

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Diagnostik bei Polyneuropathien

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Dieter Heuß, Erlangen

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnummer: 6.1

Vollständig überarbeitet: 01.04.2024

Gültig bis: 31.03.2029

Kapitel: Erkrankungen peripherer Nerven

Zitierhinweis

Heuß D. et al., Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie, 2024; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

dieter.felix.heuss@fau.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Redaktionskomitee

- A. Grimm, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen
- D. Heuß, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen
- J. Klehmet, Jüdisches Krankenhaus Berlin
- I. Kurth, Institut für Humangenetik und Genommedizin, Uniklinik RWTH Aachen
- H. Lehmann, Neurologische Klinik, Klinikum Leverkusen
- C. Sommer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg
- A. Gustafsson Thieme, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
- B. Wilken, Klinik für Neuropädiatrie, Klinikum Kassel

Für Österreich (ÖGN):

- A. Fanciulli, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck
- W. Löscher, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck

Für die Schweiz (SNG):

S. Renaud, Département médecine, Hôpital neuchâtelois, Neuchâtel

Federführend:

Prof. Dr. Dieter Heuß, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Schwabachanlage 6,
91054 Erlangen

E-Mail: dieter.felix.heuss@fau.de

Was gibt es Neues?

- Die Kriterien für das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) wurden international überarbeitet (1-3). Für die CIDP wird die Diagnosesicherheit (nur noch) für die Kategorien CIDP und mögliche CIDP angegeben. Zusätzlich wurden für die CIDP Kriterien zur sensiblen Neurographie eingeführt und spezifische Veränderungen in der MR-Neurographie bzw. im hochauflösenden Nervenultraschall können als supportive Kriterien in der Bewertung herangezogen werden.
- Bei einer Untergruppe von Patientinnen/Patienten mit einer CIDP können spezifische Antikörper (Neurofascin NF-155, NF-186 und Contactin-1, Caspr1) gegen Moleküle des nodalen/paranodalen Komplexes nachgewiesen werden. Patientinnen/Patienten mit immunvermittelten Neuropathien und diesen Antikörpern haben besondere Phänotypen und sprechen eher auf Plasmapherese und B-Zell-depletierende Therapien als auf Standardtherapien der CIDP an (2, 4-7).
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren (wie z. B. Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab) können selten schwere zentrale und periphere neurologische Nebenwirkungen verursachen, darunter die akute inflammatorische demyelinisierende (AIDP) oder die axonale sensomotorische Polyneuropathie (ASMAN), CIDP, (Meningo-)Polyradikulitis und sogar enterische autonome Neuropathien. Auch andere Medikamente, i. e. TNF-alpha-Blocker oder IL-13-Antikörper, können Immunneuropathien auslösen.
- Dysimmune Neuropathien, insbesondere eine CIDP, nach Organtransplantationen sind beschrieben.
- Das Hepatitis-E-Virus und das Zika-Virus können ein Guillain-Barré-Syndrom und Plexusneuritiden verursachen.
- Ein signifikanter Anteil von Fällen mit ätiologisch ungeklärter axonaler Polyneuropathie ist auf eine Repeatexpansion des RFC1-Gens zurückzuführen (8-12).
- Die Assoziation einer RFC1-Repeatexpansion mit einem Guillain-Barré-Syndrom, einer idiopathischen sensorischen ataktischen Neuropathie oder einer Anti-MAG-Neuropathie, die auf Immuntherapien ansprechen, ist beschrieben (13).
- Bei einer Small-fiber-Neuropathie (SFN) lässt sich studienabhängig in 10–30% durch Analyse der für die spannungsgesteuerten Natriumkanäle kodierenden Gene SCN9A, SCN10A und SCN11A eine seltene Variante nachweisen. Es handelt sich in vielen Fällen hierbei um prädisponierende genetische Faktoren. Ein signifikanter Anteil von Fällen mit ätiologisch ungeklärter SFN ist auf eine Repeatexpansion des RFC1-Gens zurückzuführen (12).
- Es wurden verbesserte Algorithmen für die genetische Testung bei v. a. hereditäre Neuropathien entwickelt.
- Aufgrund der therapeutischen Relevanz (Enzymersatztherapie) sollte bei Patientinnen/Patienten mit Polyneuropathien mit ausgeprägten neuropathischen Schmerzen auch an einen M. Fabry mit Mutationen im GLA-Gen gedacht werden.

- Die Bildgebung der peripheren Nerven und Nervenfaszikel mittels hochauflösenden Ultraschalls oder in ausgewählten Fällen MR-Neurographie kann bei Immunneuropathien, erblichen Neuropathien oder einigen Amyloidose-Formen (v. a. ATTRv und AL) hilfreich sein.
- Die Diagnose einer hATTR-Neuropathie ist mittlerweile deshalb von großer Bedeutung, weil neue Therapien zur Behandlung in Form einer RNA-interferierenden Substanz (Patisiran i.v. und Vutrisiran s.c.) und in Form eines Antisense-Oligonukleotids (Inotersen s.c.) zur Verfügung stehen (14-16).
- Vermehrt wurden Polyneuropathien bei Lachgasmissbrauch beschrieben (17, 18).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Anamnese und klinischer Befund leisten den wichtigsten Beitrag zur Klassifikation einer Polyneuropathie (familiär/genetisch, akut vs. chronisch; ursächliche Begleiterkrankungen; beteiligte Systeme und Modalität; symmetrisch vs. multifokal etc.).
- Elektrophysiologische Untersuchungen sind erforderlich, um den Schädigungstyp (axonal vs. demyelinisierend) zu bestimmen, um spezielle Schädigungsmuster zu entdecken (z. B. Leitungsblock), 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.
- In einigen Fällen von Neuropathien können fokale (v. a. Immunneuropathien, ATTRv-Amyloidose, seltene CMT-Varianten) oder generalisierte Nervenverdickungen (CMT1, Immunneuropathien) in der hochauflösenden Bildgebung (Ultraschall, MR-Neurographie) gefunden werden. Auch die Echogenität kann, v. a. bei chronischen Immunneuropathien, verändert sein (19).
- 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 Small-fiber-Neuropathie (SFN) können häufig Anti-FGF3-Antikörper (Antifibroblast growth factor receptor 3 antibodies), Anti-TS-HDS-IgM-Antikörper (trisulfated-heparin-disaccharide antibodies) und Anti-Plexin-D1-Antikörper nachgewiesen werden. Bei einem Nachweis dieser Autoantikörper ist eine IVIG-Therapie nicht wirksam (20-23).
- Eine genetische Untersuchung ist indiziert bei positiver Familienanamnese für PNP oder bei Zeichen einer hereditären PNP (Hohlfuß, Krallenzehen, indolenter Verlauf), bei unklarer Genese bei insbesondere jungem Erkrankungsalter und bei kombinierter sensorischer und autonomer Dysfunktion mit Beginn im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter.

- Ein signifikanter Anteil von Fällen mit ätiologisch ungeklärter axonaler Polyneuropathie ist auf eine Repeatexpansion des RFC1-Gens zurückzuführen, weswegen eine genetische Abklärung der als chronische idiopathische axonale Polyneuropathie (CIAP) eingeordneten Fälle abhängig von der Schwere der Erkrankung erfolgen sollte (8-12).
- Bei klinischen Symptomen, die auf eine Transthyretin-assoziierte familiäre Amyloidneuropathie (ATTRv) hinweisen (z. B. längenabhängige axonale PNP mit rascher Entwicklung motorischer Defizite, Kardiomyopathie, autonome Dysfunktion, bilaterales Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese), 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, therapierefraktäre CIDP, Amyloidose). Nerven-Muskel-Biopsien sollten nur in ausgewiesenen Zentren durchgeführt und begutachtet werden.
- Bei V. a. Small-fiber-Neuropathie sind klinische Testung, die quantitative sensorische Testung (QST) und die morphologische Quantifizierung der Hautinnervation und ggfs. Tests zur Frage einer Schädigung des autonomen Nervensystems nützliche diagnostische Instrumente. Die Wertigkeit der kornealen konfokalen Mikroskopie wird uneinheitlich beurteilt (24).
- Holotranscobalamin (Holo-TC) als frühester Marker eines Vitamin-B12-Mangels soll bei V. a. Vitamin-B12-Mangel zusammen mit Methylmalonsäure im Serum bestimmt werden.

Basisuntersuchungen in der Diagnostik von Polyneuropathien

obligat

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Elektrophysiologie
- Standardlabor

fakultativ

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

Inhalt

1	Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	8
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	8
1.2	Ziele der Leitlinie	8
1.3	Patientenzielgruppe	8
1.4	Versorgungsbereich.....	8
1.5	Adressaten der Leitlinie.....	8
1.6	Schlüsselwörter	8
2	Definition.....	8
3	Diagnostik.....	9
3.1	Klinische Diagnostik.....	9
3.2	Zusatzdiagnostik allgemein	16
3.3	Akute und chronische immunvermittelte Neuropathien.....	39
3.4	Toxische Polyneuropathien	46
3.5	Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter	50
3.6	Häufige differenzialdiagnostische Konstellationen	53
4	Ätiologie einer Polyneuropathie und Diagnosesicherheit.....	55
5	Therapie	55
6	Versorgungskoordination	56
7	Finanzierung der Leitlinie	56
8	Methodik der Leitlinienentwicklung	56
8.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	56
8.2	Literaturrecherche.....	56
8.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	56
9	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	56
	Literatur.....	58

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 u. U. behandelbar und sollten 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) (25-28) sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Zum PNS gehören alle außerhalb des Zentralnervensystems liegenden Teile der motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwannzellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen.

Häufigste Manifestation ist die PNP, 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 Schwannzellen und Myelinscheiden erkrankt sind. Schließlich gibt es auch die Mononeuropathia multiplex, bei der gleichzeitig oder zeitlich versetzt mehrere

Nervenstämme 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 ist eine vorwiegend motorische Symptomatik, ein zusätzlich proximaler Befall oder ein Beginn an den Armen.

3 Diagnostik

3.1 Klinische Diagnostik

Allgemein

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

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)

Frage nach

- Grunderkrankungen
 - Diabetes mellitus
 - Nierenerkrankung
 - Kollagenose
 - maligne Erkrankung
- Knochen-, Gelenkschmerzen
- 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, z. B. für saisonale Influenza bei AIDP/AMSAN (29), für SARS-CoV-2 mit vektor-basiertem Impfstoff (30) oder auch nach kurz zurückliegender Tetanusimpfung, die eine Polyneuropathie, auch in Gestalt einer Plexusneuropathie, verursachen kann (31-36)
- rezidivierenden Synkopen, orthostatischer Intoleranz, Blasen- oder Mastdarmentleerungsstörungen, Hitzeintoleranz, Lichtempfindlichkeit, Veränderungen der Schweißabsonderung (37)
- 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 (38)
- Operation als Trigger für Plexusneuritis (39)

- möglichen Ursachen eines Vitamin-B12-Mangels wie Morbus Parkinson unter langjähriger L-Dopa-Therapie, insbesondere bei Verabreichung PEG-Pumpe, hohe orale L-Dopa-Dosierungen, rasche Gewichtsabnahme und bariatrische Operation
- Medikamenten, Drogenkonsum (Alkohol, Heroin ...), Lachgas (18), Lösungsmittelexposition (40)

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, Familienmitgliedern mit rezidivierender orthostatischer Intoleranz bzw. Synkopen

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
- chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) subakut bis chronisch
- hereditäre motorische und sensible Polyneuropathie (CMT) chronisch

Beachte

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.

Neurologischer Befund

Untersuchungsbefunde somatischer Nerven

Gang und Stand

- Rombergtest
- Gang frei oder Gehhilfe erforderlich? Steppergang?
- Fersen- und Zehengang möglich?

- Blindgang- und Seiltänzergang möglich?
- Aufstehen vom Stuhl, Aufrichten aus der Hocke frei möglich?

Reflexe

- Abschwächung/Ausfall von Muskeleigenreflexen, insbesondere Achillessehnenreflex

Motorische Störungen

- schlaffe Paresen; an den Beinen Fuß-/Zehenheber meist früher und stärker betroffen
- Atrophien
- 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

Sensibilitätsstörungen (small fiber neuropathy)

- Thermhyp-/anästhesie (Testung mit wassergefüllten 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 (vgl. Tabelle 1)

- Pupillenreaktion
- Hauttrockenheit
- Schellong-Test zur Frage orthostatische Hypotonie (OH), posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS); die neuropathisch verursachten Fälle sind allerdings die Minderheit der POTS-Patientinnen/-Patienten.

Tabelle 1: Klinische und gerätetechnische Untersuchungsbefunde bei Schädigung autonomer Nerven, modifiziert nach Hilz et al. 2022 (37)

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

Klinische Manifestationstypen

Die Polyneuropathien werden nach dem zeitlichen Verlauf (s. oben unter „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 [chronische idiopathische axonale PNP], distale CIDP, früher 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 Schmerz, zudem Schmerzen ohne weitere Symptome (z. B. bei Diabetes mellitus oder pathologischer Glukosetoleranz, Alkoholmissbrauch, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose, Amyloidneuropathie, Morbus Fabry, hereditären sensorisch-autonomen Neuropathien (HSAN), Mutationen im SCN9A-, 10A-, 11A-Gen, Alpha-Synukleinopathien)

→→→ ***Symmetrisch-sensomotorischer Manifestationstyp***

Symmetrisch, aber nicht grundsätzlich streng symmetrisch angeordnete sensible und motorische Ausfälle bzw. vorwiegend motorische Ausfälle (z. B. GBS, akute intermittierende Porphyr, 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 – oder 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), multifokale CIDP (früher auch als multifokale erworbene demyelinisierende sensomotorische Neuropathie [MADSAM] oder Lewis-Sumner-Syndrom bezeichnet), Borreliose-Neuropathie [Bannwarth-Syndrom], Zoster-Neuritis, neuralgische Schulteramyotrophie

→ *Proximale oder proximale und distale Verteilung*

→→ *proximal*

Plexusneuritis/neuralgische Amyotrophie, proximale diabetische Neuropathie, CIDP-Variante

→→ *proximal und distal*

GBS, CIDP, Porphyrie (Wurzelbeteiligung)

Beachte

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

Differenzialdiagnosen bei spezifischer Klinik

→ *vorwiegend motorische Symptomatik*

z. B. Myopathie, Vorderhornerkrankung, akuter radikulärer Prozess, Plexuskompression, neuromuskuläre Übertragungsstörung

→ *vorwiegend sensible Symptomatik*

z. B. Myelopathie (wie funikuläre Myelose), Myelonkompression, Syringomyelie, Meningomyelitis

Allgemeine Untersuchung

- Skelettabnormalitäten: Pes cavus, Pes planus, Hammerzehen, Skoliose, Kyphose, Charcot-Gelenk, pathologische Frakturen
- pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- CVI (chronisch venöse Insuffizienz) (41)
- Organomegalie
- Veränderungen der Haut und Hautanhangsgebilde: Ulcera, Pigmentveränderungen, Purpura, Verlust vor allem der Beinbehaarung, Alopezie, Uhrglasnägel, Meessche Linien, vasomotorische Störungen mit kalten, violett verfärbten Händen/Füßen
- Sicca-Syndrom, Uveitis, Katarakt, Opticusatrophie, Retinitis pigmentosa, Hörstörungen

3.2 Zusatzdiagnostik allgemein

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“ Polyneuropathien) und Polyneuropathien mit einer Myelinschädigung („demyelinisierende“ Polyneuropathien) wird ebenfalls angestrebt, kann jedoch u. U. nur eingeschränkt möglich sein, da bei Ausfall großer, schneller Fasern eine deutliche Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit möglich ist (42), 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=ΣCMAP) 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 (43, 44).

Elektromyographie

- akuter bis subakuter Schaden
- pathologische Spontanaktivität (positive scharfe Wellen, Fibrillationen; regenerative Prozesse von Muskelfasern a.e. Ursache für pathologische Spontanaktivität (45))
- chronischer Schaden einschließlich Zeichen der Reinnervation
- 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

Die Definition für den Schädigungstyp Leitungsblock des peripheren Nervensystems bezieht sich nicht ausschließlich auf die Leiteigenschaften in 1 Nerven (2).

Definitionen zum Leitungsblock haben nur Klasse-IV-Evidenz.

Um eine behandelbare Krankheit nicht zu übersehen, sollen die Kriterien eine hohe Sensitivität haben.

