wk, $p = 0,018$).

Patienten mit persistierenden Symptomen hatten einen höheren BMI ($29,2 \pm 6,8$ vs. $26,3 \pm 6,1$, $p = 0,019$) und waren zum Zeitpunkt des Intensivaufenthaltes älter (Durchschnittsalter: $62,6 \pm 10,6$ vs. $55,7 \pm 13,1$ y, $p = 0,006$), als diejenigen, die sich wieder erholten. Ebenso wiesen sie eine höhere Anzahl Komorbiditäten auf ($5,5 \pm 2,8$ vs. $3,4 \pm 2,3$, $p < 0,0001$). In einer multivariaten Analyse beeinflussten die folgenden Variablen die Erholung und können als prognostisch positive Faktoren fungieren: eine geringere Anzahl an Symptomen (HR = 0,2, CI 0,1-0,4, $p < 0,0001$), Muskelschwäche als einziges Symptom direkt nach dem ICU-Aufenthalt (HR = 13,1, CI 1,8-97,5, $p = 0,012$) und ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt des ICU-Aufenthaltes (HR = 0,96, CI 0,9-0,98, $p < 0,001$).

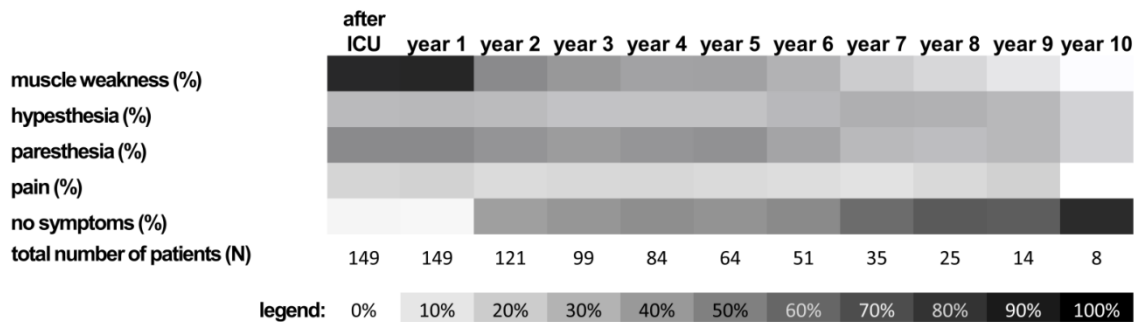


Abbildung 9: Heatmap- Häufigkeit der Symptome im Zeitverlauf nach dem Intensivaufenthalt

Tabelle 2: Symptome in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Grund für ICU-Aufenthalt

Kategorie	Patienten mit persistierenden ICUAW-Symptomen zum Zeitpunkt des Interviews n = 59	Patienten mit ehemaligen ICUAW-Symptomen n = 36	p (persistierende vs. ehemalige ICUAW-Symptome)	Patienten mit persistierenden oder ehemaligen ICUAW-Symptomen n = 95	Patienten ohne ICUAW-Symptome n = 33	p (mit vs. ohne ICUAW-Symptome)	total (2007-2017) N = 149
A) demografische Daten zum Zeitpunkt des Interviews							
männlich, n (%)	42 (71)	22 (61)	0,31	64 (67)	26 (79)	,22	109 (73)
Alter zum Zeitpunkt des Interviews, Jahre, MW ± SD (Spannweite)	66,2 ± 10,2 (42 - 85)	60,8 ± 13,2 (35 - 84)	,029**	64,1 ± 11,6 (35 - 85)	62,5 ± 17 (23 - 83)	,53 [#]	63,5 ± 13,1 (23 - 85)
BMI, MW ± SD (Spannweite)	29,2 ± 6,8 (19 - 47)	26,3 ± 6,1 (18 - 47)	,019***	28,1 ± 6,7 (18 - 47)	26,5 ± 5,7 (16 - 40)	,23 [#]	27,6 ± 6,3 (16 - 47)
B) während des Intensivaufenthaltes							
follow up Zeit nach dem Intensivaufenthalt, Jahre, MW ± SD (Spannweite)	4,2 ± 2,6 (1 - 10)	5,4 ± 3,1 (1 - 10)	,065 [#]	4,6 ± 2,9 (1 - 10)	3,9 ± 2,5 (1 - 9)	,24 ^{##}	4,4 ± 2,7 (1 - 10)
Alter zum Zeitpunkt des Intensivaufenthaltes, Jahre, MW ± SD (Spannweite)	62,6 ± 10,6 (40 - 84)	55,7 ± 13,1 (30 - 80)	,006**	60 ± 12 (30 - 84)	58,7 ± 17,4 (19 - 80)	,64 [#]	59,5 ± 13,4 (18 - 84)
Grund für den Intensivaufenthalt ^a , n (%)							
Trauma oder Verbrennung	14 (24)	7 (19)	,63	21 (22)	17 (52)	,001*	51 (34)
Herz Erkrankung	24 (41)	16 (44)	,72	40 (42)	11 (33)	,36	52 (35)
Schlaganfall oder intrakranielle Blutung	1 (2)	0	,43	1 (1)	1 (3)	,43	3 (2)
Infektion oder Sepsis/ Multiorganversagen	15 (25)	12 (33)	,41	27 (28)	6 (18)	,247	36 (24)
Atemstillstand	11 (19)	6 (17)	,81	17 (18)	4 (12)	,44	23 (15)
andere Gründe	13 (22)	4 (11)	,18	17 (18)	2 (6)	,09	22 (15)
Länge des Intensivaufenthaltes, Tage, MW ± SD (Spannweite)	18,2 ± 9,9 (7 - 45)	23,7 ± 16,5 (9 - 72)	,12 ^{##}	20,3 ± 13 (7 - 72)	17,5 ± 10,5 (7 - 54)	,24 ^{##}	20,8 ± 15,7 (7 - 141)
Dauer der invasiven Beatmung, Tage, MW ± SD (Spannweite)	14,9 ± 12,6 (3 - 62)	17,6 ± 15,5 (3 - 69)	,33 ^{##}	15,9 ± 13,8 (3 - 69)	13,3 ± 10,7 (4 - 53)	,39 ^{##}	16,5 ± 13,7 (3 - 69)
Patienten mit mindestens einer Komplikation während des Intensivaufenthaltes, n = 144	54 (95)	35 (100)	,68	89 (97)	31 (97)	,99	140 (97)

ICUAW: intensive care unit-acquired weakness. ^a Mehrfachantworten möglich. * p < ,05, sofern nicht anders angegeben wurde ein Chi²-Test durchgeführt: [#] ungepaarter t-test, ^{##} Mann-Whitney-U.

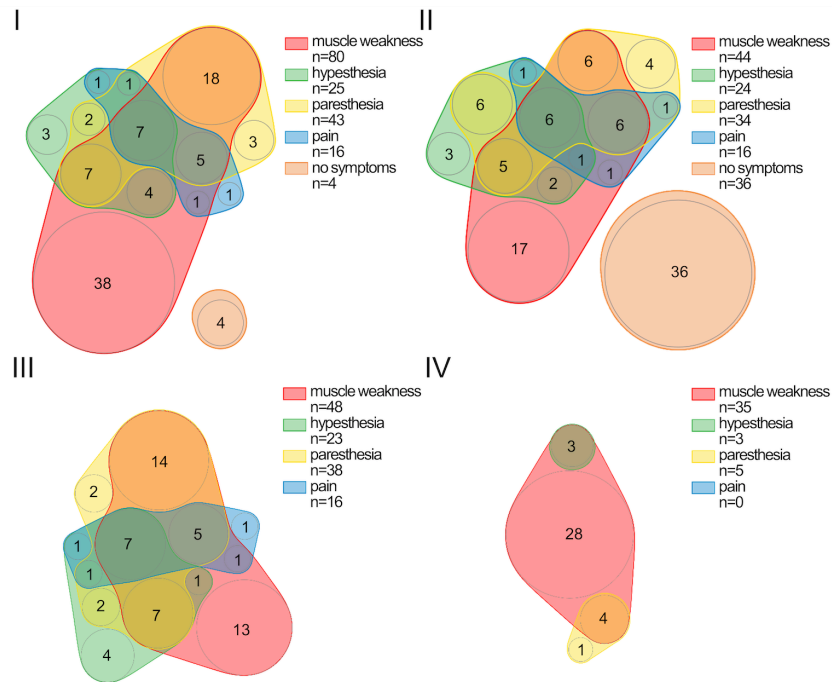


Abbildung 10: Venn-Diagramm der ICUAW-assoziierten Symptome

Panel I: Symptome direkt nach ITS, n = 95; Panel II: Symptome zum Zeitpunkt des Interviews (durchschnittliche Zeit: 52,3 ± 32,8mo), n = 95; Panel III: Symptome nach Intensivaufenthalt bei Patienten mit persistierender ICUAW, n = 59; Panel IV: Symptome nach Intensivaufenthalt bei Patienten mit früherer ICUAW, die später gesunden, n = 36.

