

KAPITEL
Erkrankungen peripherer Nerven

Diagnostik bei Polyneuropathien

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
AWMF-Registernummer: 030/067

[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Prof. Dr. Dieter Heuß, Erlangen
dieter.heuss@uk-erlangen.de

Was gibt es Neues?

- Zunehmend werden genetische Ursachen bei axonalen Neuropathien mit spätem Krankheitsbeginn gefunden und Mitofusin-2-(MFN2-)Mutationen sind die häufigste Ursache für eine Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 2 (CMT 2) (Verhoeven et al. 2006, Bennett et al. 2008).
- Es wurden verbesserte Algorithmen für die genetische Testung bei Verdacht auf hereditäre Neuropathie entwickelt (Saporta et al. 2011).
- Mehrere neue oder zwischenzeitlich etablierte Methoden erleichtern die Diagnostik der mit Routine-Elektrophysiologie nicht erfassbaren Small-Fiber-Neuropathie (Obermann et al. 2008, Cruccu et al. 2010, Lauria et al. 2010, Tavakoli et al. 2010).
- Minimalanforderungen an eine Nervenbiopsie und das diagnostische Vorgehen für die nicht systemische vaskulitische Neuropathie wurden evidenzbasiert von internationalen Gremien formuliert (Collins et al. 2010, Sommer et al. 2010).
- In einer Kohorte von Patienten mit IgM-MGUS-assoziiertes Neuropathie hatten diejenigen mit Anti-MAG-Neuropathie die bessere Prognose (Niermeijer et al. 2010).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Anamnese und klinischer Befund leisten den wichtigsten Beitrag zur Klassifikation einer Polyneuropathie (familiär, akut vs. chronisch; ursächliche Begleiterkrankungen; beteiligte Systeme; symmetrisch vs. multifokal etc.).
- Elektrophysiologische Untersuchungen sind erforderlich, um den Verteilungstyp und den Schädigungstyp (axonal vs. demyelinisierend) zu bestimmen, um spezielle Schädigungsmuster zu entdecken (z.B. Leitungsblocks) und um das resultierende Ausmaß der Muskelschädigung („Denervierung“) festzustellen.
- Mittels Laboruntersuchungen sollte nach den wichtigsten behandelbaren Ursachen von Polyneuropathien gefahndet werden (s.u.).
- Die Liquoruntersuchung ist nützlich in der Differenzialdiagnose von entzündlichen Polyneuropathien.
- Eine genetische Untersuchung ist indiziert bei positiver Familienanamnese für Polyneuropathie oder bei typischen Zeichen einer hereditären Polyneuropathie (Hohlfuß, Krallenzehen).
- Eine Nervenbiopsie ist indiziert bei Verdacht auf behandelbare Polyneuropathie, die anders nicht gesichert werden kann (z.B. Vaskulitis, atypische CIDP, Amyloidose); Nervenbiopsien sollten nur in ausgewiesenen Zentren durchgeführt und begutachtet werden.
- Bei Verdacht auf Small-Fiber-Neuropathie sind die quantitativ sensorische Testung und die Quantifizierung der

Hautinnervation nützliche diagnostische Instrumente.

- Holo-Transcobalamin (Holo-TC) als frühester Marker eines Vitamin-B₁₂-Mangels sollte bei Verdacht auf Vitamin-B₁₂-Mangel zusammen mit Methylmalonsäure im Serum bestimmt werden.

Basisuntersuchungen und ergänzende Untersuchungen in der Diagnostik von Polyneuropathien

Obligat:

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Elektrophysiologie
- Standardlabor

Fakultativ:

- erweitertes Labor
- LP
- Muskel-/Nerv-/Hautbiopsie
- Genetik

Definition

Polyneuropathien (PNP) (Dyck et al. 1993, Mendell et al. 2001, Neundörfer u. Heuß 2006, Pestronk 2008) sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Zum PNS gehören alle außerhalb des Zentralnervensystems liegenden Teile der motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwann-Zellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen.

Zur Gruppe der Polyneuropathien gehört die distal symmetrische Polyneuropathie im eigentlichen Sinne, die an den Beinen beginnt und einen neuronalen axonalen längenabhängigen Krankheitsprozess als Ursache hat. Davon zu unterscheiden sind die Polyradikuloneuropathien mit einem proximalen und distalen Befall (manchmal auch mit Rumpf- und Hirnnervenbeteiligung), bei denen in der Regel ursächlich die Schwann-Zellen und Myelinscheiden erkrankt sind. Schließlich gibt es auch die Mononeuropathia multiplex, bei der gleichzeitig oder zeitlich versetzt mehrere Nervenstämmen beteiligt sind, was zu einem asymmetrischen Krankheitsbild führt. Am häufigsten findet man einen distal symmetrischen sensomotorischen Verteilungstyp mit vorwiegend sensibler Symptomatik.

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

Klinische Diagnostik

Allgemeines

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

Beschwerden

Sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen

- Kribbeln
- Ameisenlaufen
- Wärme- und Kälteparästhesien
- Stechen
- Elektrisieren
- Pelzigkeits- und Taubheitsgefühle
- Gefühl des Eingeschnürtseins
- Schwellungsgefühle
- Gefühl des unangenehmen Drucks
- Gefühl, wie auf Watte zu gehen
- Gangunsicherheit insbesondere bei Dunkelheit
- fehlende Temperaturempfindungen
- schmerzlose Wunden

Motorische Reiz- und Ausfallerscheinungen

- Muskelzucken
- Muskelkrämpfe

- Muskelschwäche
- Muskelatrophie
- frühes Zeichen: Parese Zehenspreizung, Atrophie kurze Zehenextensoren

Autonome Ausfallerscheinungen

Siehe ► Tab. 44.1.

Tab. 44.1 Untersuchungsbefunde autonomer Nerven.