Für klinische Studien sollen die Kriterien eine hohe Spezifität haben.

Tabelle 2: Kriterien für Leitungsblock, modifiziert nach Joint Task Force der EFNS und PNS 2010 (46) und Van den Bergh et al. 2021 (2)

- 1. Bei Stimulation proximal kein MSAP, bei Stimulation distal normales MSAP – oder**
- 2. MSAP bei Stimulation proximal im Verhältnis zu MSAP bei Stimulation distal $\geq 30\%$ reduziert (Ausnahme: N. tibialis) und MSAP $\geq 20\%$ des unteren Grenzwerts in ≥ 2 Nerven; oder in 1 Nerven + ≥ 1 anderes der folgenden Kriterien:**
 - Verlängerung der dmL $\geq 50\%$ des oberen Grenzwerts in ≥ 2 Nerven
 - Reduktion der mNLG $\geq 30\%$ des unteren Grenzwerts in ≥ 2 Nerven
 - Verlängerung der F-Wellen-Latenz $\geq 20\%$ des oberen Grenzwerts in ≥ 2 Nerven ($\geq 50\%$, falls MSAP $< 80\%$ des unteren Grenzwerts)
 - F-Wellen-Verlust in ≥ 2 Nerven (wenn MSAP $\geq 20\%$ des oberen Grenzwerts) und zusätzlich ≥ 1 anderes Kriterium in ≥ 1 anderem Nerven
 - temporale Dispersion: $> 30\%$ längere Amplitudendauer proximal versus distal, (mind. 100% im N. tibialis) in ≥ 2 Nerven
 - Verlängerung der Dauer des dMSAP in ≥ 1 Nerven + ≥ 1 anderes Kriterium der in dieser Tabelle aufgeführten Kriterien in ≥ 1 anderen Nerven*

Beachte:

Unauffällige sensible Neurographie in Abschnitten von Armnerven mit Leitungsblock bei Multifokal Motorischer Neuropathie (MMN); Evidenz für Leitungsblock bei MMN nicht an Prädilektionsstellen für Kompressionssyndrome; der Schädigungstyp Leitungsblock findet sich auch bei Kompressionssyndromen, immunvermittelten Polyneuropathien wie CIDP, GBS, vorübergehend bei vaskulitischer Neuropathie und traumatischer Nervenschädigung.

Abkürzungen: *MSAP* Muskelsummenaktionspotenzial, *dmL* distal motorische Latenz, *dMSAP* distales MSAP, *mNLG* motorische Nervenleitgeschwindigkeit, *abhängig vom Nerven und vom eingestellten Frequenzfilter

Hochvoltstimulation

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 Leitungsblock erzielt werden (47-49). 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 zureichende 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 Ableitbedingungen (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
- N. radialis superficialis

Beachte: Veränderungen durch zusätzliche Engpasssyndrome? N. radialis superficialis bei distal symmetrischen Polyneuropathien später betroffen; Vorteil: selten von Engpasssyndromen beeinträchtigt und orthodrom wie antidrom leicht ableitbar

Motorische Neurographie der Beine

- N. peroneus

Beachte: Druckschädigungen am Fibulaköpfchen?

- N. tibialis

Beachte: 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

Beachte: Karpaltunnelsyndrom?

- N. ulnaris

Beachte: Kubitaltunnelsyndrom?

Mitbeteiligung von proximalen Nervenabschnitten am Krankheitsgeschehen?

Bei Neurographie motorischer Nerven Untersuchung von späten Antworten wie F-Welle und/oder H-Reflex

Beachte

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 allein 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. sollte die Untersuchung scheinbar nicht betroffener Nerven als Ausgangsbefund z. B. bei der Differenzialdiagnose immunvermittelter Polyneuropathien wie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) erfolgen.

Grundsätze der Elektromyographie bei Polyneuropathien

- Untersuchung der Skelettmuskulatur mit der Frage nach (subklinischen) neurogenen Veränderungen
- in der Regel Untersuchung des M. tibialis anterior, falls im M. tibialis anterior keine Veränderungen vorhanden, Untersuchung des M. abductor hallucis/M. interosseus dorsalis I, evtl. Untersuchung von proximalen Muskeln (M. vastus medialis, M. iliopsoas) und von Muskeln der oberen Extremität zur Einschätzung der Ausdehnung der Veränderungen

Beachte

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.

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

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; Hitze-evozierte Potenziale (contact heat evoked potentials, CHEP) (50), Schmerz-evozierte Potenziale (pain related potentials, PREP) (51); Laser-evozierte Potenziale (52, 53); korneale konfokale Mikroskopie (54)

Kardial-autonome Neuropathie:

- Schellong-Test zum Screening und die genauere Untersuchung der kardiovaskulären autonomen Reflexe mittels Kipptischuntersuchung, Valsalva-Manöver, vertiefter Atmung unter kontinuierlicher HF- und RR-Messung

Störungen der sudomotorischen Fasern:

- Jod-Stärke-Reaktion, sympathische Hautantwort (SHA, „sympathetic skin response“, SSR), „quantitative sudomotor axon reflex testing“ [QSART])

Blasen- und/oder Darmentleerungsstörung:

- Restharnmessung, Uroflowmetrie, Urodynamik (ggfs. Videourodynamik), ggfs. Kolontransitzeit, ggfs. funktionelle Rektomanometrie, ggfs. EMG M. sphincter ani externus

Ggfs. Ergänzung evozierte Potenziale (SEP, MEP) zum Nachweis einer proximalen peripheren und/oder zusätzlichen zentralen Läsion

Hauptursachen von Polyneuropathien entsprechend überwiegender Schädigung anatomischer/ funktioneller Struktur des peripheren Nervensystems (Tabellen 3 bis 5)

Tabelle 3: Hauptursachen von Polyneuropathien mit *überwiegend axonaler* Schädigung somatischer Nerven – Auswahl

sensomotorisch		rein sensibel	
familiär	erworben	familiär	erworben
CMT 2	Diabetes mellitus	HSAN I-IV	Cis-Platin, Oxaliplatin
Porphyrie	Alkohol, bariatrische Operation, Anorexie (akut malnutritiv: Thiamin-/Vit.-B6-Mangel) (55)	spinozerebelläre Degeneration	Nitrate
	Vitamin-B12-Mangel		
	Urämie		
TTR-Amyloidose	axonaler Typ des GBS/akute motorische axonale Neuropathie (AMAN) oder akute motorisch-sensorische axonale Neuropathie (AMSAN)	cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS), spinale Muskelatrophie Typ Kennedy	Pyridoxin
	AL-Amyloidose		paraneoplastisch (Denny-Brown-Syndrom)
	Metronidazol		Sjögren-Syndrom
	Bortezomib		idiopathische sensible Polyneuropathie
	Linezolid		Nukleosidanaloga
	Arsen		Thalidomid

Tabelle 4: Hauptursachen von Polyneuropathien mit *überwiegend demyelinisierender* Schädigung somatischer Nerven – Auswahl

familiär	erworben
CMT1, 2 und 4 CMTX HNPP	AIDP (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), GBS
	CIDP und Varianten (chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)
	Polyneuropathie bei IgM-Paraproteinämie einschließlich Anti-MAG-Ak, POEMS-Syndrom (56), (Para-)Nodopathien (Nachweis Anti-NF-155-IgG, Anti-CNTN1-IgG, Anti-Caspr1-IgG)

Tabelle 5: Hauptursachen von Polyneuropathien mit ausgeprägter *autonomer Beteiligung* – Auswahl (vgl. „Autonomic Disorders“ <https://neuromuscular.wustl.edu> (28, 57))

Pure Autonomic Failure (mögliche prodromale Phase eines M. Parkinson, einer Multisystematrophie oder eine Demenz mit Lewy-Körperchen) (58)
Pandysautonomie: autoimmun, akut, subakut oder chronisch
diabetische Polyneuropathie
Polyneuropathie bei Amyloidose
GBS
Polyneuropathie bei Porphyrrie
hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ III (familiäre Dysautonomie, Riley-Day-Syndrom)
hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ IV
HIV-assoziierte Polyneuropathie
paraneoplastische Polyneuropathie
rheumatoide Arthritis
systemischer Lupus Erythematoses
Sklerodermie
Spondylitis
psoriatische Arthritis

3.2.2 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

Erregerdiagnostik

Neben den bekannten Erregern, die ein Guillain-Barré-Syndrom auslösen können (C. jejuni, Mykoplasmen), wurde ein GBS auch nach Infektion mit CMV, Hepatitis E (59), EBV (60), dem Zika-Virus (61) und SARS-CoV-2 (62-64) beschrieben. Dabei erhöhen SARS-CoV-2-Infektionen das Risiko für ein GBS, Impfung (nicht vektorbasiert) für SARS-CoV-2 wiederum vermindert dieses Risiko signifikant (30, 65, 66), wie dies auch für andere Infektionen/Impfungen diskutiert wird (29). Für die Hepatitis-E-Virus-Infektion gibt es auch Beschreibungen von neuralgischer Schulteramyotrophie/Plexusneuritis (67, 68).

Antikörperdiagnostik

Die Serumelektrophorese sowie die Immunfixationselektrophorese (IFE, Serum und Urin) dienen der Suche nach einer monoklonalen Gammopathie. Generell besteht bei der im höheren Lebensalter sehr häufigen IgG-, IgA-Gammopathie kein Zusammenhang mit einer Polyneuropathie, es sei denn, es handelt sich um ein POEMS-Syndrom, welchem ein monoklonales Plasmozytom inhärent ist.

Liegt eine IgM-Gammopathie vor, sollte auf Anti-MAG-Antikörper getestet werden, da diese die Entität einer Anti-MAG-Neuropathie definieren. In seltenen Fällen sind Anti-MAG-Antikörper auch ohne Gammopathie gefunden worden. In diesem Fall kann die Untersuchung bei typischem klinischem Bild (distal betonte sensomotorische PNP, elektroneurographisch sehr lange distal motorische Latenz [dmL]) indiziert sein.

Anti-Gangliosid-Antikörper

Die Testung auf Anti-Gangliosid-Antikörper dient wegen niedriger Sensitivität grundsätzlich nicht der Suche nach der Ursache der Neuropathie. Beim GBS ist die Testung auf Anti-Gangliosid-AK nicht indiziert wegen Verzögerung des Befundberichts außerhalb des therapeutischen Fensters (3).

Allerdings können bei der MMN in der Mehrzahl der Fälle IgM-Anti-Gangliosid-Antikörper nachgewiesen werden (69). GM1-IgM-Antikörper sind jedoch außer bei der MMN auch bei anderen chronischen dysimmunen Neuropathien nachweisbar (70). Diese Patientinnen/Patienten haben vermehrt einen klassischen CIDP- oder MMN-Phänotyp und weisen auch häufiger Leitungsblöcke auf (71).

Antikörper gegen den nodalen/paranodalen Komplex

Die autoimmunen Nodopathien mit dem Nachweis von Antikörpern gegen Moleküle des nodalen/paranodalen Komplexes (NF-155, NF-186, Contactin-1, Caspr1) wurden in der neuesten EAN/PNS-Leitlinie der CIDP abgetrennt (2, 5). 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. Zudem können sich Atemversagen und Hirnnervenbeteiligung finden. Labordiagnostisch zeigt sich manchmal ein nephrotisches Syndrom. Darüber hinaus findet sich oft eine deutlich ausgeprägte zytoalbuminäre Dissoziation. Zur Testung sollte ein zellbasierter Assay bzw. ein Bestätigungstest mit ELISA eingesetzt werden (unter Verwendung von humanen rekombinanten Proteinen) (72).

Diese Differenzialdiagnostik ist wichtig, da diese Patientinnen/Patienten eher von Plasmapherese und B-Zell-Therapien profitieren als von der Standardtherapie der CIDP (2).

Anti-Gliomedin-Antikörper haben hier keine sichere pathogenetische Bedeutung (70, 73).

Patientinnen/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 (74, 75).

Neuronopathien („Sensory neuron diseases“ (76))

Bei (jüngeren) Patientinnen/Patienten mit progredientem/akutem/subakutem Verlauf einer sensiblen Neuropathie/Neuronopathie sind die Suche nach einem Sjögren-Syndrom (mit Bestimmung der Anti-SSA- und Anti-SSB-Antikörper) und die Suche nach antineuronalen Antikörpern wie z. B. Anti-Hu-Antikörpern und Anti-FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3)-Antikörpern hilfreich (77). Z. B. entwickeln 10 von 17 Patientinnen/Patienten mit Anti-FGFR3-Antikörpern im weiteren Verlauf eine andere Autoimmunerkrankung als Hinweis, dass die Neuropathie immunvermittelt ist. Des Weiteren sind Anti-AGO[Argonaut]-IgG1-Antikörper in inflammatorischen, primär sensiblen Neuropathien beschrieben worden, häufig finden sich allerdings bei diesen Patientinnen/Patienten autoimmune Komorbiditäten (78).

Akute autonome Ganglionopathie (AAG)

Die AAG wird verursacht durch Antikörper gegen die Alpha(3)- und Beta(4)-Untereinheit des nikotinischen ACh-Rezeptors (79).

Tabelle 6: Standardblutuntersuchungen

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 Beachte: akute/subakute axonale Polyneuropathie infolge Hypoglämie und zu rascher Senkung des HbA1c (80-82)	Nüchternblutzucker, oraler Glukosetoleranztest, Blutzuckertagesprofil und HbA1c zur Verlaufskontrolle bei Diabetes mellitus
Alkoholmissbrauch	Transaminasen, MCV, Vitamine B1, B6 und B12, ggfs. CDT*

*CDT = carbohydrate deficient transferrin

Tabelle 7: Laboruntersuchungen bei ausgewählten häufigen und speziellen Fragestellungen

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
<i>funikuläre Myelose</i>	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, Intrinsicfactor-Antikörper (83) Bei niedrig-normalem Vit. B12 und deutlich erhöhter Methylmalonsäure Lachgas-Abusus in Betracht ziehen (18, 84)
<i>Malresorption oder -absorption</i>	Gewichtsabnahme, Parkinson-Patientin/-Patient mit Duodopa-Pumpe (überwiegend Vit.-B12-Mangel) (85)	Xylose-Test; Vitamine B1, B6, B12 einschließlich Methylmalonsäure und Holotranscobalamin, Vitamin E, Folsäure, Kupfer, Zink im Serum
<i>Neuroborreliose</i>	Anamnese von Zeckenstich und/oder Erythema chronicum migrans, Radikuloneuritis	Anti-Borrelien-Antikörpertiter in Serum und Liquor inkl. Bestimmung des Antikörperspezifitätsindex (ASI) Beachte: Jahre nach Infektion mit Borrelien können im Serum und Liquor IgG- und IgM(!)-anti-Borrelien-Antikörper nachweisbar sein.
<i>andere erreg器bedingte PNP</i>	Lepra, HIV, andere	Slit skin smear-Technik bei Lepra, Serologie für Mykoplasmen, CMV, HIV, EBV, Varizella zoster, Toxinnachweis für C. diphtheriae
<i>Kryoglobulinämie und PNP</i>	Charakteristisch ist die Trias von Purpura, Arthritis und Glomerulonephritis oft vergesellschaftet mit Polyneuropathie (vaskulitische Neuropathie).	Kryoglobuline
<i>Sarkoidose und PNP</i>	mögliche pulmonale Beteiligung	Angiotensin converting enzyme (ACE) im Serum und Liquor, löslicher IL2-Rezeptor im Serum und Liquor; ACE u. IL2R allerdings nicht spezifisch (86, 87)
<i>Malignom: paraneoplastische PNP</i>	Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, sensible Neuropathie, Denny-Brown-Syndrom	Hämocult; Anti-Hu-Antikörper, Anti-CV2/CRMP-5-Antikörper; Anti-ganglionic-acetylcholine-Rezeptor-Antikörper (autonome Neuropathie); Immunelektrophorese
<i>Hypoparathyreoidismus und PNP</i>	Hypokalziämie, Tetanie mit Karpopedalspasmen, auch	Ca ⁺⁺ , anorganisches Phosphat, Parathormon

