

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Diagnostik bei Polyneuropathien

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend: Prof. Dr. Dieter Heuß, Erlangen**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien  
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

### **Version**

Vollständig überarbeitet: März 2019

Gültig bis: Februar 2024

Kapitel: Erkrankungen peripherer Nerven

### **Zitierhinweis**

Heuß D. et al., Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

### **Korrespondenz**

[dieter.heuss@uk-erlangen.de](mailto:dieter.heuss@uk-erlangen.de)

### **Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

**11.10.2019 – Bitte beachten Sie folgende Änderung**

Auf S. 29 in Tabelle 6 wurde ein Tippfehler korrigiert (siehe gelbe Markierung):  
Statt fälschlicherweise „Anti-AT1a“ steht nun die richtige Angabe „Anti-GT1a“.

**Was gibt es Neues?**

- In einer Untergruppe von Patienten mit einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) wurden spezifische Antikörper (Neurofascin NF-155, NF-186 und Contactin-1) gegen Moleküle des nodalen/paranodalen Komplexes entdeckt, die die Nervenregungsleitung entlang myelinisierter Fasern blockieren. Patienten mit immunvermittelten Neuropathien und diesen Antikörpern haben besondere Phänotypen, sprechen oft schlechter auf Standardtherapien der CIDP, aber sehr gut auf Rituximab an (1, 2).
- Neue Medikamente in der Krebstherapie, die sogenannten Immune-Checkpoint-Inhibitoren (wie z. B. Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab) können selten schwere zentrale und periphere neurologische Nebenwirkungen erzeugen, darunter die akute inflammatorische demyelinisierende oder axonale Polyneuropathie (AIDP/ASMAN/AMN), die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP). Sogar enterische autonome Neuropathien können durch Immune-Checkpoint-Inhibitoren verursacht werden.
- In den letzten Jahren wurden dysimmune Neuropathien, insbesondere eine CIDP, nach Organtransplantationen beschrieben.
- Der Antikörper anti-FGF3 (Antifibroblast growth factor receptor 3 antibodies) wurde in einer Untergruppe von Neuronopathien und Kleinfaserneuropathien ursächlich beschrieben.
- Das Hepatitis-E-Virus und das Zika-Virus können ein Guillain-Barré-Syndrom verursachen.
- Bei einer Small-fiber-Neuropathie SFN lässt sich studienabhängig in 10–30 % der Fälle durch Analyse der für die spannungsgesteuerten Natriumkanäle kodierenden Gene SCN9A, SCN10A und SCN11A eine kausale Mutation nachweisen.
- Es wurden verbesserte Algorithmen für die genetische Testung bei v. a. hereditäre Neuropathien entwickelt (3).
- Aufgrund der therapeutischen Relevanz (Enzymersatztherapie) sollte bei Patienten mit Polyneuropathien mit ausgeprägten neuropathischen Schmerzen auch an einen M. Fabry mit Mutationen im GLA-Gen gedacht werden.

- Die Beurteilung der Nervenquerschnittsfläche mittels Ultraschalls oder MRT kann bei der Diagnose einer CIDP oder CMT hilfreich sein.
- Die Diagnose einer hATTR-Neuropathie ist mittlerweile auch gerade deshalb von großer Bedeutung, weil neue Therapien zur Behandlung in Form einer RNA interferierenden Substanz (Patisiran) und in Form eines Antisense-Oligonukleotids (Inotersen) zur Verfügung stehen (4, 5).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Anamnese und klinischer Befund leisten den wichtigsten Beitrag zur Klassifikation einer Polyneuropathie (familiär, akut vs. chronisch; ursächliche Begleiterkrankungen; beteiligte Systeme; symmetrisch vs. multifokal etc.).
- Elektrophysiologische Untersuchungen sind erforderlich, um den Schädigungstyp (axonal vs. demyelinisierend) zu bestimmen, um spezielle Schädigungsmuster zu entdecken (z. B. Leitungsblocks), ggf. den Verteilungstyp (symmetrisch vs. asymmetrisch, distal und/oder proximal, Schwerpunktneuropathie) zu bestimmen und ggf. um die Akuität und das resultierende Ausmaß der Muskelschädigung („Denervierung“ und neurogener Umbau) festzustellen.
- Die Liquoruntersuchung ist nützlich in der Differenzialdiagnose von entzündlichen Polyneuropathien.
- Bei Verdacht auf einen ungewöhnlichen Phänotyp einer immunvermittelten Neuropathie (aggressiver Beginn, schlechtes Ansprechen auf Immunglobuline, Tremor, Ataxie, Neuromyotonie, schwere neuropathische Schmerzen) sollten zur besseren Klassifikation und Prognosestellung die Antikörper gegen den nodalen/paranodalen Komplex bestimmt werden.
- Bei sensiblen Neuropathien und Neuronopathien (Denny-Brown-Syndrom) können die Suche nach einem Sjögren-Syndrom, die Bestimmung antineuronaler Antikörper und des anti-FGFR3-Antikörpers zielführend sein.
- Eine genetische Untersuchung ist indiziert bei positiver Familienanamnese für PNP oder bei Zeichen einer hereditären PNP (Hohlfuß, Krallenzehen, indolenter Verlauf, in der Regel junges Erkrankungsalter).

- Bei klinischen Symptomen, die auf eine Transthyretin-assoziierte familiäre Amyloidneuropathie (TTR-FAP) hinweisen (z. B. längenabhängige axonale PNP mit rascher Entwicklung motorischer Defizite, Kardiomyopathie, autonome Dysfunktion), sollte eine genetische Testung auf hATTR erfolgen. Wichtig: Die hATTR kann sich erst in höherem Lebensalter (> 60 Jahre) manifestieren.
- Eine biopsische Abklärung, in der Regel als kombinierte Nerven-Muskel-Biopsie, ist indiziert bei Verdacht auf eine behandelbare Polyneuropathie, die anders nicht gesichert werden kann (z. B. Vaskulitis, atypische CIDP, Amyloidose). Nerven-/Muskelbiopsien sollten nur in ausgewiesenen Zentren durchgeführt und begutachtet werden.
- Bei V. a. Small-fiber-Neuropathie sind die Quantitative Sensorische Testung (QST) und/oder die morphologische Quantifizierung der Hautinnervation nützliche diagnostische Instrumente.
- Holotranscobalamin (Holo-TC) als frühester Marker eines Vitamin-B12-Mangels sollte bei V. a. Vitamin-B12-Mangel zusammen mit Methylmalonsäure im Serum bestimmt werden.

#### **Basisuntersuchungen und ergänzende Untersuchungen in der Diagnostik von Polyneuropathien:**

##### **obligat**

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Elektrophysiologie
- Standardlabor

##### **fakultativ**

- erweitertes Labor
- Liquoranalytik
- Muskel-/Nerv-/Hautbiopsie
- Genetik
- bildgebende Diagnostik (Sonographie, MRT)

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....</b>	<b>7</b>
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie .....	7
1.2	Ziele der Leitlinie .....	7
1.3	Patientenzielgruppe.....	7
1.4	Versorgungsbereich .....	7
1.5	Adressaten der Leitlinie .....	7
1.6	Schlüsselwörter .....	7
<b>2</b>	<b>Definition .....</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Diagnostik.....</b>	<b>9</b>
3.1	Klinische Diagnostik .....	9
3.2	Zusatzdiagnostik .....	17
3.3	Akute und chronische immunvermittelte Neuropathien – besondere Gesichtspunkte.....	41
3.4	Besondere differenzialdiagnostische Konstellationen, die im klinischen Alltag häufig sind .....	45
<b>4</b>	<b>Ätiologie einer Polyneuropathie – Diagnosesicherheit .....</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Versorgungskoordination .....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Redaktionskomitee .....</b>	<b>48</b>
<b>8</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung .....</b>	<b>49</b>
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	49
9.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....	49
9.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	49
<b>10</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>50</b>
	<b>Literatur .....</b>	<b>52</b>

# 1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

## 1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Ursachen einer Polyneuropathie sind zahlreich. Auch Polyneuropathien mit seltenen Ursachen sind grundsätzlich behandelbar und sollten insofern erkannt werden. Die Leitlinie soll helfen, das diagnostische Vorgehen zu planen.

## 1.2 Ziele der Leitlinie

Erstellen einer systematischen Diagnose unter Berücksichtigung der klinischen Phänomenologie, Verlaufsdynamik, Alltagsbeeinträchtigung, vermuteten Ätiologie und der Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen als Grundlage für die Therapieplanung.

## 1.3 Patientenzielgruppe

Alle Personen mit einer Polyneuropathie oder Beschwerden, die den Verdacht auf eine Polyneuropathie lenken.

## 1.4 Versorgungsbereich

Versorgung in den Fachgebieten Neurologie im ambulanten und stationären Sektor.

## 1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologen

## 1.6 Schlüsselwörter

Polyneuropathie (G62.9)

## 2 Definition

Polyneuropathien (PNP) (6–9) sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Zum PNS gehören alle außerhalb des Zentralnervensystems liegenden Teile der motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwanzzellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen.

Zur Gruppe der Polyneuropathien gehört die distal symmetrische Polyneuropathie (PNP) im eigentlichen Sinne, welche an den Beinen beginnt und einen neuronalen axonalen längenabhängigen Krankheitsprozess als Ursache hat. Daneben gibt es die Polyradikuloneuropathien mit einem proximalen und distalen Befall (manchmal auch mit Rumpf- und Hirnnervenbeteiligung), bei denen in der Regel ursächlich die Schwanzzellen und Myelinscheiden erkrankt sind. Schließlich gibt es auch die Mononeuropathia multiplex, bei der gleichzeitig oder zeitlich versetzt mehrere Nervenstämmen beteiligt sind, was zu einem asymmetrischen Krankheitsbild führt. Am häufigsten findet man einen distal symmetrischen sensomotorischen Verteilungstyp mit vorwiegend sensibler Symptomatik. Häufig ist auch eine Small-fiber-Neuropathie (SFN) mit überwiegendem Betroffensein der dünn und nicht myelinisierten Nervenfasern.

Seltener sind eine vorwiegend motorische Symptomatik, ein zusätzlich proximaler Befall oder ein Beginn an den Armen.

## 3 Diagnostik

### 3.1 Klinische Diagnostik

#### 3.1.1 Allgemein

Die klinische Diagnose einer PNP beruht auf der Anamnese und Beschwerdeschilderung des Patienten sowie dem klinischen Befund.

#### 3.1.2 Beschwerden

##### Sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen

- Kribbeln
- Ameisenlaufen
- Wärme- und Kälteparästhesien
- Stechen
- Elektrisieren
- glühend-brennende Schmerzen spontan und/oder bereits bei leichtester Berührung z. B. durch Kleidung
- Juckreiz
- Pelzigkeits- und Taubheitsgefühle
- Gefühl des Eingeschnürtseins
- Schwellungsgefühle
- Gefühl des unangenehmen Drucks
- Gefühl, wie auf Watte zu gehen
- Gangunsicherheit insbesondere bei Dunkelheit
- verminderte bis hin zu aufgehobenen Temperaturempfindungen
- schmerzlose Wunden

##### Motorische Reiz- und Ausfallerscheinungen

- Muskelzucken (Faszikulationen)
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche

- nachlassende Ausdauer als erstes Symptom einer Muskelschwäche
- Muskelatrophie
- frühes Zeichen: Parese der Zehenspreizung, Atrophie der kurzen Zehenextensoren
- Myalgien

### Autonome Ausfallerscheinungen

(siehe Tabelle 1)

### 3.1.3 Spezielle Anamnese

#### Verlauf, Dauer der Beschwerden

Der Krankheitsverlauf ist diagnostisch richtungsweisend:

≤ 4 Wochen: *akut*

4–8 Wochen: *subakut*

> 8 Wochen: *chronisch*

*Exemplarisch: Guillain-Barré-Syndrom (GBS) akut, chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) subakut bis chronisch, hereditäre motorische und sensible Polyneuropathie (CMT) chronisch*

**Cave:** Eine vaskulitische PNP kann chronisch über viele Jahre verlaufen, eine Infiltration des PNS mit Lymphomzellen (Neurolymphomatose) kann unter dem Bild einer akuten axonalen und/oder demyelinisierenden PNP verlaufen.

Frage nach

- sportlichen Fähigkeiten als Kind, Probleme beim Schuhkauf (hereditäre PNP?)
- häufigem Stolpern (distale Schwäche?)
- Schwierigkeiten beim Treppensteigen, beim Aufstehen aus tiefen Sesseln oder aus der Hocke (proximale Schwäche?)
- feinmotorischen Einschränkungen der Hände/Finger
- Symptomen eines Karpaltunnelsyndroms als z. B. Erstsymptom einer Schwerpunktneuropathie
- Impfungen in kurz zurückliegendem Zeitraum bei AIDP/ASMAN (10), insbesondere auch nach kurz zurückliegender Tetanusimpfung, die eine

Polyneuropathie, auch in Gestalt einer Plexusneuropathie, verursachen kann (11–15)

- Infektionen in kurz zurückliegendem Zeitraum bei AIDP/ASMAN oder länger zurückliegendem Zeitraum bei Mononeuropathia multiplex (z. B. Bannwarth-Syndrom), Diphtherie im Heilungsstadium bei (toxischer) Polyneuropathia cranialis caudalis (16).

### Eigenanamnese

Frage nach Grunderkrankungen, Operationen, besonderen Behandlungen und Toxinen:

- Diabetes mellitus
- Nierenerkrankung
- Kollagenose
- maligne Erkrankungen
- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Operation als Trigger für Plexusneuritis (17)
- möglichen Ursachen eines Vitamin-B12-Mangels wie Morbus Parkinson mit intestinaler Duodopa-Pumpe, rasche Gewichtsabnahme und bariatrische Operation
- Medikamenten-\*, Drogenkonsum (Alkohol, Heroin ...), Lösungsmittlexposition (18)

### *\*Medikamenten-induzierte Polyneuropathien:*

Neben den seit langem bekannten potenziell Polyneuropathie-induzierenden Medikamenten (Chemotherapeutika, INH, Thalidomid, Chloroquin etc.) ist in den letzten Jahren die Entstehung einer Polyneuropathie bei einigen Medikamenten beschrieben worden, für die das bisher nicht bekannt war.