Folgen efferenter autonomer Denervierung
Somatische Nerven
<ul style="list-style-type: none">• Pupillenstörungen• trophische Störungen: Ödem, Ulkus, Osteoarthropathie• Hypo-/Anhidrosis• vasomotorische Störungen: orthostatische Hypotonie, Rubeosis plantarum
Viszerale Nerven
<ul style="list-style-type: none">• kardiovaskulär: Ruhetachykardie, Frequenzstarre• gastrointestinal: Ösophagusdystonie, Gastroparese, Diarrhö, Obstipation, Cholezystopathie• Leber: gestörte Glukoseverwertung• exokrines Pankreas: Ausfall der reflektorischen Sekretion• urogenital: Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation
Folgen afferenter autonomer Denervierung
<ul style="list-style-type: none">• fehlender Schmerz bei Koronarischämie• fehlende vegetative Reaktion bei Hypoglykämie• fehlendes Gefühl für die Blasenfüllung• fehlender Hodendruckschmerz• fehlender Wehenschmerz

Spezielle Anamnese

Verlauf, Dauer der Beschwerden

Der Krankheitsverlauf ist diagnostisch richtungsweisend:

- ≤ 4 Wochen: akut
- 4–8 Wochen: subakut
- > 8 Wochen: chronisch

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

► Cave

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

Frage nach:

- sportlichen Fähigkeiten als Kind, Probleme beim Schuhkauf (hereditäre PNP?)
- häufigem Stolpern (distale Schwäche?)
- Schwierigkeiten beim Aufstehen aus tiefen Sesseln, aus der Hocke und beim Treppensteigen (proximale Schwäche?)

Eigenanamnese

- Grunderkrankung, die eine Neuropathie bedingen kann (Diabetes, Nierenerkrankung, Kollagenose, maligne Erkrankungen, Knochen- und Gelenkschmerzen etc.)
- Operationen (Laminektomie etc.)
- Medikamenten-, Drogen- und Toxin-Anamnese, insbesondere Alkoholmissbrauch (Neundörfer 2006)

Medikamenten-induzierte Polyneuropathien: Neben den seit langem bekannten potenziell Polyneuropathie-induzierenden Medikamenten (Chemotherapeutika, INH, Thalidomid, Chloroquin etc.) ist in den letzten Jahren die Entstehung einer Polyneuropathie bei einigen Medikamenten beschrieben worden, für die das bisher nicht bekannt war. Statine verursachen nach langer Anwendung selten sensible und sensomotorische Polyneuropathien, die nach Absetzen des Statins reversibel sind (de Langen u. van Puijenbroek 2006). Bortezomib (Velcade), ein neuer

Proteasom-Inhibitor, der bei der Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt wird, verursacht schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathien, die nur teilweise reversibel sind (Richardson et al. 2006). Linezolid, ein neues Antibiotikum aus der Oxazolidinongruppe, verursacht nach längerer Anwendung eine schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathie und eine toxische Optikusneuropathie (Bressler et al. 2004, Rucker et al. 2006). Auch Medikamente, die in der Therapie von Neuropathien eingesetzt werden wie Rituximab oder Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker, können in Einzelfällen Neuropathien auslösen (Richez et al. 2005, Mauermann et al. 2007).

Systemanamnese

Frage nach autonomen Störungen:

- Sicca-Syndrom
- Schwitzen an den Extremitäten vermindert und evtl. kompensatorisch am Rumpf vermehrt
- Störungen beim Stuhlgang oder beim Wasserlassen
- erektile Dysfunktion
- Gelenkschmerzen
- Hautveränderungen
- Synkopen

Familienanamnese

Gezielte Fragen nach Gehbehinderungen, Fußdeformitäten, auffallend dünnen Waden.

Neurologische Untersuchung

Reflexe

- Abschwächung/Ausfall von Muskeleigenreflexen, insbesondere Achillessehnenreflex

Motorische Störungen

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

Sensibilitätsstörungen (Large-Fiber-Neuropathie)

- socken-, strumpf-, handschuhförmige Störungen der taktilen Ästhesie/Algesie; bei fortgeschrittener PNP auch Bauchwand
- Pallhyp-/anästhesie
- Graphhyp-/anästhesie
- Störung des Lageempfindens
- Romberg-Test
- Seiltänzerengang

Sensibilitätsstörungen (Small-Fiber-Neuropathie)

- Thermhyp-/anästhesie (Testung mit wassergefüllten Reagenzgläsern)
- Hyp-/Analgesie

Beteiligung der Hirnnerven

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

Beteiligung des autonomen Nervensystems (► Tab. 44.1, ► Tab. 44.2)

- Pupillenreaktion
- Hauttrockenheit
- orthostatische Hypotonie

Tab. 44.2 Polyneuropathien mit autonomer Beteiligung (mod. nach McDougall u. McLeod 1996).

Ausgeprägte autonome Beteiligung
akute Pandysautonomie
diabetische Polyneuropathie
Polyneuropathie bei Amyloidose
Guillain-Barré-Syndrom (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

Manifestationstypen

Die Polyneuropathien werden nach dem zeitlichen Verlauf (siehe „Spezielle Anamnese“, ► [siehe dort](#)), nach den betroffenen Systemen (motorisch/sensibel/autonom/sensomotorisch) und nach der Verteilung der Symptome (symmetrisch/asymmetrisch) unterschieden.

Distal symmetrischer Verteilungstyp

Symmetrisch-sensibler Manifestationstyp

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

Beispiele: alkoholische PNP, nephrogene PNP, Großteil der diabetischen PNP einschließlich PNP bei pathologischer Glukosetoleranz, Thiaminmangel-PNP, Vitamin-B12-Mangel-PNP, chronisch axonale PNP unklarer Ätiologie

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 und Schmerzen ohne weitere Symptome, z. B. bei Diabetes mellitus oder pathologischer Glukosetoleranz, Alkoholmissbrauch, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose, Amyloidneuropathie, Morbus Fabry, HSAN.