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
	organbezogen mit Gallenkoliken, Bronchospasmen, Stenokardien	
<i>akute intermittierende Porphyrrie und PNP</i>	rasch-progrediente, motorische PNP abdominale und enzephalopathische Symptome	Delta-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen
<i>Intoxikation und PNP</i>	je nach Substanz	z. B. 24-h-Sammelurin auf Arsen, Blei, Thallium, Quecksilber. Basophile Tüpfelung der Erythrozyten bei Bleivergiftung
<i>Morbus Refsum</i>	Ichthyose, Taubheit, Anosmie, Zehen-/Fingerverkürzungen, Ataxie	Phytansäure
<i>Paraproteinämie und PNP</i>	<i>chronische/subakute PNP bei</i> ▪ multiplem Myelom ▪ M. Waldenström ▪ Makroglobulinämie ▪ solitärem Plasmozytom ▪ Leichtketten (AL)-Amyloidose ▪ POEMS ▪ Kryoglobulinämie <i>Sonderfall monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)</i> MGUS mögliche Ursache der PNP, wenn Paraprotein ist IgM und klinisch distale und überwiegend motorische Polyneuropathie mit deutlichen Zeichen der Demyelinisierung Beachte: Paraprotein ist IgG oder IgA und PNP → wenig Evidenz für die mögliche pathogenetische Relevanz dieser Assoziation, die den Einsatz von Therapien rechtfertigen kann, die auf Reduzierung der monoklonalen Gammopathie zur Verbesserung der Neuropathie zielen (88, 89)	Immunelektrophorese Immunfixation Bence-Jones-Proteine im 24-h-Sammelurin Anti-MAG-AK bei IgM-Paraproteinämie
<i>Vaskulitis</i>	bestehende rheumatische Erkrankung oder systemische Vaskulitis, Mononeuritis multiplex, Schwerpunktneuropathie, subakute distal symmetrische progrediente Paresen	Rheumafaktor, ANA (wenn pos. oder bei entsprechendem dringendem klinischem Verdacht dsDNA- und ENA-Screening), p- und c-ANCA, C3, C4, C3d, zirkulierende Immunkomplexe (CIC), Kryoglobuline, Hepatitis-, HIV-, Borrelienserologie (Borreliose: pathogenetisch sekundäre Vaskulitis bei Infektion), Eosinophile (wg. eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis [Churg-Strauss-Syndrom])

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
<i>GBS</i>	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-, CMV- und EBV-Serologie; Liquor s. Tab. 8
<i>Miller-Fisher-Syndrom</i>	Ataxie und Augenmuskelparesen	Anti-GQ1b, Anti-GT1a
<i>CIDP</i>	subakute oder chronisch-progrediente Polyneuropathie mit proximalen und distalen motorischen > sensiblen Symptomen Beachte: Häufigste Fehldiagnose bei hATTR! Bei Progredienz trotz Standardtherapie daher entsprechende Diagnostik (90)	Anti-IgM bei fehlendem Ansprechen auf Standardtherapie DD Paranodopathie erwägen, siehe dazu Ausführung „Antikörper gegen den nodalen/paranodalen Komplex“ unter „Spezielle Serumdiagnostik bei immunvermittelten Neuropathien“ oben; Liquor s. Tab. 8
<i>CNDA</i> (chronische Neuropathien mit Anti-Disialosyl-Ganglioside-Immunglobulin-M-(IgM-)Antikörpern <i>Unterformen:</i> <i>CANOMAD</i> (chronische ataxische Neuropathie, Ophthalmoplegie, IgM-Paraprotein, Kälteagglutinine und Disialosyl-Antikörper) <i>CANDA</i> (chronische ataxische Neuropathie mit Disialosyl-Antikörpern) (91)	überwiegend Männer betroffen, Parästhesien, sensible Ataxie, fehlende Eigenreflexe, distale Muskelschwäche, neuropathische Schmerzen (91)	Anti-Disialosyl-IgM-Antikörper (anti-GD1b, -GT1b, -GQ1b, -GT1a, -GD2 und -GD3), Kälteagglutinine
<i>multifokale motorische Neuropathie (MMN)</i>	rein motorische Neuropathie, Leitungsblöcke	deutlich erhöhte IgM(!)-Anti-GM1-Antikörper im Serum (in ca. 50% der Fälle) (92), GalNAc-GD1a
<i>motorische Neuropathien mit spontaner Überaktivität peripherer Nerven</i>	Hyperexzitabilität peripheres Nervensystem mit Myokymien und Faszikulationen	Anti-Caspr2; beachte: klinisches Spektrum mit u. a. limbischer Enzephalitis (93)
<i>Nodo-/Paranodopathien</i>	oft therapieresistente PNP mit prädominanter distaler Manifestation und/oder Ataxie und Tremor, chronisch oder subakut verlaufend, z. T. zentrale Demyelinisierung	Anti-NF-155-Ak, Anti-NF-186-Ak, Anti-Contactin1-(CNTN1-)Ak, anti-Caspr (7, 94)
<i>sensible Neuronopathie (Sensory neuronopathy)</i>	rein sensible Neuropathie mit ausgeprägter Ataxie (Pseudoathetose)	Sjögren-Antikörper (anti-SSA, anti-SSB), paraneoplastische Ak (anti-Hu, anti-CV2/CRPM5, Anti-Amphiphysin-Ak), anti-FGFR3 und Anti-AGO[Argonaut]-Ak (95)

3.2.3 Liquordiagnostik

Die Liquoranalytik bei Polyneuropathien ist fakultativ und sollte 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).

Tabelle 8: Liquoruntersuchung bei ausgewählten Erkrankungen (96)

Erkrankung bzw. Verdacht auf	spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
<i>AIDP (GBS)</i>	rasch aufsteigende überwiegend motorische Neuropathie	Zellzahl (in der Regel <10, bis 50 möglich), Eiweiß erhöht (beachte: kann in erster Woche noch normal sein) (97)
<i>CIDP und Varianten</i>	subakute demyelinisierende PNP	Zellzahl (in der Regel <10, bis 50 möglich), Eiweiß deutlich erhöht (beachte: Bislang existiert <u>kein</u> Cutoff*, milde Eiweißerhöhung möglicher Grund für Fehldiagnosen (98)), Ausschluss anderweitiger, insbesondere infektiöser Ursachen
<i>multifokale motorische Neuropathie (MMN)</i>	asymmetrische motorische Neuropathie meistens der Arme	Eiweiß in der Mehrzahl der Fälle nicht, sonst nur leicht erhöht
<i>(Para-)Nodopathie</i>	aggressiver Krankheitsbeginn, schlechtes Ansprechen auf Immuntherapie, ZNS-Beteiligung, im Vordergrund stehende Ataxie, Tremor, schwere neuropathische Schmerzen	deutlich erhöhtes Liquoreiweiß
<i>Neuroborreliose (Bannwarth-Syndrom, sehr selten Polyneuropathie [Polyneuritis?]) in Assoziation mit Acrodermatitis chronica atrophicans (99)</i>	Anamnese von Zeckenstich und/oder Erythema chronicum migrans, Meningoradikuloneuritis	Borrelie-AK, Zellzahl (Pleozytose!), bei einer definitiven Neuroborreliose findet sich liquorzytologisch eine gemischtzellige Pleozytose mit lymphoplasmazellulärer Pleomorphie, positiver borrelienspezifischer Antikörperindex ($\geq 1,5$) (100); intrathekale Ig-Synthese, Eiweiß, Schrankenstörung (Qalb)
<i>diabetische PNP</i>		leichte bis mäßige Schrankenstörung (Qalb, Eiweiß erhöht)
<i>Neurolymphomatose</i>		Liquorzytologie

*Der oft angegebene 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 (97).

3.2.4 Genetische Untersuchungen

(101-103)

Einsatz

Eine genetische Untersuchung ist bei einem jungen Erkrankungsalter, bei positiver Familienanamnese für PNP oder bei typischen Zeichen einer hereditären PNP (Hohlfuß, Krallenzehen), auch bei sporadischem Auftreten in der Familie, indiziert (28, 104-106). Die Ausschlussdiagnostik von anderen, insbesondere entzündlichen oder infektiösen Formen der PNP ist abhängig vom Fall mehr oder weniger ausführlich indiziert. Die genetische Testung kann auch die Einordnung hinsichtlich metabolischer, toxischer und malnutritiver Formen erleichtern.

Mit einer genetischen Diagnosesicherung kann eine oft lange, teure und für den Patienten/die Patientin 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.

Eine genetische Testung bei bestehender klinischer Symptomatik darf durch jeden approbierten Arzt bzw. jede approbierte Ärztin einschließlich Aufklärung beauftragt werden.

Eine prädiktive Diagnostik darf im Gegensatz dazu nur durch Fachärzte und Fachärztinnen für Humangenetik oder andere Ärztinnen und Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben, vorgenommen werden (GenDG §7, 1).

Zusätzliche Erwägungen

Typische neurophysiologische Zeichen einer inflammatorischen Neuropathie finden sich auch bei Patientinnen/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 Next-Generation-Sequencing-(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 ggfs. 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 unterschiedlichen Phänotypen 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. einer distalen spinalen Muskelatrophie führen. Dies sollte im Zuge der Diagnostik bedacht werden.

Einzelgenanalyse

Die Einzelgenanalyse ist nur noch in bestimmten in der Folge dargestellten Konstellationen zu erwägen. Eine regelhafte Ausnahme ist aufgrund der Häufigkeit (CMT1) eine dem NGS vorgeschaltete Analyse auf Duplikationen des *PMP22*-Gens.

***PMP22*:** 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 einfach durchzuführen, in der Regel durch eine Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)-Analyse. Bei positiver Familienanamnese kann die Nachweisrate bis zu 70% betragen.

***GJB1*:** 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 kleinen *GJB1*-Gens, dann allerdings inklusive seiner genregulatorischen Abschnitte sinnvoll.

***GLA* (M. Fabry):** Aufgrund der therapeutischen Relevanz (Enzymersatztherapie) sollte bei Schmerzpatienten/-patientinnen auch an einen M. Fabry mit Mutationen im *GLA*-Gen gedacht werden.

***TTR*:** Bei den familiären Transthyretin-assoziierten Amyloidpolyneuropathien mit verschiedenen therapeutischen Optionen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von autosomal-dominant vererbten systemischen Amyloidosen (107). Red Flags für eine hATTRv-Neuropathie sind eine rasch progrediente sensomotorische Neuropathie in Kombination mit einem oder mehreren folgender Befunde: positive Familienanamnese (*beachte*: inkomplette Penetranz), autonome Dysfunktion, hypertrophe Kardiomyopathie, gastrointestinale Probleme (Durchfälle, Blähungen, Obstipation, Völlegefühl), unerklärbarer Gewichtsverlust, bilaterales Karpaltunnelsyndrom, Niereninsuffizienz oder okuläre Symptome (108). Die Diagnose einer hATTRv-Neuropathie erfolgt durch eine genetische Untersuchung des *TTR*-Gens. Wenn sich keine gesichert pathogene Variante nachweisen lässt, kann eine Biopsie mit Nachweis von Amyloidablagerungen im Gewebe (N. suralis bzw. Unterhautfettgewebe, Speicheldrüsen oder Rektumschleimhaut) die Diagnose sichern. Bei positivem Amyloidnachweis muss das amyloidbildende Protein immunhistochemisch identifiziert werden.

***RFC1*-Repeat:** Das mit der biallelischen *RFC1*-AAGGG-Repeatexpansion assoziierte phänotypische Spektrum umfasst das typische Syndrom der zerebellären Ataxie, Neuropathie und vestibulären Areflexie (CANVAS), aber auch Phänotypen mit einer dominierenden sensorischen Neuropathie. Bei einem substantiellen Anteil von Patientinnen/Patienten mit CIAP (chronic idiopathic axonal polyneuropathy) wurden *RFC1*-Repeatexpansionen als kausal beschrieben (häufig mit Husten assoziiert). Bei klinischem Verdacht sollte eine gezielte Testung des komplexen Repeats durchgeführt werden (9, 10, 109).

Die Assoziation einer RFC1-Repeatexpansion mit einem Guillain-Barré-Syndrom, einer idiopathischen sensorischen ataktischen Neuropathie oder einer Anti-MAG-Neuropathie, die auf Immuntherapien ansprechen, ist beschrieben (13).

Bei anderen Formen der CMT oder HSAN bzw. HMN ist die Gesamtaufklärungsrate durch gezielte Testung einzelner Gene wesentlich geringer (s. folgendes Kapitel).

Next-Generation-Sequencing (NGS, gleichzeitige Analyse mehrerer Gene)

Die Next-Generation-Sequencing (NGS)-Diagnostik zur genetischen Abklärung einer peripheren Neuropathie ist das Mittel der Wahl, wenn keine der o.g. Erwägungen zur Einzelgenanalyse vorliegen bzw. eine Analyse auf eine *PMP22*-Duplikation im ersten Schritt ein unauffälliges Ergebnis erbracht hat (siehe Abbildung 1: Testalgorithmus).

Die gleichzeitige Analyse der Neuropathie-Gene im Rahmen einer NGS-Diagnostik begründet sich darin, dass sich die pathogenen Varianten auf eine Vielzahl verschiedener Gene verteilen und jedes Gen jeweils nur einen kleinen Anteil an der Gesamtmutationsrate ausmacht.

Aufgrund des raschen Erkenntnisgewinns erweitert sich die Liste der relevanten Gene und Änderungen ständig. Eine Empfehlung, welche Gene aktuell als diagnostisch relevant einzustufen sind, wird bspw. in der Panel-App (Genomics England) gegeben. Internationale Wissenschaftler/Wissenschaftlerinnen stellen eine kurierte Gen-Liste mit Hintergrundinformationen und Evidenzleveln hinsichtlich der Krankheitsassoziation frei zugänglich zur Verfügung (s. auch: Neuropathie-Panel: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/85/>).

Die NGS-Analyse kann als kleines, fokussiertes Neuropathie-Panel, sollte aber besser im Rahmen einer Exom-basierten Anreicherung oder Genomsequenzierung erfolgen.

Die Panel-Anreicherung und Sequenzierung hat gegenüber der Exomdiagnostik den Nachteil, dass sie praktisch nie auf dem aktuellen diagnostischen Stand ist und neu beschriebene Gene nicht analysiert bzw. retrospektiv begutachtet werden können. Bei der Exomdiagnostik, bei der alle proteinkodierenden Abschnitte analysiert werden, kann ebenfalls ein relevantes (virtuelles) Gen-Panel ausgewertet werden, weitere Datenanalysen sind aber bei zunächst unauffälligem Befund, auch retrospektiv, möglich. Kopienzahlanalysen sind aus Exomdaten auch bis zu einem gewissen Grad durchführbar. Die Genomsequenzierung umfasst die gesamte Erbinformation, hierdurch sind neben den Genen auch intronische und intergenische Regionen abgedeckt. Die Bewertung entsprechender nicht kodierender Varianten ist schwierig. Der Vorteil liegt in der guten Bewertbarkeit von Kopienzahlvarianten, Hinweise auf Repeatexpansionen können mit der Short-Read-Genomsequenzierung ebenfalls erhalten werden, sind aber mit der Long-Read-Genomsequenzierung besser darzustellen.

Insbesondere im Kindes- und Jugendalter kann das Einbeziehen der Elternproben in die Analyse (Trio-Analyse) einen großen Vorteil für die Auswertung und Diagnosefindung sein (*De-novo*-Varianten, Zuordnung der Varianten zum mütterlichen bzw. väterlichen Allel).

Varianten von unklarer klinischer Signifikanz (VUS)

Jedes menschliche Genom beinhaltet außerordentlich viele genetische Varianten („Single Nucleotide Variants“, SNVs; „Copy Number Variants“, CNVs). Ein Großteil davon kommt häufig in der Bevölkerung vor und hat keine unmittelbare klinische Bedeutung. Andere Varianten sind klar pathogen (der Terminus „Mutation“ wird zugunsten der Bezeichnung „pathogene Variante“ verlassen), während wieder andere zunächst als sogenannte Varianten von unklarer klinischer Signifikanz („Variants of unknown clinical significance“, VUS) einzuordnen sind. Der Nachweis einer VUS bereitet oft Schwierigkeiten, da sie zur Verunsicherung von Arzt/Ärztin und Patient/Patientin beitragen können und häufig fälschlicherweise bereits als ursächlich angenommen werden. Hier ist eine differenzierte Interpretation wichtig und das Berichten dieser Varianten sollte grundsätzlich eher restriktiv gehandhabt werden. VUS sollten bei klinisch nicht betroffenen Familienangehörigen nicht zum Zweck der Krankheitsvorhersage getestet werden (prädiktive Testung). In einigen Fällen kann eine Testung weiterer Familienangehöriger auf die VUS (Segregationsanalyse) jedoch eine eindeutige Bewertung der Veränderung ermöglichen.