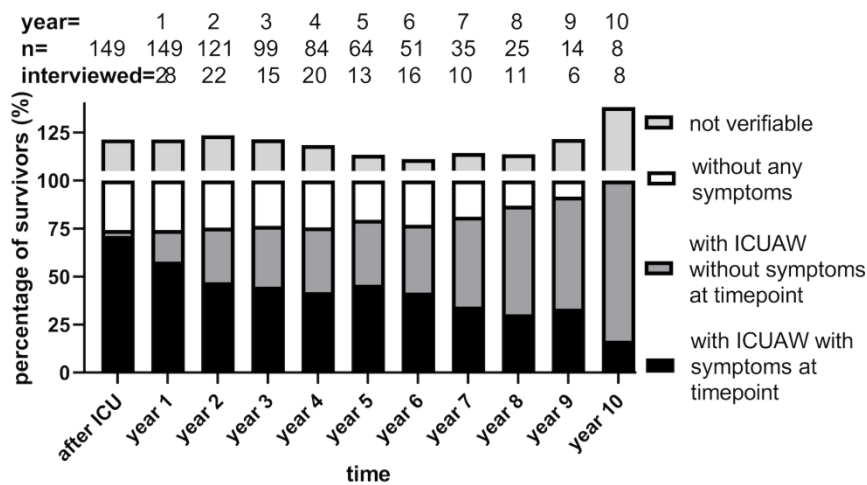


Abbildung 11: Prävalenz der Symptome nach Intensivaufenthalt

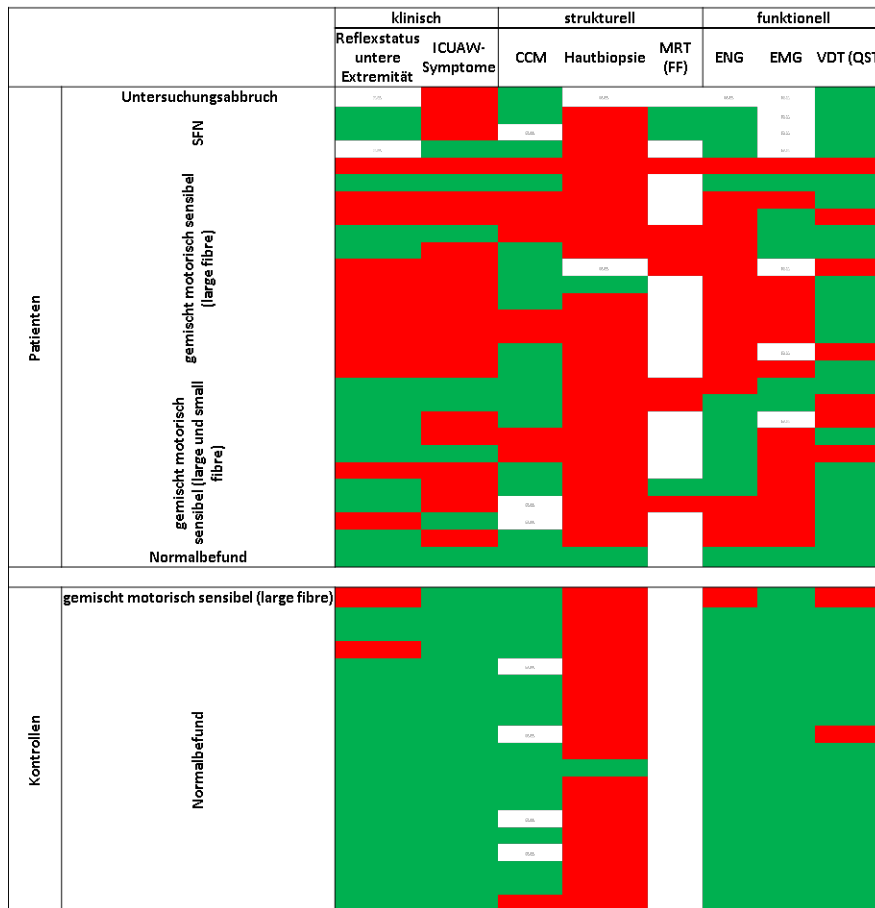


Abbildung 12: Heatmap zur Profilerstellung anhand gesicherter Diagnosen

CCM: korneale konfokale Mikroskopie, ENG: Elektroneurographie, EMG: Elektromyographie, ICUAW: intensive care unit acquired weakness, SFN: small-fibre Neuropathie, VDT: vibration detection threshold via QST

Pathologisch, wenn: Reflexe erloschen an unterer Extremität, Symptomatik: mindestens ein ICUAW-Symptom vorhanden, CCM: CNFL außerhalb der altersspezifischen Grenzen, Hautbiopsie: Unterschenkel <9 Fasern/mm, Oberschenkel: <15 Fasern/mm, ENG: nach Standard Anzeichen für eine Polyneuropathie, EMG: nach Standard Anzeichen für eine Myopathie, VDT: Z-Werte < -2 und >2 alters- und geschlechtskorrigiert.

▪ **CRIT-PATH 2:**

Insgesamt konnten 48 Probanden rekrutiert und eingeschlossen werden. Davon unterzogen sich 28 Patienten neurophysiologischen Untersuchungen im BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum: Assessment, allgemeine neurologische Untersuchung, Elektroneurographie (ENG), Nadelelektromyographie (EMG), Quantitativ Sensorische Testung (QST) nach DFNS-Protokoll, konfokale korneale Mikroskopie (CCM), Hautbiopsie, Blutuntersuchung und Magnetresonanztomographie (MRT) der Beinmuskulatur.

Die untersuchten Patienten (82% männlich, 60,5 ± 14,9 Jahre; Größe 176 cm ± 9,16, Gewicht 93,4 kg ± 24,55) lassen sich den zuvor bestimmten drei Gruppen zuordnen:

Gruppe 1, wahrscheinlich: n = 17, 61%
 Gruppe 2, möglich: n = 8, 28%
 Gruppe 3, unwahrscheinlich: n = 3, 11%

Tabelle 3: Vergleich der Symptome mit den Untersuchungsergebnissen der CP-2 Patienten

	Gruppe 1 wahrscheinlich n = 17	Gruppe 2 möglich (zeitgleiche PNP- relevante Komorbidität) n = 8	Gruppe 3 unwahrscheinlich n = 3
ICUAW-Symptome direkt nach Intensivaufenthalt, n (%)	17 (100)	8 (100)	0
ICUAW-Symptome zum Zeitpunkt des Interviews, n (%)	16 (94,1)	4 (50)	0
ICUAW-Symptome zum Untersuchungszeitpunkt, n (%)	16 (94,1)	4 (50)	0

Tabelle 4: Übereinstimmung der Gruppeneinteilung aus CP-1 mit einer PNP-Diagnose in CP-2

	Zum Zeitpunkt des Interviews (n)	PNP-Diagnose in CP-2 (n)	Übereinstimmung zwischen Gruppeneinteilung und Diagnosestellung
Gruppe 1 wahrscheinlich	17	16	94 %
Gruppe 2 möglich (zeitgleiche PNP- relevante Komorbidität)	8	8	100 %
Gruppe 3 unwahrscheinlich	3	2	33,4 %

Daraus ergibt sich, dass wenn ein Patient mindestens ein typisches ICUAW-Symptom (distal, bilaterale strumpf-, bzw. handschuhartige Verteilung von Par- oder Dysästhesien oder Schmerzen oder proximal symmetrische Muskelschwäche an der oberen/ unteren Extremität) angibt, die Wahrscheinlichkeit für die Diagnosestellung einer PNP, diese wiederum aufgrund des prolongierten intensivmedizinischen Aufenthaltes höchstwahrscheinlich eine CIMN darstellt, zwischen 94 und 100% liegt.

Bei persistierenden Symptomen liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Diagnose bei 16 aus 17.

Schweregrade nach Pathologien:

Keine Veränderungen:	n = 1, 4%
Nur strukturelle Veränderungen:	n = 3, 11%
Nur funktionelle Veränderungen:	n = 2, 7%
Strukturelle und funktionelle Veränderungen:	n = 22, 79%

Von den eingeschlossenen Patienten (mittlerer Intensivaufenthalt $24,5 \pm 20,3$ Tage, mittlere Beatmungsdauer $371,7 \pm 354,6$ Stunden, Grund für ICU-Aufenthalt: Herz-OP n = 6, nach Trauma n = 10, internistisch n = 12; Zeitraum seit ICU Aufenthalt $3,8 \pm 3,3$ Jahre) zeigten 20 Patienten (71 %) noch heute mindestens eines der o.g. Symptome seit der Intensivtherapie, davon wurde bei zwei Patienten im Verlauf der letzten Jahre nach dem Intensivaufenthalt ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Drei Patienten hatten anamnestisch nie ICUAW-Beschwerden. Von acht Patienten mit zeitgleicher Komorbidität (n = 6 Diabetes, n = 1 Alkoholabusus, n = 1 Hyperthyreose) hatten anamnestisch alle Symptome direkt nach der Intensivtherapie und bei fünf bestehen diese noch heute.