Symmetrisch-sensomotorischer Manifestationstyp

- symmetrisch angeordnete sensible und motorische Ausfälle bzw. vorwiegend motorische Ausfälle. Beispiele: Guillain-Barré-Syndrom, akute intermittierende Porphyrrie, hereditäre motorische und sensible Neuropathien, Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP) mit vorwiegend motorischen Ausfällen
- Hierzu entwickelt sich ein Teil der PNP mit symmetrisch-sensiblen Manifestationstyp.

Distal symmetrische PNP mit ausgeprägten autonomen Symptomen

- sensible oder sensomotorische PNP mit ausgeprägten autonomen Störungen

Beispiele: Amyloid-PNP, diabetische autonome Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Sjögren-Syndrom, Vincristin, HSAN

Asymmetrische Manifestationstypen

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

Beispiele: vaskulitische Neuropathie, HNPP, Sarkoidose, diabetische Amyotrophie, multifokal motorische Neuropathie (MMN, immer chronische Verlaufsform), Lewis-Sumner-Syndrom, Borreliose-Neuropathie (Bannwarth-Syndrom), Zoster-Neuritis, neuralgische Schulteramyotrophie

► Cave

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

Proximale oder proximale und distale Verteilung

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

Differenzialdiagnosen

- vorwiegend motorische Symptomatik: z.B. Myopathie, Vorderhornerkrankung, akuter radikulärer Prozess, Plexuskompression
- vorwiegend sensible Symptomatik: z.B. Myelopathie (wie funikuläre Myelose), Myelonkompression, Syringomyelie, Meningomyelitis, Restless-Legs-Syndrom

Allgemeine Untersuchung

- Skelettanomalitäten: Pes cavus, Pes planus, Hammerzehen, Skoliose, Kyphose, Charcot-Gelenk, pathologische Frakturen
- Organomegalie
- Veränderungen der Haut und Hautanhangsgebilde: Ulzera, Pigmentveränderungen, Purpura, Verlust vor allem der Beinbehaarung, Alopezie, Uhrglasnägel, Meessche Linien etc.
- Sicca-Syndrom, Uveitis, Katarakt, Optikusatrophie, Retinitis pigmentosa, Hörstörungen

Neurophysiologische Diagnostik

Die neurophysiologische Untersuchung dient in Ergänzung der klinischen Untersuchung dazu, das Vorhandensein einer generalisierten Schädigung des PNS nachzuweisen, den Verteilungstyp zu bestimmen (symmetrische/asymmetrische PNP, Schwerpunktneuropathie) und eine subklinische Mitbeteiligung des sensiblen Systems bei motorischer Neuropathie (und umgekehrt) zu erkennen. Eine Unterscheidung zwischen Polyneuropathien mit einer Axonschädigung („axonale“ Polyneuropathie, ► Tab. 44.3) und Polyneuropathien mit einer Myelinschädigung („demyelinisierende“ Polyneuropathie, ► Tab. 44.4) wird ebenfalls angestrebt, kann jedoch u. U. nur eingeschränkt möglich sein, da bei Ausfall großer, schneller Fasern eine deutliche Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit möglich ist (Tankisi et al. 2007), was eine „demyelinisierende“ PNP vortäuschen kann.

Die elektrophysiologische Einteilung in „axonal“ und „demyelinisierend“ muss nicht dem histologischen Befund des Nervs entsprechen.

Tab. 44.3 Hauptursachen von Polyneuropathien mit Axonverlust (mod. nach Wilbourn 2000).

Sensomotorisch		Rein sensibel	
Familiär	Erworben	Familiär	Erworben
CMT 2	Diabetes mellitus	HSAN I-IV	Cisplatin, Oxaliplatin
Porphyrie	Alkohol	spinozerebellare Degeneration	Nitrate
Amyloidose	Urämie	spinale Muskelatrophie Typ Kennedy	Pyridoxin
	axonaler Typ des GBS		paraneoplastisch
	Vitamin-B ₁₂ -Mangel		(Denny-Brown-Syndrom)
	Amyloidose		Sjögren-Syndrom
	Metronidazol		idiopathische sensible PNP
	Bortezomib		Nukleosidanaloga
	Linezolid		Thalidomid
	Arsen		

Tab. 44.4 Hauptursachen demyelinisierender Polyneuropathien (mod. nach Wilbourn 2000).

Familiär	Erworben
CMT 1, 2 und 4	AIDP (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, GBS)
CMTX	CIDP (chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)
HNPP	CIDP-Varianten, wie die Polyneuropathie bei „monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS)“, z. B. POEMS-Syndrom

Axonale Schädigung

Neurografie

- gleichmäßige Reduktion der Amplituden der motorischen Summenaktionspotenziale (MSAP = CMAP) bei distaler und proximaler Stimulation; Reduktion der sensiblen Nervenaktionspotenziale (SNAP)
- fakultativ Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit um maximal 30 % der altersentsprechenden unteren Normwerte

Elektromyografie

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

Demyelinisierende Schädigung

Neurografie

- distale Latenz verlängert
- Nervenleitgeschwindigkeit herabgesetzt

Elektromyografie

- CMAP-Amplitude erniedrigt und CMAP-Dauer verlängert bei proximaler Stimulation, pathologische temporale Dispersion
- F-Wellen-Latenz verlängert, erhöhte Chronodispersion

Leitungsblock (CB)

- Alle Definitionen zum Leitungsblock haben nur Klasse-IV-Evidenz
- Um eine behandelbare Krankheit nicht zu übersehen, sollten die Kriterien eine hohe Sensitivität haben.
- Für klinische Studien sollten die Kriterien eine hohe Spezifität haben.
- Kriterien (Heuß et al. 2002, Olney et al. 2003, European Federation of Neurological Societies 2006):

1. definitiver CB

- Reduktion der Amplitude des proximalen CMAP > 50 % bei < 30 % verlängerter Dauer des CMAP oder
- Reduktion der Fläche des proximalen CMAP > 50 %