Statine verursachen nach langer Anwendung selten sensible und sensomotorische Polyneuropathien, die nach Absetzen des Statins reversibel sind (19). Bortezomib (Velcade), ein Proteasom-inhibitor, der bei der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt wird, verursacht schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathien, die nur teilweise reversibel sind (20). Linezolid, ein Antibiotikum aus der Oxazolidinongruppe, verursacht nach längerer Anwendung eine schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathie

und eine toxische Optikusneuropathie (21, 22). Auch Medikamente, die in der Therapie von Neuropathien eingesetzt werden wie Rituximab, Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker und auch Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab können in Einzelfällen (immunvermittelte) Neuropathien auslösen (23).

**Cave:** Eine Vielzahl von Medikamenten und weiteren Substanzen kann eine exotoxische Polyneuropathie verursachen. Im Zweifelsfall ist eine gezielte (fremd-)anamnestische Erhebung und Recherche anhand der einschlägigen Quellen zur Klärung eines (möglichen) Ursachenzusammenhangs erforderlich.

### Systemanamnese

Gezielte Fragen nach autonomen Störungen, Sicca-Syndrom, vermindertem Schwitzen an den Extremitäten und evtl. kompensatorisch vermehrt am Rumpf, Störungen beim Stuhlgang oder beim Wasserlassen, erektiler Dysfunktion, Gelenkschmerzen, Hautveränderungen, Synkopen, orthostatischer Intoleranz bzw. Präsynkopen

### Familienanamnese

Gezielte Fragen nach Gehbehinderungen, Fußdeformitäten, auffallend dünnen Waden

## 3.1.4 Neurologischer Befund

### Untersuchungsbefunde somatischer Nerven

#### *Reflexe*

- Abschwächung/Ausfall von Muskeleigenreflexen, insbesondere Achillessehnenreflex

#### *Motorische Störungen*

- schlaffe, atrophische Paresen; an den Beinen Fuß-/Zehenheber meist früher und stärker betroffen; Faszikulationen

#### *Sensibilitätsstörungen (large fiber neuropathy)*

- Gliedabschnittsweise socken-, strumpf-, handschuhförmige Störungen der taktilen Ästhesie/Algesie; bei fortgeschrittener PNP auch Bauchwand
- Pallhyp-/anästhesie

- Graphhyp-/anästhesie
- Störung des Lageempfindens
- Rombergtest – sensible Ataxie?
- Blindgang, Seiltänzerengang – sensible Ataxie? Gangunsicherheit?

*Sensibilitätsstörungen (small fiber neuropathy)*

- Thermhyp-/anästhesie (Testung mit mit Wasser gefüllten Reagenzgläsern)
- Hyp-/Analgesie/Allodynie

*Beteiligung der Hirnnerven*

- N. VII (beispielsweise bei AIDP, CIDP, Sarkoidose, Borreliose, HIV-Erstmanifestation)
- N. IX, N. X (beispielsweise bei GBS, Diphtherie)
- Augenmuskelnerven (diabetische Ophthalmoneuropathie, Miller-Fisher-Syndrom)
- N. VIII (Taubheit, Schwerhörigkeit bei hereditärer Neuropathie)
- N. XII (MMN)

*Beteiligung des autonomen Nervensystems (ausführlicher in Tabelle 1)*

- Pupillenreaktion
- Hauttrockenheit
- Orthostatische Hypotonie

**Tabelle 1. Klinische und gerätetechnische Untersuchungsbefunde bei Schädigung autonomer Nerven**

<b>Folgen efferenter autonomer Denervierung</b>
<b>somatische Nerven</b>
Pupillenstörungen
trophische Störungen: Ödem, Ulkus am Fuß, Osteoarthropathie
Hypo-/Anhidrosis
vasomotorische Störungen: orthostatische Hypotonie, Rubeosis plantarum
<b>viszerale Nerven</b>
<i>kardiovaskulär</i> Ruhetachykardie, Frequenzstarre
<i>gastrointestinal</i> Ösophagusdystonie mit Schluckbeschwerden im Hals-/Brustbereich, Gastroparese mit Dyspepsie, Diarrhoe, Obstipation, Cholezystopathie
<i>Leber</i> Abnahme der Glukoseaufnahme und Glykogensynthese
<i>exokrines Pankreas</i> Ausfall der reflektorischen Sekretion
<i>urogenital</i> Blasentleerungsstörung, die sich sowohl als Detrusorhypokontraktilität (reduzierter Harndrang, Unfähigkeit Initiierung Blasentleerung, Restharngefühl, Überlaufinkontinenz) als auch als hypoaktiver Sphinkter (ungewollter Urinverlust) äußern kann; erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation
<b>Folgen afferenter autonomer Denervierung</b>
fehlender Schmerz bei Koronarischämie
fehlende vegetative Reaktion bei Hypoglykämie
fehlendes Gefühl für die Blasenfüllung mit reduziertem Harndrang
fehlender Hodendruckschmerz
fehlender Wehenschmerz

### 3.1.5 Klinische Manifestationstypen

Die Polyneuropathien werden nach dem zeitlichen Verlauf (s. oben unter 3.1.3 „Spezielle Anamnese“), nach den betroffenen Systemen (motorisch/sensibel/autonom/sensomotorisch) und nach der Verteilung der Symptome (symmetrisch/asymmetrisch sowie distal und/oder proximal) unterschieden.

## Klinischer Verteilungstyp

### *Distal symmetrisch*

#### *Symmetrisch-sensibler Manifestationstyp*

- distal betonte symmetrische Sensibilitätsstörungen
- Reflexabschwächung/-verlust, in der Regel zuerst die Achillessehnenreflexe

(z. B. alkoholische PNP, nephrogene PNP, Großteil der diabetischen PNP, Thiaminmangel-PNP, Vitamin-B12-Mangel-PNP, chronisch axonale PNP unklarer Ätiologie [chronisch idiopathische axonale PNP], DADS [distal acquired demyelinating symmetric neuropathy])

- Ein unterschiedliches Betroffensein bestimmter sensibler Qualitäten kann auf spezielle Ätiologien hinweisen. So findet man bei der Amyloid-PNP initial häufig eine dissoziierte Sensibilitätsstörung mit reduzierter Schmerzempfindung und noch intakter Oberflächensensibilität.
- Subtyp: Small-fiber-Neuropathie: distal betonte Sensibilitätsstörungen v. a. der Temperaturempfindung und von Schmerz, zudem Schmerzen ohne weitere Symptome (z. B. bei Diabetes mellitus oder pathologischer Glukosetoleranz, Alkoholmissbrauch, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose, Amyloidneuropathie, Morbus Fabry, HSAN, Mutationen im SCNgA-, 10A-, 11A-Gen)

#### *Symmetrisch-sensomotorischer Manifestationstyp*

- symmetrisch, aber nicht grundsätzlich streng symmetrisch angeordnete sensible und motorische Ausfälle bzw. vorwiegend motorische Ausfälle (z. B. GBS, akute intermittierende Porphyrie, chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie [CIDP], hereditäre motorische und sensible Neuropathien, Critical-Illness-Polyneuropathie [CIP] mit vorwiegend motorischen Ausfällen, fortgeschrittene Amyloidneuropathie)
- Ein Teil der PNP mit zunächst symmetrisch-sensiblen Manifestationstyp entwickelt sich bei Fortschreiten zu einem symmetrisch-sensomotorischen Manifestationstyp.

*Distal symmetrische PNP mit ausgeprägten autonomen Symptomen*

- sensible oder sensomotorische PNP mit ausgeprägten autonomen Störungen (z. B. Amyloid-PNP, diabetische autonome Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Sjögren-Syndrom, Vincristin-assoziierte Neuropathie, hereditäre sensible und autonome Neuropathie [HSAN], paraneoplastische PNP)

***Asymmetrische Manifestationstypen***

- Mononeuropathia multiplex mit Ausfällen entsprechend dem Versorgungsmuster einzelner Nerven
- Schwerpunkt-PNP mit zusätzlich symmetrisch-sensiblen und/oder symmetrisch-motorischen distal betonten Ausfällen

(z. B. vaskulitische Neuropathie, hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen [HNPP], Sarkoidose, diabetische Amyotrophie, multifokale motorische Neuropathie (MMN, immer chronische Verlaufsform), multifokal erworbene demyelinisierende sensomotorische Neuropathie [MADSA], Lewis-Sumner-Syndrom, Borreliose-Neuropathie [Bannwarth-Syndrom], Zoster-Neuritis, neuralgische Schulteramyotrophie)

Bei der differenzialdiagnostischen Zuordnung zu einem bestimmten Manifestationstyp ist Vorsicht geboten. So ist der klinische Manifestationstyp bei einer morphologisch gesicherten Vaskulitis des PNS in einem nicht unerheblichen Teil der Fälle symmetrisch-sensibel.

***Proximale oder proximale und distale Verteilung***

- proximal: Plexusneuritis/neuralgische Amyotrophie, proximale diabetische Neuropathie, atypische CIDP
- proximal und distal: GBS, CIDP, Porphyrie (Wurzelbeteiligung)

***Differenzialdiagnosen bei spezifischer Klinik***

- vorwiegend motorische Symptomatik: z. B. Myopathie, Vorderhornkrankung, akuter radikulärer Prozess, Plexuskompression, neuromuskuläre Übertragungsstörung
- vorwiegend sensible Symptomatik: z. B. Myelopathie (wie funikuläre Myelose), Myelonkompression, Syringomyelie, Meningomyelitis

### 3.1.6 Allgemeine Untersuchung

- Skelettabnormalitäten: Pes cavus, Pes planus, Hammerzehen, Skoliose, Kyphose, Charcot-Gelenk, pathologische Frakturen
- pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- CVI (chronisch venöse Insuffizienz) (24)
- Organomegalie
- Veränderungen der Haut und Hautanhangsgebilde: Ulcera, Pigmentveränderungen, Purpura, Verlust vor allem der Beinbehaarung, Alopezie, Uhrglasnägel, Meessche Linien
- Sicca-Syndrom, Uveitis, Katarakt, Opticusatrophie, Retinitis pigmentosa, Hörstörungen

## 3.2 Zusatzdiagnostik

### 3.2.1 Neurophysiologische Diagnostik

Die neurophysiologische Untersuchung dient in Ergänzung der klinischen Untersuchung dazu, das Vorhandensein einer generalisierten Schädigung des PNS nachzuweisen, den Verteilungstyp zu bestimmen (symmetrische/asymmetrische PNP, Schwerpunktneuropathie) und eine subklinische Mitbeteiligung des sensiblen Systems bei motorischer Neuropathie (und umgekehrt) zu erkennen. Eine Unterscheidung zwischen Polyneuropathien mit einer Axonschädigung („axonale“ Polyneuropathie) und Polyneuropathien mit einer Myelinschädigung („demyelinisierende“ Polyneuropathie) wird ebenfalls angestrebt, kann jedoch u. U. nur eingeschränkt möglich sein, da bei Ausfall großer, schneller Fasern eine deutliche Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit möglich ist (25), was eine „demyelinisierende“ PNP vortäuschen kann. Umgekehrt kann eine Demyelinisierung auch zu einer Reduktion des Muskelsummenaktionspotenzials führen, bei hereditären demyelinisierenden Formen regelmäßig zudem ohne Potenzialdispersion.

## **Axonale Schädigung**

### *Elektroneurographie*

- gleichmäßige Reduktion der Amplituden der motorischen Summenaktionspotenziale (MSAP = CMAP) bei distaler und proximaler Stimulation; Reduktion der sensiblen Nervenaktionspotenziale (SNAP)
- fakultativ Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit um maximal 30 % der altersentsprechenden unteren Normwerte
- Normwerte werden regelmäßig laborintern anhand der einschlägigen Literatur oder ggfs. anhand von eigenen Normkollektiven festgelegt (26, 27)

### *Elektromyographie*

- akuter Schaden
  - pathologische Spontanaktivität (positive scharfe Wellen, Fibrillationen)
- chronischer Schaden
  - Dauer der Potenziale motorischer Einheiten verlängert
  - Potenzialamplitude erhöht
  - Phasenanzahl erhöht
  - Satellitenpotenziale nachweisbar
  - Faszikulationen nachweisbar
  - komplex-repetitive Entladungen

## **Demyelinisierende Schädigung**

- distale Latenz verlängert
- Nervenleitgeschwindigkeit herabgesetzt
- CMAP-Amplitude erniedrigt und CMAP-Dauer verlängert bei proximaler Stimulation, pathologische temporale Dispersion
- F-Wellen-Latenz körperlängenkorrigiert verlängert, erhöhte Chronodispersion
- multiple A-Wellen bei AIDP, nicht aber bei HMSN

### Leitungsblock (CB) (28-30)

- Alle Definitionen zum Leitungsblock (conduction block, CB) haben nur Klasse-IV-Evidenz.
- Um eine behandelbare Krankheit nicht zu übersehen, sollten die Kriterien eine hohe Sensitivität haben.
- Für klinische Studien sollten die Kriterien eine hohe Spezifität haben.
- Kriterien gem. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy.

(30)

#### (1) Definitiver CB

*Reduktion der Fläche des negative peak CMAP (compound muscle action potential) bei proximaler vs. distaler Stimulation des CMAP > 50 %. Die negative peak CMAP Amplitude bei Stimulation distal muss > 20 % des unteren Grenzwertes und > 1 mV und die Zunahme der Dauer des negative peak CMAP bei proximaler vs. distale Stimulation muss  $\leq$  30 % sein.*

#### (2) Wahrscheinlicher CB

*Reduktion der Fläche des negative peak CMAP > 30 % über ein längeres Segment (z. B. Handgelenk – Ellenbogen oder Ellenbogen – Axilla) eines Armnervs mit Zunahme der proximalen vs. distalen Dauer des CMAP < 30 %*

*oder*

*Reduktion der Fläche des negative peak CMAP mindestens 50 % (wie bei definitivem CB) mit einer Zunahme der Dauer des negativen CMAP bei proximaler vs. distaler Stimulation > 30 %*

#### (3) Unauffällige sensible Neurographie in Abschnitten von Armnerven mit CB

- *Evidenz für einen CB nicht an Prädilektionsstellen für Kompressionssyndrome*

- Durch die Hochvoltstimulation (HVS) ist es grundsätzlich möglich, auch die proximalen Anteile peripherer Nerven supramaximal zu stimulieren. Durch die HVS kann ein wertvoller Informationszugewinn in der Diagnostik von Polyneuropathien mit Leitungsblocks erzielt werden (31, 32). Da alle Definitionen zum Leitungsblock nur Klasse-IV-Evidenz haben, besteht eine Indikation für eine proximale Neurographie mittels HVS dann, wenn durch

andere neurographische Untersuchungen keine zureichend diagnostische Sicherheit erreicht werden kann.