Hierbei wiesen 89% mind. eine funktionelle (ENG, EMG, QST) und 86% mind. eine strukturelle (CCM, Hautbiopsie) Veränderung auf (gleichzeitig strukturelle und funktionelle Störung 79%, kombiniert mit Symptomen 97%). Dabei waren Muskelschwäche, Hypästhesie und/ oder Parästhesien die führenden Symptome v. a. an den unteren Extremitäten. Nur acht Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt ohne Symptome einer ICUAW, fünf von ihnen erinnerten Muskelschwäche direkt nach der Intensivtherapie und sieben zeigten trotz aktueller Symptommfreiheit mind. einen funktionellen oder strukturellen pathologischen Befund. Patienten mit Symptomlast zeigten verminderte Werte in der Muskelkraft ($56,8 \pm 3,2$ vs. $59,6 \pm 0,7$ MRC-Score, p = 0,025) und bewerteten ihre Lebensqualität als eingeschränkter im Gegensatz zu symptomlosen Patienten ($60,3 \pm 18,9$ vs. 90 ± 12 VAS, p = 0,000).

Detailliert betrachtet zeigten 83% der Patienten Auffälligkeiten sowohl in der neurologischen Untersuchung als auch eine reduzierte Nervenfaserdichte in der Hautbiopsie. Zudem zeigten sich funktionelle Schäden der kleinen als auch großen Nervenfasern. Die Hälfte der Patienten zeigte ein pathologisches EMG im Sinne eines chronisch neurogenen Schädigungsmuster.

Nahezu alle untersuchten Patienten zeigten MRT-spezifische Veränderungen der Beinmuskulatur. 70% zeigten dabei eine pathologische Fat Fraction (Fat) der Unterschenkelmuskulatur: $13,05\% \pm 7,4$ (Referenzgruppe: $4,5\% \pm 1,2$; s. Tabelle 5). Dieses intramuskuläre Fett weist auf irreversibel, pathologisch verändertes Gewebe hin.

Tabelle 5: Muskel-MRT der Unterschenkel, n = 10

	CP2_67	CP2_89	CP2_96	CP2_109	CP2_126	CP2_146	CP2_333	CP2_135	CP2_144	CP2_335
FA	∅	↑	∅	↑	↑	↑	∅	∅	↑	∅
MD	↑	↑	∅	↑	↓	↓	∅	∅	↓	↑
T2	N.N	N.N	N.N	N.N	↑	↑	↓	↑	∅	↓
Fat	↑	↑	↑	↑	↑	∅	∅	∅	↑	↑

FA = fractional anisotropy: Maß für die Gerichtetheit der Diffusion zwischen 0 und 1; MD = Maß für die mittlere Diffusion; T2 = Relaxationszeit;
 Fat = relativer Anteil an intramuskulärem Fett (Fat Fraction)

Nur ein Patient erhielt keine Polyneuropathie-Diagnose im Sinne einer Critical-Illness-Polyneuropathie (Tabelle 6).

Tabelle 6: Auflistung der gestellten Diagnosen unter Einbeziehung vollständiger Untersuchungsergebnisse (MRT ausgenommen), n = 27

Normalbefund	Gemischt motorisch sensibel (large fibre)	Gemischt motorisch sensibel (large und small fibre)	Isolierte-small-fibre Neuropathie
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 (3,70)	13 (48,15)	10 (37,04)	3 (11,11)

Charakterisierung Kontrollprobanden:

Es wurden zunächst 20 Kontrollprobanden eingeschlossen. Bei einem Probanden kam es nach dem ersten Untersuchungstag zu einer schwerwiegenden Erkrankung, sodass der Proband von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden musste. Die verbleibenden neunzehn untersuchten Probanden (79% männlich, Alter: $54,1 \pm 13,7$, Größe: $179 \text{ cm} \pm 7,6$, Gewicht: $83,6 \text{ kg} \pm 12,1$) mussten nie zuvor intensivmedizinisch behandelt werden. Die Probanden wiesen nur Vorerkrankungen ohne Bezug zu einer Polyneuropathie oder Myopathie auf (n = 4 Bluthochdruck, n = 3 Asthma/Heuschnupfen, n = 4 dermatologische Erkrankungen). Der EQ5-Index für die Lebensqualität wurde im Durchschnitt bei $0,96 \pm 0,05$ angegeben.

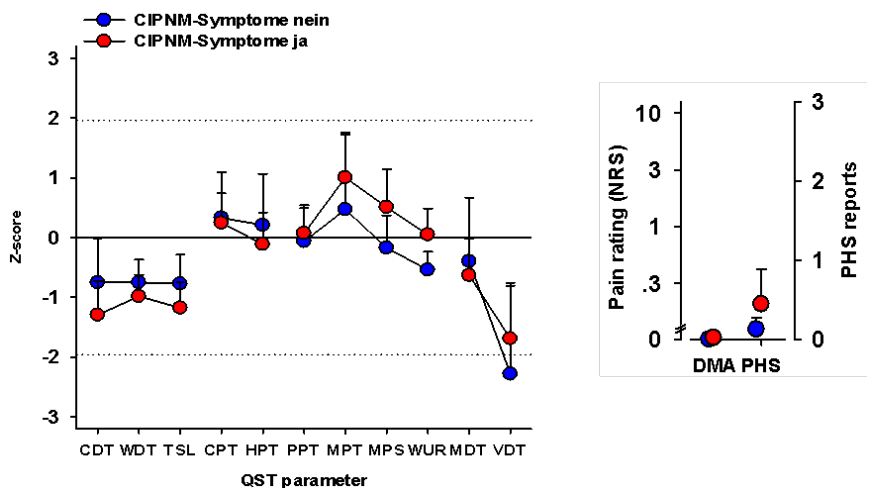


Abbildung 13: QST- Profil der FüÙe dorsolateral beidseits bei Patienten nach Intensivaufenthalt, n = 27. QST: quantitativ sensorische Testung.

Alle Daten sind als Z-Werte dargestellt (Mittelwert ± SD). Z-Werte zwischen -1.96 und 1.96 entsprechen der normalen Spannweite von Gesunden Z-Werte > 0 zeigen ein "gain of sensory function", währenddessen Z-Werte < 0 ein „loss of sensory function“ wiedergeben.

CDT: cold detection threshold; CPT: cold pain threshold; DMA: dynamic mechanical allodynia; HPT: heat pain threshold; MDT: mechanical detection threshold; MPS: mechanical pain sensitivity; MPT: mechanical pain threshold; NRS: numeric rating scale; PHS: paradoxical heat sensation; PPT: pressure pain threshold; TSL: thermal sensory limen; VDT: vibration detection threshold; WDT: warm detection threshold; WUR: wind-up ratio.

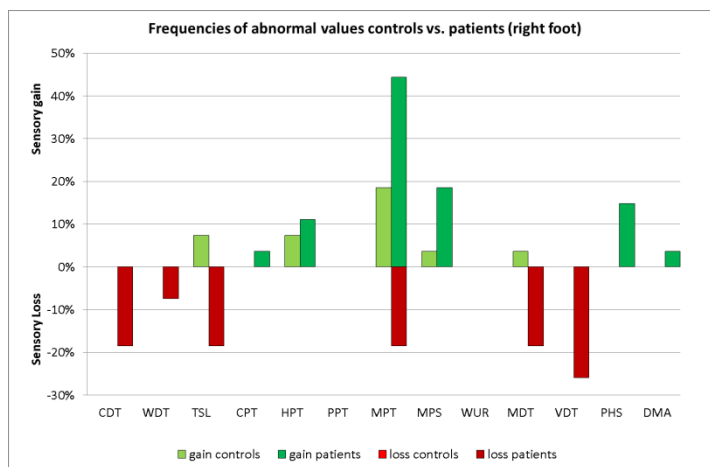


Abbildung 14: Darstellung der Frequenz abnormaler Werte der QST im Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden.

CDT: cold detection threshold; CPT: cold pain threshold; DMA: dynamic mechanical allodynia; HPT: heat pain threshold; MDT: mechanical detection threshold; MPS: mechanical pain sensitivity; MPT: mechanical pain threshold; NRS: numeric rating scale; PHS: paradoxical heat sensation; PPT: pressure pain threshold; TSL: thermal sensory limen; VDT: vibration detection threshold; WDT: warm detection threshold; WUR: wind-up ratio.