2. wahrscheinlicher CB

- Reduktion der Amplitude des proximalen CMAP > 40 % am Arm oder > 50 % am Bein bei < 60 % verlängerter Dauer des CMAP

3. möglicher CB

- Reduktion der Amplitude des proximalen CMAP > 40 % am Arm oder > 50 % am Bein unabhängig von der Potenzialdauer

► Cave

- Hinweise für einen CB grundsätzlich nicht an Prädilektionsstellen für Kompressionssyndrome
- normale sensible Neurografie der Arme in Nervenabschnitten mit CB bei multifokal motorischer Neuropathie
- Durch die Hochvoltstimulation (HVS) gelingt es, auch die proximalen Anteile peripherer Nerven supramaximal zu stimulieren; durch die HVS kann häufig ein wertvoller Informationszugewinn erzielt werden (Jaspert et al. 1995, Akaza et al. 2011).

Auswahl der zu untersuchenden Nerven und Muskeln

Neurografie

Sensible Neurografie der Beine

- N. suralis
- N. peroneus superficialis

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

Sensible Neurografie der Arme

- N. medianus
- N. ulnaris

► Cave

Veränderungen durch zusätzliche Engpasssyndrome?

- N. radialis superficialis

► Cave

Der N. radialis superficialis ist bei distal symmetrischen Polyneuropathien später betroffen. Vorteil: Selten von Engpasssyndromen beeinträchtigt und orthodrom wie antidrom leicht ableitbar.

Motorische Neurografie der Beine

- N. peroneus

► Cave

Druckschädigungen am Fibulaköpfchen?

- N. tibialis

► Cave

Der N. tibialis ist in der Kniekehle nicht immer supramaximal stimulierbar.

► Empfehlung: Zuerst N. peroneus untersuchen; im Bedarfsfall Messung des N. tibialis. Um bilaterale Schädigung zu zeigen: N. tibialis auf der einen Seite und N. peroneus auf der anderen Seite untersuchen.

Motorische Neurografie der Arme

- N. medianus

► Cave

Karpaltunnelsyndrom?

- N. ulnaris

► Cave

Sulcus-ulnaris-Syndrom?

Neurografie motorischer Nerven → Mitbeteiligung von proximalen Nervenabschnitten? → Untersuchung von späten Antworten wie F-Welle und/oder H-Reflex; Leitungsblock siehe oben.

Elektromyografie

- Untersuchung der Skelettmuskulatur mit der Frage nach neurogenen Veränderungen:
 - M. tibialis anterior
 - M. abductor hallucis/M. interosseus dorsalis I, falls im M. tibialis anterior keine Veränderungen vorhanden sind

► Cave

Auch bei Gesunden sind in manchen Fällen positive scharfe Wellen, Faszikulationen und sehr selten auch Fibrillationspotenziale in der intrinsischen Fußmuskulatur nachweisbar.

- evtl. Untersuchung von proximalen Muskeln (M. vastus medialis, M. iliopsoas) und Muskeln der oberen Extremität zur Einschätzung der Ausdehnung der Veränderungen
- Bei symmetrischen Polyneuropathien ist die beidseitige Untersuchung bezüglich der Klassifikation in axonale und demyelinisierende Polyneuropathien ohne zusätzlichen diagnostischen Wert.
- Bei asymmetrischen Polyneuropathien sollte die Auswahl der untersuchten Nerven und Muskeln symptom- und befundorientiert erfolgen.

Zusatzuntersuchungen

Elektroneurografie und Elektromyografie 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“, CHEPS) (Atherton et al. 2007), Schmerz-evozierte Potenziale („pain related potentials“, PREPS) (Obermann et al. 2008); Laser-evozierte Potenziale (Casanova-Molla et al. 2011, Rage et al. 2011); korneale konfokale Mikroskopie (Tavakoli et al. 2010).
- kardial-autonome Neuropathie → Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) bei tiefer Inspiration, Valsalva-Manöver, Schellong-Test (Kipptischuntersuchung)
- Störungen der sudomotorischen Fasern → Jod-Stärke-Reaktion, sympathische Hautantwort (SHA, „sympathic skin response“ SSR), „quantitative sudomotor axon reflex testing“ (QSART)

Laboruntersuchungen in der Differenzialdiagnose von Polyneuropathien

Die laborchemischen Untersuchungen sollten zunächst auf häufige und behandelbare Ursachen von Polyneuropathien gerichtet sein (► Tab. 44.5). Sind diese Befunde negativ bzw. erklären sie nicht das Ausmaß der PNP, so sollten je nach klinisch und elektrophysiologisch erarbeiteter Verdachtsdiagnose weitere Untersuchungen folgen (► Tab. 44.6, ► Tab. 44.7).

Tab. 44.5 Standarduntersuchungen.

Erkrankung bzw. Verdacht auf	Diagnostik
Basisdiagnostik	BSG, CRP, Differenzialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Immunfixation, Bence-Jones-Proteinurie, TSH
Diabetes mellitus	Nüchternblutzucker, oraler Glukosetoleranztest, Blutzuckertagesprofil und HbA _{1c} zur Verlaufskontrolle bei Diabetes mellitus
Alkoholmissbrauch	Transaminasen, MCV, CDT*, Vitamine
funikuläre Myelose	Vitamin B ₁₂
* CDT = <i>carbohydrat deficient transferrin</i>	

Tab. 44.6 Erweiterte Untersuchungen.

