

Übersichtsarbeit

Polyneuropathien

Ursachen, Diagnostik und Therapieoptionen

Claudia Sommer, Christian Geber, Peter Young, Raimund Forst, Frank Birklein, Benedikt Schoser

Zusammenfassung

Hintergrund: Polyneuropathien sind in Abhängigkeit vom Alter mit einer Prävalenz von circa 5–8 % in der erwachsenen beziehungsweise älteren Bevölkerung die häufigsten Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Therapeutische Optionen hängen entscheidend von den spezifischen Ursachen ab. Diese sollen daher durch die Diagnostik möglichst genau identifiziert werden.

Methode: Die Arbeit basiert auf den aktuellen Leitlinien und einer selektiven Literaturrecherche in PubMed nach großen Kohortenstudien sowie randomisierten kontrollierten Studien von 2000–2017 mit Fokus auf den nichthereditären Formen der Polyneuropathie.

Ergebnisse: Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache von Polyneuropathien in Europa und Nordamerika. Die Alkohol-assoziierte Polyneuropathie hat eine Prävalenz von 22–66 % unter chronisch Alkoholkranken. Aufgrund der Zunahme maligner Erkrankungen und neuer Substanzen in der Tumorbehandlung sind auch Chemotherapie-induzierte Neuropathien (CIN) von hoher klinischer Relevanz. Die Prävalenz der CIN wird häufig mit 30–40 % angegeben, wobei je nach verwendeten Substanzen und Therapieregimen starke Abweichungen bestehen. Polyneuropathien treten auch aufgrund genetischer Ursachen und infolge von Vitaminmangel oder -überdosierung, Toxinen und Medikamenten sowie verschiedenen immunologischen Vorgängen auf. Viele Neuropathien sind behandelbar und sollten daher frühzeitig diagnostiziert werden. Etwa die Hälfte aller Polyneuropathien geht mit Schmerzen einher. Um neuropathischen Schmerz symptomatisch zu lindern, stehen medikamentöse Ansätze zur Verfügung. Körperliches Training sowie Physio- und Ergotherapie orientieren sich an individuellen Symptomen und funktionellen Defiziten.

Schlussfolgerung: Eine rasche Diagnose der Ursache für die Polyneuropathie ist entscheidend, um eine spezifische Therapie zu initiieren. Patienten mit schwerer Neuropathie unbekannter Ursache sollten zur gründlichen Diagnostik an spezialisierte Zentren überwiesen werden.

Zitierweise

Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B: Polyneuropathies—etiology, diagnosis, and treatment options. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 83–90. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0083

Polyneuropathien (PNP) sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Mit einer Prävalenz von circa 5–8 % sind sie hier die größte Erkrankungsgruppe (1). Aufgrund der zahlreichen Ursachen und Begleiterkrankungen kommen fast alle medizinischen Fachrichtungen mit Polyneuropathiepatienten in Kontakt.

Methodik

Dieser Artikel basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed. Dabei wurden Publikationen aus den Jahren 2000–2017 zu den Suchbegriffen „neuropathy“, „polyneuropathy“, „diabetic neuropathy“, „alcoholic neuropathy“, „chemotherapy induced neuropathy“, „chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, „vasculitic neuropathy“ verwendet. Zusätzlich wurden aktuelle deutsche und europäische Leitlinien einbezogen. Die hereditären Neuropathien werden gesondert im Artikel von Eggermann et al. (e1) betrachtet.

Klinisches Bild und diagnostisches Vorgehen

Als häufigstes klinisches Bild tritt das distal symmetrische sensomotorische Syndrom auf. Abzugrenzen sind die Polyradikuloneuropathien mit proximalem und distalem Befall mit Rumpf- sowie Hirnnervenbeteiligung und die asymmetrische Mononeuropathia multiplex, bei der gleichzeitig oder versetzt unterschiedliche Nerven betroffen sind. Die klinischen Leitsymptome (Tabelle 1) (2) können diagnostisch wegweisend sein (Grafik). Je nach betroffenen Nervenfasertypen können sensible, motorische oder autonome Symptome im Vordergrund stehen, wobei jeweils Minussymptome wie Paresen oder Gefühlsstörungen und Plussympptome, zum Beispiel Faszikulationen, Muskelkrämpfe oder Schmerzen, unterschieden werden.

Vorrangige Ziele der PNP-Diagnostik sind eine rasche Interventionsnotwendigkeit (Guillain-Barré-Syndrom, Vaskulitis) sowie behandelbare Ursachen (entzündlich, endokrinologisch, toxisch, nutritiv, tumorassoziiert) zuverlässig und rechtzeitig zu erkennen.

Ein wichtiger Parameter ist der Zeitverlauf, der sich von akut (zum Beispiel Guillain-Barré-Syndrom) über subakut (zum Beispiel Vaskulitis) zu chronisch (zum Beispiel Diabetes mellitus) bis hochchronisch (zum Beispiel hereditäre Neuropathien) spannt. Tabelle 1 fasst die Basisdiagnostik zusammen. Bei Ver-

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg: Prof. Dr. med. Sommer

DRK Schmerz-Zentrum Mainz: PD Dr. med. Geber

Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universität Münster: Prof. Dr. med. Young

Orthopädische Universitätsklinik Erlangen: Prof. Dr. med. Forst

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Mainz: Prof. Dr. med. Birklein

Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum München: Prof. Dr. med. Schoser

dacht auf eine entzündliche Genese ist eine Liquoruntersuchung erforderlich. Eine Indikation zur Nervenbiopsie besteht nur bei mittelschwer/schwer ausgeprägter progredienter Neuropathie, wenn weniger invasive Methoden nicht zur Diagnose geführt haben. Die Nervenbiopsie erlaubt eine Differenzierung zwischen demyelinisierender und axonaler Schädigung sowie den Nachweis von Entzündungszellen oder Amyloid (e2). Bei bis zu 30 % aller PNP bleibt die Ursache unklar. Ein Großteil hiervon sind kryptogene sensible PNP mit guter Prognose (e3). Bei Verdacht auf Small-Fiber-Neuropathie, einer PNP der dünnen Nervenfasern, deren Fehlfunktion der klinischen Elektrophysiologie entgeht, sind eine quantitative sensorische Testung (QST) und/oder Hautbiopsie indiziert. Auch hier sind Laboruntersuchungen erforderlich, um die Ursache zu klären (Tabelle 1) (3).