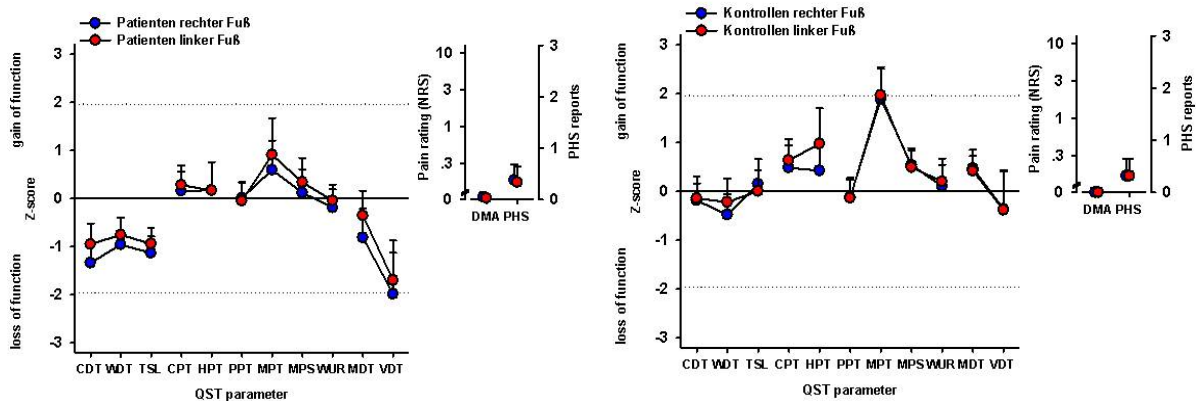


Abbildung 15: Kutanes somatosensorisches Profil der FüÙe dorsolateral beidseits bei Patienten nach Intensivaufenthalt und Kontrollprobanden ohne Intensivaufenthalt. QST: quantitativ sensorische Testung.

Alle Daten sind als Z-Werte dargestellt (Mittelwert \pm SD). Z-Werte zwischen -1.96 und 1.96 entsprechen der normalen Spannweite von Gesunden Z-Werte > 0 zeigen ein "gain of sensory function" (Funktionszunahme), währenddessen Z-Werte < 0 ein „loss of sensory function“ (Funktionsreduktion) wiedergeben.

CDT: cold detection threshold; CPT: cold pain threshold; DMA: dynamic mechanical allodynia; HPT: heat pain threshold; MDT: mechanical detection threshold; MPS: mechanical pain sensitivity; MPT: mechanical pain threshold; NRS: numeric rating scale; PHS: paradoxical heat sensation; PPT: pressure pain threshold; TSL: thermal sensory limen; VDT: vibration detection threshold; WDT: warm detection threshold; WUR: wind-up ratio.

Tabelle 7: Subgruppenvergleich anhand gestellter Diagnosen

	Normalbefund n = 1	Gemischt motorisch sensibel (large fibre) n = 13	Gemischt motorisch sensibel (large und small fibre) n = 10	Isolierte-small- fibre Neuropathie n = 3
männlich n (%)	0	10 (77)	9 (90)	3 (100)
Alter, MW \pm SD	76	66,6 \pm 11,5 (49 – 86)	54,8 \pm 17,4 (30 – 76)	48 \pm 7,5 (41 – 56)
ICU-Aufenthalt, d MW \pm SD (Spannweite)	14	27,9 \pm 27,2 (7 – 90)	20,5 \pm 11,9 (8 – 41)	28,7 \pm 14 (14 – 42)
Beatmungsdauer, h, MW \pm SD (Spannweite)	208	431 \pm 497 (85 – 1848)	312,6 \pm 206,5 (106 – 680)	388,7 \pm 178,1 (240 – 586)
ICUAW-Symptome, n (%)	0	11 (84,6)	6 (60)	2 (66,7)

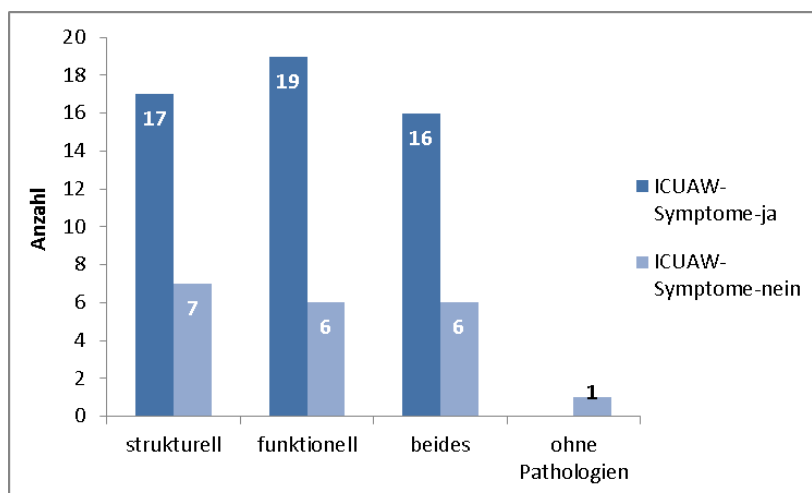


Abbildung 16: strukturelle und funktionelle Veränderungen der CP-2 Patienten

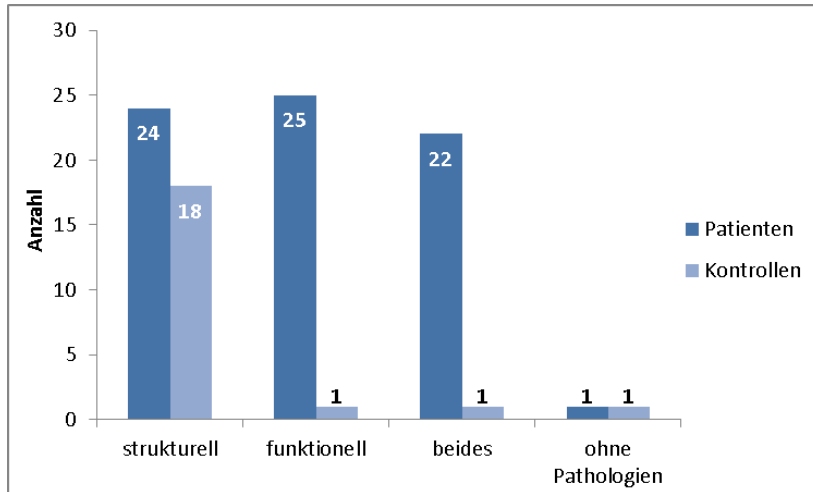


Abbildung 17: strukturelle und funktionelle Veränderungen im Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden

Tabelle 8: Vergleich Untersuchungsergebnisse der CP-2 Patienten mit und ohne ICUAW-Symptome zum Untersuchungszeitpunkt

	total	ICUAW-Symptome ja	ICUAW-Symptome nein	p-Wert
Anzahl	N = 28	n = 20	n = 8	
CCM, n (%)				
normal	17 (60,71)	12 (60)	5 (62,5)	,819
pathologisch	8 (28,57)	6 (30)	2 (25)	
n.u.	3 (10,71)	2 (10)	1 (12,5)	
CNFD, Anzahl pro mm ² , MW ± SD (Spannweite)	23,5 ± 9,1 (2,5 - 36,2)	23,7 ± 10,4 (2,5 - 36,2)	23,2 ± 5,1 (16,2 - 28,7)	,911
CNFL, Fibre length per mm ² , MW ± SD (Spannweite)	14,8 ± 5 (3,4 - 21)	14,7 ± 5,5 (3,4 - 21)	15,1 ± 3,5 (8,9 - 19,5)	,875
ENG, n (%)				
normal	11 (39,29)	6 (30)	5 (62,5)	,135
pathologisch	16 (57,14)	13 (65)	3 (37,5)	
n.u.	1 (3,57)	1 (5)	(0)	
EMG, n (%)				
normal	7 (25)	2 (10)	5 (62,5)	,009
pathologisch	14 (50)	12 (60)	2 (25)	
n.u.	7 (25)	6 (30)	1 (12,5)	
Hautbiopsie, n (%)				
normal	2 (7,14)	1 (5)	1 (12,5)	,540
pathologisch	24 (85,71)	17 (85)	7 (87,5)	
n.u.	2 (7,14)	2 (10)	(0)	
US Fasern/mm, MW ± SD (Spannweite)	3,3 ± 3 (0,2 - 9,3)	2,7 ± 2,8 (0,2 - 8,7)	4,6 ± 3,1 (0,2 - 9,3)	,142
OS Fasern/mm, MW ± SD (Spannweite)	5,1 ± 5 (0 - 17,8)	4,8 ± 5,3 (0,2 - 17,8)	5,8 ± 4,7 (0 - 14)	,672
Handdynamometer re, kg, MW ± SD (Spannweite)	31,2 ± 12,1 (11 - 54)	m: 31,44 ± 13,13 (11 - 52)	m: 37 ± 11,31 (20 - 54)	,273
		w: 25,33 ± 3,21 (23 - 29)	w: 20,5 ± 0,71 (20 - 21)	,140
Handdynamometer li, kg, MW ± SD (Spannweite)	29,4 ± 11,4 (9 - 56)	m: 30,06 ± 11,89 (9 - 51)	m: 33 ± 13,68 (18 - 56)	,590
		w: 23 ± 2,65 (21 - 26)	w: 22,5 ± 0,71 (22 - 23)	,819
MRC-Scale, MW ± SD (Spannweite)	57,7 ± 3 (50 - 60)	56,8 ± 3,2 (50 - 60)	59,6 ± 0,7 (58 - 60)	,025
WGMS-Scale, MW ± SD (Spannweite)	2,4 ± 2,3 (0 - 7)	2,7 ± 2,4 (0 - 7)	1,6 ± 2,2 (0 - 6)	,265
EQ-5 Lebensqualität (VAS 0-100), MW ± SD (Spannweite)	68,8 ± 21,8 (30 - 100)	60,3 ± 18,9 (30 - 95)	90 ± 12 (70 - 100)	,004
EQ-5 Index-Value (0-1), MW ± SD (Spannweite)	0,68 ± 0,3 (0,09 - 1)	0,58 ± 0,29 (0,09 - 1)	0,94 ± 0,09 (0,75 - 1)	,002
Strukturell/funktionelle Veränderungen				
strukturell	24 (85,71)	17 (85)	7 (87,5)	,864
funktionell	25 (89,29)	19 (95)	6 (75)	,122
beides	22 (78,57)	16 (80)	6 (75)	,771
ohne Pathologie	1 (3,7)	(0)	1 (12,5)	-