### Auswahl der zu untersuchenden Nerven und Muskeln

#### *Sensible Neurographie der Beine*

- N. suralis
- N. peroneus superficialis

Orthodrome und antidrome Ableitungen des N. suralis sind vergleichbar valide; bei ungünstigen Ableitebedingungen (beispielsweise Ödemen) ergibt die Ableitung des N. suralis mit Nadelelektroden genauere Ergebnisse der Nervenleitgeschwindigkeit unter Verlust der Amplitudenbeurteilbarkeit.

#### *Sensible Neurographie der Arme*

- N. medianus
- N. ulnaris

**Cave:** Veränderungen durch zusätzliche Engpasssyndrome?

- N. radialis superficialis

**Cave:** bei distal symmetrischen Polyneuropathien später betroffen

Vorteil: selten von Engpassyndromen beeinträchtigt und orthodrom wie antidrom leicht ableitbar

#### *Motorische Neurographie der Beine*

- N. peroneus

**Cave:** Druckschädigungen am Fibulaköpfchen?

- N. tibialis

**Cave:** in der Kniekehle nicht immer supramaximal stimulierbar

**Empfehlung:** zuerst N. peroneus; im Bedarfsfall Messung des N. tibialis; wenn die Neurographie eines Nerven pathologisch ist und dies entsprechend der klinischen Phänomenologie zur weitergehenden Einschätzung wichtig ist, den gleichen Nerven auf der anderen Seite messen, um eine bilaterale Schädigung zu beurteilen

### Motorische Neurographie der Arme

- N. medianus

**Cave:** Karpaltunnelsyndrom?

- N. ulnaris

**Cave:** Sulcus-ulnaris-Syndrom?

*Neurographie motorischer Nerven → Mitbeteiligung von proximalen Nervenabschnitten? → Untersuchung von späten Antworten wie F-Welle und/oder H-Reflex; **cave:** Auch eine afferente sensible Schädigung kann zu pathologischen Befunden von F-Welle/H-Reflex führen, A-Wellen als möglicher Hinweis auf eine Polyneuropathie, allerdings korrelieren A-Wellen auch positiv alleine mit dem Alter.*

Bei symmetrischen Polyneuropathien ist die beidseitige Untersuchung bezüglich der Klassifikation in axonale und demyelinisierende Polyneuropathien regelmäßig ohne zusätzlichen diagnostischen Wert.

Bei asymmetrischen Polyneuropathien sollte die Auswahl der untersuchten Nerven symptom- und befundorientiert erfolgen, ggfs. Untersuchung scheinbar nicht betroffener Nerven als Ausgangsbefund, z. B. bei der Differenzialdiagnose immunvermittelter Polyneuropathien wie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN).

### Elektromyographie

Untersuchung der Skelettmuskulatur mit der Frage nach neurogenen Veränderungen

- M. tibialis anterior
- M. abductor hallucis/M. interosseus dorsalis I, falls im M. tibialis anterior keine Veränderungen vorhanden sind

**Cave:** Auch bei Gesunden sind in manchen Fällen positive scharfe Wellen, Faszikulationen und selten auch Fibrillationspotenziale in der intrinsischen Fußmuskulatur nachweisbar infolge statisch-mechanisch bedingter (physiologischer) Schädigungen der kleinen Nervenäste im Fuß.

Evtl. Untersuchung von proximalen Muskeln (M. vastus medialis, M. iliopsoas) und Muskeln der oberen Extremität zur Einschätzung der Ausdehnung der Veränderungen.

Bei asymmetrischen Polyneuropathien sollte die Auswahl der untersuchten Muskeln symptom- und befundorientiert erfolgen; ggfs. Untersuchung scheinbar nicht betroffener Muskeln als Ausgangsbefund, z. B. bei der Differenzialdiagnose immunvermittelter Polyneuropathien wie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN).

**Elektroneurographie und Elektromyographie werden ergänzt** durch Methoden, die zusätzliche Informationen über die Beteiligung unterschiedlicher Faserklassen geben können.

- Tiefensensibilität → Vibratometrie
- Veränderungen der dünn myelinisierten A-Delta-Fasern (Kälteempfindung) und der unmyelinisierten C-Fasern (Wärmeempfindung) → Thermotestung (quantitative sensory testing, QST) an Händen und Füßen; hitzeevozierte Potenziale (contact heat evoked potentials, CHEP) (33); schmerzevozierte Potenziale (pain related potentials, PREP) (34); laserevozierte Potenziale (35, 36); Corneale konfokale Mikroskopie (37).
- kardial-autonome Neuropathie → Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) bei tiefer Inspiration, Valsalva-Manöver, Schellong-Test (Kipptischuntersuchung)
- Störungen der sudomotorischen Fasern → Jod-Stärke-Reaktion, sympathische Hautantwort (SHA, „sympathic skin response“, SSR), „quantitative sudomotor axon reflex testing“ [QSART])
- evozierte Potenziale (SEP, MEP) zum Nachweis einer proximalen peripheren und/oder zusätzlichen zentralen Läsion

In den Tabellen 2 bis 4 sind, unterteilt nach der überwiegend geschädigten anatomischen/funktionellen Struktur des peripheren Nervensystems, **Hauptursachen von Polyneuropathien** dargestellt.

Tabelle 2. Hauptursachen von Polyneuropathien mit überwiegend axonaler Schädigung somatischer Nerven – Auswahl (mod. nach Wilbourn (38))

sensomotorisch		rein sensibel	
familiär	erworben	familiär	erworben
CMT2	Diabetes mellitus	HSAN I-IV	Cis-Platin, Oxaliplatin
Porphyrie	Alkohol, bariatrische Operation, Anorexie (akut malnutritiv: Thiamin-/Vit.-B6-Mangel) (39); Alkohol (toxisch)	spinozerebelläre Degeneration	Nitrate
	Vitamin-B12-Mangel		
	Urämie		
TTR-Amyloidose	axonaler Typ des GBS	spinale Muskelatrophie Typ Kennedy	Pyridoxin
	AL-Amyloidose		paraneoplastisch (Denny-Brown-Syndrom)
	Metronidazol		Sjögren-Syndrom
	Bortezomib		idiopathische sensible Polyneuropathie
	Linezolid		Nukleosidanaloga
	Arsen		Thalidomid

Tabelle 3. Hauptursachen von Polyneuropathien mit überwiegend demyelinisierender Schädigung somatischer Nerven – Auswahl (mod. nach Wilbourn (38))

familiär	erworben
CMT1, 2 und 4 CMTX HNPP	AIDP (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), GBS
	CIDP (chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)
	Polyneuropathie ggfs. bei IgM-Paraproteinämie

**Tabelle 4. Hauptursachen von Polyneuropathien mit autonomer Beteiligung – Auswahl** (vgl. „Autonomic Disorders“ <https://neuromuscular.wustl.edu> (40))

Ausgeprägte autonome Beteiligung (Auswahl)
akute Pandysautonomie
diabetische Polyneuropathie
Polyneuropathie bei Amyloidose
GBS
Polyneuropathie bei Porphyrie
hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ III (Familiäre Dysautonomie, Riley-Day-Syndrom)
hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ IV
HIV-assoziierte Polyneuropathie
paraneoplastische Polyneuropathie

### 3.2.2 Laboruntersuchungen in der Differenzialdiagnose von Polyneuropathien

#### Klinisch-chemische Untersuchungen

##### Blut- und Urinuntersuchungen

Die laborchemischen Untersuchungen sollten zunächst auf häufige und behandelbare Ursachen von Polyneuropathien gerichtet sein. Sind diese Befunde negativ bzw. erklären sie nicht das Ausmaß der PNP, so sollten je nach klinisch und elektrophysiologisch erarbeiteter Verdachtsdiagnose weitere Untersuchungen folgen. Die Reihenfolge der Diagnostik ergibt sich aus der Häufigkeit von (behandelbaren) Ursachen.

##### Spezielle Serumdiagnostik bei immunvermittelten Neuropathien

Neben den bekannten Erregern, die ein Guillain-Barré-Syndrom auslösen können (*C. jejuni*, Mykoplasmen), wurden in den letzten Jahren auch zunehmend GBS nach einer Infektion mit Hepatitis E (41) und dem Zika-Virus (42) beschrieben. Für das Hepatitis-E-Virus gibt es auch Beschreibungen von neuralgischer Schulteramyotrophie. Insbesondere beim Vorliegen einer Reiseanamnese und beim Konsum von Schweinefleischprodukten sollten diese Serologien bestimmt werden.

Bei den paraproteinämischen Polyneuropathien sucht man mit einer Serumelektrophorese und Immunfixation nach einer monoklonalen Gammopathie IgG oder IgM. Sollte diese gefunden werden, ist eine weitere hämatologische Abklärung indiziert zum Ausschluss eines Multiplen Myeloms oder eines Morbus Waldenström. Sollte eine Gammopathie IgM vorliegen, sollte für Anti-MAG-Antikörper getestet werden. Sollten diese Antikörper negativ sein, kann man noch die anti-LM1 oder die anti-NF155 bestimmen, insbesondere wenn es sich um eine langsam progrediente vorwiegend ataktische Polyneuropathie oder um ein DADS (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy) handelt.

#### *Antigangliosidantikörper*

Autoantikörper, die Glykolipide erkennen, werden mit Subtypen von sowohl akuten als auch chronischen immunmedierten Neuropathien assoziiert, eine Zuordnung zu spezifischen Phänotypen gelingt immer besser. Neue Methoden erlauben die Messung von Antikörpern, die Komplexe aus multiplen Glykolipiden erkennen (43).

Auch bei chronischen dysimmunen Neuropathien können insbesondere IgM-Antikörper gegen Ganglioside und Sulfatide vermehrt nachgewiesen werden. Diese Patienten haben vermehrt einen klassischen CIDP- oder MMN-Phänotyp und weisen auch häufiger Leitungsblöcke auf (44).

#### *Antikörper gegen den nodalen/paranodalen Komplex*

Der Begriff der autoimmunen Nodopathien gewinnt zunehmend an Bedeutung (2, 45, 46). Mit dem Nachweis von Antikörpern gegen Moleküle des nodalen/paranodalen Komplexes (NF155, NF186, Contactin-1, Caspr1) werden neue Einsichten in die Pathogenese von bestimmten Autoimmunneuropathien, die histologisch keine segmentale Demyelinisierung, aber elektrophysiologische „demyelinisierende“ Charakteristika aufweisen, gewonnen. Dies kann aber durch den paranodalen Befall erklärt werden.

Diese Antikörper sollten insbesondere gesucht werden, wenn es sich um einen aggressiven Krankheitsbeginn, schlechtes Ansprechen auf Immunglobulintherapie, ZNS-Beteiligung, im Vordergrund stehende Ataxie, Tremor oder zusätzliche schwere neuropathische Schmerzen handelt.

Patienten, die neben einer motorischen distalen asymmetrischen Neuropathie auch andere Symptome wie Myokymien, Faszikulationen und Neuromyotonie, Schmerzen und autonome Mitbeteiligung aufweisen, sollten auf die Antigene des VGKC (voltage gated potassium channel), LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1) und contactin-associated protein-like 1 und 2 (Caspr1 und Caspr2) untersucht werden (1, 47).

*Neuronopathien („Sensory neuron diseases“ (48))*

Bei (jüngeren) Patienten mit progredientem/akutem/subakutem Verlauf einer sensiblen Neuropathie/Neuronopathie ist die Suche nach einem Sjögren-Syndrom (mit Bestimmung der anti-SSA- und anti-SSB-Antikörper), die Suche nach antineuronalen Antikörpern (wie z. B. anti-Hu) und neuerdings auch nach anti-FGFR3(fibroblast growth factor receptor 3)-Antikörpern hilfreich (49). Z. B. entwickeln 10 von 17 Patienten mit anti-FGFR3-Antikörpern im weiteren Verlauf eine andere Autoimmunerkrankung als Hinweis, dass die Neuropathie immunvermittelt ist. Bei der letzten Untergruppe können auch eine Beteiligung der Trigeminusnerven und Schmerzen auftreten.