Pathophysiologie

Prinzipiell kann unterschieden werden zwischen Noxen, die primär die Nervenzelle, also das Motoneuron oder das Spinalganglionneuron, angreifen und solchen, die Prozesse in der Nervenfasern (Axon und Schwann-Zelle) stören (eGrafik). Letztere teilen sich auf in Affektionen der epi- und endoneuralen Blutgefäße (Vaskulitis, periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]), der Markscheiden sowie Ranvierschen Schnürringe (Demyelinisierung, Leitungsblockierung) und der Axone. Axonale Schädigungsmechanismen sind wiederum vielfältig, wobei Störungen des axonalen Transports von manchen Autoren als häufigste Schädigungsmechanismen bei erworbenen und hereditären Neuropathien angesehen werden (4).

Diabetische Neuropathie

Aufgrund der Pandemie von Prädiabetes und Diabetes ist die diabetische Neuropathie (DN) die häufigste PNP in Europa und wahrscheinlich weltweit (5). Laut der nationalen Versorgungsleitlinie für Diabetes im Erwachsenenalter beträgt die Prävalenz der DN 8–54 % bei Typ 1- beziehungsweise 13–46 % bei Typ 2-Diabetes (6). Die Ursache der PNP muss auch bei Verdacht auf DN abgeklärt werden, denn neben Diabetes können auch andere, gegebenenfalls behandelbare Ursachen vorliegen (e4). Zudem können auch zusätzliche Faktoren synergistisch dazu beitragen, dass die DN fortschreitet (Kasten 1) (5–7). Pathophysiologisch spielen folgende multiple Faktoren zusammen:

- Störungen der Mikrozirkulation
- Beeinträchtigung des Mitochondrien- und Fettstoffwechsels
- Aktivierung alternativer Stoffwechselwege
- Bildung neurotoxischer glykierter Proteine (5).

Die häufigste Form ist die distal symmetrische PNP, die mit sensiblen Symptomen (Taubheitsgefühl, Parästhesien) oder auch als Small-Fiber-Neuropathie (Schmerzen, Verlust der Temperaturempfindung) beginnt (e5). Sollten klinisches Bild und Elektroneuro-

graphien nicht zur Diagnose führen, empfiehlt sich die QST, gegebenenfalls eine Hautstanzbiopsie oder eine Funktionsdiagnostik autonomer Nervenfasern (6). Motorische Ausfälle treten bei der distal symmetrischen DN allenfalls spät im Erkrankungsverlauf auf, stehen jedoch bei anderen Formen im Vordergrund. Dies sind Mononeuropathien wie Okulomotoriusparese oder die diabetische Amyotrophie/Plexopathie. Selten treten akute schmerzhafte und autonome Neuropathien, die früher Insulinneuritis genannt wurden, zu Beginn intensiver Insulin-Therapien auf (8). In Anbetracht der Vielfalt dieser Neuropathieformen gibt es nicht „die Therapie“ der DN. Laut nationaler Versorgungsleitlinie sollen Patienten bei allen Formen und in allen Stadien der DN in Bezug auf Lebensgewohnheiten, Diabeteseinstellung und Fußpflege beraten werden (6). Sowohl bei Patienten mit Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetes soll eine individuell und dem Komorbiditätsprofil angepasste Diabeteseinstellung erfolgen. Die Therapie setzt sich aus folgenden Elementen zusammen:

- Kontrolle der zusätzlichen Risikofaktoren (Kasten 1)
- Umstellung des Lebensstils inklusive körperlichem Training
- symptombezogene Behandlung, zum Beispiel Schmerztherapie, vegetative Störung oder diabetisches Fußsyndrom.

Ob Immuntherapien bei der diabetischen Amyotrophie wirksam sind, muss weiter untersucht werden (9).

Alkohol-assoziierte Polyneuropathie

Die Alkohol-assoziierte PNP hat eine Prävalenz von 22–66 % unter chronischen Alkoholikern. Die wichtigsten Faktoren sind die Dauer des Missbrauchs und die Lebenszeit-Alkoholmenge. Spiegeltrinker sind stärker betroffen als episodische Trinker, Frauen stärker als Männer (10). Eine Menge von > 100 g/Tag über mehrere Jahre gilt als wahrscheinlich pathogen für eine PNP (e6). Die Pathophysiologie der Alkohol-assoziierten PNP setzt sich zusammen aus Mangelernährung, zum Beispiel im Hinblick auf B-Vitamine, und direkten toxischen Einflüssen von Alkohol sowie seinen Abbauprodukten wie Acetaldehyd. Oxidativer Stress spielt ebenfalls eine Rolle. In der Regel sind die Leberwerte und die Konzentration an „carbohydrate deficient transferrin“ (CDT) erhöht. Zudem liegt meist eine Makrozytose vor. Anfangs bestehen Störungen der Sensibilität mit und ohne neuropathische Schmerzen. Später können distal betonte Paresen und vegetative Funktionsstörungen dazukommen. Neurografisch zeigt sich eine axonale sensomotorische Neuropathie. Neuropathologisch sind vor allem die dünnen Nervenfasern betroffen (e7), was die Schmerzhaftigkeit erklärt. Die Therapie umfasst eine Alkoholabstinenz und eine Umstellung des Essverhaltens, um die Mangelernährung zu korrigieren. Bei eingehaltener Abstinenz kann sich die Neuropathie innerhalb von Monaten bis Jahren zurückbilden (11, e8).

TABELLE 1

Basisdiagnostik und klinische Leitsymptome bei Polyneuropathien (Auswahl nach [40, e15])