CCM: confokale korneale Mikroskopie, CNFD: korneale Nervenfaserdichte (corneal nerve fiber density), CNFL: korneale Nervenfaserlänge (corneal nerve fiber length), ENG: Elektroneurographie, EMG: Nadelelektromyographie, ICUAW: intensive care unit acquired weakness, MRC-Scale: Medical Research Council's scale (Muskelkraft), MW: Mittelwert, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, SD: Standardabweichung, WGMS-Scale: Walton & Gardner Medwin Skala, VAS: visuelle Analogskala; Statistik: unabhängiger t-test oder Chi²-Test.

Tabelle 9: Vergleich der Untersuchungsergebnisse von Patienten und Kontrollprobanden

	total	Patienten	Kontrollen	p-Wert
Anzahl	N = 47	n = 28	n = 19	
männlich, n (%)	38 (80,9)	23 (82,1)	15 (78,9)	,785
Alter, Jahre, MW ± SD (Spannweite)	57,9 ± 14,6 (30 - 86)	60,5 ± 14,9 (30 - 86)	54,1 ± 13,7 (30 - 73)	,140
CCM n (%)				
normal	30 (66,7)	17 (61)	13 (76)	,022
pathologisch	8 (18)	8 (29)	(0)	
n.u.	5 (11)	3 (11)	2 (12)	-
CNFD, Anzahl pro mm ² , MW ± SD (Spannweite)	24,4 ± 8,2 (2,5 - 37,5)	23,5 ± 9,1 (2,5 - 36,2)	26,2 ± 6 (13,8 - 37,5)	,486
CNFL, Fibre length per mm ² , MW ± SD (Spannweite)	15,2 ± 4,4 (3,4 - 21)	14,8 ± 5 (3,4 - 21)	15,8 ± 3,2 (8,1 - 20,1)	,548
ENG, n (%)				
normal	29 (61,7)	11 (39,3)	18 (94,7)	,000
pathologisch	17 (36,2)	16 (57,1)	1 (5,3)	
n.u.	1 (2,1)	1 (3,6)	(0)	
EMG, n (%)				
normal	25 (53,2)	7 (25)	18 (94,7)	,000
pathologisch	14 (29,8)	14 (50)	(0)	
n.u.	7 (14,9)	7 (25)	(0)	
Hautbiopsie, n (%)				
normal	3 (6,7)	2 (7,1)	1 (5,9)	,820
pathologisch	40 (88,9)	24 (85,7)	16 (94,1)	
n.u.	2 (4,4)	2 (7,1)	(0)	
US Fasern/mm, MW ± SD (Spannweite)	4 ± 3,1 (0,2 - 11,7)	3,3 ± 3 (0,2 - 9,3)	5,1 ± 3 (0,8 - 11,7)	,038
OS Fasern/mm, MW ± SD (Spannweite)	6 ± 4,6 (0 - 17,8)	5,1 ± 5 (0 - 17,8)	7,3 ± 3,4 (2,2 - 15,2)	,244
Handdynamometer re, kg, MW ± SD (Spannweite)	35,8 ± 13 (11 - 62)	m: 33 ± 12,7 (11 - 54)	m: 46,9 ± 7,9 (29 - 62)	,005
		w: 23,4 ± 3,5 (20 - 29)	w: 25 ± 1,4 (23 - 26)	,497
Handdynamometer li, kg, MW ± SD (Spannweite)	32,3 ± 11,1 (9 - 56)	m: 30,9 ± 12,1 (9 - 56)	m: 40,1 ± 6,9 (28 - 50)	,021
		w: 22,8 ± 1,9 (21 - 26)	w: 22,5 ± 1,7 (20 - 24)	,665
MRC-Scale, MW ± SD (Spannweite)	58,6 ± 2,6 (50 - 60)	57,7 ± 3 (50 - 60)	60 ± 0 (60 - 60)	,020
WGMS-Scale, MW ± SD (Spannweite)	1,4 ± 2,1 (0 - 7)	2,4 ± 2,3 (0 - 7)	0 ± 0 (0 - 0)	,001
EQ-5 Lebensqualität (VAS; 0-100), MW ± SD (Spannweite)	75,4 ± 19,5 (30 - 100)	68,8 ± 21,8 (30 - 100)	86,3 ± 6,7 (75 - 95)	,005
EQ-5 Index-Value (0-1), MW ± SD (Spannweite)	0,79 ± 0,27 (0,09 - 1)	0,68 ± 0,3 (0,09 - 1)	0,96 ± 0,05 (0,9 - 1)	,000

CCM: confokale korneale Mikroskopie, CNFD: korneale Nervenfaserdichte (corneal nerve fiber density), CNFL: korneale Nervenfaserlänge (corneal nerve fiber length), ENG: Elektoneurographie, EMG: Nadelelektromyographie, ICUAW: intensive care unit acquired weakness, MRC-Scale: Medical Research Council's scale (Muskellkraft), MW: Mittelwert, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, SD: Standardabweichung, WGMS-Scale: Walton & Gardner Medwin Skala, VAS: visuelle Analogskala; Statistik: unabhängiger t-test oder Chi²-Test.

Tabelle 10: Vergleich der Laboreergebnisse von Patienten und Kontrollprobanden

	Gesamt	Patienten	Kontrollen	p-Wert
Anzahl (n)	47	28	19	-
CK , U/l, MW \pm SD (Spannweite), n = 44	128,3 \pm 59,9 (28 - 309)	126 \pm 68 (28 - 309)	131,7 \pm 48,3 (68 - 223)	,762
TSH , mIU/l, MW \pm SD (Spannweite), n = 37	1,6 \pm 1,16 (0,3 - 6,51)	1,63 \pm 1,46 (0,3 - 6,51)	1,58 \pm 0,84 (0,62 - 4,44)	,891
ft3 , ng/l, MW \pm SD (Spannweite), n = 37	5,35 \pm 0,62 (4 - 6,7)	5,2 \pm 0,5 (4,2 - 6,1)	5,49 \pm 0,71 (4 - 6,7)	,173
ft4 , pmol/l, MW \pm SD (Spannweite), n = 37	8,97 \pm 1,42 (7 - 12)	9,47 \pm 1,59 (7 - 12)	8,5 \pm 1,1 (7 - 10)	,042
HbA1c , %, MW \pm SD (Spannweite), n = 37	5,59 \pm 1,01 (4,8 - 10,5)	5,94 \pm 1,36 (5 - 10,5)	5,26 \pm 0,27 (4,8 - 5,8)	,045

CK: Kreatinkinase, ft3: freies Trijodthyronin, ft4: freies Thyroxin, MW: Mittelwert, \pm SD: Standardabweichung, TSH: Thyreoid-stimulierendes Hormon; Statistik: unabhängiger T-Test.