**Tabelle 5. Standarduntersuchungen**

Erkrankung bzw. Verdacht auf	Diagnostik
(Basisdiagnostik) bei Erstdiagnose und im Verlauf bei unerwarteter Verschlechterung	BSG, CRP, Diff.-Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Immunfixation, Bence-Jones-Proteine i. U., TSH, HbA1c, Vit. B12
Diabetes mellitus	Nüchternblutzucker, oraler Glukosetoleranztest, Blutzuckertagesprofil und HbA1c zur Verlaufskontrolle bei Diabetes mellitus
Cave: akute/subakute axonale Polyneuropathie infolge Hypoglämie und zu rascher Senkung HbA1c (50–52)	
Alkoholmissbrauch	Transaminasen, MCV, Vitamine B1, B6 und B12, ggfs. CDT*

\*CDT = carbohydrate deficient transferrin

Tabelle 6. Laboruntersuchungen bei ausgewählten häufigen/speziellen Fragestellungen

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
Funikuläre Myelose	Distal betonte Parästhesien, Lagesinnstörung, Ataxie, selten Paresen, SEP verzögert Kombinierte Myeloneuropathie: zusätzl. Pyramidenbahnzeichen	Vitamin B12, bei niedrig normalem Vit.-B12-Spiegel im Serum Bestimmung der Methylmalonsäure mit der Frage eines metabolischen Vit.-B12-Mangels, Holotranscobalamin (erniedrigt: frühester Nachweis einer neg. Vit.-B12-Absorptionsbilanz), Parietalzell-Antikörper, Intrinsic-factor-Antikörper (53)
Malresorption oder -absorption	Gewichtsabnahme, Parkinson-Patient mit Duodopa-Pumpe (überwiegend Vit.-B12-Mangel) (54)	Xylose-Test, Vitamine B1, B6, B12, Vitamin E, Folsäure im Serum
Neuroborreliose	Anamnese von Zeckenstich und/oder Erythema chronicum migrans, Radikuloneuritis	Anti-Borrelien-Antikörpertiter in Serum und Liquor inkl. Bestimmung des Antikörperspezifitätsindex (ASI) Cave: Jahre nach Infektion mit Borrelien können im Serum und Liquor IgG und IgM(!)-anti-Borrelien-Antikörper nachweisbar sein
andere erregerbedingte PNP	Lepra, HIV, andere	Slit-skin-smear-Technik bei Lepra, Serologie für Mykoplasmen, CMV, HIV, EBV, Varizella zoster, Toxinnachweis für C. diphtheriae
Kryoglobulinämie	Charakteristisch ist die Trias von Purpura, Arthritis und Glomerulonephritis oft vergesellschaftet mit Polyneuropathie (vaskulitische Neuropathie)	Kryoglobuline
Sarkoidose	mögliche pulmonale Beteiligung	Angiotensin converting enzyme (ACE) im Serum und Liquor, löslicher IL2-Rezeptor im Serum und Liquor; ACE u. IL2R allerdings <b>nicht</b> spezifisch (55, 56)
Malignom: paraneoplastische PNP	Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, sensible Neuropathie, Denny-Brown-Syndrom	Hämocult; anti-Hu-Antikörper, Anti-CV2/CRMP-5-Antikörper; anti-ganglionic-acetylcholine-Rezeptor-Antikörper (autonome Neuropathie); Immunelektrophorese
Hypoparathyreoidismus	Hypokalzämie, Tetanie mit Karpopedalspasmen, auch organbezogen mit Gallenkoliken, Bronchospasmen, Stenokardien	Ca <sup>++</sup> , anorganisches Phosphat, Parathormon

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
akute intermittierende Porphyrie	rasch progrediente motorische PNP abdominelle und enzephalopathische Symptome	Delta-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen
Intoxikation	je nach Substanz	z. B. 24- h-Urin auf Arsen, Blei, Thallium, Quecksilber. Basophile Tüpfelung der Erythrozyten bei Bleivergiftung
Morbus Refsum	Ichthyose, Taubheit, Anosmie, Zehen/Fingerverkürzungen, Ataxie	Phytansäure
Paraproteinämie	chronische oder subakute PNP bei Multiplem Myelom, M. Waldenström, Makroglobulinämie, solitärem Plasmozytom, systemischer AL-Amyloidose (lambda- bzw. kappa-Immunglobulin-Leichtkette), POEMS, Kryoglobulinämie, monoklonaler Gammopathie, unklarer Signifikanz (MGUS) bei Vorliegen einer MGUS, wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paraprotein ist IgM und klinisch distale und überwiegend motorische Polyneuropathie mit deutlichen Zeichen der Demyelinisierung</li> <li>- Paraprotein ist IgG oder IgA und demyelinisierende PNP vom CIDP-Typ (57)</li> </ul>	Immunelektrophorese, Immunfixation, Bence-Jones-Proteine im 24-h-Sammelurin, Anti-MAG-Antikörper bei IgM-Paraproteinämie, selten anti-NF155, anti-LM1
Vaskulitis	bestehende rheumatische Erkrankung oder systemische Vaskulitis, Schwerpunktneuropathie, subakute distal symmetrische progrediente Paresen	Rheumafaktor, ANA (wenn pos. oder bei entsprechendem dringendem klinischem Verdacht dsDNA und ENA-Screening), p-, c-ANCA, C3, C4, C3d, zirkulierende Immunkomplexe (CIC), Kryoglobuline, Hepatitis-, HIV-, Borrelienserologie (Borreliose: pathogenetisch sekundäre Vaskulitis bei Infektion), Eosinophile (wg. Churg-Strauss-Syndrom)
AIDP (GBS)	rasch aufsteigende überwiegend motorische Neuropathie (evtl. einschließl. kaudaler HN und N. VII bilateral)	Campylobacter-jejuni-, Zytomegalie-AK, ggfs. Zika-Virus-, Hepatitis B, C, D, E, HIV-Serologie; Anti-Gangliosid-AK, Liquor s. Tab. 7

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
sensible GBS-Variante		Anti-GT1a (korr. am 11.10.2019, siehe Hinweis S. 3), Anti-GQ1b
rein motorische GBS-Variante		Anti-GalNAc-GD1a
AMAN (axonales GBS)		Anti-GM1, Anti-GD1a
Miller-Fisher-Syndrom	Ataxie und Augenmuskelparesen	Anti-GQ1b, Anti-GT1a
fokale Hirnnervenausfälle		Anti-GM2
CIDP	subakute oder chronisch progrediente Polyneuropathie mit proximalen und distalen motorischen > sensiblen Symptomen Cave: häufigste Fehldiagnose bei hATTR! Bei Progredienz trotz Standardtherapie daher entsprechende Diagnostik (58)	Anti-GM1-IgM, Anti-GM2-IgM, Anti-aSF-IgM, Anti-GAAb-IgM, Anti-NF155 (bei fehlendem Ansprechen auf Standardtherapie), Anti-NF186, Anti-CNTN1, Anti-CASPR1 (44); Liquor s. Tab. 7
CANOMAD (ataxische chronische sensorische Neuropathie mit Anti-Disialosyl-IgM-Antikörper)	überwiegend sensorische Ataxie und Areflexie, relativ erhaltene motorische Funktionen, okulomotorische und bulbäre Muskelschwäche fixiert oder „relapsing-remitting“	Anti-GD1a, Anti-GQ1b
multifokale motorische Neuropathie (MMN)	rein motorische Neuropathie, Leitungsblöcke	deutlich erhöhte IgM(!)-Anti-GM1-Antikörper im Serum (in ca. 50 % der Fälle) (59), GalNAc-GD1a
motorische Neuropathien mit spontaner Überaktivität peripherer Nerven	Hyperexzitabilität peripheres Nervensystem mit Myokymien und Faszikulationen	Anti-CASPR2; cave: klinisches Spektrum mit u. a. limbischer Enzephalitis (60)
Nodo-/Paranodopathien	oft therapieresistente PNP mit prädominanter distaler Manifestation und/oder Ataxie und Tremor, chronisch oder subakut verlaufend, z. T. zentrale Demyelinisierung	NF155, NF186, CNTN1-Ak (61–65)

### 3.2.3 Indikation für Liquordiagnostik

Die Liquoranalytik bei Polyneuropathien ist **fakultativ** und sollte immer (nur) dann durchgeführt werden, wenn entweder der V. a. eine bestimmte Form einer Polyneuropathie mit einem zugehörigen diagnoseweisenden charakteristischen liquoranalytischen Befund besteht oder eine solche Erkrankung nicht zureichend sicher bereits anderweitig ausgeschlossen werden kann (Evidenzklasse IV).

Da die Liquoruntersuchung bei der Ursachenabklärung von Polyneuropathien als Standarduntersuchung nicht indiziert ist, existiert kein einheitliches Untersuchungsprogramm.

Tabelle 7 Liquoruntersuchung ausgewählter Erkrankungen (66)

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
AIDP (GBS)	rasch aufsteigende überwiegend motorische Neuropathie	Zellzahl (in der Regel < 10; bis 50 möglich), Eiweiß erhöht (cave: kann in erster Woche noch normal sein) (67)
CIDP	subakute demyelinisierende PNP	Zellzahl (in der Regel < 10; bis 50 möglich), Eiweiß deutlich erhöht (cave: bislang existiert <u>kein</u> cutoff*, milde Eiweißhöhung möglicher Grund für Fehldiagnosen (68)), Ausschluss anderweitiger, insbesondere infektiöser Ursachen
Lewis-Sumner-Syndrom (LSS); multifokale motorische Neuropathie (MMN)	LSS: asymmetrische sensible/ sensorische Neuropathie meistens der Arme MMN: asymmetrische motorische Neuropathie meistens der Arme	Eiweiß in der Mehrzahl der Fälle nicht, sonst nur leicht erhöht
Neuroborreliose: Bannwarth-Syndrom, sehr selten Polyneuropathie [Polyneuritis?] in Assoziation mit Acrodermatitis chronica atrophicans (69)	Anamnese von Zeckenstich und/oder Erythema chronicum migrans, Meningoradikuloneuritis	Borrelien-AK, Zellzahl (Pleozytose!), bei einer definitiven Neuroborreliose findet sich liquorzytologisch eine gemischt-zellige Pleozytose mit lymphoplasmazellulärer Pleomorphie, positiver borrelienspezifischer Antikörperindex ( $\geq 1,5$ ) (70); intrathekale Ig-Synthese, Eiweiß, Schrankenstörung (Qalb)
diabetische PNP		leichte bis mäßige Schrankenstörung (Qalb, EW erhöht)
Neurolymphomatose		Liquorzytologie

\*Der pauschale obere Grenzwert für Liquoreiweiß mit 0,45 g/l ist zu niedrig, ab einem Alter von 50 Jahren liegt der obere Grenzwert bereits über 0,6 g/l (67).

### 3.2.4 Genetische Untersuchungen (3, 71–77)

#### Einsatz

Eine genetische Untersuchung kann bei positiver Familienanamnese für PNP oder bei typischen Zeichen einer hereditären PNP (Hohlfuß, Krallenzehen), auch bei sporadischem Auftreten in der Familie, sinnvoll sein (78–81). Die Ausschlussdiagnostik von anderen, insbesondere entzündlichen Formen der PNP ist wichtig. Bei einem charakteristischen klinischen Bild, jungem Manifestationsalter sowie positiver Familienanamnese kann die Diagnose einer hereditären Neuropathie gestellt werden. Bei nicht typischer anamnestischer und klinischer Konstellation und negativen blutgenetischen Befunden ist eine Ausschlussdiagnostik von metabolischen, toxischen, malnutritiven, infektiösen und insbesondere inflammatorischen Formen indiziert.

Bei positivem genetischem Ergebnis mit Nachweis eines zur klinischen Diagnose passenden genetischen Befundes kann eine oft lange, teure und für den Patienten belastende Suche nach der Ursache der klinischen Symptome beendet werden. Durch die molekulare Diagnosesicherung kann eine eindeutige Aussage zum Erbgang und damit eine Angabe zur Wiederholungswahrscheinlichkeit in einer Familie getroffen werden. Diese Kenntnis kann für die Familienplanung wichtig sein und ermöglicht bei schwereren Verlaufsformen die Aufklärung über eine prädiktive oder pränatale Testung. Entsprechende Beratung und Testung dürfen nur durch humangenetisch ausgebildete Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### Einzelgenanalyse

Bei demyelinisierender hereditärer PNP besteht hochgradiger Verdacht auf eine CMT Typ IA. Hierbei findet man typischerweise eine 1.4-Mb-Tandem-Duplikation in Chromosom 17p11.2-12, welche das Periphere Myelin-Protein-22 (*PMP22*)-Gen enthält. Beim Phänotyp der „hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen“ HNPP findet man eine zu der CMT1A-Duplikation reziproke Deletion des *PMP22*-Gens. Diese beiden Untersuchungen sind relativ einfach durchzuführen, in der Regel durch eine MLPA-Analyse. Bei positiver Familienanamnese kann die Trefferquote je nach Studie bis zu 70 % betragen. Ergeben sich Hinweise auf einen X-chromosomalen Erbgang in einer Familie (CMTX), z. B. bei fehlender Vater-Sohn-Vererbung und schwererem Verlauf bei

männlichen Betroffenen, ist zunächst eine gezielte Analyse des *GJB1*-Gens, dann allerdings inkl. seiner genregulatorischen Abschnitte, sinnvoll.

Bei anderen Formen der CMT oder HSAN bzw. HMN ist die Gesamtaufklärungsrate durch gezielte Testung einzelner Gene wesentlich geringer und nur noch selten sinnvoll.

Bei einer Small-fiber-Neuropathie SFN lässt sich studienabhängig in 10–30 % der Fälle durch Analyse der für die spannungsgesteuerten Natriumkanäle kodierenden Gene *SCN9A*, *SCN10A* und *SCN11A* eine kausale Mutation nachweisen und damit die genetische Ursache sichern. Aufgrund der therapeutischen Relevanz (Enzymersatztherapie) sollte bei Schmerzpatienten auch an einen M. Fabry mit Mutationen im *GLA*-Gen gedacht werden.

Bei den familiären Transthyretin-assoziierten Amyloidpolyneuropathien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von autosomal-dominant vererbten systemischen Amyloidosen (82). Red Flags für eine hATTR-Neuropathie sind eine rasch progrediente sensomotorische Neuropathie in Kombination mit einem oder mehreren folgenden Befunden: positive Familienanamnese (*cave*: inkomplette Penetranz), autonome Dysfunktion, hypertrophe Kardiomyopathie, gastrointestinale Probleme (Durchfälle, Blähungen, Obstipation, Völlegefühl), unerklärbarer Gewichtsverlust, bilaterales KTS, Niereninsuffizienz oder okuläre Symptome (83). Die Diagnose einer Amyloidneuropathie erfolgt durch den Nachweis von Amyloidablagerungen im Gewebe (N. suralis bzw. Unterhautfettgewebe, Speicheldrüsen oder Rektumschleimhaut). Bei positivem Amyloidnachweis muss das amyloidbildende Protein immunhistochemisch identifiziert werden. Die TTR-FAP als kausal behandelbare Polyneuropathie kann auch mittels Gentest diagnostiziert werden. *Nota bene*: Da die beiden neuen Medikamente nur für die erbliche ATTR zugelassen sind, sollte vor Verordnung immer eine pathogene Mutation nachgewiesen sein.