Anamnese: Eigen-, System-, Berufs-, Sozial- und Familienanamnese		
Leitsymptome und klinischer Befund	Symptome	klinische Befunde*
sensibel	Pelzigkeits- und Taubheitsgefühle	Hypästhesie für versch. Qualitäten, Hypalgesie
	Kribbel-, Wärme- und Kälteparästhesien	Wärme- und Kälteallodynie
	Brennschmerz, Stechen, Elektrisieren	Dysästhesie, Allodynie
	Gangunsicherheit, Stürze	sensible Ataxie
motorisch	Schwäche, Muskelschwund	Paresen, Tonus reduziert, Muskelatrophien, Reflexabschwächung
	Muskelkrämpfe, Faszikulationen	Muskelkrämpfe bei Krafttestung, Faszikulationen
autonom	trockene Haut	Hypo- und Anhidrose
	Verlust der Körperbehaarung, Hautveränderungen	trophische Störungen
	Blendungsgefühl	
	Blasenstörung	
	Diarrhö	
	Herzrasen	z. B. Ruhetachykardie
	gastrointestinale Beschwerden	z. B. Gastroparese
	urogenitale Beschwerden (z. B. Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion)	
Neurophysiologie: Neurografie und EMG, evozierte Potenziale		
Laboruntersuchungen	Grundprogramm	fakultativ erweitertes Programm
	CRP, Differenzialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Eiweißelektrophorese, Immundefizienz, Bence-Jones-Proteine, TSH, HbA _{1c} , CDT, Vitamin B ₁₂	Holo-Transcobalamin, Vitamine B ₁ , B ₆ sowie E, ANA, p- und c-ANCA, Kryoglobuline, Hepatitis-, HIV- und Borrelien-Serologie, anti-IgM-GM1, anti-GQ1b, anti-MAG; Liquordiagnostik inkl. bakterielle und virale Serologie
Bildgebung		Nervensonographie und MR-Neurographie
Biopsie		Nervenbiopsie, Hautbiopsie
Small-Fiber-Diagnostik		quantitativ sensorische Testung, spezielle evozierte Potenziale, Hautbiopsie
Genetik		PMP22, GJB1, MPZ und MFN2, Gen-Panel, Trio-Exom/Genom

In der neurologischen Untersuchung ist die Kombination von distaler Reflexminderung mit Vibrations- oder Nadelstich-Sensibilitätsminderung ein sensitives und spezifisches klinisches Zeichen für die Diagnose einer Polyneuropathie (e22).

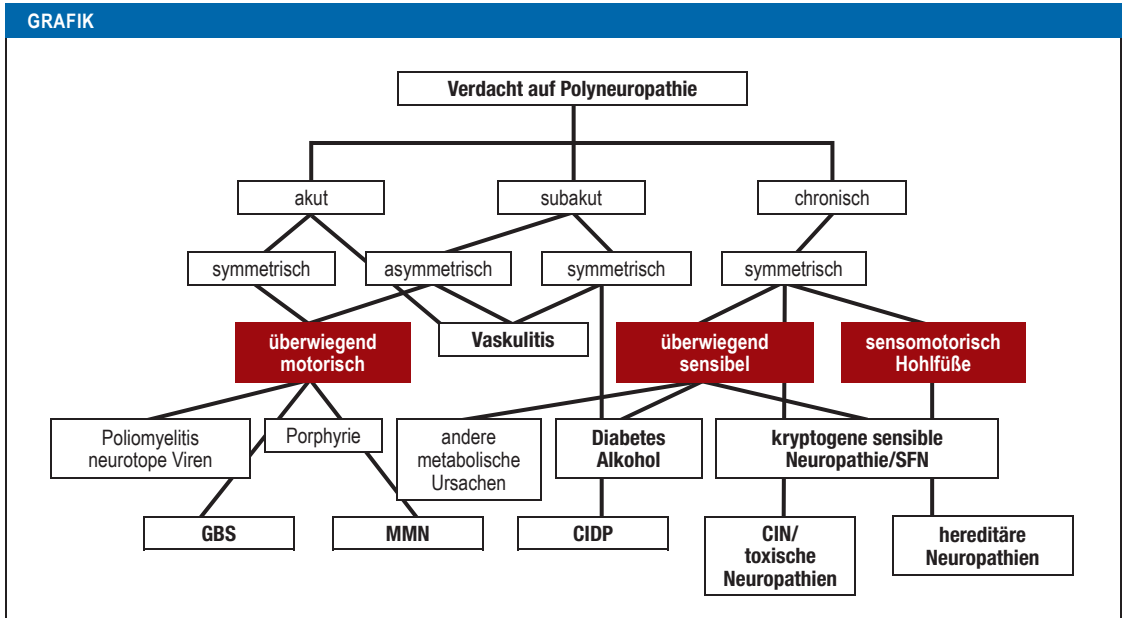
* internistischen und neurologischen Status erheben

ANA, Autoantikörper; ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; CDT, „carbohydrate deficient transferrin“; CRP, C-reaktives Protein; EMG, Elektromyographie; HbA_{1c}, adultes Hämoglobin der Fraktion 1c; HIV, humanes Immundefizienz-Virus; MAG, Myelin-assoziiertes Glykoprotein; MR, Magnetresonanz; TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Chemotherapie-induzierte Neuropathie und andere toxische Neuropathien

Die Chemotherapie-induzierte Neuropathie (CIN) ist die häufigste neurologische Nebenwirkung einer Tumorthherapie mit Zytostatika wie Platinderivaten, Vincalalkaloiden, Taxanen, Proteasomen-Inhibitoren, aber auch moderner Antikörper-basierter Therapien. Aufgrund der Zunahme von Tumorerkrankungen und höheren Langzeitüberlebensraten steigt die Inzidenz der CIN. Die Zahlen variieren in Abhängigkeit der verwendeten Substanzen und Regime sowie der Art des Assessments, häufig werden 10–90 % oder 30–40 % angegeben (12). Typischerweise beginnt die CIN mit sensiblen Ausfallsymptomen sowie Schmerzen innerhalb der ers-

ten 2 Monate der Therapie und kann sich stabilisieren beziehungsweise zurückbilden, nachdem die Therapie abgesetzt wurde (12). Während beispielsweise im Fall von Oxaliplatin akute neurotoxische Phänomene bei 60–80 % der Patienten innerhalb von 2–3 Tagen nach Applikation reversibel sind, entwickeln sich bei 73 % mit zunehmender Therapiedauer persistierende Strukturschäden an Spinalganglien und peripheren Nerven (13). Platin-, seltener auch Vincristin-basierte Therapien können zum „Coasting“-Phänomen führen, einer zunächst weiteren Verschlimmerung nach Absetzen der Substanz (12). Etwa 40 % der CIN gehen mit chronischen Schmerzen einher, wobei eine neuropathische und eine vermutlich sekundäre, auf muskulärer Fehl-



Vereinfachter Algorithmus zur Polyneuropathie-Diagnostik. Hier werden nur Verlaufsfom und klinisches Erscheinungsbild berücksichtigt, ohne Elektrophysiologie, Labor und erweiterte Diagnostik. Überwiegend die in der Arbeit genannten Formen werden gezeigt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

CIDP, chronisch-inflammatorische Polyradikuloneuropathie; CIN, Chemotherapie-induzierte Neuropathien; GBS, Guillain-Barré-Syndrom; MMN, multifokale motorische Neuropathie; SFN, Small-Fiber-Neuropathie

funktion beruhende, myofasziale Komponente bestehen können (12, 14, e9). Im Falle des Proteosomen-Inhibitors Bortezomib tritt vorwiegend eine Small-Fiber-Neuropathie auf. Neuere onkologische Therapieansätze mit immunmodulatorischen Antikörpern, den sogenannten Checkpoint-Inhibitoren mit den Zielstrukturen „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA-4) oder „programmed cell death protein 1“ (PD-1)-Rezeptor, können akute und chronische Immunneuropathien induzieren. Sie werden durch Absetzen des verursachenden Medikaments und nach den Regeln für die Therapie von Immunneuropathien behandelt (12).