Mit den bisherigen Ergebnissen konnten folgende Posterbeiträge erstellt werden:

- 2019 Deutscher Schmerzkongress, Mannheim, Deutschland (präsentiert 10/2019)
Meyer-Frießem CH, Rehmann R, Sturm D, Schlaffke L, Ebel M, Greiner T,
Westermann A, Eitner L, Maier C, Zahn PK, Tegenthoff M, Enax-Krumova E
„Critical-Illness-Polyneuromyopathie: Zusammenhang zwischen abnormen
Befunden und Beschwerden nach Intensivtherapie“
- 2019 BG-Wissenschaftstage, Frankfurt, Deutschland (eingereicht für 11/2019)
Meyer-Frießem CH, Rehmann R, Sturm D, Schlaffke L, Westermann A, Eitner
L, Maier C, Schildhauer TA, Zahn PK, Tegenthoff M, Enax-Krumova E
„Multimodale prospektive Detektion und Definition von Biomarkern zur
Prognoseverbesserung bei Critical-Illness-Polyneuromyopathie nach
Intensivtherapie“
- 2020 IASP World Congress on Pain, Amsterdam, Niederlande
Enax-Krumova E, Malewicz NM, Rehmann R, Sturm D, Schlaffke L, Ebel M,
Greiner T, Westermann A, Eitner L, Maier C, Zahn PK, Tegenthoff M, Meyer-
Frießem CH
„Critical illness polyneuromyopathy: Clinical and neurophysiological profiles
of long-term survivors versus controls“
- 2020 IASP World Congress on Pain, Amsterdam, Niederlande
Malewicz NM, Rath S, Ebel M, Kaisler M, Tegenthoff M, Schildhauer TA,
Pogatzki-Zahn EM, Maier C, Zahn PK, Meyer-Frießem CH.
„Critical-Illness-Polyneuromyopathie: incidence, time course and influence of
symptoms like pain on quality of life in long-term intensive care survivors.“

Mit den bisherigen Ergebnissen konnte folgende Veröffentlichung erstellt werden:

- 2020 Journal of Intensive Care Medicine
Meyer-Frießem CH*, Malewicz NM*, Rath S, Ebel M, Kaisler M, Tegenthoff M,
Pogatzki-Zahn EM, Schildhauer TA, Maier C, Zahn PK.
„Incidence, time course and influence on quality of life of intensive care unit-
acquired weakness symptoms in long-term intensive care survivors“
doi: 10.1177/0885066620949178. accepted 7/2020.
- 2020 Pain Reports (under review)
Meyer-Frießem CH, Gierthmühlen J, Sommer C, Ücüler N, Baromn R, Enax-
Krumova EK.
“Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide - narrative review
of current knowledge“

Mit den bisherigen Ergebnissen sind folgende Publikationen in Vorbereitung:

- Critical illness polyneuromyopathy: Neurophysiological profiles of long-term ICU survivors versus controls. (*Wird nach Publikation der DGUV noch zur Verfügung gestellt*).
- Critical illness polyneuromyopathy: Comparison of anamnestic and neurophysiological profiles of long-term ICU survivors.
- Critical illness myopathy: Muscle diffusion tensor imaging in long-term ICU survivors.
- Critical illness neuropathy: Changes in cutaneous sensory.

Mit den Ergebnissen konnten folgende Kooperationen aufgebaut werden:

- Dr. med. Nathalie M. Malewicz
Professor LaMotte's Labor
Department of Anesthesiology at Yale School of Medicine,
USA
- Dr. med. Lara Schlaffke
Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik
BG-UK Bergmannsheil
- Dr. Tim Rahmel
Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH
In der Schornau 23-25
D-44892 Bochum
- Dr. Kalliopi Pitarokoili, Dr. med. Anna Lena Fisse
Klinik für Neurologie
St. Josef-Hospital
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
- Prof. Ralf Baron
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie
Arnold-Heller-Straße 3, Haus D
D-24105 Kiel
- Prof. Claudia Sommer
Universitätsklinikum Würzburg
Neurologische Klinik
Josef-Schneider-Straße 11
D-97080 Würzburg

Mit den Ergebnissen konnten folgende Promotionsarbeiten zum „Dr. med.“ für die Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität begonnen werden:

- Sabrina Rath: „Intensive care unit acquired weakness“ (ICUAW) bei Langzeitüberlebenden ein bis zehn Jahre nach einem ICU-Aufenthalt.
- Carl Julian Clever: Critical-Illness-Polyneuromyopathie: Vergleich anamnestischer Symptome mit validierter Diagnostik ehemaliger Intensivpatienten.

Mit den bisherigen Ergebnissen wurden weitere Projekte initiiert:

- 5/2020 Titel: COVID-19 assoziierte Neuropathie und Myopathie in Deutschland – eine klinisch-epidemiologische Fall-Kontroll-Studie. **(COUP-19)**
positives Ethikvotum (Nr. 20-6925)
- 8/2020 Titel: „Inzidenz von Pruritus während und nach intensivmedizinischer Behandlung **(ICU-Itch)**“
positives Ethikvotum (Nr. 20-6994)

Mit den bisherigen Ergebnissen wurden weitere Drittmittel beantragt:

- 8/2020 FoRUM Forschungsförderung
Titel: COVID-19 assoziierte Neuropathie und Myopathie in Deutschland – eine klinisch-epidemiologische Fall-Kontroll-Studie. **(COUP-19)**
Beantragte Fördersumme: 79.995,00 €
- 5/2020 BMBF - Förderaufruf zur Erforschung von COVID-19 im Zuge des Ausbruchs von Sars-CoV-2
Titel: COVID-19 assoziierte Neuropathie und Myopathie in Deutschland – eine klinisch-epidemiologische Fall-Kontroll-Studie. **(COUP-19)**
Beantragte Fördersumme: 598.856,71 € (abgelehnt 7/2020)

Mit den bisherigen Ergebnissen konnten folgende Drittmittel eingeworben werden:

- 2019 FoRUM Forschungsförderung
Titel: Prädiktion neurophysiologischer Frühveränderungen bei Patienten mit Critical-Illness-Polyneuromyopathie **(CRIT-PREDICT)**

F961-2019

Gesamtfördersumme: 76.065€

Antragstellerin: PD Dr. med. Christine Meyer-Frießem

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Die Langzeitauswirkungen betreffend wurden zwei Übersichtsartikel veröffentlicht. Diese Zusammenfassungen können nun mit unseren prospektiven Daten untermauert werden.

- Vanhorebeek, I., Latronico, N. & Van den Berghe, G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 46, 637–653 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>
- Kemp HI, Laycock H, Costello A, Brett SJ. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e372-e384. doi:10.1016/j.bja.2019.03.025#

Bisher wurden keine weiteren prospektiven Studien auf diesem Forschungsgebiet veröffentlicht. Jedoch wissen wir von zwei eingereichten Arbeiten mit den Titeln:

- Clinical aspects, high resolution nerve ultrasound (HRUS) and pathogenesis of critical illness polyneuropathy (CIP). Fisse AL, Pitarokoili K, May C, Markus K, Gold R, Yoon MS. 2020. Under review.
- Serum Neurofilament light chain (NfL) as outcome marker for intensive-care unit (ICU) patients and critical illness polyneuropathy (CIP). Fisse, Kuhle J, Michalak Z, Yoon MS, Kappos L, Gold R, Pitarokoili K. 2020. Under review.

Beide Arbeiten beleuchten die Frühveränderungen einer CIMN und werden mit unseren Daten ein umfassendes Bild ergeben. Wir konnten mit dieser Arbeitsgruppe eine Kooperation eingehen und das beschriebene Projekt „CRIT-Predict“ initiieren.

Unsere aktuellen Daten werden erstmalig prospektive Untersuchungen von Langzeitüberlebenden nach Intensivtherapie mit CIMN liefern.

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Daten zeigen interessante und vielversprechende bisher in dieser Form noch nicht veröffentlichte Erkenntnisse.

Die gewonnenen Ergebnisse bestätigen eine sehr hohe Inzidenz der CIMN bzw. ICUAW nach einer notwendigen intensivmedizinischen Therapie und geben erstmals Aufschluss über die pathophysiologischen und klinischen Langzeitauswirkungen. Dies betont neben dem Behandlungsbedarf der zugrunde liegenden Erkrankung auch den Fokus auf die Entstehung, Prävention, Diagnostik und Therapie der CIMN und unterstreicht damit die Relevanz auch für die gesetzliche Unfallversicherung.