Zusatz- und Zufallsbefunde

Eine breite diagnostische Untersuchung erfordert auch die vorherige Aufklärung darüber, in welchem Rahmen Zusatzbefunde (aktiv und absichtlich erhobene Befunde, die mit der eigentlichen diagnostischen Fragestellung, also dem Ziel oder Zweck der Untersuchung, nicht in Verbindung stehen) und Zufallsbefunde („Befunde außerhalb des Untersuchungszweckes“) mitgeteilt werden sollten und dürfen. Ein Beispiel ist die Frage nach der Mitteilung von im Rahmen der Analyse erfassten pathogenen Veränderungen in Genen für medizinisch angehbare Erkrankungen („medically actionable genes“), d. h. in Genen mit Relevanz für Therapie oder Prävention. Zu Ausführungen dieses Themas sei auf die „Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu Zusatz- und Zufallsbefunden in der genetischen Diagnostik“ verwiesen (110).

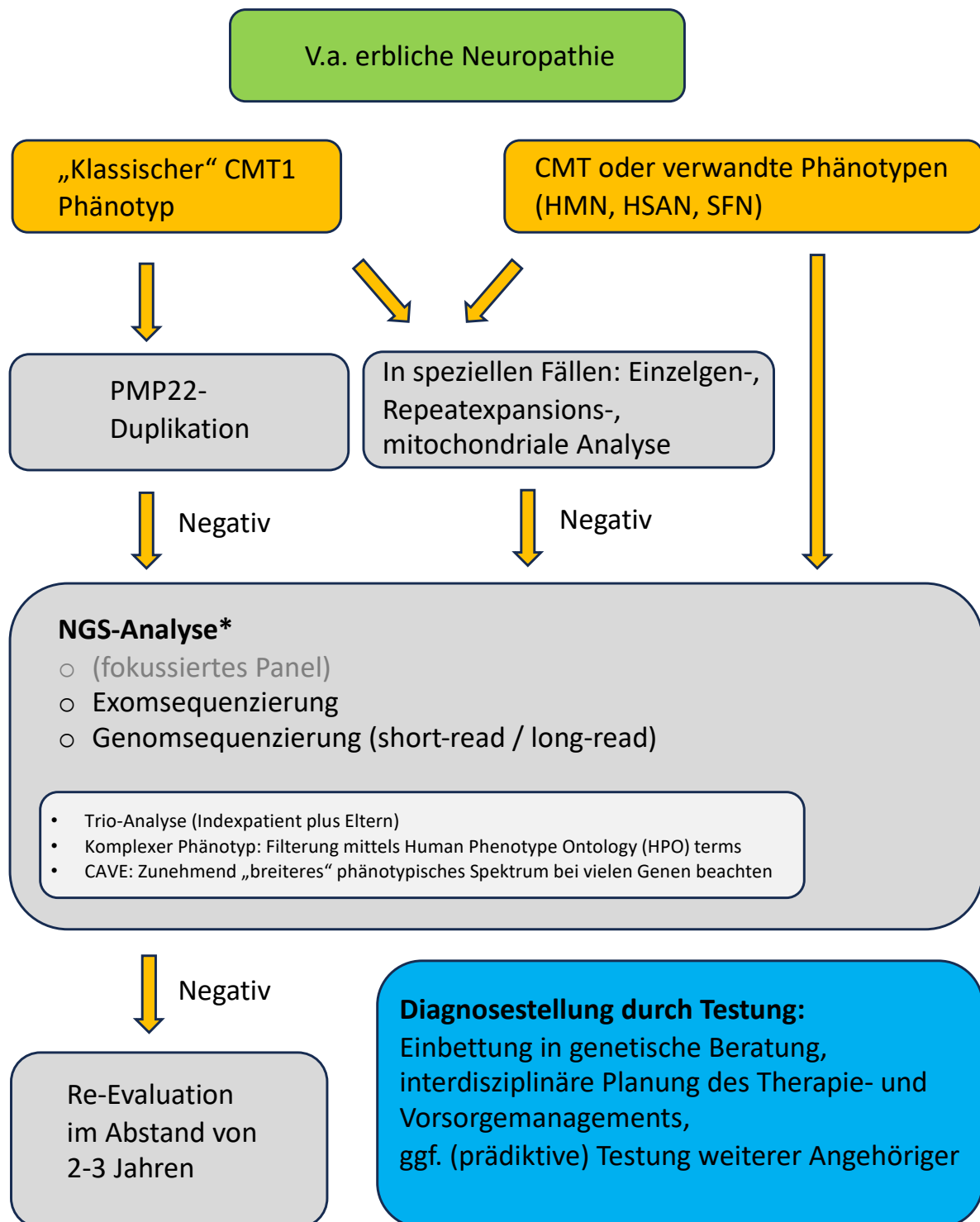


Abbildung 1: Vorgeschlagener Testungsalgorithmus bei Verdacht auf eine erbliche Neuropathie

*NGS Next-Generation-Sequencing

3.2.5 Bildgebende Diagnostik in der Abklärung von Polyneuropathien

Sonographie (111-114)

Mittels hochauflösender Ultraschallbreitbandlinearsonden (bis 24 MHz) kann man morphologische Veränderungen der Nervenquerschnittsfläche (cross sectional area, CSA), der Faszikelgröße, der Nervenechogenität (Binnenecho und Epineurium) detektieren. Vor allem bei immunvermittelten und erblichen demyelinisierenden Neuropathien kommt es zu Vergrößerungen der Nerven- und Faszikelfläche. Diese können fokal betont, regional (vor allem bei Immunneuropathien) oder generalisiert (vor allem bei erblichen Neuropathien) auftreten. Auch bei erblichen und erworbenen Amyloidose-Neuropathien, medikamenteninduzierten Immunneuropathien und erregerbedingten Neuropathien wurden Nervenschwellungen beschrieben. Bei der MMN sind vor allem einzelne Nervenfaszikel betroffen. Bereits in den ersten Tagen sind Nervenwurzelschwellungen ein typisches Kennzeichen eines GBS und können elektrophysiologischen und labortechnischen Veränderungen vorangehen. Morphologische Veränderungen können unabhängig von elektrophysiologischen Veränderungen auftreten und somit die Diagnosestellung von Immunneuropathien erleichtern, gerade wenn elektrophysiologische Kriterien für Immunneuropathien nicht erfüllt sind. Nervenschwellungen können echoarm oder echoreich sein. Einzelne Studien legen nahe, dass Nervenschwellungen unter Therapie teilweise regredient sind. Bei Mononeuropathien können ursächlich Raumforderungen oder fokale Entzündungen erkannt werden. Auch bei atypischen fokal beginnenden Verlaufsformen von Polyneuropathien (i. e. Plexusneuritiden) können Veränderungen gesehen werden. In einigen Fällen kann ein geeigneter Nerv für eine Biopsie mit Ultraschall lokalisiert werden, ggfs. kann damit die diagnostische Sicherheit erhöht werden, aktuell liegen dahingehend jedoch keine Daten vor.

Die Untersuchung von Nerven im Ultraschall sollte anhand einheitlicher Standards und fester Messpunkte in beiden Ebenen erfolgen. Inwieweit Scores in der Ultraschalldiagnostik der Polyneuropathien hilfreich sein können, muss in multizentrischen Studien untersucht werden. Ein diagnostisches Mindestprogramm sollte die Untersuchung der zervikalen Nervenwurzeln, des Plexus brachialis, des N. medianus und des N. ulnaris beinhalten. Prinzipiell können nahezu alle Nerven (abgesehen von tief gelegenen Strukturen des Beckens) mit Ultraschall analysiert werden. Eine Interpretation sollte von erfahrenen Untersuchern/Untersucherinnen unter Zugrundelegung laboreigener Normwerte vorgenommen werden. Einheitliche Ausbildungskriterien sollten in Zusammenarbeit mit den geeigneten Fachgesellschaften mittelfristig implementiert werden.

MRT

Mittels MRT-Techniken wie der MR-Neurographie und des Diffusion Tensor Imaging (DTI) 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 (115-117) und die fraktionale Anisotropie (ein aus der DTI ermitteltes Maß), die bei CIDP und fokalen Nervenläsionen reduziert ist (116, 118). 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) (119). Verdickte Nervenwurzeln und -plexusanteile finden sich bei der CIDP, aber auch der MMN (120).

3.2.6 Untersuchungen bei V. a. PNP bei anderer Erkrankung

- Röntgen-Thorax/CT, Lungenfunktion
- Oberbauchsonographie
- Eine erweiterte Tumorsuche bei klinisch begründetem Verdacht auf paraneoplastische und bei paraproteinämischen Neuropathien (121). 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 (122), des 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. betroffenem Organ z. B. entsprechend einem nachgewiesenen Antikörper erfolgen (123). 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. Fallabhängig soll dann neben der Knochenmarkbiopsie n. Jamshidi 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 vascular endothelial growth factor (VEGF) hilfreich (124).
- Der Nachweis von Amyloidablagerungen im Gewebe sichert die Diagnose einer Amyloidose. Verschiedenste Gewebe wie Bauchfett, Rektumschleimhaut, Speicheldrüsen und periphere Nerven können für die histologischen Untersuchung herangezogen werden (125, 126). 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 (125).
- 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 drei 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

(127-132)

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/die Patientin ergibt (104, 129, 132). Dies ist hauptsächlich der Fall bei Vaskulitiden, insbesondere bei der nicht systemischen (isolierten) Vaskulitis des peripheren Nerven (NSVN) (127), da sich hier die Indikation für eine Immunsuppression ergeben kann. Bei den hereditären Neuropathien ist die Biopsie mit dem Fortschritt der molekulargenetischen Diagnostik in den Hintergrund getreten, dies gilt bei entsprechender Familienanamnese auch für die Amyloidneuropathie. Bei paraneoplastischen Neuropathien finden sich nervenbiopsisch häufig keine entzündlichen Infiltrate (133).

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 (134). Bei der Frage nach Vaskulitis erbringt eine kombinierte Nerven-Muskel-Biopsie häufiger einen positiven Befund als die Nervenbiopsie allein (135-137). 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 Ultraschall-gesteuerte Faszikelbiopsie hilfreich sein. Dies trifft insbesondere bei Mononeuropathien oder Multiplexneuropathien zu, wo auch Nerventumoren (Perineuriom, 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 Nachweis von Amyloidablagerungen soll immunhistochemisch oder massenspektrometrisch der Amyloidtyp (Leichtketten, Transthyretin, Apolipoprotein A1, Fibrinogen) bestimmt werden. 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 (138). In Einzelfällen kann die Anfertigung von Zupfpräparaten (Frage nach segmentaler Demyelinisierung, CIDP) erforderlich sein (139).

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 (140) oder V. a. chronische inflammatorische axonale PNP
- V. a. Lepra
- Amyloid-PNP (ggfs. alternativ zunächst Biopsie von Bauchfett, Rektumschleimhaut oder Speicheldrüsen)
- Mononeuropathie oder Multiplexneuropathie mit V. a. Tumordinfiltration, z. B. Neurolymphomatose (Infiltration des PNS mit Lymphomzellen) (119); 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 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) sollte zunächst klinisch auf Beteiligung der kleinen Nervenfasern untersucht werden, mittels sensibler Tests für Wärme- und Kälteempfindung sowie Schmerzempfindung. Zusätzlich kann eine Stanzbiopsie der Haut hilfreich sein (141). 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 eingeeengt 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 (142, 143).

Allerdings gibt es Patientinnen/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 (144).

Die Wertigkeit der quantitativen sensorischen Testung (QST) und anderer Funktionstests wie quantitativer sudomotorischer Axonreflex-Test (QSART), Kipptischuntersuchung inkl. kardiovaskuläre

autonome Funktionstests (Valsava-Manöver, vertiefte Atmung), 24-h-RR-Messung, thermoregulatorischer Schweißtest, Restharnmessung und Uroflowmetrie für die kleinen Fasern wird in der Literatur uneinheitlich beurteilt. Dies gilt auch für die korneale konfokale Mikroskopie (24, 143, 145). Unbestritten ist die hohe Sensitivität der Kombination von klinischen Small-fiber-Tests und der Hautbiopsie (146, 147).

Tabelle 9: Ursachen der Small-fiber-Neuropathie (SFN), modifiziert nach Sommer und Üceyler 2018 (148)

	durchzuführende Tests
erworbene SFN	
Diabetes, pathologische Glukosetoleranz	BZTP, HbA1c, oGTT
Alkohol	Anamnese; gamma-GT, MCV, CDT; klinische Zeichen
Chemotherapeutika	Anamnese
Hypothyreose	TSH, fT3, fT4
Vitamin-B6-Überdosierung ¹	Anamnese, Vitaminspiegel
Zöliakie	IgA-AK gegen Transglutaminase, gegen deamidiertes Gliadin, endomysiale AK
AIDS/HIV ¹	HIV-Test
Hepatitis C ¹	Hepatitis-Serologie
autoimmun; Kollagenose; Sjögren-Syndrom ¹	Liquoruntersuchung; spezifische Antikörper; Lippenbiopsie
paraneoplastisch ¹	spezifische Antikörper; Tumorsuche
hereditäre SFN	
primäre Erythromelalgie, sporadisch/familiär; 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, III), RFC1-Repeatexpansion/CANVAS (12) ¹	Familienanamnese; Elektroneurographie, Gentest
M. Fabry	Alpha-Galaktosidase-Aktivität aus Blut, Gentest
idiopathische SFN	nach Ausschluss aller alternativen Differenzialdiagnosen. Verlaufskontrolle!

¹ 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: Thyroidea-stimulierendes Hormon

3.3 Akute und chronische immunvermittelte Neuropathien

3.3.1 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Die Diagnosekriterien für das GBS wurden 2023 in der EAN/PNS-Leitlinie aktualisiert (3). Erforderlich für die Diagnose eines typischen sensomotorischen oder motorischen GBS sind eine fortschreitende Schwäche der Arme und Beine, fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe an den betroffenen Extremitäten und eine fortschreitende Verschlechterung über nicht länger als 4 Wochen.

Die Kriterien für ein sensomotorisches oder motorisches GBS und GBS-Varianten oder eine Erkrankung des Miller-Fisher-Syndrom-Spektrums sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt.