Die Neurotoxizität ist abhängig von der Höhe der Einzeldosis, der kumulativen Gesamtdosis sowie der Chemotherapie-dauer. Ein engmaschiges klinisches Monitoring mit Anamnese der PNP-Symptome und klinisch-neurologischer Untersuchung ist erforderlich, um Dosis, Therapieintervalle oder -regime anpassen zu können. Schweregrad und Beeinträchtigung der Lebensqualität können standardisiert erfasst werden (e10, e11). Präventiv könnte die Identifizierung von genetischen Risikofaktoren für spezifische Zytostatika, zum Beispiel Platin oder Vincristin, relevant werden (12, 13, 15).

Sonstige toxische Neuropathien

Zahlreiche Medikamente und Umweltgifte können eine Polyneuropathie auslösen (Kasten 2). Das Vermeiden der Exposition und die rasche Elimination der Toxine stehen im Vordergrund der Therapie. Bei Schwermetallen kann die Elimination durch Komplexbildner sowie forcierte Diurese gefördert werden (16).

Neuropathien bei Vitaminmangel und Vitaminüberdosierung

Bei Vitamin-B₁₂-Mangel kann ein subakutes Beschwerdebild mit Kribbelparästhesien der Füße, sensibler Ataxie und Hypästhesie auftreten. Paresen kommen selten vor. Unbehandelt können sich eine Optikusatrophy, eine Depression oder eine Demenz entwickeln (17). Sind die Aβ-Fasern und die Hinterstränge des Rückenmarks beteiligt, liegt eine kombinierte Myeloneuropathie vor. Dies bedingt gesteigerte Muskeldehnungsreflexe und positive Pyramidenbahnzeichen, woran diese Form der PNP leichter erkennbar ist. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit neurologischen Symptomen ist die für Vitamin-B₁₂-Mangel typische makrozytäre Anämie nicht nachweisbar. Eine Vitamin-B₁₂-Substitution sollte so rasch wie möglich begonnen werden. Ein Vitamin-B₆-Mangel kann zur subakuten sensomotorischen PNP führen. Mehrere Fälle wurden als Komplikation der Behandlung von Morbus Parkinson mit intestinalen Duodopa-Pumpen (18) und nach rascher Gewichtsabnahme beschrieben. Da auch eine Überdosis von Vitamin B₆ zu einer PNP führen kann, solle eine unkontrollierte Einnahmen vermieden werden (19).

Immunneuropathien

Guillain-Barré-Syndrom

Ein Patient mit Zustand nach gastrointestinalem oder respiratorischem Infekt, der nun über aufsteigende Lähmungen klagt, hat mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), was eine rasche Klinik einweisung und oft intensivmedizinische Behand-

KASTEN 1

Risikofaktoren für die Entwicklung einer diabetischen Polyneuropathie (7)

- **Diabetes-assoziiert:**
Dauer, Einstellung, Retino- und Nephropathie
- **vaskulär:**
arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Mediasklerose
- **nutritiv:**
Adipositas, Hyperlipidämie, Alkohol, Nikotin
- **allgemein:**
Alter, Körpergröße, Körpergewicht, mangelnde körperliche Aktivität

Papanas und Ziegler schlossen laut Methodenbeschreibung alle Artikelformen zum Thema der diabetischen Polyneuropathie, ungeachtet des Evidenzgrades, ein (7). Daher gibt es unterschiedliche Qualitäten für die Datenlage zu einzelnen Risikofaktoren.

KASTEN 2

Auslöser toxischer Polyneuropathien (Auswahl)

- **Antiinfektiva**
Chloroquin, Dapson, Isoniazid, Metronidazol, Nitrofurantoin, Chinolone, Dideoxycytidin, Thalidomid, andere Nukleosidanaloga
- **Antirheumatika und Immunsuppressiva**
Chloroquin, Colchizin, Gold, Tacrolimus
- **kardiovaskuläre Medikation**
Amiodaron, Dronedaron, Hydralazin, Propafenon
- **psychiatrische Medikation und Sedativa**
Disulfiram, Lithium
- **sonstige Medikation**
Pyridoxin (Vitamin B₆), Phenytoin
- **Umweltgifte**
Arsen, Blei, Quecksilber, Thallium, Lösungsmittel, Triorthokresylphosphat, Schwefelkohlenstoff, Acrylamid

lung notwendig macht. Bei dieser akuten Polyradikuloneuritis mit einer Inzidenz von 1–2/100 000 Fälle pro Jahr können neben der rasch aufsteigenden Tetraparese bedrohliche kardiale Erregungsleitungsstörungen auftreten und auch die Atemmuskulatur versagen. Die Therapie dieser autoimmunen Neuropathie besteht in engmaschigen Kontrollen, supportiven Maßnahmen und der Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) oder Plasmapheresen (20) (*eTabelle*).

Chronisch-inflammatorische Polyradikuloneuropathie

Im Gegensatz zum GBS, das definitionsgemäß seinen Nadir nach 4 Wochen erreicht, ist die chronisch-inflammatorische Polyradikuloneuropathie (CIDP) eine chronische Autoimmunerkrankung mit einer Entwicklung über mindestens 8 Wochen. Die Prävalenz beträgt 2–3/100 000 Fälle. Das klinische Bild besteht in einer symmetrischen, motorisch betonten Polyradikuloneuropathie mit distaler wie proximaler Muskelschwäche, Areflexie, Parästhesien und sensiblen Defiziten. Der Verlauf ist zumeist chronisch progredient, seltener schubförmig remittierend. Es gibt Formen mit asymmetrischer Verteilung, rein motorischen oder rein sensiblen Störungen (21). Die Diagnose stützt sich auf das klinische Bild, elektrophysiologische Zeichen der Demyelinisierung, nicht obligate Liquorkriterien mit weniger als 10 Leukozyten/ μL sowie Liquor-Eiweißerhöhung und gegebenenfalls den Nachweis der Demyelinisierung mittels Suralisbiopsie (21). In den letzten Jahren haben zusätzlich Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT) der Nerven die Diagnostik und das Therapiemonitoring verbessert (e12).