Patienten leiden auch bis ein Jahrzehnt nach Intensivaufenthalt noch unter CINM bzw. ICUAW-Beschwerden und müssen eine Einschränkung ihrer Lebensqualität akzeptieren. Die Ergebnisse zeigen unter anderem, dass 75% der Patienten nach anamnestischen Angaben wahrscheinlich oder möglicherweise an einer Critical-Illness-Polyneuromyopathie leiden. ICUAW-Symptome nach Intensivtherapie sind häufig und können über Jahre persistieren. Nahezu alle Patienten zeigen viele Jahre später noch bzw. dauerhafte pathologische strukturelle und/oder funktionelle Befunde in den quantifizierbaren Messparametern (ENG, EMG, QST, IENFD, CCM, MRT) als Langzeitschäden in Form einer Polyneuromyopathie-Diagnose. Dabei sind Patienten mit klinisch anhaltenden Beschwerden – ungeachtet der Art – im alltäglichen Leben signifikant stärker beeinträchtigt. Aufgrund der zum Intensivaufenthalt führenden Grunderkrankung und der heterogenen Symptomausprägung geraten die Beschwerden jedoch in den Hintergrund, eine ICUAW wird unterdiagnostiziert und wird folglich nicht adäquat therapiert. Vergleicht man die anamnestischen Symptome mit der Rate der Patienten, die eine ICD-Diagnose im Laufe der Zeit bzw. bereits während ihres Krankenhausaufenthalts erhalten haben, zeigt sich ein deutliches Defizit. Eine Diagnosestellung nach ICD-10 Kriterien erfolgt erschreckenderweise nur in 6,7% der Fälle.

Trotz der limitierten Rekrutierungsquote, was definitiv auf die Multimorbidität der ehemaligen Intensivpatienten zurückzuführen ist und woran zuvor andere Arbeitsgruppen komplett gescheitert sind, zeigen sich hier nun neue sehr eindeutige und für die Zukunft richtungsweisende Ergebnisse, die wir sofort im klinischen Alltag umsetzen sollten:

Multimodale Untersuchungen erhöhen die Sensitivität für die Detektion einer ICUAW auch Jahre nach einer Intensivbehandlung.

- Patienten sollten bereits während bzw. kurz nach dem Intensivaufenthalt, aber auch noch im Verlauf, explizit nach den Symptomen einer ICUAW gefragt werden.
- Bei der Angabe von Symptomen sollte eine frühzeitige multimodale neurophysiologische Diagnostik initiiert werden.
- Die Kombination aus Symptomen, klinischer Untersuchung und neurophysiologischer Diagnostik stellt einen Biomarker der CINM dar. Als Kurz- und Langzeitmarker scheinen sich dabei vor allem die Symptomanamnese und Kraftmessung mit dem Handdynamometer zu eignen.
- Betroffene Patienten sollten neben einer spezifischen Therapie der Grunderkrankung (z.B. Polytraumatisierung) auch neurorehabilitativen Therapiemaßnahmen zugeführt werden.

- Vor allem junge Patienten mit wenigen Symptomen scheinen die beste Prognose zu haben. Wobei diese, aber auch vor allem ältere Patienten mit myo-und neuropathieähnlichen Symptomen, von einer speziellen Förderung profitieren könnten.

Die vorliegende Studie stellt somit eine wichtige Basis in der Qualitätsverbesserung des Heilverfahrens der Unfallversicherung dar.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die Ergebnisse geben uns großen Aufschluss über die Pathophysiologie der CIMN und den Verlauf der Symptome. Unsere Daten bestätigen eine sehr hohe Inzidenz der CIMN und zeigen erstmals die pathophysiologischen und klinischen Langzeitauswirkungen. Dies betont neben dem Behandlungsbedarf der zugrunde liegenden Erkrankung auch den Fokus auf die CIMN.

Die Daten können aber aktuell noch keinen Aufschluss über Frühveränderungen geben. Denn unklar bleibt weiterhin, wann der pathophysiologische Beginn einer CINM zu erwarten ist bzw. die Grundsteine dafür gelegt werden. In einem bereits weiterführenden Projekt sollen deswegen erstmalig die Frühveränderungen der CINM prospektiv erfasst werden. Dafür werden Patienten erstmals vor und dann während eines Intensiv Aufenthaltes untersucht (Projekt: CRIT-Predict). Es werden ca. 50 Patienten vor einer elektiven Herzoperation rekrutiert, umfassend befragt sowie u.a. klinisch neurologisch und neurophysiologisch untersucht. Dabei wird das hier etablierte Untersuchungspanel eingesetzt. Die Untersuchungen werden in regelmäßigen Abständen während des Intensiv Aufenthaltes wiederholt, um neurophysiologische Frühveränderungen der CINM detektieren zu können. Als Kontrollgruppe dienen die Patienten, die planmäßig am ersten postoperativen Tag die Intensivstation wieder verlassen können.

Das Projekt CRIT-Predict konnte auf Grundlage der hier gewonnenen Daten bereits initiiert werden und wird mit intramuralen Drittmitteln gefördert.

- 2019 FoRUM Forschungsförderung der Ruhr Universität Bochum
Titel: Prädiktion neurophysiologischer Frühveränderungen bei Patienten mit Critical-Illness-Polyneuromyopathie (**CRIT-PREDICT**)
F961-2019

Gesamtfördersumme: 76.065€

Antragstellerin: PD Dr. med. Christine Meyer-Frießem

Positives Ethikvotum: 19-6715-BR vom 26.11.2019

DRKS-Registrierung: DRKS 00018808 vom 21.01.2020

Studienstart: 02/2020

Zusätzlich vermuten wir bei der CINM eine Beteiligung weiterer – bisher beschriebener aber nicht untersuchter - neurophysiologischer Veränderungen wie Juckreiz. Das Projekt „ICU-Itch“ wurde bereits von der Ethikkommission (Nr. 20-6994) positiv votiert und wird demnächst starten (siehe oben).

Der aktuellen Corona-Pandemie folgend werden wir unser hier etabliertes Untersuchungspanel auch auf Patienten nach SARS-CoV-2 Infektion (COVID-19) ausweiten. Denn zu vermuten ist, dass Patienten nach viraler Infektion mit schwerem Verlauf ebenso von einer CINM betroffen sein werden. Für das Projekt „COUP-19“ liegt ebenfalls bereits ein positives Ethikvotum vor (Nr. 20-6925), aktuell warten wir auf die Genehmigung von Drittmitteln (siehe oben).

8. Anhang/Anhänge

- Publikation CP_1
- Verwendungsnachweis (separat durch die Finanzbuchhaltung)

- Befunde von Beispielpatienten:

- A) **Patient, männlich, 77 Jahre**

Prolongierter ICU-Aufenthalt nach kardiochirurgischer Operation (10 Tage in 2013 mit 95 Std. invasiver Beatmung)

Unsere Diagnose:

gemischt sensomotorische axonal betonte Polyneuropathie mit sekundärer Demyelinisierung.

- B) **Patient, männlich, 69 Jahre**

Kein Intensivaufenthalt, außer Bluthochdruck keine Vorerkrankungen.

Keine pathologischen Befunde. (grenzwertig auffällige Hautbiopsie)

- C) **Patient, männlich, 30 Jahre**

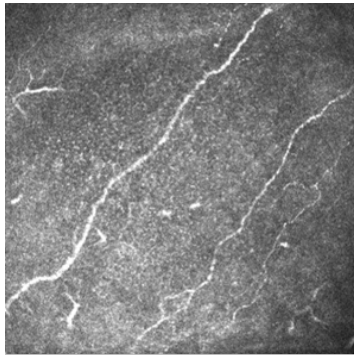
Kein Intensivaufenthalt, außer Asthma keine Vorerkrankungen.

Keine pathologischen Befunde.

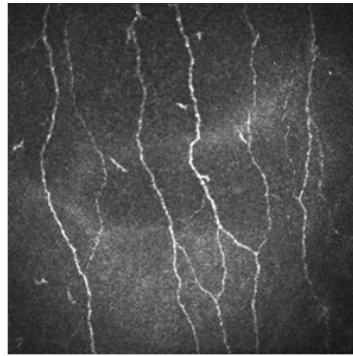
Tabelle 11: Ergebnisse eines Beispielpatienten und Kontrollprobanden

	Patient (ID: 67)	Kontrollproband (ID: 419)	Kontrollproband (ID: 411)
Geschlecht	m	m	m
Alter, Jahre	77	69	30
Größe, cm	187	174	194
Gewicht, kg	85	85	79
Symptome einer Polyneuropathie oder Myopathie	ja	nein	nein
CCM	pathologisch	normal	normal
CNFD, Anzahl pro mm ²	8,75	21,25	25
CNFL, Fibre length per mm ²	8,06	18,75	14
QST (nach DFNS Protokoll)	pathologisch	normal	normal
Z-Score VDT	re: -6,52 li: -1,87	re: 0,62 li: -0,21	re: 0,56 li: 0,31
Z-Score MDT	re: -2,3 li: -4,78	re: -1,29 li: -0,84	re: 0,29 li: 0,34
ENG	motorisch führende axonal betonte PNP	normal	normal
EMG	chronisch-neurogene Schädigungszeichen im M. vastus lat. links und betont im M.tib. anterior links	normal	normal
Hautbiopsie	pathologisch	grenzwertig pathologisch	normal
US Fasern/mm	0,2	8,9	11,7
OS Fasern/mm	0,2	5	15,2
CK, U/l	92	202	106
Handdynamometer rechts, kg	23	47	39
Reflexe obere Extremität	BSR: bds. nicht auslösbar RPR: bds. nicht auslösbar TSR: bds. nicht auslösbar	BSR: bds. mittlebhaft RPR: bds. mittlebhaft TSR: bds. mittlebhaft	BSR: bds. schwach RPR: bds. schwach TSR: bds. schwach
Reflexe untere Extremität	ASR: bds. nicht auslösbar PSR: bds. nicht auslösbar	ASR: bds. lebhaft PSR: bds. lebhaft	ASR: bds. schwach PSR: bds. schwach
MRC-Scale	54	60	60
WGMS-Scale	3	0	0
EQ-5 Lebensqualität (VAS; 0-100)	50	90	80
EQ-5 Index-Value (0-1)	0,852	1	0,902