Tabelle 10: Diagnostische Kriterien für ein sensomotorisches oder motorisches Guillain-Barré-Syndrom (GBS), modifiziert nach van Doorn et al. 2023 (3)

<i>erforderliche Merkmale</i>
- fortschreitende Schwäche der Arme und Beine (Schwäche kann in den Beinen beginnen oder an anderer Stelle bei regionalen Varianten des GBS) - fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe - fortschreitende Verschlechterung nicht länger als 4 Wochen (wenn die Dauer bekannt ist, zur Unterscheidung von der CIDP)
<i>Merkmale, welche die Diagnose stützen</i>
- relative Symmetrie - relative milde/fehlende sensible Symptome - Hirnnervenbeteiligung (besonders faziale Parese) - autonome Dysfunktion - Ateminsuffizienz (durch Muskelschwäche) - Schmerzen (muskulär/radikulär in Rücken oder Extremitäten) - kürzliche Infektion (<6 Wochen) (möglicherweise auch chirurgischer Eingriff)
<i>Laborbefunde, welche die Diagnose stützen</i>
- Liquor cerebrospinalis: erhöhtes Eiweiß; normales Eiweiß schließt die Diagnose nicht aus, Leukozyten normalerweise <50/μl - Blut: Anti-GQ1b-AK normalerweise positiv beim Miller-Fisher-Syndrom - Elektrodiagnostik: Neurographie konsistent mit einer Polyneuropathie. Neurographie kann während der ersten Tage der Erkrankung normal sein
<i>Befunde, die ein GBS weniger wahrscheinlich machen</i>
- asymmetrische Schwäche (ausgeprägt oder persistierend) - ausgeprägte Atemschwäche bei Beginn bei milder Extremitätenschwäche - vorherrschende sensible Störungen bei Beginn (allerdings oft Parästhesien) bei milder Schwäche - Fieber bei Beginn - sensibles Niveau oder positive Pyramidenzeichen - Hyperreflexie (initiale Hyperreflexie schließt GBS nicht aus) - Blasen-/Mastdarmstörung (schließt GBS nicht aus) - Bauchschmerzen oder Erbrechen - Nystagmus

- Bewusstseinsstörung (außer bei Bickerstaff-Enzephalitis)
- abnormale Routine-Bluttests (Hyponatriämie schließt GBS nicht aus)
- Liquor: >50 / μ l mono- oder polymorphonukleäre Zellen
- keine Verschlechterung nach 24 h
- relativ langsame Verschlechterung (2–4 Wochen) mit milder Schwäche
- kontinuierliche Verschlechterung >4 Wochen oder ≥ 3 behandlungsbezogene Fluktuationen (TRF, treatment-related fluctuation) (A-CIDP [acute onset CIDP] in Betracht ziehen)

Tabelle 11: Kriterien für GBS-Varianten oder das Miller-Fisher-Syndrom-Spektrum (MFS)

GBS-Varianten
▪ Kriterien wie für das sensomotorische GBS, aber das neurologische Defizit in anderer Verteilung als eine Schwäche aller Extremitäten
Miller-Fisher-Syndrom (MFS)
▪ Ophthalmoplegie, Ataxie, Areflexie = typisches MFS (inkomplette Formen existieren) ▪ falls Schwäche der Extremitäten = GBS/MFS-overlap-Syndrom ▪ fortschreitende Verschlechterung ≤ 4 Wochen ▪ Liquor: Eiweiß kann erhöht sein; Zellzahl <50/μl ▪ Blut: regelmäßig GQ1b-AK
Bickerstaff-Hirnstammencephalitis (BBE)
▪ Ophthalmoplegie, Ataxie, Areflexie = typisches MFS (inkomplette Formen existieren) ▪ falls Schwäche der Extremitäten = GBS/MFS-overlap-Syndrom ▪ fortschreitende Verschlechterung ≤ 4 Wochen ▪ Liquor: Eiweiß kann erhöht sein; Zellzahl <50/μl ▪ Blut: regelmäßig GQ1b-AK

Pathogenetische Subtypen des GBS nach van Doorn et al. 2023 (3)

Nach klinischen, elektrodiagnostischen und morphologischen Merkmalen wird das GBS in unterschiedliche pathogenetische Subtypen klassifiziert:

- akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP)
- akute motorische axonale Neuropathie (AMAN)
- akute motorische und sensible axonale Neuropathie (AMSAN)

Elektrodiagnostik, modifiziert nach van Doorn et al. 2023 (3)

Bei klinischem Verdacht auf GBS kann die diagnostische Sicherheit durch Bestätigungstests, insbesondere elektrodiagnostische Untersuchungen, erhöht werden.

- Der Einsatz der Elektrodiagnostik zur Unterstützung der Frühdiagnose von GBS wird empfohlen.
- Elektrodiagnostische Untersuchungen sind hilfreich bei der Differenzialdiagnose von Erkrankungen, die GBS imitieren können.

- Die elektrodiagnostische Subtypklassifizierung in AIDP, AMAN oder AMSAN ist bei der Frühdiagnose von GBS nicht hilfreich und hat derzeit keinen Einfluss auf Management und Behandlung.
- Bei Patientinnen/Patienten mit Verdacht auf GBS, die innerhalb der ersten Woche nach Krankheitsbeginn untersucht wurden, stützen die folgenden elektrodiagnostischen Merkmale die Diagnose, schließen GBS-Mimics jedoch nicht aus (hohe Sensitivität, aber niedrige Spezifität):
 - Sensible und/oder motorische Reizleitungsstörungen sprechen für eine Polyneuropathie.
 - fehlende H-Reflexe
 - Direkte Reizungen des N. facialis zeigen entweder eine erhöhte distale motorische Latenz oder eine verringerte Amplitude des zusammengesetzten Muskelaktionspotenzials (CMAP).
 - Blinkreflexantworten fehlen entweder oder zeigen verlängerte ipsilaterale R1- und R2-Latenzen und kontralaterale R2-Latenzen.
- Die Diagnose GBS wird durch die folgenden elektrodiagnostischen Auffälligkeiten mit geringer bis mäßiger Sensitivität, aber hoher Spezifität gestützt:
 - Nervus-suralis-Sparing-Muster (abnormales sensibles Nervenaktionspotenzial (SNAP), N. medianus oder N. ulnaris mit normalem SNAP des N. suralis, nach Ausschluss des Karpaltunnelsyndroms)
 - indirekte Entladungen (oft mehrfach und ähneln A-Wellen und unterscheiden sich von F-Wellen)
 - Verlängerung der distalen CMAP-Dauer >8,5 ms (Zeit vom Beginn der ersten negativen Auslenkung bis zur Rückkehr zur Grundlinie der letzten negativen Auslenkung, unter Verwendung eines Filterbandpasses von 2 Hz–10 kHz)
- Das Vorhandensein von H-Reflexen macht die Diagnose weniger wahrscheinlich.
- Eine normale elektrodiagnostische Untersuchung in der ersten Woche schließt die Diagnose nicht aus. Die Durchführung einer zweiten elektrodiagnostischen Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf kann hilfreich sein, da es mehrere Wochen dauern kann, bis sich Auffälligkeiten entwickeln.
- Bei Patientinnen/Patienten mit Verdacht auf MFS kann die Diagnose durch die folgenden elektrodiagnostischen Anomalien gestützt werden:
 - N.-suralis-Sparing-Muster
 - alle sensorischen und motorischen Reizleitungsstörungen wie bei Polyneuropathie

Testung auf Anti-Gangliosid-Antikörper beim GBS

Grundsätzlich ist bei einem GBS die Testung auf Anti-Gangliosid-Antikörper wegen niedriger Sensitivität und wegen Verzögerung des Befundberichts außerhalb des therapeutischen Fensters nicht indiziert (3).

Nerven-MRI oder Nervenultraschall (3)

- Bei einem typischen GBS ist eine MRT- oder Ultraschalluntersuchung der Nerven nicht angeraten.
- Eine MRT- oder Ultraschalluntersuchung der Nerven soll bei einem atypischen GBS in Betracht gezogen werden.

3.3.2 Chronische Polyneuritiden**3.3.2.1 Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)**

Die Diagnose einer CIDP ist häufig falsch. In bis zu 89% der Fälle (140) hält sie einer Überprüfung anhand der diagnostischen Kriterien der EFNS/PNS (2) nicht stand.

Die Diagnosekriterien für die CIDP wurden 2021 in der EAN/PNS-Leitlinie aktualisiert (2). Eine vereinfachte Darstellung in deutscher Sprache liegt vor (149). Die Leitlinie unterscheidet zwischen „typischer CIDP“ und CIDP-Varianten. Die Kriterien für die typische CIDP und die CIDP-Varianten sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Klinische Kriterien für CIDP und CIDP-Varianten nach Van den Bergh et al. 2021 (2)

typische CIDP
Alle folgenden: ■ fortschreitende oder rezidivierende, symmetrische, proximale und distale Muskelschwäche der oberen und unteren Extremitäten und Sensibilitätsstörungen an mindestens zwei Extremitäten ■ Entwicklung über mindestens 8 Wochen ■ fehlende oder herabgesetzte Muskeleigenreflexe aller Extremitäten
CIDP-Varianten mit klinischen Charakteristika
Eine der folgenden, aber anders als bei typischer CIDP können Muskeleigenreflexe in nicht betroffenen Extremitäten normal sein: <i>distale CIDP</i> → distale Sensibilitätsstörungen und Muskelschwäche vorwiegend der unteren Extremitäten <i>multifokale CIDP</i> → Sensibilitätsstörungen und Muskelschwäche multifokal, in der Regel asymmetrisch in mehr als einer Extremität (vorwiegend obere Extremitäten) <i>fokale CIDP</i> → Sensibilitätsstörungen und Muskelschwäche in nur einer Extremität <i>motorische CIDP</i> → motorische Ausfälle ohne sensible Beteiligung <i>sensible CIDP</i> → sensible Symptome ohne motorische Beteiligung

Um die Diagnose der CIDP zu stellen, ist zudem der elektrophysiologische Nachweis der Demyelinisierung erforderlich, siehe Tabelle 13. Die Definitionen haben nur Klasse-IV-Evidenz.

Tabelle 13: Kriterien der motorischen Neurographie für Demyelinisierung, modifiziert nach Van den Bergh et al. 2021 (2)

1. stark hinweisend auf Demyelinisierung mindestens eines der folgenden Kriterien:
a) Verlängerung der dmL $\geq 50\%^*$ in ≥ 2 Nerven (Ausnahme N. medianus wegen KTS) b) Reduktion der mNLG $\geq 30\%^{**}$ in ≥ 2 Nerven c) Verlängerung der F-Wellen-Latenz $\geq 20\%^*$ in ≥ 2 Nerven ($\geq 50\%$, falls MSAP $< 80\%^{**}$) d) F-Wellen-Verlust in zwei Nerven (wenn MSAP $\geq 20\%^*$) und zusätzlich ≥ 1 anderes Kriterium in ≥ 1 anderem Nerven e) Leitungsblock: proximales versus distales MSAP $\geq 30\%$ reduziert (Ausnahme: N. tibialis), MSAP $\geq 20\%^{**}$ in ≥ 2 Nerven; oder in 1 Nerven + ≥ 1 anderes der in dieser Tabelle aufgeführten Kriterien f) abnorme temporale Dispersion: $> 30\%$ längere Amplitudendauer proximal versus distal (mind. 100% im N. tibialis) in ≥ 2 Nerven oder g) Verlängerung der Dauer des dMSAP in ≥ 1 Nerven + ≥ 1 anderes Kriterium in ≥ 1 anderen Nerven^{***}
2. schwach hinweisend auf Demyelinisierung Wie in 1), aber nur in 1 Nerven Abkürzungen: dmL distal motorische Latenz, KTS Karpaltunnelsyndrom, mNLG motorische Nervenleitgeschwindigkeit, MSAP Muskelsummenaktionspotenzial, *des oberen Grenzwerts, **des unteren Grenzwerts, ***abhängig vom Nerven und vom eingestellten Frequenzfilter

Tabelle 14: Kriterien der sensiblen Neurographie, modifiziert nach Van den Bergh et al. 2021 (2)

1. CIDP pathologische sensible Neurographie (verlängerte Latenz, reduziertes SNAP oder herabgesetzte sNLG) in 2 Nerven
2. mögliche CIDP ▪ wie in 1), aber nur in 1 Nerven ▪ sensible CIDP (normale motorische Neurographie vorausgesetzt), entweder a) sensible NLG $< 80\%$ des unteren Normwerts (bei SNAP $> 80\%$ des unteren Normwerts) oder $< 70\%$ (bei SNAP $< 80\%$ des unteren Normwerts) in ≥ 2 Nerven oder b) Sural-sparing-Muster (abnormes SNAP des N. medianus oder N. radialis und normales SNAP des N. suralis [Ausnahme KTS])

Diagnosesicherheit wird für die Kategorien CIDP (Kriterien voll erfüllt) und mögliche CIDP (siehe Punkt (2) in Tabelle 14) angegeben. Supportive Kriterien können die Einordnung von einer möglichen auf eine CIDP anheben. Als supportive Kriterien gelten das Ansprechen auf Therapie, typische Befunde in Ultraschall und MRT und erhöhtes Liquoreiweiß.

Wenn andere Ursachen für eine progrediente, demyelinisierende Neuropathie vorliegen, darf die Diagnose einer CIDP nicht gestellt werden. Die Differenzialdiagnosen der CIDP sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Differenzialdiagnosen der CIDP, modifiziert nach Van den Bergh 2021 (2)

typische CIDP
▪ AL-Amyloidose, ATTRv-Polyneuropathie ▪ CND (chronische Neuropathien mit Anti-Disialosyl-Ganglioside-Immunglobulin-M-(IgM-)Antikörpern) ▪ CANOMAD (chronische ataxische Neuropathie, Ophthalmoplegie, M-Protein-Agglutination, Disialosyl-Antikörper) ▪ Guillain-Barré-Syndrom ▪ hepatische Neuropathie ▪ Neuropathie bei HIV ▪ multiples Myelom ▪ osteosklerotisches Myelom ▪ POEMS-Syndrom ▪ urämische Neuropathie ▪ Vitamin-B12-Mangel – tatsächlich oder funktionell (z. B. bei Lachgasabusus) ▪ Sarkoidose (150)
distale CIDP
▪ Anti-MAG-IgM-Neuropathie ▪ diabetische Neuropathie ▪ hereditäre Neuropathien (CMT1, CMTX1, CMT4, metachromatische Leukodystrophie, M. Refsum, Adrenomyeloneuropathie, ATTRv-Polyneuropathie) ▪ POEMS-Syndrom ▪ vaskulitische Neuropathie
multifokale und fokale CIDP
▪ diabetische Radikulopathie/Plexopathie ▪ Engpass-Neuropathien ▪ hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen (HNPP) ▪ multifokale motorische Neuropathie (MMN) ▪ neuralgische Amyotrophie ▪ periphere Nerventumoren (wie Lymphom, Perineuriom, Schwannom, Neurofibrom) ▪ vaskulitische Neuropathie (Mononeuritis multiplex)
motorische CIDP
▪ hereditäre motorische Neuropathien (wie distal hereditäre motorische Neuropathien, spinale Muskelatrophie, Porphyrie) ▪ inflammatorische Myopathien ▪ Motorneuronenerkrankungen ▪ Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung (wie Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom)
sensible CIDP
▪ zerebelläre Ataxie, Neuropathie, vestibuläres Areflexie-Syndrom (CANVAS, biallelische Repeatexpansion im RFC1-Gen), ggfs. assoziiert mit chronischem Husten (8) ▪ chronische immunvermittelte sensorische Polyradikulopathie (CISP) ▪ Hinterstrangschädigungen (wie Syphilis, paraneoplastisch, Kupfer-Mangel, Vitamin-B12-Mangel) ▪ hereditäre sensible Neuropathien ▪ idiopathische sensible Neuropathie ▪ sensible Neuronopathie ▪ toxische Neuropathien (wie Chemotherapie und Vitamin-B6-Toxizität)

3.3.2.2 Autoimmune Nodopathien

Die autoimmunen Nodopathien (Synonym Paranodopathien) mit Autoantikörpern gegen Proteine des Ranvierschen Schnürrings wurden laut EAN/PNS-CIDP-Leitlinie von der CIDP abgegrenzt, da sie sich in Pathophysiologie, Verlauf und Therapieansprechen von der CIDP unterscheiden (2). Diese Patientinnen/Patienten erfüllen die EAN/PNS-Kriterien einer CIDP, weisen jedoch häufig typische klinische Merkmale auf (7). Bei Antikörpern gegen Contactin 1 (CNTN1) ist der Krankheitsbeginn meist subakut, klinisch bestehen Paresen, Ataxie und Tremor, das Ansprechen auf intravenöse Immunglobuline (IVIG) ist schlecht. Patientinnen/Patienten mit Antikörpern gegen NF155 sind meist jünger, haben einen subakuten oder chronischen Krankheitsverlauf, distale Schwäche, Ataxie und Tremor. Bei Antikörpern gegen Caspr1 wurde eine akute oder subakute sensomotorische Neuropathie mit Ataxie und ausgeprägten neuropathischen Schmerzen beschrieben (4). Diagnostisch entscheidend ist der Nachweis der Antikörper. Wenn Antikörper gegen alle Neurofascin-Isoformen (NF155/140/186) vorliegen, führt dies zu einem schweren, über längere Zeit intensivpflichtigen Phänotyp, der jedoch behandelbar ist (6).

3.3.2.3 Chronische inflammatorische axonale Polyneuropathie

Für die Diagnose einer *chronischen inflammatorischen axonalen Polyneuropathie* (151) (das Akronym CIAP ist für die chronische idiopathische axonale Polyneuropathie vergeben, siehe Punkt 3.6.3.) existieren keine einheitlichen Kriterien. Wesentlich für die Diagnose ist der histopathologische Nachweis von insbesondere 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 (151).

3.3.2.4 Multifokale Motorische Neuropathie (MMN)

Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) ist durch fortschreitende asymmetrische atrophische Paresen ohne wesentliche Gefühlsstörungen gekennzeichnet. In der Regel sind die Arme stärker betroffen als die Beine. Elektrodiagnostisch findet sich eine asymmetrische motorische Neuropathie mit Leitungsblocks. Das Liquoreiweiß ist normal oder leicht erhöht. Bei der Mehrzahl der Patienten sind IgM-Anti-Gangliosid-Antikörper (IgM-Anti-GM1-Ak) im Serum in erhöhter Konzentration vorhanden. Diese Patienten sprechen häufig gut auf intravenöses Immunglobulin (IVIG) an.