Evidenz aus kontrollierten Studien liegt für die Wirksamkeit von Glukokortikoiden (GC), IVIg und die Plasmapherese vor (22). Die Plasmapherese wird we-

gen hohen Aufwands und kurzer Wirkdauer überwiegend bei akuten Verschlechterungen angewendet (23). Ob in der Langzeittherapie GC oder IVIg günstiger sind, ist noch offen. Initial sprechen mehr Patienten auf IVIg an, allerdings scheinen die GC-Responder nach Absetzen der Therapie länger in Remission zu gehen (e13). Nach Expertenmeinung wird die Entscheidung über IVIg oder GC bei CIDP in Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und Kosten getroffen (24). Wenn GC gegeben werden, wird die Pulstherapie gegenüber der oralen Dauertherapie bevorzugt (25). Laut Studienlage ist eine subkutane Immunglobulin-Therapie wirksam (26). Noch ist allerdings keines der Präparate für diese Indikation zugelassen. Bei keiner der anderen Substanzen für eine Langzeitimmuntherapie wie Azathioprin, Methotrexat oder Interferon beta-1a wurde eine Wirkung bei CIDP in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen (27, 28). Die Evidenzlagen finden sich in der *eTabelle*.

Paraproteinämische Neuropathien

Unter diesem Begriff werden alle PNP zusammengefasst, bei denen im Serum der Patienten ein Paraprotein gefunden wird. Allerdings ist dies in Anbetracht der Häufigkeit von Paraproteinen, aber auch von PNP im höheren Lebensalter meist ein zufälliges Zusammentreffen, das keine Konsequenzen für die Behandlung der PNP hat. Hiervon ausgenommen sind folgende Konstellationen:

- Eine meist distal und motorisch betonte Polyneuropathie mit ausgeprägten Zeichen einer Demyelinisierung (29) tritt bei IgM-Gammopathie, oft mit Antikörperreaktivität gegen Myelin-assoziiertes Glycoprotein auf. Die Therapie erfolgt zunächst analog zur CIDP, wobei einige Autoren den Einsatz von Rituximab empfehlen (30).

TABELLE 2

Therapie neuropathischer Schmerzen*

Wirkstoff	Evidenzgrad; Empfehlung	Wirkweise/Bemerkung
Gabapentin/ Pregabalin	Ia; Mittel der 1. Wahl	besonders bei zentraler Sensibilisierung (Hyperalgesie, Allodynie)
trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin)	Ia; Mittel der 1. Wahl	Natrium-Kanal-Blocker und Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
Duloxetin/ Venlafaxin	Ia; Duloxetin Ib; Venlafaxin Mittel der 1. Wahl	Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer; Duloxetin in D für Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie zugelassen; Venlafaxin Off-Label
Capsaicin 8 %	Ib; Mittel der 2. Wahl	bei fokalen Schmerzsyndromen
Lidocain (Pflaster)	IIb; Mittel der 2. Wahl	bei fokalen Schmerzsyndromen; für postherpetische Neuralgie zugelassen
Tramadol	IIb; Mittel der 2. Wahl	schwaches Opioid; Gewöhnung; Übelkeit
starke Opioid	IIb; Mittel der 3. Wahl	cave: Opioid-induzierte Hyperalgesie, Gewöhnung und Missbrauch; wenig Langzeitdaten
Botulinumtoxin A (subkutan)	III; Mittel der 2. Wahl	noch zu wenige Daten für breiten Einsatz; in D Off-Label
Carbamazepin/ Oxcarbazepin/ Lamotrigin	Ib; Carbamazepin/ IV; Oxcarbazepin IV; Lamotrigin	Mittel der 1. Wahl bei Neuralgien (z. B. Trigeminus-Neuralgie); Lamotrigin Off-Label

*modifiziert nach Finnerup (36); D, Deutschland

- Bei PNP und IgG λ -Paraproteinämie mit angiofollikulärer Lymphknotenhyperplasie (Morbus Castleman), osteosklerotischen Knochenläsionen oder erhöhtem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor kann ein POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein, „skin changes“) vorliegen. Die Behandlung der ersten Wahl ist eine autologe Stammzelltransplantation (31).
- Bei großen Mengen des Paraproteins muss an eine hämatologische Erkrankung gedacht werden. Ein hoher IgM-Wert kann auf Morbus Waldenstrom, eine gestiegene IgG-Konzentration auf eine AL-Amyloidose beim Myelom hinweisen. Die Evidenzlagen finden sich in der *eTabelle*.

Paranodopathien

Nachdem Autoantikörper gegen paranodale Proteine am Ranvierschen Schnürring wie Neurofascin-155, Contactin-1 und Caspr-1 bei Patienten mit dem klinischen Bild einer CIDP entdeckt wurden, entstand der Begriff der Paranodopathien. Typisch ist ein akuter Beginn wie bei GBS mit Übergang in einen chronischen Krankheitsverlauf. Klinisch besteht eine akute schwere motorisch betonte, elektrophysiologisch

meist axonale Neuropathie, oft mit Aktionstremor und Ataxie. Bei dieser meist IgG4-assoziierten Immuneuropathie wird Rituximab als Therapie der 1. Wahl angesehen, wobei die Patienten initial auch auf die klassische CIDP-Therapie ansprechen (32, e14, e15).

Multifokale motorische Neuropathie

Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) hat eine Prävalenz von 0,6–2 pro 100 000 Fälle. Diese rein motorische Neuropathie ist durch progrediente, distal betonte und asymmetrische Paresen sowie Atrophien gekennzeichnet. Sie betrifft Männer bevorzugt und startet meist an den oberen Extremitäten. Typisch ist der Nachweis multifokaler Leitungsblöcke in den motorischen Neurographien, unabhängig von physiologischen Engstellen. Bei circa 50 % der Betroffenen können serologisch hochtitrige IgM-Antikörper gegen die Ganglioside GM1 nachgewiesen werden (33). Therapie der Wahl ist die repetitive Gabe von IVIg. Die subkutane Applikation von Immunglobulinen ist wirksam, jedoch noch nicht zugelassen (34). Andere Immunsuppressiva einschließlich GC sind wirkungslos (27, e16). Die Evidenzlagen finden sich in der *eTabelle*.