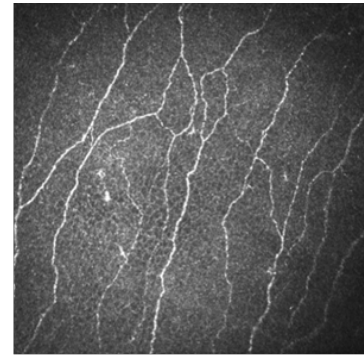
ASR: Achillessehnenreflex, BSR: Bizepssehnenreflex, CCM: confokale korneale Mikroskopie, CK: Kreatinkinase, CNFD: korneale Nervenfaserdichte (corneal nerve fiber density), CNFL: korneale Nervenfaserlänge (corneal nerve fiber length), ENG: Elektroneurographie, EMG: Nadelektromyographie, MDT: mechanical detection threshold, MRC-Scale: Medical Research Council's scale (Muskelkraft), OS: Oberschenkel, PSR: Patellarsehnenreflex, RPS: Radiusperiostreflex, QST: quantitative sensorische Testung, TSR: Trizepssehnenreflex, US: Unterschenkel, WGMS-Scale: Walton & Gardner Medwin Skala, VAS: visuelle Analogskala, VDT: Vibrationsdetektionsschwelle



pathologisch



normal



normal

Abbildung 18: CCM-Bilder

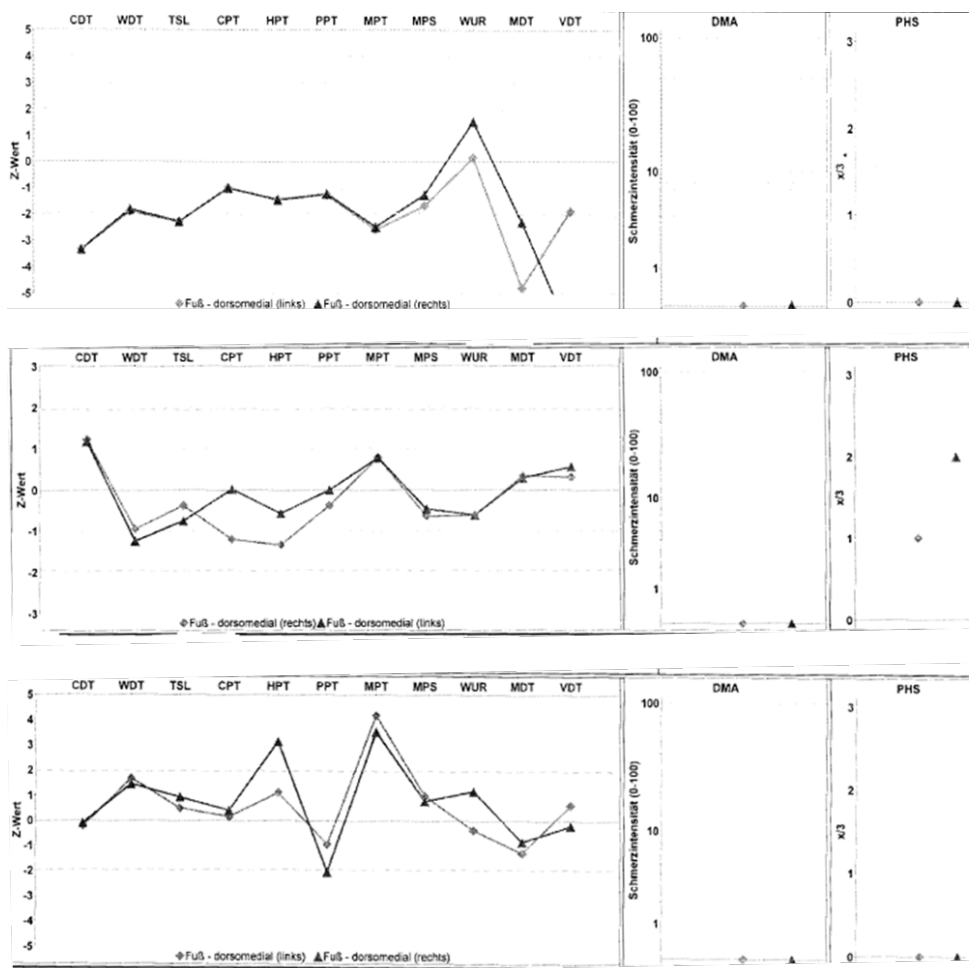


Abbildung 19: QST-Befunde

Motorische und Sensible Neurographie Ergebnisse				
Nerven	Latenz ms	Amplitude mV/ uV	NLG m/s	Abstand mm
Peroneus Motorisch Rechts				
Knöchel - EDB	4.25	2.2		
Fib. Köpf.-Knöchel	15.9	1.27	38.6	450
Suralis Sensorisch Links				
U-Schenkel - Lat. Malleolus	--	--		
Tibialis Motorisch Links				
Knöchel - Abd hal	5.36	2.2		
Knie-Knöchel	17.0	1.39	42.1	490
Ulnaris Motorisch Rechts				
Hdgl. - ADM	3.21	7.7		
Un. Ellbg.-Hdgl.	7.42	4.0	57.0	240
Ulnaris Sensorisch Links				
Hdgl. - Dig V	2.10	29.0	61.9	130

pathologisch

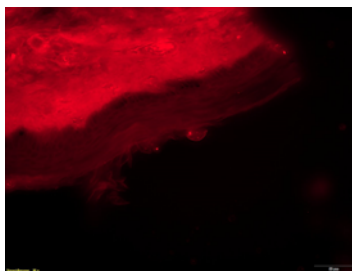
Motorische und Sensible Neurographie Ergebnisse				
Nerven	Latenz ms	Amplitude mV/ uV	NLG m/s	Abstand mm
Peroneus Motorisch Rechts				
Knöchel - EDB	3.50	7.0		60.0
Fib. Köpf.-Knöchel	13.8	4.9	42.2	435
Suralis Sensorisch Links				
U-Schenkel - Lat. Malleolus	3.17	20.4	39.4	125
Tibialis Motorisch Links				
Knöchel - Abd hal	3.98	11.1		100
Knie-Knöchel	14.5	9.0	43.7	460
Ulnaris Motorisch Links				
Hdgl. - ADM	2.58	14.2		60.0
Un. Ellbg.-Hdgl.	6.46	12.7	56.7	220
Ulnaris Sensorisch Links				
Hdgl. - Dig V	2.38	10.0	52.5	125

normal

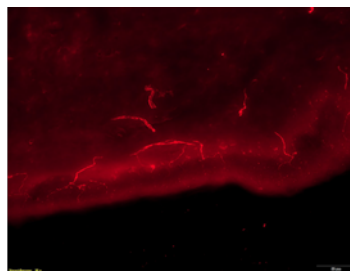
Motorische und Sensible Neurographie Ergebnisse				
Nerven	Latenz ms	Amplitude mV/ uV	NLG m/s	Abstand mm
Peroneus Motorisch Rechts				
Knöchel - EDB	4.89	12.1		60.0
Fib. Köpf.-Knöchel	11.1	10.7	51.5	320
Suralis Sensorisch Links				
U-Schenkel - Lat. Malleolus	3.78	10.0	48.9	185
Tibialis Motorisch Links				
Knöchel - Abd hal	5.64	24.0		100
Knie-Knöchel	14.2	19.6	49.1	420
Ulnaris Motorisch Links				
Hdgl. - ADM	3.02	18.1		60.0
Un. Ellbg.-Hdgl.	7.17	16.4	59.0	245
Ulnaris Sensorisch Links				
Dig V - Handg.	2.31	21.7	51.9	120

normal

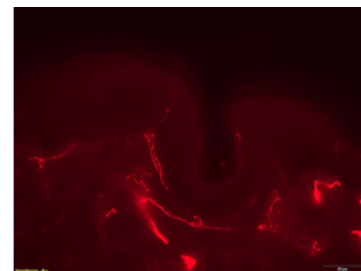
Abbildung 20: ENG-Befunde



pathologisch



grenzwertig pathologisch



normal

Abbildung 21: Hautbiopsie-Bilder