Tabelle 16: Klinische Kriterien für die MMN modifiziert nach Joint Task Force der EFNS und PNS (46) und Hameed und Cascella (69)

Kernkriterien (alle müssen erfüllt sein)

- langsam fortschreitende, fokale, asymmetrische atrophische Paresen der Extremitäten im Versorgungsgebiet von mindestens zwei Nerven; wenn atrophische Paresen und weiteren Zeichen im Versorgungsgebiet nur eines Nervs vorhanden sind, kann nur eine *mögliche* Diagnose gestellt werden
- Entwicklung der Paresen seit mindestens einem Monat (in der Regel länger als sechs Monate)
- keine objektiven sensorischen Anomalien mit Ausnahme von leichten Anomalien des Vibrationsempfindens in den unteren Extremitäten

Unterstützende Kriterien

- überwiegende Beteiligung der oberen Extremitäten
- verminderte oder fehlende Sehnenreflexe in der betroffenen Extremität
- keine Hirnnervenbeteiligung
- Krämpfe und Faszikulationen in der betroffenen Extremität
- Ansprechen auf eine immunmodulatorische Behandlung (IVIG)

Ausschlusskriterien

- Zeichen einer Schädigung des oberen Motoneurons
- ausgeprägte bulbäre Beteiligung
- stärkere sensorische Beeinträchtigung als eine leichte Herabsetzung des Vibrationsempfindens der unteren Extremitäten
- diffuse symmetrische Schwäche in den ersten Wochen

3.3.2.5 Immun-Checkpoint-Inhibitoren und Polyneuritis

Unter einer Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab) sind Guillain-Barré-Syndrom, CIDP, Meningoradikulitiden, enterische Neuropathien, aber auch autoimmune Enzephalitiden und Myasthenia gravis im Mittel 45 Tage nach Therapie aufgetreten (152). In weniger als 1% wurde die Neurotoxizität als sehr schwer eingestuft (153).

3.3.2.6 CIDP nach Transplantationen

Immunvermittelte Neuropathien, insbesondere eine CIDP, treten auch im Rahmen einer PTLD (post transplant lymphoproliferative disorder) nach Stammzell- und soliden Organtransplantationen auf (154-156).

3.4 Toxische Polyneuropathien

Die meisten toxischen Polyneuropathien zeigen einen distal symmetrischen, längenabhängigen Verteilungstyp mit sensibler axonaler Schädigung. Bei einigen Substanzen ist auch ein demyelinisierender Schädigungsprozess (z. B. Perhexilinmaleat, Amiodaron, Statine) oder eine signifikante motorische Beteiligung (z. B. Blei, Arsen, Thallium, Dapson, Disulfiram, missbräuchlicher Konsum von Lachgas) möglich. Toxische Neuropathien schreiten bei Weglassen der Noxe in der Regel nicht weiter voran oder sind sogar teilweise oder vollständig reversibel. Bei einigen Fällen (insbes. bei platinhaltigen Chemotherapeutika) kann die Neuropathie nach Absetzen der Substanz für einige Wochen bis Monate und Jahre fortschreiten (sog. *Coasting*-Phänomen) (157-159). Wegen lebenslanger Persistenz von Cis-Platin in den Spinalganglien kann auch Jahre nach einer Behandlung mit Cis-Platin eine sensible PNP auftreten oder sich weiter verschlechtern (160).

Die mit Abstand häufigste toxische Polyneuropathie in der westlichen Welt wird durch schädlichen Gebrauch von Alkohol verursacht. Unter Alkoholabhängigen haben etwa 10–20% der Patientinnen/Patienten Symptome und ca. 50% neurographische Zeichen einer Neuropathie (161, 162). Neben der direkten toxischen Wirkung von Alkohol und seinen Abbauprodukten, insbesondere Acetaldehyd, bestehen oft weitere Faktoren wie eine Zottenatrophie des Darms und/oder

Malnutrition mit Vitaminmangel, die das Auftreten einer Neuropathie begünstigen. Klinisch ist bei der alkoholtoxischen Neuropathie ein schleichender Beginn mit sensiblen Reizerscheinungen typisch mit neuropathischen Schmerzen sowie Druckschmerzhaftigkeit der Beinnerven. Motorische Symptome treten seltener auf (161). Im Gegensatz zur diabetischen Neuropathie mit Hypo-/Anhidrosis (trockene Haut) findet sich bei der alkoholtoxischen Neuropathie in der Regel wegen sympathischer Überaktivität eine Hyperhidrosis (feuchte Haut).

In den letzten Jahren wird vermehrt auch Lachgas missbräuchlich konsumiert. Lachgas bedingt in vivo eine Oxidation der Cobalt-Ionen des Vitamin-B12-Moleküls, was zu einer Inaktivierung des Vitamins führt. Daraus resultiert neben einer Schädigung der Hinterstränge des Rückenmarks auch eine Schädigung der peripheren Nerven mit der Folge einer längenabhängigen axonalen sensiblen oder sensomotorischen PNP (17, 18, 84, 163).

Es gibt aber auch zahlreiche Medikamente, die bei medizinisch indizierter Nutzung zu einer Polyneuropathie führen können. Dies sind neben den lange bekannten potenziell Polyneuropathie-induzierenden Medikamenten (Chemotherapeutika, Isoniazid, Thalidomid, Chloroquin etc.) auch neuere Medikamente oder solche, für die dies bisher nicht bekannt war.

Statine verursachen nach langer Anwendung selten sensible oder sensomotorische Polyneuropathien, die nach Absetzen reversibel sind (164). Bortezomib, ein Proteasom-Inhibitor, der bei der Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt wird, verursacht schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathien, die nur teilweise reversibel sind (165). Linezolid, ein Antibiotikum aus der Oxazolidinongruppe, kann nach längerer Anwendung eine schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathie und eine toxische Optikusneuropathie verursachen (166, 167). Auch Medikamente, die in der Therapie oder Prophylaxe von Neuropathien eingesetzt werden, wie Rituximab, Vitamin B6 (in hohen Dosen >2 g/d) (168) und Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker (169, 170) können Neuropathien verursachen. Die in den letzten Jahren in der Therapie von Neoplasien eingesetzten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (programmed cell death 1 receptor- [PD-1], programmed cell death ligand- [PD-L1] und cytotoxic T-lymphocyte antigen-4- [CTLA-4] Antikörper) (171) sowie BRAF- und MEK-Inhibitoren können in Einzelfällen (immunvermittelte) Neuropathien auslösen (172). Dabei scheint das Risiko bei einer kombinierten Behandlung mit einem PD-1 oder PD-L1 und einem CTLA-4 mit einem höheren Risiko von neurologischen Nebenwirkungen einherzugehen (173).

Neben einer Vielzahl von Medikamenten existieren auch zahlreiche Umweltgifte, die zu einer exotoxischen Neuropathie führen können. Diese sind in den entwickelten Ländern insgesamt selten anzutreffen und dann meist durch berufliche Exposition verursacht. Oft verursachen Umweltgifte neben der Polyneuropathie auch Schäden am ZNS (Myelopathie, Enzephalopathie) oder an anderen Organen (Knochenmark, Leber, Niere, Haut). Deshalb sind insbesondere die (berufliche) Anamnese und die klinische Ganzkörperuntersuchung hinweisend. Im Zweifelsfall ist eine gezielte Recherche anhand der einschlägigen Quellen zur Klärung eines Ursachenzusammenhangs erforderlich (40, 174, 175).

Tabelle 17: Klassische Befunde ausgewählter toxischer Polyneuropathien ohne Anspruch auf Vollständigkeit, modifiziert nach Smyth et al. 2023 (158)

Toxin	klassischer Befund/Besonderheiten
Genussmittel/Drogen	
Alkohol	▪ häufigste toxische PNP ▪ oft schmerzhaft, überwiegend sensibel ▪ häufig internistische und neuropsychiatrische Begleiterkrankungen
Lachgas (bei chronischem, missbräuchlichem Konsum)	▪ oft längenabhängige, sensomotorische PNP, rein oder überwiegend motorische PNP möglich ▪ pathophysiologisch funktioneller Vit.-B12-Mangel, daher auch makrozytäre Anämie und zentralnervöse Beteiligung und Optikusneuropathie möglich
Chemotherapeutika/Tumortheraeutika	
Platin Oxaliplatin, Cisplatin, Carboplatin	▪ Oxaliplatin kann nach der Gabe akut zu Parästhesien, Krämpfen und Faszikulationen führen. ▪ Cisplatin führt häufig zum Coasting, Ototoxizität möglich. ▪ Carboplatin verursacht weniger häufig als Oxaliplatin und Cisplatin eine PNP.
Taxane Paclitaxel, Docetaxel	▪ oft schmerzhafte PNP ▪ Myopathie möglich
Vinca-Alkaloide Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin	▪ PNP kann signifikante motorische Beteiligung aufweisen, autonome Beteiligung üblich. ▪ Vincristin: Optikusneuropathie möglich ▪ Coasting-Phänomen möglich ▪ Vinca-Alkaloide sind bei Patientinnen/Patienten mit CMT1A kontraindiziert, da hier eine besonders schwere PNP möglich ist.
Thalidomid	▪ manchmal schmerzhafte PNP ▪ PNP üblich bei kumulativen Dosen über 20 g (dann PNP in ca. 80% der Fälle)
Proteasom-Inhibitoren Bortezomib	▪ schmerzhafte PNP ▪ oft insbesondere Small-fiber-Beteiligung
Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab	▪ (sub)akute Polyradikulitis ▪ Myopathie möglich ▪ sprechen häufig auf Kortikosteroide an
BRAF-/MEK-Inhibitoren Dabrafenib, Vemurafenib, Trametinib	▪ längenabhängige sensible PNP oder (sub)akute Polyradikulitis ▪ signifikante motorische Beteiligung möglich
Antibiotika	
Dapson	▪ vorwiegend motorische PNP ▪ Dosisabhängigkeit (Auftreten einer PNP insbes. bei längerer Anwendung) ▪ Optikusneuropathie möglich
Ethambutol	▪ Optikusneuropathie, PNP selten

Toxin	klassischer Befund/Besonderheiten
Isoniazid	- Prophylaxe mit Vit. B6 - gelegentlich Optikusneuropathie
Linezolid	- schmerzhafte PNP - Dosisabhängigkeit (Auftreten einer PNP insbes. bei längerer Anwendung) - Optikusneuropathie möglich
Nitrofurantoin	- PNP bei längerem Gebrauch - oft schmerzhafte PNP - oft rascher Beginn mit Muskelschwäche
weitere Medikamente	
Amiodaron	- sensomotorische axonale oder demyelinisierende PNP - PNP kann zusammen mit zerebellärer Ataxie, Myopathie, Optikusneuropathie auftreten.
Chloroquin	begleitend Optikusneuropathie möglich
Disulfiram	- oft schmerzhafte PNP - PNP kann mit Muskelschwäche, Optikusneuropathie und Enzephalopathie zusammen auftreten.
Pyridoxin (Vitamin B6)	Hypo- oder Hypervitaminose können gleichermaßen zur PNP führen.
Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren	(sub)akute Polyradikuloneuropathie
Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus, Ciclosporin	(sub)akute Polyradikuloneuropathie - fast ausschließlich in transplantierten Patientinnen/Patienten berichtet - begleitend Nierenversagen oder Optikusneuropathie als Nebenwirkung möglich
Schwermetalle	
Arsen	- PNP kann signifikante motorische Beteiligung aufweisen. - weitere mögliche Symptome/Befunde: Hyperkeratose der Haut, Meessche Linien an Fingernägeln, gastrointestinale Symptome, mikrozytäre Anämie, Enzephalopathie
Blei	- asymmetrische motorische PNP, häufig Arm-betont: Radialisparese - weitere mögliche Symptome/Befunde: basophile Tüpfelung der Erythrozyten, mikrozytäre Anämie, Nierenversagen, gastrointestinale Symptome, Enzephalopathie (insbes. bei Kindern), Optikusneuropathie
Cadmium	weitere mögliche Symptome: Nierenversagen
Thallium	- PNP kann signifikante motorische Beteiligung aufweisen, oft schmerzhafte PNP. - weitere mögliche Symptome/Befunde: Alopezie, Hyperkeratose der Haut, Meessche Linien an Fingernägeln, gastrointestinale Symptome, mikrozytäre Anämie, Enzephalopathie, Optikusneuropathie
Quecksilber	- oft schmerzhafte PNP - weitere mögliche Symptome/Befunde: Nierenversagen, Optikusneuropathie, Enzephalopathie
weitere Toxine	

Toxin	klassischer Befund/Besonderheiten
Diethylenglykol	weitere Symptome: Nierenversagen, Enzephalopathie
Organophosphat-Verbindungen	weitere Symptome: gastrointestinale Symptome

Beachte

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.

3.5 Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter

Oft werden Kinder und Jugendliche auch dann, wenn sie letztlich an einer Polyneuropathie leiden, mit der Frage nach einer Muskelerkrankung vorgestellt. Dem niedergelassenen Kinder- und Jugendarzt oder der -ärztin fällt die muskuläre Hypotonie auf oder eine Verzögerung der motorischen Entwicklung. Daher ist eine häufig gestellte Frage, ob es sich um eine physiologische Verzögerung der Motorik handelt oder um eine Muskelerkrankung. Seltener wird an eine Polyneuropathie gedacht.

Im Vordergrund stehen bei Verdacht auf eine Polyneuropathie eine ausführliche Anamnese und eine klinisch-neurologische Untersuchung. Die Frage nach der Familiarität ist dabei besonders wichtig. Auch bei Kindern und Jugendlichen ist die zeitliche Differenzierung der Erkrankung, sehr rascher Beginn oder eher schleichend, wichtig für die Unterscheidung der im Kindes- und Jugendalter häufigen hereditären Polyneuropathie und z. B. einer entzündlichen Neuropathie.

Die Differenzierung zwischen einer zunächst vermuteten Muskelerkrankung und einer Polyneuropathie ist oft durch die klinische Untersuchung möglich, z. B. ist das Gangbild bei einer Schwäche durch eine Muskelerkrankung und bei einer Neuropathie unterschiedlich. Die Kinder und Jugendlichen haben grundsätzlich Symptome wie Erwachsene mit Polyneuropathien.

Die Symptome können schon ab Geburt vorhanden sein, was aber eher selten ist. Die meisten Kinder mit den im Kindes- und Jugendalter am häufigsten auftretenden hereditären Neuropathien kommen mit Eintritt in die Schule oder zu Beginn der Pubertät in die Sprechstunde. Bei sehr frühem Beginn im Säuglingsalter ist die Behinderung meistens schwer und man findet eine allgemeine Muskelhypotonie, Muskelschwäche, Bewegungsarmut, fehlende Muskeleigenreflexe, Schluck- und Atemprobleme, gelegentlich Kontrakturen und Fußdeformitäten. Treten die Symptome der hereditären Polyneuropathie im Verlauf der ersten Lebensdekade auf, sind sie meistens deutlich milder. Man findet dann eine verzögerte motorische Entwicklung und eine leichte bis mittelschwere Muskelschwäche sowie ebenfalls fehlende Muskeleigenreflexe. Gelegentlich lässt sich auch eine Muskelhypotonie nachweisen. Die Sensibilitätsausfälle sind meistens nur gering und erst im Erwachsenenalter zeigen sich eindeutige Fußfehlstellungen. Z. B. ist eine Atrophie des M. extensor digitorum brevis oft erst in der 2. Lebensdekade erkennbar.

Bei Kindern mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Neuropathie sollten, wie auch bei Erwachsenen, zunächst folgende Fragen geklärt werden:

- Wie ist der Verteilungstyp der Schädigung des peripheren Nervensystems?
- Wie ist der Verlauf, akut oder chronisch?
- In welchem Alter traten die ersten Symptome auf?
- Familienanamnese
- Welche Begleitsymptome resp. Begleitkrankheiten liegen vor?