Vaskulitische Neuropathien

Bei progredientem multifokalen Befall verschiedener peripherer Nerven, aber auch bei subakuter distal symmetrischer PNP muss an eine Vaskulitis als Ursache gedacht werden (*eAbbildung*). Manchmal manifestiert sich eine systemische Vaskulitis primär als PNP, zum Beispiel bei mikrovaskulärer Polyangiitis oder bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis. Häufig liegt jedoch eine isolierte Vaskulitis des peripheren Nervensystems vor (35), sodass die Diagnose nur mittels Nervenbiopsie möglich ist. Eine kombinierte Nerv-Muskel-Haut-Biopsie erhöht die Trefferrate (e17, e18). Die Behandlung erfolgt mit GC. Bei Therapieresistenz werden Cyclophosphamid oder Rituximab eingesetzt, analog zu systemischen Vaskulitiden (27) (Evidenzlagen in der *eTabelle*).

Symptomatische Therapie

Therapie des neuropathischen Schmerzes

Etwa die Hälfte aller Polyneuropathien geht mit Schmerzen einher (35, e19, e20). Diese neuropathischen Schmerzen entstehen, vereinfacht beschrieben, durch Spontanaktivität und Sensibilisierung geschädigter Axone, vermittelt durch überaktive Natrium-Kanäle sowie die Einwirkung von Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren. Durch permanenten Einstrom nozizeptiver Information ins Rückenmark und Gehirn kann dort das Phänomen der zentralen Sensibilisierung auftreten – zusätzlich zum Versagen der tonischen und phasischen endogenen Schmerzhemmung (e21). Da die Mechanismen neuropathischer Schmerzen sich somit grundlegend von denen nozizeptiver Schmerzen unterscheiden, sind spezielle Therapieansätze notwendig (36). Die medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen wurde kürzlich in einer Metaanalyse mit Empfehlungen zusammengefasst (36). Medikamente

Kernaussagen

- Polyneuropathien sind mit einer Prävalenz von circa 5–8 % die häufigsten Erkrankungen des peripheren Nervensystems im Erwachsenenalter.
- Neben dem häufigen distal symmetrischen sensomotorischen Syndrom gibt es Polyradikuloneuropathien mit zusätzlichem proximalen Befall und asymmetrische Formen wie die Mononeuropathia multiplex, bei der gleichzeitig oder zeitlich versetzt unterschiedliche Nerven betroffen sind.
- Die Diagnostik verfolgt das Ziel, neurologische Notfälle, zum Beispiel Guillain-Barré-Syndrom oder Vaskulitis, zu erkennen und zu behandeln oder vermeidbare Ursachen aufzudecken.
- Die diagnostische Einteilung wird vor allem durch die Anamnese bezüglich des Krankheitsbeginns und Verlaufs unterstützt. Die beteiligten Systeme können mithilfe der klinischen Untersuchung des Verteilungstyps und Schweregrades, der elektrophysiologischen Testungen (axonal, demyelinisierend) und der Laborwerte zu Diabetes mellitus, Vitaminmangel, Alkoholabusus sowie Autoantikörpern identifiziert werden.
- Die häufigste Polyneuropathie-Ursache in Deutschland ist Diabetes mellitus. Wichtige andere Ursachen sind Chemotherapie, Alkoholabusus, Autoimmunprozesse und Genmutationen.

der ersten Wahl sind Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin und Trizyklika, wobei differenzielle Indikationen sowie das Nebenwirkungsprofil zu beachten sind (Tabelle 2). Topische Therapien wie Lidocain- oder Capsaicin-Pflaster können bei umschriebenen Schmerzarealen hilfreich sein (37, 38).

Physio-, Ergo- und Trainingstherapie

Die Physiotherapie bei Neuropathien orientiert sich an Symptomen und funktionellen Defiziten. Sie beinhaltet Übungen, die Stand- und Gangsicherheit verbessern und Gleichgewicht, Koordination sowie Propriozeption schulen sollen. Bei Paresen wird angestrebt, die Muskelkraft sowie -funktion zu erhöhen und die muskuläre Balance als Prävention von Deformitäten sowie Kontrakturen zu erhalten oder wiederherzustellen. Physikalische und balneologische Therapiemaßnahmen können zusätzlich eingesetzt werden. Bei Beeinträchtigung der Handfunktion ist Ergotherapie, gegebenenfalls ergänzt durch entsprechende Hilfsmittelanpassung, indiziert. Sportliche Aktivität ist im Rahmen der erhaltenen Funktion erwünscht. Bei vielen Patienten sind die proximalen Muskelgruppen lange Zeit kaum betroffen und somit trainierbar. Bei CIDP wirkt sich dreimal wöchentliches Ergometer- und Krafttraining positiv auf Ausdauer sowie Muskelkraft aus (39).

Interessenkonflikt

Prof. Sommer wurde für Beratertätigkeiten honoriert von den Firmen Air Liquide, Astellas, Baxter/Baxalta, CSL Behring und Genzyme, LFB. Sie bekam Vortragshonorare von den Firmen Baxalta, Genzyme, Kedrion, Novartis und Pfizer. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihr zuteil von den Firmen Kedrion und CSL Behring.

PD Dr. Geber bekam Honorare für Beratertätigkeit von der Firma Pfizer.

Prof. Young erhielt Beraterhonorare, Kongress- und Reisekostenerstattung sowie Studienunterstützung (Drittmittel) von der Firma Pharnext.

Prof. Birklein wurde für Vorträge honoriert von der Firma Pfizer. Er bekam Studienunterstützung (Drittmittel) von den Firmen Pfizer und Lilly.

Prof. Schoser erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von der Firma CSL Behring.