### **Next-Generation-Sequencing (gleichzeitige Analyse mehrerer Gene)**

Die Next-Generation-Sequencing(NGS)-Paneldiagnostik zur genetischen Abklärung einer peripheren Neuropathie hat mittlerweile Einzug in die Klinik gehalten. Bei der Panel-Diagnostik von Neuropathien wird eine Vielzahl ursächlicher Gene parallel sequenziert und beurteilt (siehe Tabellen 8–11). Die gleichzeitige Analyse vieler Neuropathie-Gene begründet sich darin, dass Mutationen des einzelnen Gens bis auf die oben genannten Fälle jeweils nur

einen kleinen Anteil an der Gesamtmutationsrate ausmachen und eine zeitlich aufeinanderfolgende Untersuchung einzelner Gene deshalb wenig zielführend ist. Es werden kleinere Genpanels analysiert, je nach Fragestellung kann aus medizinischer Sicht die Analyse des Exoms (alle proteinkodierenden Gene) sinnvoll sein.

Typische neurophysiologische Zeichen einer inflammatorischen Neuropathie finden sich im Übrigen auch bei Patienten mit erblichen Neuropathien, z. B. müssen bei Mutationen in *GJB1*, *SH3TC2*, *FIG4* oder *SPTLC1* und bei einer hereditären Form nicht immer symmetrische Verteilungsmuster vorliegen. Bei therapierefraktärer vermeintlich inflammatorischer Neuropathie sollte deshalb auch aus differenzialdiagnostischen Erwägungen heraus eine NGS-basierte Testung in Betracht gezogen werden.

Die autosomal-rezessiv erblichen Erkrankungen mit frühem Beginn werden häufig auch unter dem Begriff der CMT4 zusammengefasst. Im Kindesalter ist die Symptomatik allerdings häufig weniger charakteristisch und die elektrophysiologische Diagnostik nicht richtungsweisend. Das Mutationsspektrum unterscheidet sich deutlich von dem im Erwachsenenalter und häufig ist auch hier eine NGS-basierte breitere Testung sinnvoll.

Es zeigt sich zunehmend, dass Mutationen im gleichen Gen zu klinisch distinkten Entitäten führen können. Dies wird insbesondere durch den Einsatz einer breiteren NGS-Diagnostik immer deutlicher. Genveränderungen, die mit einer CMT assoziiert werden, können klinisch auch zu einer HSAN oder HMN bzw. distalen spinalen Muskelatrophie führen. Dies sollte im Zuge der Diagnostik bedacht werden.

### **Varianten von klinisch unklarer Bedeutung (VUS)**

Jedes menschliche Genom beinhaltet außerordentlich viele genetische Varianten („Single Nucleotide Polymorphisms“, SNPs), ein Großteil davon kommt häufig in der Bevölkerung vor und hat keine klinische Bedeutung. Andere Varianten sind klar pathogen (Mutationen), während wieder andere zunächst als sogenannte Varianten von klinisch unklarer Bedeutung („Variants of unknown clinical significance“, VUS) einzuordnen sind. Der Nachweis von VUS bereitet oft Schwierigkeiten, da sie zur Verunsicherung von Arzt und Patient beitragen können und häufig fälschlicherweise bereits als ursächlich angenommen werden. Hier ist eine differenzierte Interpretation wichtig und in keinem Fall dürfen die entsprechenden Varianten zur prädiktiven Testung

nicht betroffener Familienangehöriger genutzt werden. In einigen Fällen kann eine Testung weiterer Familienangehöriger auf die Veränderung eine eindeutige Klärung verschaffen.

## Tabellen

### Hereditäre Neuropathien – ursächliche Gene

Die Tabellen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Monatlich werden Mutationen in neuen Genen als Ursache von Neuropathien identifiziert, NGS-Panels unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung laborabhängig. Aktuell erschweren die Limitationen in der Abrechnung NGS-basierter Diagnostik nach EBM den medizinisch sinnvollen Einsatz von NGS zur molekularen Ursachenklärung.

Tabelle 8.

Genetische Untersuchungen – CMT	
Hauptgene CMT1	DNM2, GJB1, <b>PMP22</b> , LITAF/SIMPLE, MPZ, NEFL
Hauptgene CMT2	BSCL2, GDAP1, MFN2, MPZ, PMP22, NEFL, TRPV4
weitere Gene	AARS, ABHD12, AIFM1, ARHGEF10, COX6A1, CTDPI, DCAF8, DCTN1, DGAT, DHTKD1, DYNC1H1, EGR2, FBLN5, FGD4, FIG4, GAN, GARS, GNB4, HARS, HINT1, HK1, HSPB1, HSPB3, HSPB8, IGHMBP2, INF2, KARS, KIF1B, KIF5A, LRSAM1, MARS, MED25, MME, MORC2, MTMR2, NDRG1, NEFH, PDK3, PLEKHG5, PNKP, PRPS1, PRX, REEP1, SBF1, SBF2, SEPT9, SH3TC2, SLC25A46, SOX10, SPG11, SURF1, TDP1, TFG, TRIM2, VCP, YARS

Tabelle 9.

Genetische Untersuchungen – HNPP
<b>PMP22</b> und Sequenzierung auf Punktmutationen

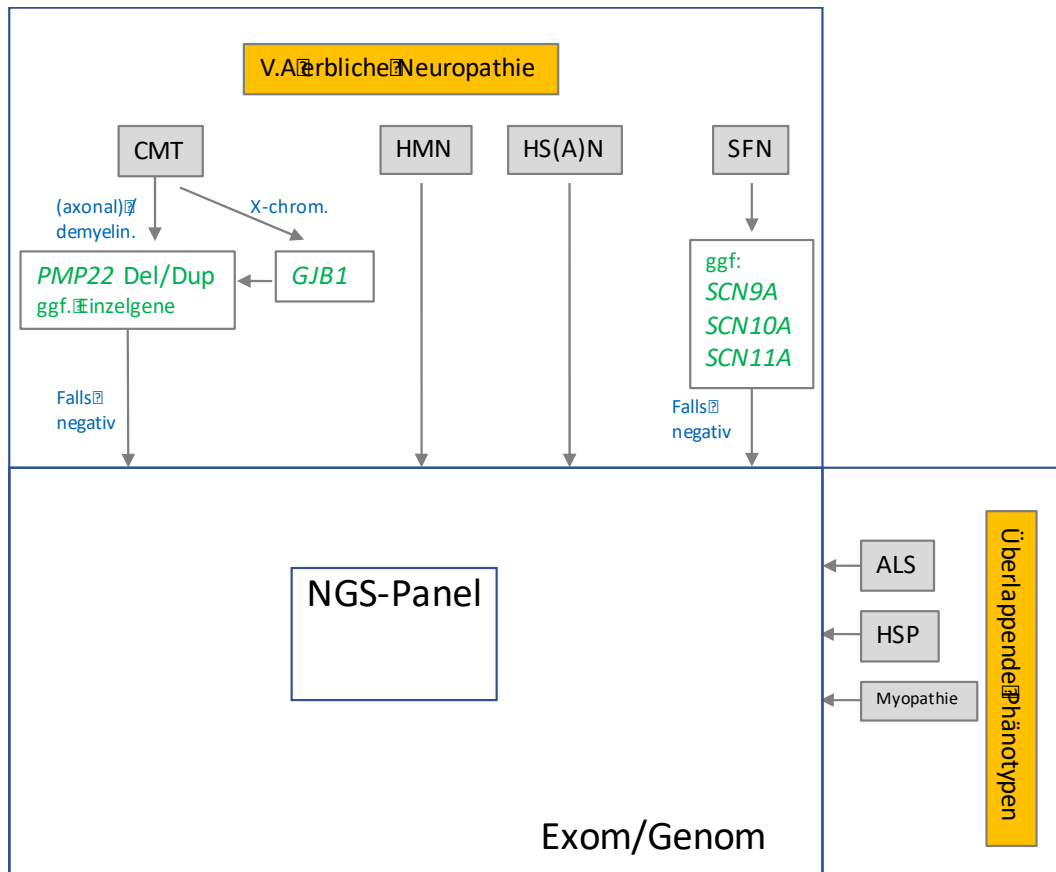
Tabelle 10.

Genetische Untersuchungen – dHMN/Spinobulbäre Muskelatrophie
ASAH1, ATP7A, BICD2, BSCL2, CHCHD10, DNAJB2, DYNC1H1, EXOSC3, EXOSC8, FBXO38, GARS, HSPB8, IGHMBP2, PLEKHG5, REEP1, SLC5A1, SMN1, TPG, TRPV4, TSEN54, UBE1, VABP, VRK1

Tabelle 11.

Genetische Untersuchungen – HSN/HSAN/SFN	
(Sehr früh beginnen die autosomal-rezessiven Formen HSN II–V, während die autosomal-dominanten Formen im Erwachsenenalter manifest werden; charakteristisch sind neben den sensiblen Störungen erhebliche distal betonte Schmerzen.)	
dominant	ATL1, ATL3, DNMT1, RAB7A, SPTLC1, SPTLC2
rezessiv	CLTCL1, DST, FAM134B, FLVCR1, GLA, IKBKAP, KIF1A, NGF, NTRK1, PRDM12, WNK1
Sonstige	AAAS, ARL6IP1, GLA, GMPPA, NAGLU, TTR
Ionenkanalerkrankungen (SFN)	SCN9A, SCN10A, SCN11A, (TRPA1)

Abbildung 1 Genetischer Testungsalgorithmus bei Verdacht auf eine erbliche Neuropathie nach Eggermann et al. (3).



### 3.2.5 Bildgebende Diagnostik in der Abklärung von Polyneuropathien

#### **Sonographie (84, 85)**

Veränderungen peripherer Nerven, die man mittels Ultraschall detektieren kann, sind anatomische Änderungen in Längs- und Querschnitt, insbesondere des Nervendurchmessers, der Echostruktur, der Faszikeldurchmesser und der Vasa nervorum. Eine Interpretation sollte von erfahrenen Untersuchern unter Zugrundelegung laboreigener Normwerte vorgenommen werden. Ultraschall peripherer Nerven kann differenzialdiagnostisch hilfreich sein, wenn es z. B. um die Unterscheidung hereditäre vs. entzündliche Ursache der Neuropathie oder chronisch entzündliche vs. axonale Polyneuropathien geht (86). Auch können ggfs. für Mononeuropathien ursächliche Raumforderungen aus dem umgebenden Gewebe erkannt werden. Zudem kann ein geeigneter Nerv für eine Biopsie mit Ultraschall lokalisiert werden, womit die diagnostische Sicherheit erhöht wird. Aktuell liegen jedoch noch keine Daten vor, inwieweit die Sonographie zur Therapieplanung oder -kontrolle eingesetzt werden kann.

#### **MRT**

Mittels MRT-Techniken wie der MR-Neurographie und dem Diffusion Tensor Imaging können Nervenläsionen in proximalen und distalen Nervenabschnitten detektiert werden. Parameter, die zur Abschätzung einer Nervenschädigung herangezogen werden können, sind die Nervenquerschnittsfläche, die bei CIDP und CMT vergrößert ist (87–89), und die fraktionale Anisotropie, die bei CIDP und fokalen Nervenläsionen reduziert ist (88, 90). Die Absolutwerte differieren jedoch je nach Gerätetyp und Untersuchungsprotokoll und die Parameter erlauben keine Zuordnung zur Ursache der Polyneuropathie. Eine Kontrastmittelaufnahme findet sich z. B. in lumbosakralen Nervenwurzeln bei entzündlichen Neuropathien wie der CIDP oder dem GBS, allerdings auch bei einer Infiltration des peripheren Nervensystems mit Lymphomzellen (Neurolymphomatose). Verdickte Nervenwurzeln und -plexusanteile finden sich bei der CIDP, aber auch bei der MMN (91).

### 3.2.6 Sonstige fakultative Zusatzuntersuchungen bei Polyneuropathien mit v. a. systemische Beteiligung/ Ätiologie im Rahmen einer Grunderkrankung

- Röntgen-Thorax/CT
- Oberbauchsonographie
- Lungenfunktion, v. a. bei AIDP (GBS) akut und im Verlauf
- Eine erweiterte Tumorsuche bei klinisch begründetem Verdacht auf paraneoplastische und bei paraproteinämischen Neuropathien (92). Die Bestimmung onkoneuronaler Antikörper sollte insbesondere bei sensiblen, vorwiegend ataktischen Neuronopathien erfolgen, vor allem wenn sie subakut und/oder an den Armen beginnen, schmerzhaft sind und Liquor sowie motorische Nervenleitgeschwindigkeiten pathologisch sind (93), desw Weiteren bei subakuten autonomen Neuropathien. Andere klinische Präsentationen von Neuropathien in kausalem Zusammenhang mit onkoneuronalen Antikörpern sind extrem selten.
- Die Tumorsuche sollte zunächst nach vermuteter Tumorlokalisation und/bzw. vermutetem betroffenem Organ entsprechend einem nachgewiesenen Antikörper erfolgen (94). Wird eine maligne Erkrankung vermutet ohne erkennbaren Hinweis, welches Organ betroffen ist, kann ein Ganzkörper-FDG-PET/CT durchgeführt werden. Bei Neuropathien mit Nachweis eines Paraproteins sollte grundsätzlich das Vorliegen einer lymphoproliferativen Erkrankung abgeklärt werden. Neben der Knochenmarksbiopsie n. Jamshidi soll dann auch ein Röntgen des Schädels, der Wirbelsäule, des Thoraxskeletts, des Beckens und der langen Röhrenknochen erfolgen (Pariser Schema). Bei v. a. POEMS-Syndrom ist die Bestimmung des VEGF hilfreich (95).
- Der Nachweis von Amyloidablagerungen im Gewebe sichert die Diagnose einer Amyloidose. Verschiedenste Gewebe wie Bauchfett, Rektumschleimhaut, Speicheldrüsen und periphere Nerven können für die histologischen Untersuchungen herangezogen werden (96, 97). Die Biopsie eines betroffenen Gewebes erscheint vernünftig. Bei Nachweis von Amyloidablagerungen muss immunhistochemisch oder massenspektrometrisch der Amyloidtyp (Leichtketten, Transthyretin, Apolipoprotein A1, Fibrinogen) bestimmt werden. Allerdings erfordern diese Untersuchungen eine spezielle Expertise (96).