Erkrankung bzw. Verdacht auf	Spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
funikuläre Myelose	Lagesinnstörung, Ataxie SEP verzögert	Vitamin B ₁₂ , bei niedrig normalem Vitamin-B ₁₂ -Spiegel im Serum Bestimmung der Methylmalonsäure mit der Frage eines metabolischen Vitamin-B ₁₂ -Mangels, Holo-Transcobalamin (erniedrigt: frühester Nachweis einer negativen Vitamin-B ₁₂ -Absorptionsbilanz), Parietalzell-Antikörper, Intrinsicfaktor-Antikörper
Malresorption oder -absorption	Gewichtsabnahme	Xylose-Test, Vitamine B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , Vitamin E, Folsäure im Serum
Vaskulitis	bestehende rheumatische Erkrankung oder systemische Vaskulitis, Schwerpunktneuropathie, subakute progrediente Paresen	Rheumafaktor, ANA (wenn positiv, dsDNA und ENA-Screening), p-, c-ANCA, C3, C4, C3d, zirkulierende Immunkomplexe (CIC), Kryoglobuline, Hepatitis-, Borrelienserologie, Eosinophile
Neuroborreliose	Anamnese von Zeckenstich und/oder Erythema chronicum migrans, Radikuloneuritis	Anti-Borrelien-Antikörpertiter in Serum und Liquor inklusive Bestimmung des ASI Cave: Jahre nach ausgeheilter Borreliose können IgG- und IgM (!)-Anti-Borrelien-Antikörper nachweisbar sein
andere erreggerbedingte PNP	Lepra, HIV, andere	Slit-Skin-Smear-Technik bei Lepra, Serologie für Mykoplasmen, CMV, HIV, Epstein-Barr-Virus, Varizella zoster, Toxinnachweis für <i>C. diphtheriae</i>
Kryoglobulinämie		Kryoglobuline
Paraproteinämie	chronische oder subakute PNP bei multiplem Myelom, Waldenström-Makroglobulinämie, solitärem Plasmozytom, systemischer AL-Amyloidose (Lambda- bzw. Kappa-Immunglobulin-Leichtkette), POEMS, Kryoglobulinämie, monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	Immunelektrophorese, Immunfixation, Bence-Jones-Proteine im 24-h-Sammelurin, Anti-MAG-Antikörper bei IgM Paraproteinämie, Knochenmarkbiopsie, Knochen-Röntgen
Sarkoidose	pulmonale Beteiligung	Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) im Serum
multifokale motorische Neuropathie (MMN)	rein motorische Neuropathie	Erhöhte IgM (!)-Anti-GM1-Antikörper im Serum

Neuropathie (MNIV)	Neuropathie, Leitungsblöcke	Serum
GBS	rasch aufsteigende überwiegend motorische Neuropathie	Campylobacter-jejuni-, Zytomegalie-Antikörper, Gangliosid-Antikörper, Liquoruntersuchung (vgl. ▶ Tab. 44.7)
Miller-Fisher-Syndrom	Ataxie und Augenmuskelparesen	Anti-GQ1b
CIDP	subakute demyelinisierende PNP	Immunelektrophorese, Liquoruntersuchung (vgl. ▶ Tab. 44.7)
Malignom	Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, sensible Neuropathie, Denny-Brown-Syndrom	Hämocult-Test, Anti-Hu-Antikörper, Anti-CV2-Antikörper, Immunelektrophorese
Hypoparathyreoidismus		Ca ⁺⁺ , anorganisches Phosphat, Parathormon
Porphyrie		Delta-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen
Intoxikation		Untersuchung des 24-h-Urins auf Arsen, Blei, Thallium, Quecksilber; basophile Tüpfelung der Erythrozyten bei Bleivergiftung
Morbus Refsum		Phytansäure

Tab. 44.7 Liquor-Untersuchungen (Heuß 2006b).

Erkrankung bzw. Verdacht auf	Spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
AIDP (GBS)	rasch aufsteigende überwiegend motorische Neuropathie	Zellzahl (in der Regel < 10, bis 50 möglich), Eiweiß erhöht (cave: kann in erster Woche noch normal sein)
CIDP	subakute demyelinisierende PNP	Zellzahl (in der Regel <10, bis 50 möglich), Eiweiß erhöht
Lewis-Sumner-Syndrom (LSS) multifokale motorische Neuropathie (MMN)	LSS: asymmetrische sensible/sensomotorische Neuropathie meistens der Arme MMN: asymmetrische motorische Neuropathie meistens der Arme	Eiweiß in der Mehrzahl der Fälle nicht, sonst nur leicht erhöht
Neuroborreliose (Bannwarth-Syndrom)	Anamnese von Zeckenstich und/oder ECM, Radikuloneuritis	Borrelien-Antikörper, intrathekale Ig-Synthese, Eiweiß, Schrankenstörung (Qalb), Zellzahl (Pleozytose!), Liquorzytologie mit gemischtzelliger Pleozytose mit lymphoplasmazellulärer Pleomorphie
diabetische PNP		leichte bis mäßige Schrankenstörung (Qalb, Eiweiß erhöht)
Neurolymphomatose		Liquorzytologie

Genetische Untersuchungen

Eine genetische Untersuchung kann bei positiver Familienanamnese für PNP oder bei typischen Zeichen einer hereditären PNP (Hohlfuß, Krallenzehen) sinnvoll sein (Neundörfer u. Rautenstrauss 2006, Pestronk 2008, England et al. 2009, Saporta et al. 2011) und ist indiziert, wenn differenzialdiagnostisch der Verdacht auf andere Ursachen, insbesondere entzündliche Formen der PNP, besteht. Bei demyelinisierender hereditärer PNP besteht hochgradiger Verdacht auf CMT Typ IA. Hierbei findet man eine 1.4 Mb Tandem-Duplikation in Chromosom 17p11.2–12, die das Periphere-Myelin-Protein-22-(PMP22-)Gen enthält. Beim Phänotyp der „hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen“ (HNPP), findet man eine zu der CMT 1A-Duplikation reziproke Deletion des PMP22-Gens. Diese beiden Untersuchungen sind relativ einfach durchzuführen und haben in die Routine Eingang gefunden. Bei axonalen Formen (CMT 2) kann auf Mutationen im Mitofusin-2-(MFN 2-)Gen, Cx32-(CJB1-)Gen oder im P0-Gen untersucht werden. Eine ausführliche genetische Stufendiagnostik ist in ▶ Tab. 44.8, ▶ Tab. 44.9, ▶ Tab. 44.10 und ▶ Tab. 44.11 dargestellt.