Neurographische Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen (176)

Wie bei Erwachsenen können elektrophysiologisch auch bei Kindern und Jugendlichen Polyneuropathien mit überwiegend demyelinisierender und überwiegend axonaler Schädigung unterschieden werden. Bei Kindern und Jugendlichen sind Faktoren, die die Messergebnisse neurographischer Untersuchungen beeinflussen, besonders zu beachten. Das Alter spielt eine große Rolle. Die Normwerte unterscheiden sich von denen bei Erwachsenen wegen der physiologischen Reifung des Myelins (vgl. Normwerte für Kinder in Abhängigkeit vom Alter nach Ryan CS et al. (177)). Die Hauttemperatur spielt bei neurographischen Untersuchungen wie bei Erwachsenen eine wichtige Rolle. So liegt z. B. bei frühgeborenen Kindern die motorische Nervenleitgeschwindigkeit am N. ulnaris zwischen 18 und 22 m/sec (178), bei einem reif geborenen Kind im Mittel bei 27 m/sec. Auch mit 3 Jahren liegen die Nervenleitgeschwindigkeiten noch knapp unter den Normwerten für Erwachsene. Mit 5–6 Jahren erreichen Kinder dann die Normwerte, die auch im Erwachsenenalter gelten (179). Eine Besonderheit ist die elektrophysiologische Diagnostik bei der Friedreich-Ataxie. Auch bei noch sehr milden klinischen Zeichen findet sich zwar eine normale motorische Nervenleitgeschwindigkeit, aber bereits eine starke Herabsetzung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (180).

Formen von Polyneuropathien bei Kindern und Jugendlichen

Hereditäre Neuropathien

Die verschiedenen hereditären Formen sind mit 40% aller Polyneuropathien im Kindesalter am häufigsten (181). Auch bei Kindern ist dabei die HSMN Typ 1 oder die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1A (CMT1A) mit einer Duplikation eines Allels des Peripheres-Myelin-Protein-22- (PMP22-)Gens am häufigsten.

Hereditäre sensorische und autonome Neuropathien (HSAN) sind auch bei Kindern und Jugendlichen sehr selten. Klinisch steht bei diesen Formen der Verlust von Schmerz- und Temperaturempfindlichkeit Vordergrund. Die Kinder selbst berichten dies allerdings sehr selten und auch in der differenzierten neurologischen Untersuchung ist dies nicht sicher identifizierbar. Sehr wichtig ist hier die Fremdbeurteilung durch die Eltern für die Einschätzung der Schmerzunempfindlichkeit. Probleme bereiten bei der HSAN Infektionen und schmerzlose Gelenkverletzungen. Einige der Kinder erreichen aufgrund der Komplikationen nicht das Erwachsenenalter.

Bei der Unterform der sensibel-autonomen Neuropathie Typ III (Riley-Day-Syndrom, familiäre Dysautonomie) finden sich Symptome bereits in der Neugeborenenperiode mit unklarem Fieber,

Erbrechen und Dysphagie. Es fehlt die Tränensekretion und die Patientinnen/Patienten schwitzen kaum. Sie leiden an autonomen Regulationsstörungen wie Temperaturinstabilität und Blutdruckschwankungen und einer mentalen Retardierung. Die Sensibilitätsstörungen führen ebenfalls zu gehäuft Verletzungen. Typischerweise fehlen auf der Zunge die fungiformen Papillen. Die Patientinnen/Patienten erkranken auch gehäuft an Pneumonien und erreichen in aller Regel nicht das Erwachsenenalter.

Beachte

Bei Verdacht auf eine hereditäre Neuropathie im Kindes- und Jugendalter kann mithilfe der elektrophysiologischen Untersuchung an mindestens 4 Nerven in der Regel die Diagnose gestellt werden. Die Feindiagnose wird dann molekulargenetisch gestellt. Die Eltern sollen auch dann, wenn sie im Hinblick auf eine Polyneuropathie beschwerdefrei sind, elektrophysiologisch mituntersucht werden. Auch bei Kindern und Jugendlichen steht mittlerweile neben der klinischen und elektrophysiologischen die molekulargenetische Diagnostik im Vordergrund.

Entzündliche Neuropathien

Im klinischen Alltag ist bei Kindern und Jugendlichen wie bei Erwachsenen insbesondere das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) von Bedeutung. Die Inzidenz des GBS beträgt bei Kindern 0,8–1,9/100.000 pro Jahr. Auch bei Kindern und Jugendlichen kann die Erkrankung postinfektiös a. e. nach Infektion mit *Campylobacter jejuni*, EBV, CMV sowie Influenzavirus wie auch SARS-CoV-2 auftreten. Es wurden auch seltene Fälle im Zusammenhang mit Impfungen, z. B. gegen humane Papillomaviren (HPV), beschrieben.

Auch bei Kindern und Jugendlichen existieren neben der akuten demyelinisierenden Polyradikuloneuritis Varianten mit überwiegend axonaler Schädigung, z. B. die akute motorische und sensible axonale Neuropathie (AMSAN) oder die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN), die allerdings überwiegend in Asien vorkommt. Der Krankheitsverlauf ist bei diesen Formen eher schwerer ausgeprägt und die Prognose schlechter.

Die häufigste chronische Form der immunvermittelten Polyneuropathie ist die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP). Sie betrifft überwiegend Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 15 Jahren.

Die multifokale motorische Polyneuropathie (MMN) kommt im Kindesalter sehr selten vor.

Beachte

Das GBS mit seinen Varianten ist im Kindes- und Jugendalter die häufigste entzündliche Polyneuropathie. Bei den immunvermittelten Polyneuropathien im Kindes- und Jugendalter ist Labordiagnostik einschließlich elektrophysiologischer Diagnostik wie bei Erwachsenen indiziert.

Toxische und endokrine Polyneuropathien

Toxisch oder metabolisch verursachte Polyneuropathien spielen im Kindes- und Jugendalter eine untergeordnete Rolle. Eine im Kindes- und Jugendalter häufigere Form ist die toxische PNP infolge

von Chemotherapie wegen einer onkologischen Erkrankung. Dabei sind wie bei Erwachsenen besonders die platinhaltigen Chemotherapeutika und Vincristin zu erwähnen. Auch bei Kindern und Jugendlichen sind die klinische Beobachtung sowie neurographische Untersuchungen wichtig für die Therapie, um auch im Hinblick auf diese Nebenwirkung von Chemotherapeutika die Behandlung steuern zu können. Fehlernährungen mit Mangel an Vitaminen, besonders B12-Mangel, können ebenfalls eine Polyneuropathie verursachen. Keine Bedeutung hat die diabetische Polyneuropathie oder die alkoholinduzierte Polyneuropathie im Kindes- und Jugendalter. Eine Besonderheit ist auch im Kindes- und Jugendalter die Critical-Illness-Neuromyopathie im Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung.

Fazit

Die Abklärung von Polyneuropathien im Kindes- und Jugendalter unterscheidet sich im Vorgehen nur wenig von dem bei Erwachsenen. Zu beachten ist, dass die neurographischen Normwerte erst ab einem Alter von 5–6 Jahren mit denen bei Erwachsenen übereinstimmen. Die neurographische Untersuchung von Kindern benötigt mehr Zeit, um sich kindgerecht an die supramaximale Stimulation heranzutasten. Die Elektromyographie kann in der Abklärung der Polyneuropathien bei Kindern und Jugendlichen zur Abgrenzung von Muskelerkrankungen von Bedeutung sein.

3.6 Häufige differenzialdiagnostische Konstellationen

3.6.1 Alkoholmissbrauch und Diabetes mellitus

Was ist zu tun, wenn Alkoholmissbrauch oder Diabetes mellitus als mögliche Ursache einer PNP vorliegen?

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass es keine eindeutigen Grenzwerte für den täglichen Alkoholkonsum und das damit verbundene Risiko zur Entwicklung einer Polyneuropathie gibt (182–184). Deswegen muss insbesondere bei Patientinnen/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 umso größer, 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 (185) 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
- Signifikante Nervenschwellungen außerhalb von Engstellen sollten an eine Immunneuropathie denken lassen.
- 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 (186).

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

3.6.2 Nebenfundlich 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/die Patientin 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 autonome Störung mit orthostatischer Intoleranz bei PNP gedacht werden, die mit erhöhtem Risiko weiterer Stürze verbunden sind.

3.6.3 Polyneuropathie ungeklärter Ätiologie

- Circa 25% der PNP bleiben **letztlich ätiologisch unklar** (187). Das Krankheitsbild wird als „**chronische idiopathische axonale Polyneuropathie CIAP**“ bezeichnet (188). Diese diagnostische Einordnung ist wichtig, da sie auf eine **gute Prognose** hinweist und **vor Übertherapie und Überdiagnostik schützen** kann. Ein signifikanter Anteil dieser Fälle einschließlich Small-fiber-Neuropathie (SFN) ist auf eine Repeatexpansion des RFC1-Gens zurückzuführen, weswegen eine genetische Abklärung der als CIAP eingeordneten Fälle erfolgen sollte (8-12).
- Die Häufigkeit der unklaren PNP nimmt mit dem Alter zu (187).

- Eine sensomotorische, axonale hereditäre Amyloid-Polyneuropathie kann sich spät manifestieren (Beginn >60 Jahre); eine Beteiligung des autonomen Nervensystems, eine Kardiomyopathie, eine gastrointestinale Manifestation der Amyloidose und manchmal ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom lassen daran denken (189).
- 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.

Beachte

Polyneuropathie und monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) mit Nachweis von Paraprotein Typ IgG oder IgA

→ Es gibt wenig Evidenz für die mögliche pathogenetische Relevanz dieser Assoziation, die den Einsatz von Therapien rechtfertigen kann, die auf Reduzierung der monoklonalen Gammopathie zur Verbesserung der Neuropathie zielen (88, 89).

4 Ätiologie einer Polyneuropathie und Diagnosesicherheit

Gerade bei 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. So ist die Diagnose CIDP nicht zuletzt deshalb in bis zu 89% der Fälle falsch (140); vgl. auch Pkt. 3.6.1 zur Frage 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

Siehe „Therapie der Polyneuropathien“ (190) und Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden“, derzeit in Überarbeitung.

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 Finanzierung der Leitlinie

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe waren ehrenamtlich tätig. Für die Erstellung der Leitlinie standen keine finanziellen Mittel zur Verfügung.

8 Methodik der Leitlinienentwicklung

8.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitlinienautoren/-autorinnen repräsentieren Neurologen/Neurologinnen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz.

8.2 Literaturrecherche

Es wurde auf die in Pubmed gelistete Literatur zurückgegriffen.

8.3 Verfahren zur Konsensfindung

Die Leitlinienentwicklung erfolgte im modifizierten Delphi-Verfahren (E-Mail-Rundlauf zwischen den Mitgliedern der Expertengruppe).

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

9 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular via AWMF-Onlineportal, Stand 2023, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt bei den Koordinatoren/Koordinatorinnen bzw. über das Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinator Prof. Dr. Dieter Heuß, seine Interessen wurden vom Editorial Office Leitlinien der DGN bewertet. Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. Die Relevanz der Beziehung kann allerdings gesondert innerhalb der LL-Gruppe zur Diskussion gestellt werden, sie muss nicht zwingend als „hoch“ gewertet werden.

Ein geringer Interessenkonflikt hat keinen Einfluss auf das Stimmrecht, führt jedoch zur Limitierung von Leitungsfunktionen. Ein moderater Interessenkonflikt führt zur Stimmenthaltung bei thematisch relevanten Empfehlungen (oder Doppelabstimmung) und ein hoher Interessenkonflikt schließt von der Beratung und Abstimmung aus.

Ergebnisse

Bei sämtlichen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine Interessenkonflikte vor, weshalb hier keine Enthaltungen erforderlich waren.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

Literatur

1. De Lorenzo A, Liberatore G, Doneddu PE, Manganelli F, Cocito D, Briani C, et al. Impact of 2021 European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society diagnostic criteria on diagnosis and therapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy variants. *Eur J Neurol.* 2024;31:1-10.
2. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3556-83.
3. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barre syndrome. *Eur J Neurol.* 2023;30:3646-74
4. Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Kramer HH, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain : a journal of neurology.* 2016;139(Pt 10):2617-30.
5. Gupta P, Mirman I, Shahar S, Dubey D. Growing Spectrum of Autoimmune Nodopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(5):201-12.
6. Stengel H, Vural A, Brunder AM, Heinius A, Appeltshauser L, Fiebig B, et al. Anti-pan-neurofascin IgG3 as a marker of fulminant autoimmune neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(5).
7. Vural A, Doppler K, Meinl E. Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance. *Front Immunol.* 2018;9:1029.
8. Cortese A, Curro R, Vegezzi E, Yau WY, Houlden H, Reilly MM. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. *Pract Neurol.* 2022;22(1):14-8.
9. Cortese A, Reilly MM, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)2020.
10. Curro R, Salvalaggio A, Tozza S, Gemelli C, Dominik N, Galassi Deforie V, et al. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain : a journal of neurology.* 2021;144(5):1542-50.
11. Tagliapietra M, Cardellini D, Ferrarini M, Testi S, Ferrari S, Monaco S, et al. RFC1 AAGGG repeat expansion masquerading as Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy. *J Neurol.* 2021;268(11):4280-90.
12. Tagliapietra M, Incensi A, Ferrarini M, Mesiano N, Furia A, Rizzo G, et al. Clinical and pathology characterization of small nerve fiber neuro(no)pathy in cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome. *Eur J Neurol.* 2023;30(12):3834-41.

13. Hirano M, Kuwahara M, Yamagishi Y, Samukawa M, Fujii K, Yamashita S, et al. CANVAS-related RFC1 mutations in patients with immune-mediated neuropathy. *Sci Rep*. 2023;13(1):17801.
14. 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.
15. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023;30(1):1-9.
16. 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.
17. Hassing LT, Jiang FY, Zutt R, Arends S. Nitrous-oxide-induced polyneuropathy and subacute combined degeneration of the spine: clinical and diagnostic characteristics in 70 patients, with focus on electrodiagnostic studies. *Eur J Neurol*. 2024;31(1):e16076.
18. Rong J, Martinez J, Aiman A, Stadler J. A Case of Subacute Combined Degeneration Secondary to Recreational Whippet Use. *Cureus*. 2023;15(8):e44203.
19. Kramer M, Grimm A, Winter N, Dorner M, Grundmann-Hauser K, Stahl JH, et al. Nerve Ultrasound as Helpful Tool in Polyneuropathies. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2).
20. Gibbons CH, Klein C. IVIG and Small Fiber Neuropathy: The Ongoing Search for Evidence. *Neurology*. 2021;96(20):929-30.
21. Zeidman LA. Intravenous immunoglobulin for immune-mediated small fiber neuropathy with TS-HDS and FGFR-3 antibodies: The jury is still out. *Muscle Nerve*. 2023;68(1):E29-E30.
22. Zeidman LA, Kubicki K. Clinical Features and Treatment Response in Immune-Mediated Small Fiber Neuropathy with Trisulfated Heparin Disaccharide or Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Antibodies. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2021;22(4):192-9.
23. Zeidman LA, Saini P, Mai P. Immune-Mediated Small Fiber Neuropathy With Trisulfated Heparin Disaccharide, Fibroblast Growth Factor Receptor 3, or Plexin D1 Antibodies: Presentation and Treatment With Intravenous Immunoglobulin. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2022;24(1):26-37.
24. Bjornkaer A, Gaist LM, Holbech JV, Gaist D, Wrenfeldt M, Sindrup SH, et al. Corneal confocal microscopy in small and mixed fiber neuropathy-Comparison with skin biopsy and cold detection in a large prospective cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2023;28(4):664-76.
25. Dyck P, Thomas P, Griffin J, Low P, Poduslo J. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993.
26. Mendell J, Kissel J, Cornblath D. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2001.
27. Neundörfer B, Heuß D. *Polyneuropathien*. 1. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2006. 129 p.

28. Pestronk A. Neuromuscular Disorders [Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/>].
29. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-27.
30. Lehmann HC, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Rieck T, Streit R. Rare cases of Guillain-Barre syndrome after COVID-19 vaccination, Germany, December 2020 to August 2021. *Euro Surveill*. 2023;28(24).
31. 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.
32. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain-Barre Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol*. 2021;90(2):315-8.
33. Baust W, Meyer D, Wachsmuth W. Peripheral neuropathy after administration of tetanus toxoid. *J Neurol*. 1979;222(2):131-33.
34. Blumstein GI, Kreithen H. Peripheral neuropathy following tetanus toxoid administration. *Jama*. 1966;198(9):1030-1.
35. Pollard JD, Selby G. Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid. Report of a case. *J Neurol Sci*. 1978;37(1-2):113-25.
36. Reinstein L, Pargament JM, Goodman JS. Peripheral neuropathy after multiple tetanus toxoid injections. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1982;63(7):332-4.
37. Hilz MJ, Wang R, Singer W. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 in the German language. *Neurol Sci*. 2022;43(1):365-71.
38. Prasad PL, Rai PL. Prospective Study of Diphtheria for Neurological Complications. *Journal of pediatric neurosciences*. 2018;13(3):313-6.
39. Rattananan W, Thaisethawatkul P, Dyck PJ. Postsurgical inflammatory neuropathy: a report of five cases. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):137-40.
40. 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>].
41. 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.
42. 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.
43. Buchner H, Schönlaub L, Ferbert A. Neurographie des N. Suralis. *Klin Neurophysiol*. 2018;49:188-207.