- Bei bioptischem Nachweis einer ATTR-Amyloidose muss eine genetische Diagnostik erfolgen, um eine Wildtyp-Amyloidose abzugrenzen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass die beiden neuen Hemmer der Genexpression nur für erbliche ATTR-Amyloidosen zugelassen sind.
- Schirmertest, Speicheldrüsen/Lippenbiopsie

### 3.2.7 Morphologische Diagnostik von Nerven und Muskeln im Rahmen der PNP-Abklärung (98–101)

Eine **Nervenbiopsie** ist indiziert, wenn bei hinreichend schwerer oder progredienter PNP die Ätiologie mit weniger invasiven Mitteln nicht geklärt werden kann und sich aus der Diagnose eine Behandlungskonsequenz für den Patienten ergibt (78, 100, 101). Dies ist hauptsächlich der Fall bei Vaskulitiden, insbesondere bei der nicht systemischen (isolierten) Vaskulitis des peripheren Nerven (NSVN) (98), da sich hier die Indikation für eine Immunsuppression ergeben kann. Bei den hereditären Neuropathien ist die Biopsie mit dem Fortschritt der Genetik in den Hintergrund getreten, dies gilt bei entsprechender Familienanamnese auch für die Amyloidneuropathie.

Da es sich um einen invasiven und in der Regel nicht wiederholbaren Eingriff handelt, sollen Nervenbiopsien sowie die histopathologische Aufarbeitung und Auswertung nur in ausgewiesenen Zentren erfolgen, wo unter Einhaltung standardisierter Methoden eine dem Eingriff angemessene diagnostische Ausbeute gewährleistet ist.

In der Regel wird der N. suralis am Unterschenkel biopsiert. Alternativ kann der N. peroneus superficialis biopsiert werden (102). Bei der Frage nach Vaskulitis erbringt eine kombinierte Nerv-Muskel-Biopsie häufiger einen positiven Befund als die Nervenbiopsie allein (103–105). Eine faszikuläre Biopsie des N. suralis ist nicht sinnvoll, da nur mittels einer kompletten Nervenbiopsie auch das Epineurium erfasst wird und bei der Vaskulitis überwiegend die epineuralen Gefäße betroffen sind. Allerdings kann bei selektivem Befall eines anderen Nerven (z. B. N. tibialis, N. ischiadicus) eine ultraschallgesteuerte Faszikelbiopsie hilfreich sein. Dies trifft insbesondere bei Mononeuropathien oder Multiplexneuropathien zu, wo auch Nerventumoren (Perineurium, Lymphominfiltration u. a.) zur Differenzialdiagnose gehören. Zur adäquaten Aufarbeitung des Biopsiematerials gehören die Anfertigung

von Gefrier- und Paraffinschnitten sowie die Kunstharzeinbettung für Semidünnschnitte und (in Einzelfällen) Elektronenmikroskopie. Die Immunhistochemie ist zur Darstellung von Makrophagen und T-Zellen erforderlich. Bei V. a. entzündliche Genese wird die Anfertigung von Stufenschnitten des Nerven empfohlen, da sonst falsch negative Befunde resultieren können. In manchen Fällen liefert die Hautbiopsie zusätzliche Hinweise auf eine Vaskulitis (106). In Einzelfällen kann die Anfertigung von Zupfpräparaten (Frage nach segmentaler Demyelinisierung, CIDP) erforderlich sein (107).

#### *Spezielle Fragestellungen/Indikationen für eine Nervenbiopsie*

- V. a. isolierte vaskulitische PNP
- Sarkoidose
- schwere Verlaufsform einer asymmetrischen diabetischen PNP (Schwerpunkt-PNP, diabetische Amyotrophie) → zusätzliche Vaskulitis? (evtl. auch in distalen Abschnitten des PNS)
- V. a. CMT oder HNPP (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies), sofern negative Familienanamnese und negative genetische Untersuchung, insbesondere zwecks Beratung und wegen der DD einer entzündlichen PNP
- V. a. CIDP, wobei die Diagnose nicht zureichend sicher anhand der klinischen und elektrophysiologischen Konsensuskriterien gestellt werden kann (108) oder V. a. chronische inflammatorische axonale PNP (CIAP)
- V. a. Lepra
- Amyloid-PNP (ggfs. alternativ zunächst Biopsie von Bauchfett, Rektumschleimhaut oder Speicheldrüsen)
- Mononeuropathie oder Multiplexneuropathie mit V. a. Tumorerkrankung, z. B. Neurolymphomatose (Infiltration des PNS mit Lymphomzellen); Phänotypisierung der „Infiltrat“-Zellen erforderlich, autochthone Nerventumoren wie Schwannom oder Perineurium
- V. a. Polyglucosankörper-Erkrankung
- Speicherkrankheiten mit PNS- und ZNS-Beteiligung (z. B. Metachromatische Leukodystrophie)

### 3.2.8 Spezielle Diagnostik bei Small-fiber-Neuropathie (SFN)

Bei V. a. Small-fiber-Neuropathie (SFN) mit distalen Schmerzen und Sensibilitätsstörungen sowie unauffälliger Elektroneurographie (Untersuchung der markhaltigen Fasern) kann eine Stanzbiopsie der Haut hilfreich sein. Die Hautbiopsien werden in der Regel mit einer Biopsiestanze von 3–5 mm Durchmesser entnommen. Häufige Biopsieorte sind der distale Unterschenkel und der proximale Oberschenkel; mit dieser kombinierten Biopsie kann die Längenabhängigkeit der SFN bestimmt und somit die Differenzialdiagnose eingengt werden. Je nach Verteilungsmuster können auch andere Areale biopsiert werden, jedoch liegen nicht für alle Regionen Normwerte vor. Die Gewebeproben werden immunhistochemisch mit Antikörpern gegen den neuronalen Marker PGP 9.5 gefärbt. Dies erlaubt die Quantifizierung der intraepidermalen Innervation und die semiquantitative Einschätzung des subepidermalen Nervenplexus und der Innervation von Schweißdrüsen und Hautgefäßen. Die Quantifizierung der intraepidermalen Innervation hat bei normaler Elektrophysiologie eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer sensiblen Neuropathie (109, 110).

Allerdings gibt es Patienten mit Small-fiber-Neuropathien mit neuropathischen Schmerzsyndromen wie z. B. Erythromelalgie, physiologisch nachweisbarer Hyperexzitabilität der Nerven und charakteristischen Mutationen im SCN9A-, 10A-, 11A-Gen ohne Reduktion der intradermalen Nervenfaserdichte (111).

Die Diagnose einer Small-fiber-Neuropathie kann in Zusammenschau mit den klinischen Befunden grundsätzlich auch durch Quantitative Sensorische Testung (QST), ggfs. in Verbindung mit dem Quantitativen sudomotorischen Axonreflex-Test (QSART), gestellt werden (112).

Tabelle 12. Ursachen der Small-fiber-Neuropathie (SFN)

	Durchzuführende Tests
<b>Erworbene SFN</b>	
Diabetes, pathologische Glukosetoleranz	BZTP, HbA <sub>1c</sub> , oGTT
Alkohol	Anamnese, gamma-GT, MCV, CDT, klinische Zeichen
Chemotherapeutika	Anamnese
Hypothyreose	TSH, ft <sub>3</sub> , ft <sub>4</sub>
Vitamin-B6-Überdosierung <sup>1</sup>	Anamnese, Vitaminspiegel
Zöliakie	IgA-AK gegen Transglutaminase, gegen deamidiertes Gliadin, endomysiale AK

	Durchzuführende Tests
AIDS/HIV <sup>1</sup>	HIV-Test
Hepatitis C <sup>1</sup>	Hepatitis-Serologie
Autoimmun; Kollagenose; Sjögren-Syndrom <sup>1</sup>	Liquoruntersuchung, spezifische Antikörper, Lippenbiopsie
paraneoplastisch <sup>1</sup>	spezifische Antikörper, Tumorsuche
<b>Hereditäre SFN</b>	
Erythromelalgie; Natriumkanalmutationen	Anamnese, Gentest
Amyloidose	Nachweis von Amyloid in der Biopsie (z. B. Rektumschleimhaut, Haut, Nerv), Gentest bei erblichen Formen
hereditäre sensible und autonome Neuropathie Typ I (HSAN I)	Familienanamnese, Elektroneurographie, Gentest
M. Fabry	alpha-Galaktosidase-Aktivität aus Blut, Gentest
<b>Idiopathische SFN</b>	nach Ausschluss aller alternativen Differenzialdiagnosen. Verlaufskontrolle!

<sup>1</sup>kann das Bild einer Ganglionopathie verursachen (distale und proximale Reduktion der Hautinnervation)

**Abkürzungen:**

AK: Antikörper; CDT: Carbohydrat-defizientes Transferrin; HIV: human immune-deficiency virus; MCV: mittleres corpusculäres Volumen der Erythrozyten; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; SFN: Small-fiber-Neuropathie; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

### 3.3 Akute und chronische immunvermittelte Neuropathien – besondere Gesichtspunkte

- a) CIDP ist eine sehr häufige Fehldiagnose. In bis zu 89 % der Fälle (108) hält die Diagnose CIDP einer Überprüfung anhand der diagnostischen Kriterien der EFNS/PNS (113) nicht stand. Deshalb und wegen der erforderlichen Langzeittherapie sind im Folgenden die wesentlichen Diagnosekriterien der CIDP der Joint Task Force der EFNS/PNS dargestellt (113).

Die Diagnose CIDP beruht auf einer Befundkombination von Klinik, Elektrophysiologie und Labor sowie auf der Ausschlussdiagnostik anderer Erkrankungen.

## Klinische Kriterien der CIDP-Diagnostik

### Einschlusskriterien:

#### (a) Typische CIDP

- chronisch progrediente, schubförmig progrediente, schubförmig (teil-)remittierende oder wiederkehrende symmetrische proximale und distale Schwäche und Gefühlsstörung aller Extremitäten
- Entwicklung über mindestens 2 Monate
- fehlende oder abgeschwächte Eigenreflexe aller Extremitäten

#### (b) Atypische CIDP

wie unter a + eines der folgenden Kriterien (die Eigenreflexe in nicht betroffenen Extremitäten können zudem normal auslösbar sein)

- vorwiegend distal (distal acquired demyelinating sensory motor neuropathy, DADS) **oder**
- asymmetrisch (multifocal acquired demyelinating sensory motor neuropathy, MADSAM) **oder**
- Lewis-Sumner-Syndrom **oder**
- fokal (d. h. Beteiligung des Plexus brachialis oder lumbosacralis oder von einem oder mehreren peripheren Nerven in einer oberen oder unteren Extremität) **oder**
- rein motorisch **oder**
- rein sensorisch (einschließlich chronische immunvermittelte sensorische Polyradikulopathie infolge Schädigung des zentralen Fortsatzes des primären sensorischen Neurons)

### Ausschlusskriterien:

- Borrelieninfektion, Diphtherie, Drogen- oder Toxinexposition als wahrscheinliche Ursache der Neuropathie
- hereditäre demyelinisierende Neuropathie
- Im Vordergrund stehende Blasen- und Mastdarmstörungen
- Diagnose einer multifokalen motorischen Neuropathie
- IgM-monoklonale Gammopathie mit anti-MAG-Antikörpern

- andere Ursachen für demyelinisierende Polyneuropathie wie POEMS-Syndrom, osteosklerotisches Myelom, diabetische und nicht diabetische Neuropathie des Plexus lumbosacralis; Neurolymphomatose und Amyloidose, die Merkmale von Demyelinisierung aufweisen können

### Elektrophysiologische Kriterien der CIDP-Diagnostik

#### (1) Definitiv mindestens eins der folgenden

- (a) Verlängerung der distal motorischen Latenz  $\geq 50\%$  über ULN in zwei Nerven (Ausschluss Karpaltunnelsyndrom) oder
- (b) motorische Nervenleitgeschwindigkeit herabgesetzt  $\geq 30\%$  unter LLN in zwei Nerven oder
- (c) Verlängerung der F-Wellen-Latenz  $\geq 30\%$  ULN in zwei Nerven ( $\geq 50\%$ , falls die Amplitude des distalen negativen CMAP-Peaks  $< 80\%$  LLN) oder
- (d) Fehlen der F-Wellen in zwei Nerven, falls die distalen negativen CMAP-Peaks  $\geq 20\%$  LLN +  $\geq 1$  anderer demyelinisierender Parameter<sup>a</sup> in  $\geq 1$  anderen Nerven oder
- (e) partieller motorischer Leitungsblock:  $\geq 50\%$  Reduktion der Amplitude des proximalen negativen CMAP-Peaks, verglichen mit Stimulation distal, falls der distale negative CMAP-Peak  $\geq 20\%$  LLN in zwei Nerven oder in einem Nerven +  $\geq 1$  andere demyelinisierende Parameter<sup>a</sup> in  $\geq 1$  anderen Nerven oder
- (f) aAbnorme zeitliche Dispersion ( $> 30\%$  Zunahme zwischen dem proximalen und distalen negativen CMAP-Peak) in  $\geq 2$  Nerven oder
- (g) Zunahme der Dauer des distalen CMAP (Intervall zwischen Beginn des ersten negativen Peaks und Rückkehr zur Grundlinie des letzten negativen Peaks) in  $\geq 1$  Nerven (N. medianus  $\geq 6.6$  ms, N. ulnaris  $\geq 6.7$  ms, N. peroneus  $\geq 7.6$  ms, N. tibialis  $\geq 8.8$  ms) +  $\geq 1$  andere demyelinisierende Parameter<sup>a</sup> in  $\geq 1$  anderen Nerven

#### (2) Wahrscheinlich

- $\geq 30\%$  Reduktion der Amplitude des proximalen negativen CMAP-Peaks, verglichen mit distal (gilt nicht für den N. tibialis), falls/wenn der distale negative CMAP-Peak  $\geq 20\%$  der LLN, in zwei Nerven oder in einem Nerv und  $\geq 1$  andere demyelinisierende Parameter<sup>a</sup> in  $\geq 1$  anderen Nerven

### (3) Möglich

- wie unter (1), aber nur in einem Nerven

CMAP: Muskelantwortpotenzial; ULN: oberer Grenzwert; LLN: unterer Grenzwert. <sup>a</sup>jeder Nerv, der eines der Kriterien a–g erfüllt.