Tab. 44.8 Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf CMT. Die molekulargenetische Diagnostik richtet sich nach dem Erbgang und dem elektrophysiologischen Befund. Stufendiagnostik jeweils von oben nach unten.

	Demyelinisierend	Intermediär	Axonal
autosomal dominant	PMP22dup	PMP22del	MFN2
	MPZ, PMP22mut	MPZ, DNM2	MPZ
	NEFL, EGR2, SIMPLE	NEFL, YARS	NEFL GARS, HSPB1, HSPB8
autosomal rezessiv	SH3TC2	GDAP1	GDAP1
	GDAP1, PRX, FGD4, FIG4		LMNA A/C
X-chromosomal	Connexin-32 (GJB1)	Cx32	Cx32
sporadisch	PMP22dup	PMP22del	MFN2
	GJB1, MPZ	MPZ, GJB1	MPZ, Cx32
	PMP22mut, NEFL	NEFL, DNM2	NEFL

Tab. 44.9 Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf HNPP (axonal-demyelinisierende Polyneuropathie mit ausgeprägter Demyelinisierung an Prädilektionsstellen für Kompressionssyndrome). Stufendiagnostik von oben nach unten.

	Diagnostik
autosomal dominant	PMP22del PMP22mut, Cx32 MPZ (P0)

Tab. 44.10 Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf dHMN (distale hereditäre motorische Neuropathien). Cave: Nach langem Verlauf können auch sensible Symptome vorliegen. Stufendiagnostik von oben nach unten.

	< 10. Lebensjahr	> 10. Lebensjahr	plus Pyramidenbahnzeichen
autosomal dominant	HSPB1	BSCL2 (Exon3)	BSCL2 (Exon3)
	SETX (plus Pyramidenbahnzeichen)	HSP22, HSPB1	SETX
		GARS	GARS
autosomal rezessiv	IGHMBP2	GDAP1	GDAP1
	(plus respiratorische Insuffizienz)		LMNA A/C
X-chromosomal	–	–	–
sporadisch	HSPB1	BSCL2 (Exon3)	BSCL2 (Exon3)
	SETX (plus PBZ)	HSPB8, HSPB1	SETX
		GARS	GARS

Tab. 44.11 Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf HSN/HSAN. Die autosomal rezessiven Formen HSN II–V beginnen sehr früh, während die autosomal dominanten Formen im Erwachsenenalter manifest werden. Charakteristisch sind neben den sensiblen Störungen erhebliche distal betonte Schmerzen. Stufendiagnostik jeweils von oben nach unten.

	< 10. Lebensjahr	> 10. Lebensjahr	Sonderformen
autosomal dominant	-	RAB7 (Ulzerationen!) HSN1 SPTLC1 SPTLC2 ATLASTIN-1	-
autosomal rezessiv	HSN2A WNK1	-	familiäre Dysautonomie IKBKAP
	HSN2B FAM134B		CIPA (congenital insensitivity to pain and anhidrosis) NTRK1 NGFB
	HSN4 NTRK1		CIP (congenital insensitivity to pain) SCN9A
	HSN5 NGFB		
X-chromosomal	-	-	-
sporadisch	HSN2A, B	RAB7 HSN1 SPTLC1 SPTLC2 ATLASTIN-1	familiäre Dysautonomie IKBKAP CIPA (congenital insensitivity to pain and anhidrosis) NTNK1 NGFB CIP (congenital insensitivity to pain) SCN9A

Bei den familiären Amyloidpolyneuropathien (Claus 2006) (positive Familienanamnese? dissoziierte Empfindungsstörung? autonome Störungen?) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von in der Regel autosomal dominant vererbten systemischen Amyloidosen. Normales Transthyretin (TTR) hat eine Transportfunktion für Thyroxin und Retinol. Die Inzidenz der häufigsten Transthyretin-Gen-Mutationen (Chromosom 18q11.2–q12.1) mit dem pathologischen Genprodukt ATTR variiert extrem nach geografischer Lage, sie wird für die USA mit 1:100.000 und für Nordschweden mit 1:170 geschätzt. Pathogenetisch verursachen TTR-Mutationen Veränderungen der Oberflächenstruktur des Moleküls, die zu Aggregationen von Molekülen und zu anschließender Ablagerung von Proteinfibrillen führen. Am häufigsten ist die portugiesische (japanische, schwedische) Form (Andrade-Typ, familiäre Amyloidpolyneuropathie Typ1 = FAP1) der hereditären Amyloidpolyneuropathie mit der Mutation Val30Met im TTR-Gen.

Andere Formen sind zurückzuführen auf Mutationen im Apolipoprotein-A-1-Gen und Gelsolin-Gen.

In der Regel wird die Diagnose einer Amyloidpolyneuropathie durch eine Biopsie des N. suralis gesichert, wobei evtl. primär eine Biopsie des Unterhautfettgewebes oder der Rektumschleimhaut erfolgen kann.

Sonstige Zusatzuntersuchungen

- Röntgen-Thorax
- Lungenfunktion
- erweiterte Tumorsuche (Thorax-Abdomen-CT oder MRT, gynäkologische oder urologische Untersuchung, Hämo occult-Test, Röntgen der Röhrenknochen und Schädel/Wirbelsäule, Ösophagogastroskopie, Koloskopie, Knochenmarkpunktion nach Jamshidi)
- Rektumbiopsie
- Augenarzt, Schirmer-Test

Morphologische Diagnostik

Eine Nervenbiopsie ist dann indiziert, wenn bei hinreichend schwerer oder progredienter PNP die Diagnose mit weniger invasiven Mitteln nicht gestellt werden kann und sich aus der Diagnose eine Behandlungskonsequenz für den Patienten ergibt (Heuß 2006a, England et al 2009, Sommer et al. 2010). Dies ist wegen der erforderlichen Immunsuppression vor allem der Fall bei Vaskulitiden (insbesondere der isolierten Vaskulitis des peripheren Nervs; Collins et al. 2010). Bei den hereditären Neuropathien ist die Biopsie mit dem Fortschritt der Genetik in den Hintergrund getreten, dies gilt bei entsprechender Familienanamnese auch für die Amyloidneuropathie (Lebertransplantation!). Möglicherweise kann der Nachweis von entzündlichen Infiltraten auch bei hereditären Neuropathien eine Behandlungskonsequenz haben, allerdings liegen hierzu nicht genügend Daten vor.