44. Stöhr M. Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 4. Auflage ed: Kohlhammer, Stuttgart; 1998.
45. Heuss D, Claus D, Neundorfer B. Fibrillations in regenerating muscle in dystrophic myopathies. Clin Neuropathol. 1996;15(4):200-8.
46. 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.
47. 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.
48. Gardill K, Schupbach M. [Pronounced proximally accentuated changes in high-voltage stimulation and nerve ultrasound in long-standing therapy-naïve CIDP variants]. Nervenarzt. 2021;92(2):161-5.
49. 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.
50. 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.
51. Obermann M, Katsarava Z, Esser S, Sommer C, He L, Selzer L, et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. Pain. 2008;138(1):79-86.
52. 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.
53. 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;10:1852-64.
54. 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.
55. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. Muscle Nerve. 2018;57(1):33-9.
56. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. Neurol Sci. 2021;42(11):4489-501.
57. Golden EP, Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances. Clin Auton Res. 2019;29(3):277-88.
58. Younger DS. Autonomic failure: Clinicopathologic, physiologic, and genetic aspects. Handbook of clinical neurology. 2023;195:55-102.

59. 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.
60. Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, Antonini G, Arends S, Attarian S, et al. An International Perspective on Preceding Infections in Guillain-Barre Syndrome: The IGOS-1000 Cohort. *Neurology*. 2022;99(12):e1299-e313.
61. 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.
62. Censi S, Bisaccia G, Gallina S, Tomassini V, Uncini A. Guillain-Barre syndrome and SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis on a debated issue and evidence for the 'Italian factor'. *Eur J Neurol*. 2023.
63. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2021;144(2):682-93.
64. Lunn MP, Carr AC, Keddie S, Pakpoor J, Pipis M, Willison HJ. Reply: Guillain-Barre syndrome, SARS-CoV-2 and molecular mimicry and Ongoing challenges in unravelling the association between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome and Unclear association between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome and Currently available data regarding the potential association between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2021;144(5):e47.
65. Bishara H, Arbel A, Barnett-Griness O, Bloch S, Cohen S, Najjar-Debbiny R, et al. Association Between Guillain-Barre Syndrome and COVID-19 Infection and Vaccination: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Neurology*. 2023;101(20):e2035-e42.
66. Bourdette D, Silbermann E. What Are the Risks of Guillain-Barre Syndrome After SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination? *Neurology*. 2023;101(20):875-6.
67. Ripellino P, Lascano AM, Scheidegger O, Schilg-Hafer L, Schreiner B, Tsouni P, et al. Neuropathies related to hepatitis E virus infection: A prospective, matched case-control study. *Eur J Neurol*. 2024;31(1):e16030.
68. Wiesenfarth M, Stamminger T, Zizer E, Tumani H, Ludolph AC. Neurological manifestation of HEV infection: still a rare disease entity? *J Neurol*. 2024;271(1):386-94.
69. Hameed S, Cascella M. Multifocal Motor Neuropathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Marco Cascella declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2023.
70. Liberatore G, De Lorenzo A, Giannotta C, Manganelli F, Filosto M, Cosentino G, et al. Frequency and clinical correlates of anti-nerve antibodies in a large population of CIDP patients included in the Italian database. *Neurol Sci*. 2022;43(6):3939-47.

71. 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.
72. Martin-Aguilar L, Lleixa C, Pascual-Goni E, Caballero-Avila M, Martinez-Martinez L, Diaz-Manera J, et al. Clinical and Laboratory Features in Anti-NF155 Autoimmune Nodopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(1).
73. Kira JI, Yamasaki R, Ogata H. Anti-neurofascin autoantibody and demyelination. *Neurochem Int*. 2019;130:104360.
74. 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;141(8):2263-71.
75. Doppler K, Sommer C. Neue Entität der Paranodopathien: eine Zielstruktur mit therapeutischen Konsequenzen. *Akt Neurol*. 2017;44:194-9.
76. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. *The Lancet Neurology*. 2005;4(6):349-61.
77. 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.
78. Do LD, Moritz CP, Muniz-Castrillo S, Pinto AL, Tholance Y, Brugiére S, et al. Argonaute Autoantibodies as Biomarkers in Autoimmune Neurologic Diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5).
79. Nakane S. [Autoimmune Autonomic Ganglionopathy: Solving the 10 Assignments]. *Brain Nerve*. 2023;75(7):821-9.
80. 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.
81. Mohseni S. Hypoglycemic neuropathy. *Acta Neuropathol*. 2001;102(5):413-21.
82. 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.
83. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handbook of clinical neurology*. 2014;120:915-26.
84. Berling E, Fargeot G, Aure K, Tran TH, Kubis N, Lozeron P, et al. Nitrous oxide-induced predominantly motor neuropathies: a follow-up study. *J Neurol*. 2022;269(5):2720-6.
85. 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.

86. 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.
87. Ufer F, Friese M. Neurosarkoidose. *Akt Neurol*. 2015;42:218-27.
88. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Current treatment options in neurology*. 2017;19(12):43.
89. Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Notermans NC. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD005376.
90. 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.
91. Peillet C, Adams D, Attarian S, Bouhour F, Cauquil C, Cassereau J, et al. Anti-disialosyl-immunoglobulin M chronic autoimmune neuropathies: a nationwide multicenter retrospective study. *Eur J Neurol*. 2022;29(12):3547-55.
92. 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.
93. 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.
94. Appeltshauser L, Junghof H, Messinger J, Linke J, Haarmann A, Ayzenberg I, et al. Anti-pan-neurofascin antibodies induce subclass-related complement activation and nodo-paranodal damage. *Brain : a journal of neurology*. 2023;146(5):1932-49.
95. Antoine JC. Sensory neuronopathies, diagnostic criteria and causes. *Current opinion in neurology*. 2022;35(5):553-61.
96. Heuß D. Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis. In: Neundörfer B, Heuß D, editors. *Polyneuropathien. Referenzreihe Neurologie RRN*. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 32-5, Tafel IX.
97. 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.
98. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85(6):498-504.
99. 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.
100. Rauer S. Neuroborreliose. 2018. Thieme. Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3567-II-030-071-2018-neuroborreliose>.
101. Hayes LH, Sadjadi R. Hereditary Neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2023;29(5):1514-37.

102. Lischka A, Lassuthova P, Cakar A, Record CJ, Van Lent J, Baets J, et al. Genetic pain loss disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):41.
103. Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nature reviews Neurology*. 2019;15(11):644-56.
104. 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.
105. Neundörfer B, Rautenstrauss B. Hereditäre Polyneuropathien. In: Neundörfer B, Heuß D, editors. *Polyneuropathien*. Thieme: Stuttgart; 2006. p. 100-9.
106. 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.
107. Hund E. [Hereditary transthyretin amyloidosis]. *Nervenarzt*. 2014;85(10):1291-7.
108. 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.
109. Kumar KR, Cortese A, Tomlinson SE, Efthymiou S, Ellis M, Zhu D, et al. RFC1 expansions can mimic hereditary sensory neuropathy with cough and Sjogren syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(10):e82.
110. GfH DGfHeV. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu Zusatz- und Zufallsbefunden in der genetischen Diagnostik. *Medizinische Genetik* 2023;35:313-21.
111. Grimm A, Oertl H, Auffenberg E, Schubert V, Ruschil C, Axer H, et al. Differentiation Between Guillain-Barre Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis-a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):838-47.
112. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, van Eijk RPA, van Asseldonk JT, Visser LH, et al. Nerve ultrasound improves detection of treatment-responsive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2020;94(14):e1470-e9.
113. Niu J, Zhang L, Hu N, Cui L, Liu M. The distribution pattern of nerve enlargement in clinical subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimaging*. 2024;34(1):127-37.
114. Telleman JA, Grimm A, Goedee S, Visser LH, Zaidman CM. Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):716-28.
115. 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.

116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Soleimani H, Khoroushi F, AtaeiAzimi S, Jafarian A, Salarzaei O, Aminzadeh B. Recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in sciatic and tibial nerves: A case report. *Radiol Case Rep*. 2024;19(2):535-9.
120. 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.
121. Antoine JC, Camdessanche JP. Paraneoplastic neuropathies. *Current opinion in neurology*. 2017;30(5):513-20.
122. 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.
123. 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.
124. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2017;92(8):814-29.
125. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*. 2017;30(5):481-9.
126. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Current opinion in neurology*. 2012;25(5):564-72.
127. 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.
128. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nature reviews Neurology*. 2017;13(5):302-16.
129. 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.

130. Nathani D, Spies J, Barnett MH, Pollard J, Wang MX, Sommer C, et al. Nerve biopsy: Current indications and decision tools. *Muscle Nerve*. 2021;64(2):125-39.
131. Sommer C, Carroll AS, Koike H, Katsuno M, Ort N, Sobue G, et al. Nerve biopsy in acquired neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2021;26 Suppl 2:S21-S41.
132. 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.
133. Granger A, Rajnauth T, Lahoria R, Dubey D, Mills J, Mauermann ML, et al. Clinicopathologic Findings in Patients With Paraneoplastic Neuropathies and Antibodies Strongly Associated With Cancer. *Neurology*. 2024;102(2):e207982.
134. 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.
135. Leuschner T, Probst-Cousin S, Kayser C, Neundörfer B, Heuß D. Reliabilität morphologischer Methoden in der Diagnostik einer vaskulitischen Neuropathie. *Nervenheilkunde*. 2001;40:20.
136. Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffre A, Viallard 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.
137. 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.
138. 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.
139. Verschueren A. [Immune-mediated neuropathies: indications and value of nerve biopsy]. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163 Spec No 1:3S58-60.
140. Allen JA, Gorson KC, Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain and behavior*. 2018;8(3):e00932.
141. Truini A, Aleksovska K, Anderson CC, Attal N, Baron R, Bennett DL, et al. Joint European Academy of Neurology-European Pain Federation-Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2023;30(8):2177-96.
142. Sommer C, NÜ. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018;86:509-18.
143. 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.
144. Levine TD. Small Fiber Neuropathy: Disease Classification Beyond Pain and Burning. *Journal of central nervous system disease*. 2018;10:1179573518771703.

145. Lukashenko MV, Gavrilova NY, Bregovskaya AV, Soprun LA, Churilov LP, Petropoulos IN, et al. Corneal Confocal Microscopy in the Diagnosis of Small Fiber Neuropathy: Faster, Easier, and More Efficient Than Skin Biopsy? *Pathophysiology*. 2021;29(1):1-8.
146. Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, Cazzato D, Marchi M, Salvi E, et al. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain : a journal of neurology*. 2019;142(12):3728-36.
147. Egenolf N, Zu Altschiltschesche CM, Kress L, Eggermann K, Namer B, Gross F, et al. Diagnosing small fiber neuropathy in clinical practice: a deep phenotyping study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211004318.
148. Sommer C, Uceyler N. [Not Available]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(8):509-18.
149. Grimm A, Baum P, Klehmet, Lehmann H, Pitarokoili K, Skripuletz T, et al. Die neue internationale Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP). *DGNeurologie*. 2022(2).
150. Mouri N, Koike H, Fukami Y, Takahashi M, Yagi S, Furukawa S, et al. Granuloma, vasculitis, and demyelination in sarcoid neuropathy. *Eur J Neurol*. 2024;31(1):e16091.
151. Oh SJ, Lu L, Alsharabati M, Morgan MB, King P. Chronic inflammatory axonal polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1175-80.
152. Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Current opinion in neurology*. 2016;29(6):806-12.
153. Valsecchi ME. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(13):1270.
154. 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.
155. 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.
156. Masson-Roy J, Breiner A, Warman-Chardon J, Pringle CE, Allan D, Bredeson C, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(6):760-6.
157. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and peripheral neuropathy: results of 36-months a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(5):688-90.
158. Smyth D, Kramarz C, Carr AS, Rossor AM, Lunn MP. Toxic neuropathies: a practical approach. *Pract Neurol*. 2023;23(2):120-30.
159. Weimer LH, Sachdev N. Update on medication-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(1):69-75.

160. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):300-7.
161. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2019;266(12):2907-19.
162. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, Terzi M, Fonte R, Biscaldi G. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol.* 2001;36(5):393-400.
163. Smith BW, Coughlin MJ. Disorders of the lesser toes. *Sports Med Arthrosc.* 2009;17(3):167-74.
164. 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.
165. 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.
166. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(8):528-31.
167. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology.* 2006;66(4):595-8.
168. Albin RL, Albers JW. Long-term follow-up of pyridoxine-induced acute sensory neuropathy-neuronopathy. *Neurology.* 1990;40(8):1319.
169. Etminan M, Sodhi M, Samii A, Carleton BC, Kezouh A, Antonio Avina-Zubieta J. Tumor necrosis factor inhibitors and risk of peripheral neuropathy in patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):1083-6.
170. Stubgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve.* 2008;37(3):281-92.
171. 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.
172. Picca A, Birzu C, Berzero G, Sanchez-Pena P, Gaboriau L, Vidil F, et al. Peripheral neuropathies after BRAF and/or MEK inhibitor treatment: A pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(11):4941-9.
173. Cheng K, Wang Y, Zhou Y, Xia R, Tang L, Liu J. Neurological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Perspectives and New Development. *Clin Med Insights Oncol.* 2021;15:11795549211056261.
174. Senderek J, M G, Limroth V. Polyneuropathien. In: Diener HC, Gerloff C, Dieterich M, editors. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen: Kohlhammer;* 2017.

175. Unfallversicherung DDG. Berufskrankheit Nr. 1318 DGUV Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung; [Available from: https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_06/bk1317/index.jsp]
176. Broser P, Lütschg J. Die Bedeutung neurophysiologischer Methoden in der Abklärung neuropädiatrischer und neuromuskulärer Erkrankungen. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2023;171:239-51.
177. Ryan CS, Conlee EM, Sharma R, Sorenson EJ, Boon AJ, Laughlin RS. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. Muscle Nerve. 2019;60(2):155-60.
178. Lori S, Bertini G, Bastianelli M, Gabbanini S, Gualandi D, Molesti E, et al. Peripheral nervous system maturation in preterm infants: longitudinal motor and sensory nerve conduction studies. Childs Nerv Syst. 2018;34(6):1145-52.
179. Shelly S, Ramon-Gonen R, Paul P, Klein CJ, Klang E, Rahman N, et al. Nerve Conduction Differences in a Large Clinical Population: The Role of Age and Sex. J Neuromuscul Dis. 2023;10(5):925-35.
180. Malliopoulos X, Maisonneuve B, Vassel C. [Diagnosis of a Friedreich's ataxia: contribution of electrophysical explorations]. Arch Pediatr. 2007;14(12):1431-4.
181. Wilken B. Neuropathien. In: Kaindl A, editor. Neuropädiatrie: Uni-Med Verlag Ag.; im Druck.
182. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2018.
183. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? Muscle Nerve. 2011;43(3):309-16.
184. 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.
185. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? Current opinion in neurology. 2012;25(5):536-41.
186. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. Jama. 2003;290(10):1371-6.
187. 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.
188. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hewamadduma C, Hadjivassiliou M. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review. J Neurol. 2016;263(10):1903-10.
189. Finsterer J, Wanschitz J, Quasthoff S, Iglseder 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.
190. Heuss D, Lehmann H. Therapie der Polyneuropathien. In: Diener HC, Fink GR, editors. Therapie-Handbuch - Neurologie. Therapie Handbunch: Elsevir; 2023. p. 175-91.

Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:
Prof. Dr. Lars Timmermann
Universitätsklinikum Marburg
Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	6.1
Erstveröffentlichung:	04/2002
Überarbeitung von:	04/2024
Nächste Überprüfung geplant:	03/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online