### Unterstützende Kriterien für die Diagnose

- erhöhtes Liquoreiweiß bei einer Zellzahlerhöhung im Liquor < 10/μl
- MR-tomographisch Kontrastmittelanreicherung und/oder Hypertrophie der Cauda equina, lumbosakraler oder zervikaler Nervenwurzeln oder des Plexus brachialis oder lumbosacralis
- normales SNAP des N. suralis bei pathologischem SNAP des N. medianus (bei Ausschluss CTS) oder des N. radialis
- sensible NLG < 80 % der unteren Normgrenze (< 70 %, falls die Amplitude des SNAP < 80 % der unteren Normgrenze)
- Verzögerte somatosensorische Potenziale (SSEP) bei Ausschluss einer Erkrankung des ZNS
- im N. suralis histologisch eindeutiger Nachweis von Demyelinisierung

### b) Chronische inflammatorische axonale Polyneuropathie (CIAP) – Diagnose

Für die Diagnose einer chronischen inflammatorischen axonalen Polyneuropathie (CIAP) existieren keine einheitlichen Kriterien. Wesentlich für die Diagnose ist der histopathologische Befund der Nervenbiopsie mit Nachweis einer endoneuralen Entzündung mit insbesondere Nachweis von vermehrt CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen endoneural und ggfs. einer epineuralen entzündlichen Begleitreaktion (Evidenzklasse IV). Goldstandard für die Diagnose ist das Ansprechen auf eine immunmodulatorische Behandlung.

- c) Mit den Medikamenten der sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab), die das cytotoxic lymphocyte-associated protein (CTLA4) oder das programmed cell death-1 (PD-1) blockieren, ist eine neue Substanzklasse auf den Markt gekommen, die zu einem Ungleichgewicht der Immuntoleranz und zu einer unkontrollierten Immunantwort führen können. Im Rahmen dieser

Behandlungen sind Guillain-Barré-Syndrome, CIDP, Poly(meningo)radikulitiden, enterische Neuropathien, aber auch autoimmune Enzephalitiden und Fälle von Myasthenia gravis aufgetreten (114).

- d) Immunvermittelte Neuropathien, insbesondere eine CIDP, treten auch im Rahmen einer PTLD (post transplant lymphoproliferative disorder) nach Stammzell- und soliden Organtransplantationen auf (115–117).

### 3.4 Besondere differenzialdiagnostische Konstellationen, die im klinischen Alltag häufig sind

#### 3.4.1 Was ist zu tun, wenn ein Diabetes mellitus oder schädlicher oder exzessiver Gebrauch von Alkohol als mögliche Ursachen einer PNP vorliegt?

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass es keine eindeutigen Grenzwerte für den täglichen Alkoholkonsum und das damit verbundene Risiko zur Entwicklung einer Polyneuropathie gibt (118–120). Deswegen muss insbesondere bei Patienten mit einem zwar schädlichen, aber nicht exzessiven Gebrauch von Alkohol an die Möglichkeit einer anderen Ursache der Polyneuropathie gedacht werden. Nach Ausschluss anderer Ursachen sollte in diesen Fällen die Diagnose einer „Polyneuropathie unklarer Ätiologie mit erhöhtem Gebrauch von Alkohol als Risikofaktor“ gestellt werden. Bei gesichertem schädlichem Gebrauch von Alkohol und bei bekannter Alkoholabhängigkeit mit Folgeerkrankungen ist eine alkoholtoxische Polyneuropathie nach Ausschluss häufiger anderer Ursachen und unter Beachtung der folgenden Besonderheiten wahrscheinlich bzw. sehr wahrscheinlich. Der Umfang der Ausschlussdiagnostik bei der Diagnose alkoholtoxische Polyneuropathie ist desto umfangreicher, je weniger wahrscheinlich die alkoholtoxische Ursache ist. Dies richtet sich insbesondere auch nach der klinischen und elektrophysiologischen Phänomenologie der Polyneuropathie.

Bei Vorliegen folgender Befunde sollte differenzialdiagnostisch an eine andere, nicht diabetische und nicht alkoholtoxische Form der Polyneuropathie gedacht werden:

- vorwiegend motorische Ausfälle
- rasche Entwicklung der Symptomatik

- stark ausgeprägte Asymmetrie, Multiplexneuropathie und Hirnnervenstörung
- Fortschreiten der Symptomatik trotz Alkoholkarenz bzw. Optimierung der Stoffwechsellage (121) bei Diabetes Typ I; bei Diabetes mellitus Typ II hat die Optimierung der Stoffwechsellage grundsätzlich nur einen geringen Effekt
- Beginn der Symptomatik an den Armen
- Klar überwiegend demyelinisierendes Schädigungsmuster
- Familienanamnese einer Neuropathie
- Diabetes mellitus und PNP ohne weitere diabetische Langzeitkomplikation (Retinopathie, Nephropathie); hier ist allerdings zu bedenken, dass eine Small-Fiber-Neuropathie bereits bei einer pathologischen Glukosetoleranz auftreten kann und dass das Dogma vom lange vorhandenen Diabetes, der erst dann eine Neuropathie verursacht, nicht mehr aufrechtzuerhalten ist (122).

In allen anderen Fällen und bei subklinischer PNP sind eine Verlaufsbeobachtung und eine Behandlung der Grundkrankheit (Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch) sinnvoll.

### 3.4.2 Nebenbefundlich diagnostizierte PNP

Bei Vorliegen einer klinisch nebenbefundlich diagnostizierten PNP richtet sich **im höheren (biologischen) Lebensalter** der Umfang der weiteren Diagnostik nach dem Ausmaß und Verlauf der klinischen Ausfälle und der Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden für den Patienten bedrohlichen Erkrankung. Die häufigsten Ursachen (Diabetes mellitus, Vitaminmangel, Alkoholmissbrauch, medikamentös-toxische Genese, chronische Niereninsuffizienz) sollten immer abgeklärt werden.

Beim Zufallsbefund PNP nach unklarem Sturz sollte an eine Gangstörung oder eine autonome Störung mit orthostatischer Intoleranz bei PNP gedacht werden, die mit erhöhtem Risiko weiterer Stürze verbunden sind.

### 3.4.3 Polyneuropathie ungeklärter Ätiologie

- Ca. 25 % der PNP bleiben **letztlich ätiologisch unklar** (123). Das Krankheitsbild wird als „**chronische idiopathische axonale Polyneuropathie CIAP**“

bezeichnet (124). Diese diagnostische Einordnung ist wichtig, da sie auf eine **gute Prognose** hinweist und **vor Übertherapie und Überdiagnostik schützen** kann.

- Die Häufigkeit der unklaren PNP nimmt mit dem Alter zu (123).
- Eine sensomotorische, axonale hereditäre Amyloidpolyneuropathie kann sich spät manifestieren (Beginn > 50 Jahre); eine Beteiligung des autonomen Nervensystems, eine Kardiomyopathie, eine gastrointestinale Manifestation der Amyloidose und manchmal ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom lassen daran denken (125).
- Nachuntersuchung nach ½ bis 1 Jahr in Abhängigkeit von der klinischen Phänomenologie – je ungewöhnlicher, schwerer, rascher progredient die PNP ist, desto eher ist kurz-/längerfristig eine Nachuntersuchung erforderlich. Z. B. erfordert eine leichte, chronische, symmetrische, axonale, nicht rasch progrediente, (überwiegend) sensible PNP ohne neuropathische Schmerzen im Alter nicht zwingend eine Nachuntersuchung.

Am häufigsten werden im Verlauf die Diagnosen vaskulitische PNP, falls in der primären Diagnostik nicht abgeklärt, PNP bei Vitamin-B12-Mangel oder PNP bei Paraproteinämie gestellt.

**Cave:** Wird bei einer chronisch axonalen Polyneuropathie unklarer Genese eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) nachgewiesen, besteht regelmäßig kein ätiologischer Zusammenhang (124) im Gegensatz zu demyelinisierenden Polyneuropathien bei IgM- sowie auch IgG- oder IgA-Paraproteinämie.

## 4 Ätiologie einer Polyneuropathie – Diagnosesicherheit

Gerade bei den Polyneuropathien werden Ätiologien bei Vorliegen grundsätzlich möglicher Ursachen (z. B. schädlicher Gebrauch von Alkohol, [partielle] Leitungsblöcke als möglicher Hinweis auf endoneurale Entzündung/Neuritis ...) häufig pauschal unterstellt, ohne dass ein kausaler Zusammenhang tatsächlich nachgewiesen ist bzw. nachgewiesen werden konnte. Z. B. ist die CIDP nicht zuletzt deshalb in bis zu 89 % der Fälle eine Fehldiagnose (vgl. Pkt.

3.3. a); vgl. auch Pkt. 3.4. Polyneuropathie bei schädlichem/exzessivem Gebrauch von Alkohol.

Die Ätiologie der jeweiligen Polyneuropathie kann (nur) mit einem unterschiedlichen Grad an Gewissheit festgestellt werden. Insofern kann die jeweilige Erkrankung (diabetische Polyneuropathie, CIDP ...) entsprechend Anamnese, klinischer Phänomenologie und den Ergebnissen der Zusatzuntersuchungen (nur) mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, natürlich bis hin zu einem Grad an Gewissheit, der keinen Zweifel mehr zulässt, diagnostiziert werden.

## 5 Therapie

Zur Therapie siehe „Therapie der Polyneuropathien“, Therapie-Handbuch, Urban & Fischer (126) und Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden“ (127).

## 6 Versorgungskoordination

In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung unter Berücksichtigung der G-AEP-Kriterien (Grundlage für die Beurteilung der Notwendigkeit stationärer Behandlungen) ambulant/stationär.

## 7 Redaktionskomitee

D. Heuß, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

E. Hund, Neurologische Klinik, Amyloidosezentrum, Universitätsklinikum Heidelberg

J. Klehmet, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

I. Kurth, Institut für Humangenetik, Universitätsklinik RWTH Aachen

H. Lehmann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln

C. Sommer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

**Für Österreich:**

W. Löscher, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck,  
Österreich

**Für die Schweiz:**

S. Renaud, Département médecine, Hôpital neuchâtelois, Neuchâtel, Schweiz

**Federführend:**

Prof. Dr. Dieter Heuß, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen,  
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen  
E-Mail: dieter.heuss@uk-erlangen.de

## 8 Finanzierung der Leitlinie

Keine

## 9 Methodik der Leitlinienentwicklung

### 9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Auswahl des federführenden Autors und der weiteren Mitglieder auf Vorschlag des federführenden Autors erfolgte durch die Leitlinienkommission der DGN.

### 9.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die Leitlinie der vorherigen Auflage wurde aktualisiert. Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung der einschlägigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Cochrane Library, DIMDI-Recherche.

### 9.3 Verfahren zur Konsensfindung

Modifiziertes DELPHI-Verfahren.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## 10 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurde Nachbesserung eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht wird. Eine Selbsteinschätzung fand nicht mehr statt.

Alle Interessenerklärungen wurden durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessen begutachtet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden **thematischen Bezug**, auf **thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung** sowie auf die **absolute Höhe der Bezüge** geprüft.

Folgende **Bewertungskriterien** wurden zugrunde gelegt:

- bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit für Industrieunternehmen
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board: bezahlte Tätigkeit für Industrieunternehmen
- Vorträge: bezahlt durch die Industrie
- Autoren- oder Koautorenschaft: nur wenn industriegelenkt
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: direkt oder teilfinanziert von Industrieunternehmen
- Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz) mit Leitlinien-Bezug
- indirekte Interessen mit Relevanz

### 50%-Regel der DGN

Eine spezielle Vorgabe der DGN seit Mai 2014 sieht vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich zur Einführung der 50%-

Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

#### **Bewertung der dargelegten Interessen**

Bei sämtlichen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine oder nur geringe Interessenkonflikte vor.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung durch Interessenkonfliktbeauftragte der DGN sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

## Literatur

1. Doppler K, Sommer C. Neue Entität der Paraneuropathien: eine Zielstruktur mit therapeutischen Konsequenzen. *Akt Neurol.* 2017;44:194-9.
2. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nature reviews Neurology.* 2017;13(9):533-47.
3. Eggermann K, Gess B, Hausler M, Weis J, Hahn A, Kurth I. Hereditary Neuropathies. *Deutsches Ärzteblatt international.* 2018;115(6):91-7.
4. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine.* 2018;379(1):11-21.
5. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine.* 2018;379(1):22-31.
6. Dyck P, Thomas P, Griffin J, Low P, Poduslo J. *Peripheral Neuropathy.* 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993.
7. Mendell J, Kissel J, Cornblath D. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders.* Oxford: Oxford University Press; 2001.
8. Neundörfer B, Heuß D. *Polyneuropathien.* 1. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2006. 129 p.
9. Pestronk A. *Neuromuscular Disorders.* Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/>.
10. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet.* 2016;388(10045):717-27.
11. Albert SM, Wohl MA, Rechtman AM. Serum neuropathy following routine use of tetanus antitoxin; report of five cases. *American practitioner and digest of treatment.* 1958;9(8):1249-52.
12. Baust W, Meyer D, Wachsmuth W. Peripheral neuropathy after administration of tetanus toxoid. *J Neurol.* 1979;222(2):131-33.
13. Blumstein GI, Kreithen H. Peripheral neuropathy following tetanus toxoid administration. *Jama.* 1966;198(9):1030-1.