Da es sich um einen invasiven und in der Regel nicht wiederholbaren Eingriff handelt, sollten Nervenbiopsien nur in ausgewiesenen Zentren durchgeführt und bearbeitet werden, 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 (Collins et al. 2000). Bei der Frage nach Vorliegen einer Vaskulitis erbringt eine kombinierte Nerv-Muskel-Biopsie häufiger einen positiven Befund als die Nervenbiopsie allein (Leuschner et al. 2001, Vital et al. 2006, Vrancken et al. 2011). Eine faszikuläre Biopsie des N. suralis ist abzulehnen, da nur mittels einer kompletten Nervenbiopsie auch das Epineurium erfasst wird und bei der Vaskulitis überwiegend die epineuralen Gefäße betroffen sind. Zur adäquaten Aufarbeitung des Biopsiematerials gehören die Anfertigung von Gefrier- und Paraffinschnitten sowie die Kunstharzeinbettung für Semidünnschnitte und (in Einzelfällen) die Elektronenmikroskopie. Die Immunhistochemie ist zur Darstellung von Makrophagen und T-Zellen erforderlich. Bei Verdacht auf eine entzündliche Genese wird die Anfertigung von Stufenschnitten des Nervs empfohlen, da sonst falsch negative Befunde resultieren können. In manchen Fällen liefert die Hautbiopsie zusätzliche Hinweise auf eine Vaskulitis (Üçeyler et al. 2010). In Einzelfällen kann die Anfertigung von Zupfpräparaten (Frage nach segmentaler Demyelinisierung, CIDP) erforderlich sein (Verschuereen 2007).

Spezielle Fragestellungen/Indikation für eine Nervenbiopsie

- Verdacht auf isolierte vaskulitische PNP
- Sarkoidose
- asymmetrische diabetische PNP (Schwerpunkt-PNP, diabetische Amyotrophie) → zusätzliche Vaskulitis? (evtl. auch in distalen Abschnitten des PNS)
- Verdacht auf CMT oder HNPP (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies) bei negativer Familienanamnese und negativer genetischen Untersuchung, insbesondere zwecks Beratung und wegen der Differenzialdiagnose einer entzündlichen PNP
- atypisches klinisches Bild einer CIDP oder Verdacht auf chronisch inflammatorische axonale PNP (CIAP)
- Verdacht auf Lepra
- Amyloid-PNP (evtl. primär Biopsie der Rektumschleimhaut)
- Tumorinfiltration, z.B. Neurolymphomatose (Infiltration des PNS mit Lymphomzellen); Phänotypisierung der „Infiltrat“-Zellen erforderlich
- Verdacht auf Polyglukosankörper-Erkrankung
- Speicherkrankheiten mit PNS und ZNS-Beteiligung (z.B. metachromatische Leukodystrophie)

Small-Fiber-Neuropathie – spezielle Diagnostik

Bei Verdacht auf Small-Fiber-Neuropathie mit distalen Schmerzen und Sensibilitätsstörungen sowie unauffälliger Elektroneurografie (Untersuchung der markhaltigen Fasern) kann eine Stanzbiopsie der Haut hilfreich sein. Die Hautbiopsien werden in der Regel mit einer Biopsiestanze von 3–5 mm Durchmesser entnommen. Häufige Biopsieorte sind der distale Unterschenkel und der proximale Oberschenkel. 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 sowie 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 (Koskinen et al. 2005, Vckova-Moravcova et al. 2008).

Besondere differenzialdiagnostische Konstellationen, die im klinischen Alltag häufig sind

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

Bei Vorliegen folgender Befunde sollte differenzialdiagnostisch bereits bei der ersten diagnostischen Abklärung an eine andere Ursache gedacht werden:

- vorwiegend motorische Ausfälle
- rasche Entwicklung der Symptomatik

- stark ausgeprägte Asymmetrie, Multiplex-Neuropathie und Hirnnervenstörung
- Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage bzw. Alkoholkarenz
- Beginn der Symptomatik an den Armen
- Familienanamnese einer Neuropathie
- Diabetes mellitus und PNP ohne weitere diabetische Langzeitkomplikation (Retinopathie, Nephropathie); hier ist allerdings zu bedenken, dass eine Small-Fibre-Neuropathie bereits bei einer pathologischen Glukosetoleranz auftreten kann und dass das Dogma vom lange bestehenden Diabetes, der erst dann zu einer Neuropathie führt, nicht mehr aufrechtzuerhalten ist (Polydefkis et al. 2003).

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

Nebenbefundlich diagnostizierte PNP

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

Polyneuropathie ungeklärter Ätiologie

- Etwa 20 % der PNP bleiben ätiologisch unklar.
- Zunehmend werden Fälle von axonalen hereditären Polyneuropathien mit spätem Beginn, z. B. erst in der 7. Dekade, bekannt.
- Bei der Nachuntersuchung nach ½ bis 1 Jahr wird ein weiteres Drittel geklärt. Die am häufigsten gestellte Diagnosen sind: vaskulitische PNP, PNP bei Vitamin-B₁₂-Mangel oder PNP bei Paraproteinämie.

Therapie

Da es sich hier um eine Diagnostikleitlinie handelt, werden keine Angaben zur Therapie gemacht. Zur Therapie siehe Leitlinie „Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden“ (AWMF Registriernummer 030-130).