Prof. Forst erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 6. 2017, revidierte Fassung angenommen: 15. 11. 2017

Literatur

1. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA: Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016; 87: 1892–8.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S1 Leitlinie Diagnostik bei Polyneuropathien. www.dgn.org/leitlinien/2331-ll-44-2012-diagnostik-bei-polyneuropathien (last accessed on 8 December 2017).
3. Sommer C, Üçeyler N: Small-Fiber-Neuropathien. *Klin Neurophysiol* 2017; 48: 63–72.
4. Prior R, van Helleputte L, Benoy V, van den Bosch L: Defective axonal transport: a common pathological mechanism in inherited and acquired peripheral neuropathies. *Neurobiol Dis* 2017; 105: 300–20.
5. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DL: New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 2017; 93: 1296–313.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter Stand 01.07.2016. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001e.html (last accessed on 8 December 2017).
7. Papanas N, Ziegler D: Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015. *Rev Diabet Stud* 2015; 12: 48–62.
8. Gibbons CH: Treatment-induced neuropathy of diabetes. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 127.
9. Chan YC, Lo YL, Chan ES: Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD006521.
10. Chopra K, Tiwari V: Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 348–62.
11. Hillbom M, Wennberg A: Prognosis of alcoholic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 699–703.
12. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol* 2017; 81: 772–81.
13. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, et al.: Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist* 2015; 20: 411–32.
14. Geber C, Breimhorst M, Burbach B, et al.: Pain in chemotherapy-induced neuropathy—more than neuropathic? *Pain* 2013; 154: 2877–87.
15. Diouf B, Crews KR, Lew G, et al.: Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2015; 313: 815–23.
16. Little AA, Albers JW: Clinical description of toxic neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2015; 131: 253–96.
17. Kumar N: Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 915–26.
18. Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernandez R, Valdeoriola F, et al.: Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol* 2012; 259: 1668–72.

19. Ghavanini AA, Kimpinski K: Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014; 16: 25–31.

20. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717–27.

21. Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Peripheral Nerve Society (PNS): European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. 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: 185–95.

22. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH: Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010369.

23. Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD003906.

24. Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, Bianco M: Comparing treatment options for chronic inflammatory neuropathies and choosing the right treatment plan. *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 755–65.

25. Press R, Hiew FL, Rajabally YA: Steroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: evidence base and clinical practice. *Acta Neurol Scand* 2016; 133: 228–38.

26. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K: Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: a meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017; 55: 802–9.

27. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S2e Leitlinie Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. www.dgn.org/leitlinien/2338-ll-45-2012-therapie-akuter-und-chronischer-immunvermittelter-neuropathien-und-neuritiden (last accessed on 8 December 2017).

28. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RA: Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD003280.

29. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ: Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 615–20.

30. Campagnolo M, Zambello R, Nobile-Orazio E, et al.: IgM MGUS and Waldenstrom-associated anti-MAG neuropathies display similar response to rituximab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017.

31. Dispenzieri A: POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 814–29.

32. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I: Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 533–47.

33. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, et al.: Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol* 2011; 8: 48–58.

34. Kumar A, Patwa HS, Nowak RJ: Immunoglobulin therapy in the treatment of multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci* 2017; 375: 190–7.

35. Collins MP, Hadden RD: The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 302–16.

36. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.

37. Treede RD, Wagner T, Kern KU, et al.: Mechanism- and experience-based strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8% cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 527–38.

38. Sommer C, Cruccu G: Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53: 614–29.

39. Markvardsen LH, Overgaard K, Heje K, et al.: Resistance training and aerobic training improve muscle strength and aerobic capacity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 70–6.

40. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL: The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1510–8.

Anschrift für die Verfasser
Prof. Dr. med. Benedikt Schoser
 Friedrich-Baur-Institut
 Neurologische Klinik Klinikum München
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Ziemssenstraße 1, 80336 München
bschoser@med.uni-muenchen.de

Zitierweise
 Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B: Polyneuropathies—etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 83–90. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0083

► **The English version of this article is available online:**
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit0618 oder über QR-Code

eTabelle, eGrafik, eAbbildung:
www.aerzteblatt.de/18m0083 oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

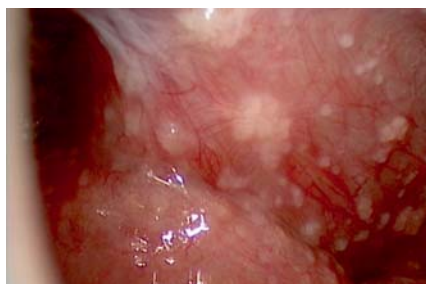


Abbildung: Peritoneale Läsionen in der Laparoskopie

Unspezifische Unterbauchschmerzen?

Ein 65-jähriger untergewichtiger Mann stellte sich wegen Unterbauchschmerzen stationär vor. In der Computertomographie (CT) des Abdomens waren neben einer geringen Menge Ascites und einer peritonealen Kontrastmittel-Anreicherung zahlreiche mesenteriale Noduli zu sehen, sodass zunächst der Verdacht auf eine Peritonealkarzinose nahe lag. In Anbetracht des positiven „enzyme-linked immunospot assay“ (ELISPOT), der zur Detektion Mycobacterium-tuberculosis-spezifischer T-Zellen genutzt wird, wurden laparoskopisch Ascites- und Peritoneum-Proben entnommen. Histologisch ließen sich zahlreiche epitheloidzellige Granulome nachweisen. Die Diagnose einer peritonealen Tuberkulose durch Mycobacterium caprae konnte schließlich mittels bakterieller Kultur gesichert werden. M. caprae verursacht Tuberkulose in infizierten Huftieren (zum Beispiel in Rindern oder Rotwild) und tritt unter anderem in alpinen Regionen auf. Die Zoonose kann durch beruflich bedingte Exposition (Viehhaltung) oder den Genuss nichtpasteurisierter Milch auf den Menschen übertragen werden. Unser Patient war nach einer klassischen 6-monatigen Tuberkulosetherapie beschwerdefrei. Ein Übertragungsweg ließ sich nicht rekonstruieren.

Dr. med. Manuel Klein, Klinik für Pneumologie und konservative Intensivmedizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, manuel.klein@barmherzige-regensburg.de
Dr. med. Christian Wulbrand, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Dr. med. Ulrich Neumaier, Medizinische Versorgungszentren Dr. Neumaier & Kollegen Regensburg

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise: Klein M, Wulbrand C, Neumaier U: Nonspecific lower abdominal pain? *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 90. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0090

► **The English version of this article is available online:** www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial zu:

Polyneuropathien

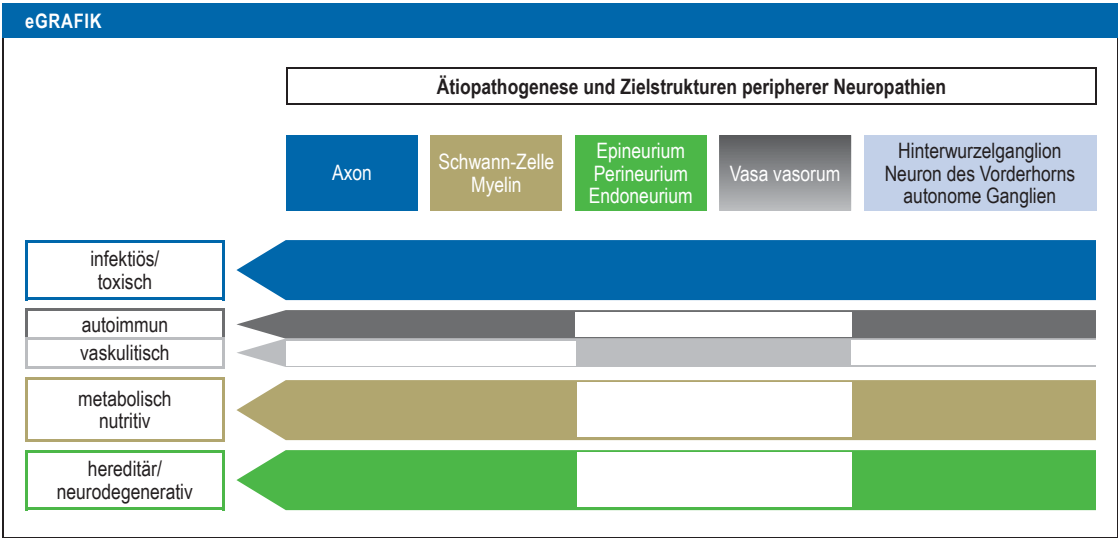
Ursachen, Diagnostik und Therapieoptionen

Claudia Sommer, Christian Geber, Peter Young, Raimund Forst,
Frank Birklein, Benedikt Schoser

Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 83–90. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0083

eLiteratur

- e1. Eggermann K, Gess B, Häusler M, Weis J, Hahn A, Kurth I: Hereditary neuropathies: clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 91–7.
- e2. Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ, et al.: Peripheral Nerve Society guideline on processing and evaluation of nerve biopsies on processing and evaluation of nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 164–75.
- e3. Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ: Cryptogenic sensory polyneuropathy. *Neurol Clin* 2013; 31: 463–76.
- e4. Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, Hartung HP, Malik RA: CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes—diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 599–611.
- e5. Cortez M, Singleton JR, Smith AG: Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 109–22.
- e6. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al.: Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol* 2003; 54: 19–29.
- e7. Koike H, Mori K, Misu K, et al.: Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 2001; 56: 1727–32.
- e8. Schuchardt V: [Alcohol and the peripheral nervous system]. *Ther Umsch* 2000; 57: 196–9.
- e9. Kautio AL, Haanpää M, Kautiainen H, Kalso E, Saarto T: Burden of chemotherapy-induced neuropathy—a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1991–6.
- e10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. 2016. ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (last accessed on 8 December 2017).
- e11. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, et al.: The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1135–9.
- e12. Pitarokouli K, Schlamann M, Kerasnoudis A, Gold R, Yoon MS: Comparison of clinical, electrophysiological, sonographic and MRI features in CIDP. *J Neurol Sci* 2015; 357: 198–203.
- e13. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al.: Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 729–34.
- e14. Doppler K, Appeltshauer L, Villmann C, et al.: Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain* 2016; 139: 2617–30.
- e15. Doppler K, Appeltshauer L, Wilhelmi K, et al.: Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 720–8.
- e16. Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Peripheral Nerve Society (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: 295–301.
- e17. Üçeyler N, Devigili G, Toyka KV, Sommer C: Skin biopsy as an additional diagnostic tool in non-systemic vasculitic neuropathy. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 109–16.
- e18. 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: 49–58.
- e19. Üçeyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C: Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* 2007; 69: 42–9.
- e20. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ: Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220–4.
- e21. Birklein F, Baron R, Gaul C, et al.: Schmerz – ein vernachlässigtes neurologisches Thema. *Nervenarzt* 2016; 87: 609–15.
- e22. Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, et al.: The sensitivity and specificity of the neurological examination in polyneuropathy patients with clinical and electrophysiological correlations. *PLoS One* 2017; 12: e0171597.



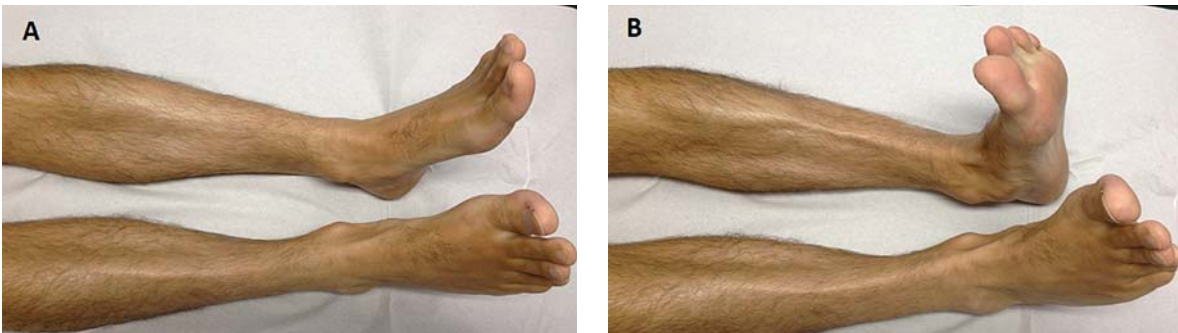
Zusammenfassung der Pathophysiologie der Polyneuropathie
(modifiziert nach Callaghan et al. [40])

eTABELLE

Immunsuppressive Therapie der Immunneuropathien mit Evidenzklassen (27)

Wirkstoff/Verfahren	CIDP	PN	MMN	paraproteinämische Neuropathie (IgM)	vaskulitische Neuropathie
Glukokortikoide	Ib, A				III, GCP
Immunglobuline – intravenös – subkutan	Ib, A Ib, B		Ib, A	Ib, GCP	
Plasmapherese	Ib, A			IIb, 0	
Azathioprin	IV, 0				
Methotrexat	IV, 0				
Cyclophosphamid	IV, 0		IV, 0		III, GCP
Rituximab		IV, GCP		IV, GCP	

CIDP, chronisch-inflammatorische Polyradikuloneuropathie; GCP, gute klinische Praxis; IgM, Immunglobulin M; MMN, multifokale motorische Neuropathie; PN, Paraneuropathien



eAbbildung: Füße und Unterschenkel eines Patienten mit vaskulitischer Polyneuropathie
(A) Verschmälerung der kleinen Fußmuskeln als Zeichen eines subakuten bis chronischen Prozesses
(B) akut aufgetretene Fußheberparese (rechts)