14. Pollard JD, Selby G. Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid. Report of a case. *J Neurol Sci.* 1978;37(1-2):113-25.
15. Reinstein L, Pargament JM, Goodman JS. Peripheral neuropathy after multiple tetanus toxoid injections. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1982;63(7):332-4.
16. Prasad PL, Rai PL. Prospective Study of Diphtheria for Neurological Complications. *Journal of pediatric neurosciences.* 2018;13(3):313-6.
17. Rattananan W, Thaisethawatkul P, Dyck PJ. Postsurgical inflammatory neuropathy: a report of five cases. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):137-40.
18. Unfallversicherung DDG. BK 1317 – Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische (BK-Report 1/2018) 2018. Available from: <https://www.dguv.de/ifa/publikationen/reports-download/reports-2018/bk-report-1-2018/index.jsp>.
19. de Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med.* 2006;64(9):334-8.
20. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3113-20.
21. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(8):528-31.
22. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology.* 2006;66(4):595-8.
23. Gu Y, Menzies AM, Long GV, Fernando SL, Herkes G. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2017;45:14-7.
24. Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, Radespiel-Troger M, Hilz MJ, Heuss D et al. Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve.* 2000;23(6):883-7.

25. Tankisi H, Pugdahl K, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(11):2383-92.
26. Buchner H, Schönlau L, Ferbert A. Neurographie des N. Suralis. *Klin Neurophysiol.* 2018;49:188-207.
27. Stöhr M. Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 4. Auflage ed: Kohlhammer, Stuttgart; 1998.
28. Bromberg MB, Franssen H. Practical rules for electrodiagnosis in suspected multifocal motor neuropathy. *Journal of clinical neuromuscular disease.* 2015;16(3):141-52.
29. Heuß D, Müller-Felber W, Schulte-Mattler W, Dengler R, Toyka K, Sommer C. Diagnostik und Therapie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN). Bundeseinheitliche Konsensuspapiere der Muskelzentren im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM). *Nervenheilkunde.* 2002(21):100-7.
30. Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(4):295-301.
31. Akaza M, Kanouchi T, Inaba A, Numasawa Y, Irioka T, Mizusawa H et al. Motor nerve conduction study in cauda equina with high-voltage electrical stimulation in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 43(2):274-82.
32. Jaspert A, Claus D, Grehl H, Kerling F, Neundorfer B. [Value of proximal conduction block study in diagnosis of inflammatory neuropathies]. *Nervenarzt.* 1995;66(6):445-54.
33. Atherton DD, Facer P, Roberts KM, Misra VP, Chizh BA, Bountra C et al. Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol.* 2007;7:21.

34. Obermann M, Katsarava Z, Esser S, Sommer C, He L, Selter L et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain*. 2008;138(1):79-86.
35. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Sole J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain*. 2011;152(2):410-8.
36. Rage M, Van Acker N, Knaapen MW, Timmers M, Streffer J, Hermans MP et al. Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *J Neurol*. 2011.
37. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, Fadavi H, Gow D, Roberts ME et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol*. 2010;223(1):245-50.
38. Wilbourn A. Multiple Mononeuropathies and Polyneuropathies. In: Levin K, HO L, editors. *Comprehensive Clinical Neurophysiology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company; 2000. p. 215-33.
39. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):33-9.
40. Pestronk A. WU Neuromuscular, Neuromuscular Disease Center Washington University, St. Louis, MO USA Available from: <https://neuromuscular.wustl.edu/autonomic.html>.
41. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP et al. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014;82(6):491-7.
42. Dirlikov E, Major CG, Medina NA, Lugo-Robles R, Matos D, Munoz-Jordan JL et al. Clinical Features of Guillain-Barre Syndrome With vs Without Zika Virus Infection, Puerto Rico, 2016. *JAMA neurology*. 2018;75(9):1089-97.
43. Goodfellow JA, Willison HJ. Gangliosides and Autoimmune Peripheral Nerve Diseases. *Progress in molecular biology and translational science*. 2018;156:355-82.

44. Klehmet J, Marschenz S, Ruprecht K, Wunderlich B, Buttner T, Hiemann R et al. Analysis of anti-ganglioside antibodies by a line immunoassay in patients with chronic-inflammatory demyelinating polyneuropathies (CIDP). *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2018;56(6):919-26.
45. Fehmi J, Scherer SS, Willison HJ, Rinaldi S. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):61-71.
46. Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):627-35.
47. Binks S, Varley J, Lee W, Makuch M, Elliott K, Gelfand JM et al. Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases. *Brain : a journal of neurology*. 2018.
48. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. *The Lancet Neurology*. 2005;4(6):349-61.
49. Antoine JC, Boutahar N, Lassabliere F, Reynaud E, Ferraud K, Rogemond V et al. Antifibroblast growth factor receptor 3 antibodies identify a subgroup of patients with sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1347-55.
50. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain : a journal of neurology*. 2015;138(Pt 1):43-52.
51. Mohseni S. Hypoglycemic neuropathy. *Acta Neuropathol*. 2001;102(5):413-21.
52. Ozaki K, Sano T, Tsuji N, Matsuura T, Narama I. Insulin-induced hypoglycemic peripheral motor neuropathy in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Comparative medicine*. 2010;60(4):282-7.
53. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handbook of clinical neurology*. 2014;120:915-26.
54. Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernandez R, Valldeoriola F, Palasi A, Carrillo F, Grande M et al. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol*. 2012;259(8):1668-72.

55. Prasse A, Katic C, Germann M, Buchwald A, Zissel G, Muller-Quernheim J. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(3):330-6.
56. Ufer F, Friese M. Neurosarkoidose. *Akt Neurol*. 2015;42:218-27.
57. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Current treatment options in neurology*. 2017;19(12):43.
58. Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Theaudin M, Adam C et al. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2018;91(2):e143-e52.
59. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nature reviews Neurology*. 2011;8(1):48-58.
60. van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Kortvelyessy P, Wandinger KP et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521-8.
61. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016;86(9):800-7.
62. Doppler K, Appeltshauser L, Wilhelmi K, Villmann C, Dib-Hajj SD, Waxman SG et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):720-8.
63. Mathey EK, Garg N, Park SB, Nguyen T, Baker S, Yuki N et al. Autoantibody responses to nodal and paranodal antigens in chronic inflammatory neuropathies. *Journal of Neuroimmunology*. 2017;309:41-6.
64. Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, Manso C, Belghazi M, Wong AH et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain : a journal of neurology*. 2015;138(Pt 6):1484-91.
65. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 2014;82(10):879-86.

66. Heuß D. Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis. In: Neundörfer B, Heuß D, editors. Polyneuropathien. Referenzreihe Neurologie RRN. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 32-5, Tafel IX.
67. Bourque PR, Breiner A, Moher D, Brooks J, Hegen H, Deisenhammer F et al. Adult CSF total protein: Higher upper reference limits should be considered worldwide. A web-based survey. *J Neurol Sci.* 2019;396:48-51.
68. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology.* 2015;85(6):498-504.
69. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late Borrelia manifestation. *Acta neurologica Scandinavica.* 1997;95(6):338-45.
70. Rauer S. Neuroborreliose. 2018. Thieme. Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3567-ll-030-071-2018-neuroborreliose>.
71. Antoniadis T, Buxton C, Dennis G, Forrester N, Smith D, Lunt P et al. Application of targeted multi-gene panel testing for the diagnosis of inherited peripheral neuropathy provides a high diagnostic yield with unexpected phenotype-genotype variability. *BMC medical genetics.* 2015;16:84.
72. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, Zimon M, Yperzeele L, Van Hoorenbeeck K et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain : a journal of neurology.* 2011;134(Pt 9):2664-76.
73. Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, Antoniadis T, Evangelista T, Miller J et al. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology.* 2017;88(13):1226-34.
74. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies – advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nature reviews Neurology.* 2012;8(7):369-79.
75. Kurth I. [Sensory and autonomic neuropathies and pain-related channelopathies]. *Schmerz.* 2015;29(4):445-57.
76. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nature reviews Neurology.* 2013;9(10):562-71.

77. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat JM. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(2):113-29.
78. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R.* 2009;1(1):5-13.
79. Neundörfer B, Rautenstrauss B. Hereditäre Polyneuropathien. In: Neundörfer B, Heuß D, editors. *Polyneuropathien.* Thieme: Stuttgart; 2006. p. 100-9.
80. Pestronk A. Neuromuscular disorders – Hereditary Neuropathies. Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>.
81. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011;69(1):22-33.
82. Hund E. [Hereditary transthyretin amyloidosis]. *Nervenarzt.* 2014;85(10):1291-7.
83. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML et al. „Red flag“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-9.
84. Goedee HS, Brekelmans GJ, van Asseldonk JT, Beekman R, Mess WH, Visser LH. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy – a review of the literature. *Eur J Neurol.* 2013;20(10):1342-51.
85. Üçeyler N. Ultraschall in der Diagnostik von Polyneuropathien. *Akt Neurol.* 2016;43:548-56.
86. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJ et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology.* 2017;88(2):143-51.
87. Bernabeu A, Lopez-Celada S, Alfaro A, Mas JJ, Sanchez-Gonzalez J. Is diffusion tensor imaging useful in the assessment of the sciatic nerve

- and its pathologies? Our clinical experience. *The British journal of radiology*. 2016;89(1066):20150728.
88. Lichtenstein T, Sprenger A, Weiss K, Slebocki K, Cervantes B, Karampinos D, et al. MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP. *Annals of clinical and translational neurology*. 2018;5(1):19-28.
  89. Sinclair CD, Miranda MA, Cowley P, Morrow JM, Davagnanam I, Mehta H et al. MRI shows increased sciatic nerve cross sectional area in inherited and inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(11):1283-6.
  90. Kronlage M, Pitarokoili K, Schwarz D, Godel T, Heiland S, Yoon MS et al. Diffusion Tensor Imaging in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic Accuracy and Correlation With Electrophysiology. *Investigative radiology*. 2017;52(11):701-7.
  91. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, Hendrikse J, Vrancken A, Franssen H et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1307-13.
  92. Antoine JC, Camdessanche JP. Paraneoplastic neuropathies. *Current opinion in neurology*. 2017;30(5):513-20.
  93. Camdessanche JP, Jousserand G, Franques J, Pouget J, Delmont E, Creange A et al. A clinical pattern-based etiological diagnostic strategy for sensory neuronopathies: a French collaborative study. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(3):331-40.
  94. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):19-e3.
  95. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2017;92(8):814-29.
  96. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*. 2017;30(5):481-9.
  97. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Current opinion in neurology*. 2012;25(5):564-72.

98. Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(3):176-84.
99. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nature reviews Neurology.* 2017;13(5):302-16.
100. Heuß D. Morphologische Untersuchungen bei Polyneuropathien - Nerven- und Muskelbiopsie. In: Neundörfer B, Heuß D, editors. *Polyneuropathien. Referenzreihe Neurologie RRN.* Stuttgart: Thieme; 2006. p. 19-22, Tafel I-VII.
101. Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ, Harati Y, LaCroix C, Lammens M et al. Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(3):164-75.
102. Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology.* 2000;55(5):636-43.
103. Leuschner T, Probst-Cousin S, Kayser C, Neundörfer B, Heuß D. Reliabilität morphologischer Methoden in der Diagnostik einer vaskulitischen Neuropathie. *Nervenheilkunde.* 2001;40:20.
104. Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffre A, Viillard JF, Ragnaud JM et al. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. *J Peripher Nerv Syst.* 2006;11(1):20-9.
105. Vrancken AF, Gathier CS, Cats EA, Notermans NC, Collins MP. The additional yield of combined nerve/muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):49-58.
106. Üçeyler N, Devigili G, Toyka KV, Sommer C. Skin biopsy as an additional diagnostic tool in non-systemic vasculitic neuropathy. *Acta Neuropathol.* 2010;120(1):109-16.
107. Verschueren A. [Immune-mediated neuropathies: indications and value of nerve biopsy]. *Rev Neurol (Paris).* 2007;163 Spec No 1:358-60.
108. Allen JA, Gorson KC, Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain and behavior.* 2018;8(3):e00932.

109. Sommer C, NÜ. Fortschr Neurol Psychiatr 2018;86:509-18.
110. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. The Lancet Neurology. 2017;16(11):934-44.
111. Levine TD. Small Fiber Neuropathy: Disease Classification Beyond Pain and Burning. Journal of central nervous system disease. 2018;10:1179573518771703.
112. Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. Journal of clinical neuromuscular disease. 2017;18(3):125-31.
113. Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(1):1-9.
114. Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. Current opinion in neurology. 2016;29(6):806-12.
115. Echaniz-Laguna A, de Seze J, Chanson JB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in solid organ transplant recipients: a prospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(7):699-705.
116. Karam C, Mauermann ML, Johnston PB, Lahoria R, Engelstad JK, Dyck PJ. Immune-mediated neuropathies following stem cell transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(6):638-42.
117. Romero S, Montoro J, Guinot M, Almenar L, Andreu R, Balaguer A et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Leukemia & lymphoma. 2018:1-9.
118. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2018.
119. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? Muscle Nerve. 2011;43(3):309-16.

120. Mellion ML, Silbermann E, Gilchrist JM, Machan JT, Leggio L, de la Monte S. Small-fiber degeneration in alcohol-related peripheral neuropathy. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2014;38(7):1965-72.
121. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Current opinion in neurology*. 2012;25(5):536-41.
122. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *Jama*. 2003;290(10):1371-6.
123. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*. 2015;84(3):259-64.
124. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hewamadduma C, Hadjivassiliou M. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263(10):1903-10.
125. Finsterer J, Wanschitz J, Quasthoff S, Iglseider S, Loscher W, Grisold W. Causally treatable, hereditary neuropathies in Fabry's disease, transthyretin-related familial amyloidosis, and Pompe's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. 2017;136(6):558-69.
126. Heuss D. Therapie der Polyneuropathien. 2019. In: Therapie-Handbuch [Internet]. Elsevier – Urban & Fischer. Available from: [http://www1.us.elsevierhealth.com/THB/chapter\\_Po11.php](http://www1.us.elsevierhealth.com/THB/chapter_Po11.php).
127. Sommer C, Gold R, Heuss D et al. Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie. In: Neurologie DGf, editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; 2018.

# Impressum

© 2019 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

## **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz, Frankfurt (stellv.)

## **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

## **Mitglieder**

Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl  
Prof. Dr. med. Karla Eggert  
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
PD Dr. med. Andreas Hufschmidt  
Prof. Dr. med. Christine Klein  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefarzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel  
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
PD Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Leitlinienbeauftragter der DGN:

Redaktion:

Clinical Pathways:

Kontakt:

Editorial Office der DGN

Christian Weimar, Essen

Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

leitlinien@dgn.org