Versorgungskoordination

In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung nicht zuletzt auch unter Berücksichtigung der G-AEP-Kriterien erfolgt die Versorgung ambulant und/oder stationär.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Walter F. Haupt, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Köln
Prof. Dr. Dieter Heuß, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen
Prof. Dr. Thierry Kuntzer, Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz
Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
Prof. Dr. B. Neundörfer, Neurologie Am Stadtpark, Nürnberg
Prof. Dr. Bernd Rautenstraß, Friedrich-Baur-Institut, LMU München
PD Dr. Susanne Renaud, Département Médecine, Hôpital neuchâtelois, Neuchâtel, Schweiz
Prof. Dr. Claudia Sommer, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

Federführend: Prof. Dr. Dieter Heuß, Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
E-Mail: dieter.heuss@uk-erlangen.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung

Keine

Methodik

Zusammensetzung

Die Auswahl des federführenden Autors sowie weiterer Mitglieder erfolgte durch die Leitlinienkommission der DGN.

Recherche

Die Leitlinie der vorherigen Auflage wurde aktualisiert. Die Auswahl der aktuellen Literatur erfolgte mittels pubmed-Recherche.

Literatur

- Akaza M, Kanouchi T, Inaba A et al. Motor nerve conduction study in cauda equina with high-voltage electrical stimulation in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; 43: 274–282
- Atherton DD, Facer P, Roberts KM 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
- Bennett CL, Lawson VH, Brickell KL et al. Late-onset hereditary axonal neuropathies. *Neurology* 2008; 71: 14–20
- Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL et al. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 528–531
- Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M et al. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain* 2011; 152: 410–418
- Claus D. Amyloidosen. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme; 2006: 92–97
- Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS 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: 176–84
- Collins MP, Mendell JR, Periquet M et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55: 636–643
- Cruccu G, Sommer C, Anand P et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1010–1018
- de Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med* 2006; 64: 334–338
- Dyck P, Thomas P, Griffin J et al. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1993
- England JD, Gronseth GS, Franklin G 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. *PMR* 2009; 1: 5–13
- 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. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 1–8
- Heuß D. Morphologische Untersuchungen bei Polyneuropathien – Nerven- und Muskelbiopsie. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme; 2006a: 19–22, Tafel I–VII
- Heuß D. Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme; 2006b: 32–35, Tafel IX
- Heuß D, Müller-Felber W, Schulte-Mattler W et al. Diagnostik und Therapie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN). Bundeseinheitliche Konsensuspapiere der Muskelzentren im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM). *Nervenheilkunde* 2002; 21: 100–117
- Jaspert A, Claus D, Grehl H et al. Wertigkeit der proximalen Leitungsblockuntersuchung in der Diagnostik entzündlicher Neuropathien. *Nervenarzt* 1995; 66: 445–454
- Koskinen M, Hietaharju A, Kylaniemi M et al. A quantitative method for the assessment of intraepidermal nerve fibers in small-fiber neuropathy. *J Neurol* 2005; 252: 789–794
- Lauria G, Hsieh ST, Johansson O et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17: 903–912, e44-9
- Leuschner T, Probst-Cousin S, Kayser C et al. Reliabilität morphologischer Methoden in der Diagnostik einer vaskulitischen Neuropathie. *Nervenheilkunde* 2001; 40: 20
- Mauermann ML, Ryan ML, Moon JS et al. Case of mononeuritis multiplex onset with rituximab therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurol Sci* 2007; 260: 240–243
- McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *J Neurol Sci* 1996; 138: 1–13
- Mendell J, Kissel J, Cornblath D. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2001
- Neundörfer B. Toxische Polyneuropathien. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme; 2006: 61–77
- Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme; 2006
- Neundörfer B, Heuß D. Therapie der Polyneuropathien. In: Berger M, Domschke W, Hohenberger W, Meinertz T, Hrsg. *Therapie-Handbuch*, 5. Aufl. Elsevier – Urban&Fischer; 2011.
http://www1.us.elsevierhealth.com/THB/chapter_P011.php
- Neundörfer B, Rautenstrauss B. Hereditäre Polyneuropathien. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme; 2006: 100–119
- Niermeijer JM, Fischer K, Eurelings M et al. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a

- prospective cohort study. *Neurology* 2010; 74: 406–412
- Obermann M, Katsarava Z, Esser S et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 2008; 138: 79–86
 - Olney RK, Lewis RA, Putnam TD et al. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003; 27: 117–121
 - Pestronk A. Neuromuscular disorders – hereditary neuropathies. Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>; 2008
 - Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *J Am Med Ass* 2003; 290: 1371–1376
 - Rage M, Van Acker N, Knaapen MW 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; 258: 1852–1864
 - Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3113–3120
 - Richez C, Blanco P, Lagueny A et al. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *Neurology* 2005; 64: 1468–1470
 - Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology* 2006; 66: 595–598
 - Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33
 - Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ et al. Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 164–175
 - Tankisi H, Pughahl K, Johnsen B et al. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2383–2392
 - Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol* 2010; 223: 245–250
 - Üçeyler N, Devigili G, Toyka KV et al. Skin biopsy as an additional diagnostic tool in non-systemic vasculitic neuropathy. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 109–116
 - Verhoeven K, Claeys KG, Zuchner S et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain* 2006; 129: 2093–2102
 - Verschueren A. [Immune-mediated neuropathies: indications and value of nerve biopsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163: 3S58–3S60
 - Vital C, Vital A, Cannon MH 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: 20–29
 - Vckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L et al. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008; 37: 50–60
 - Vrancken AF, Gathier CS, Cats EA et al. The additional yield of combined nerve/muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Eur J Neurol* 2011; 18: 49–58
 - Wilbourn A. Multiple mononeuropathies and polyneuropathies. In: Levin K, HO L, eds. *Comprehensive clinical Neurophysiology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders; 2000: 215–233

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie