

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität
Würzburg**

Direktor: Professor Dr. Jens Volkmann

**Untersuchung der Beteiligung der kleinen Nervenfasern bei Patient/-innen
mit Antikörper-assoziierten Neuropathien**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Helena Özkent

aus Coesfeld

Würzburg, Juli 2021

Referentin: Priv.- Doz. Dr. Kathrin Doppler
Korreferentin: Prof. Dr. Sarah Kittel-Schneider
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 9. März 2022

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1.1 | Definition der Neuropathie | 1 |
| 1.1.2 | Einteilung der Nervenfasern | 1 |
| 1.1.3 | Erworbene immunvermittelte Neuropathien | 3 |
| 1.2 | Epidemiologie | 3 |
| 1.3 | Subtypen der immunvermittelten chronischen Neuropathien | 4 |
| 1.3.1 | CIDP..... | 4 |
| 1.3.2 | Paraproteinämische Neuropathien..... | 6 |
| 1.3.3 | MMN..... | 6 |
| 1.3.4 | MADSAM..... | 7 |
| 1.4 | Pathophysiologie | 8 |
| 1.4.1 | Pathophysiologie der CIDP | 8 |
| 1.4.2 | Pathophysiologie der MMN..... | 10 |
| 1.4.3 | Pathophysiologie der MADSAM..... | 11 |
| 1.5 | Diagnostik..... | 11 |
| 1.5.1 | Untersuchungsmethoden..... | 12 |
| 1.5.2 | Spezielle Untersuchungsmethoden in der Small-Fiber-Diagnostik | 12 |
| 1.6 | Diagnosekriterien..... | 13 |
| 1.6.1 | Diagnosekriterien der CIDP | 13 |
| 1.6.2 | Diagnosekriterien der MMN | 15 |
| 1.6.3 | Diagnosekriterien der MADSAM | 16 |
| 1.7 | Therapie | 16 |
| 1.7.1 | CIDP-Therapie..... | 16 |
| 1.7.2 | MMN-Therapie..... | 17 |
| 1.7.3 | MADSAM-Therapie..... | 18 |
| 1.8 | Relevanz, Zielsetzung und Hypothese der Studie..... | 18 |
| 1.8.1 | Relevanz | 18 |

| | | |
|-------|--|----|
| 1.8.2 | Ziel der Arbeit | 18 |
| 1.8.3 | Hypothese | 19 |
| 2 | Methoden | 20 |
| 2.1 | Ethikvotum | 20 |
| 2.2 | Patient/-innenkollektiv | 20 |
| 2.3 | Ein-/Ausschlusskriterien | 20 |
| 2.4 | Untersuchungsmethoden | 21 |
| 2.4.1 | Quantitativ sensorische Testung (QST) | 21 |
| 2.4.2 | Quantitativ sudomotorischer Axonreflextest (QSART) | 23 |
| 2.4.3 | Hautbiopsie | 24 |
| 2.4.4 | Fragebögen | 24 |
| 2.5 | Statistische Auswertung | 25 |
| 2.6 | Literaturrecherche | 26 |
| 3 | Ergebnisse | 27 |
| 3.1 | Demographische Auswertung | 27 |
| 3.2 | Quantitativ sensorische Testung | 28 |
| 3.2.1 | Z-transformierte QST-Daten | 29 |
| 3.3 | Quantitativ sudomotorischer Axonreflextest | 34 |
| 3.3.1 | Schweißvolumen | 34 |
| 3.3.2 | Latenzzeiten | 37 |
| 3.4 | Hautbiopsie | 39 |
| 3.5 | Korrelation Schweißproduktion und IENFD | 41 |
| 3.6 | Fragebögen | 42 |
| 3.6.1 | Neuropathic Pain Symptom Inventory | 42 |
| 3.6.2 | Graded Chronic Pain Scale | 43 |
| 3.6.3 | Survey of Autonomic Symptoms | 43 |
| 3.7 | Detaillierte Untersuchungsergebnisse der Antikörper-assoziierten CIDP-Patient/-innen | 44 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.7.1 | Anti-MAG-Ak..... | 45 |
| 3.7.2 | CNTN1-Ak | 46 |
| 3.7.3 | Anti-NF155 IgM | 47 |
| 3.8 | Weitere Untersuchungsergebnisse | 47 |
| 3.8.1 | GBS..... | 48 |
| 3.8.2 | Rezidivierendes Miller-Fisher-Syndrom | 48 |
| 3.8.3 | CIDP und Diabetes mellitus | 49 |
| 4 | Diskussion..... | 51 |
| 4.1 | Diskussion der Methodik..... | 51 |
| 4.1.1 | Patient/-innen und Kontrollkollektiv | 51 |
| 4.1.2 | Untersuchungsareale..... | 52 |
| 4.1.3 | Normwerte und Reproduzierbarkeit von QST und QSART | 53 |
| 4.1.4 | Schwächen und Stärken der QST..... | 54 |
| 4.1.5 | Schwächen und Stärken der QSART | 54 |
| 4.1.6 | Schwächen und Stärken der Hautbiopsie | 55 |
| 4.2 | Diskussion der Ergebnisse | 56 |
| 4.2.1 | Small-Fiber-Dysfunktion unserer Neuropathie-Patient/-innen | 56 |
| 4.2.2 | Beteiligung der kleinen Nervenfasern nach Antikörper-Status | 58 |
| 4.2.3 | Autonome Nervendegeneration im sudomotorischen System..... | 60 |
| 4.2.4 | Erklärungsansätze für Small-Fiber-Dysfunktion bei Immunneuropathien..... | 61 |
| 4.3 | Häufigkeit von positivem Antikörper-Nachweis | 62 |
| 4.3.1 | Antikörper bei MMN..... | 63 |
| 4.4 | Interpretation und Aussagekraft der erhobenen QST-Werte | 63 |
| 4.4.1 | Thermische Hypästhesie bei CIDP und MADSAM..... | 66 |
| 4.5 | Interpretation der Ergebnisse der QSART | 67 |
| 4.6 | Interpretation der Ergebnisse der Hautbiopsie | 69 |
| 4.7 | Interpretation der Ergebnisse der Fragebögen..... | 70 |
| 4.8 | Sensible Beteiligung bei MMN | 71 |

| | | |
|------|---|----|
| 4.9 | Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Hypothese der Arbeit | 71 |
| 4.10 | Limitationen der Arbeit | 72 |
| 4.11 | Ausblick..... | 73 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 75 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 77 |
| 7 | Appendix..... | 88 |
| I. | Abkürzungsverzeichnis | 88 |
| II. | Abbildungsverzeichnis..... | 90 |
| III. | Tabellenverzeichnis | 91 |
| IV. | Danksagung | 92 |

1 Einleitung

1.1.1 Definition der Neuropathie

Der Oberbegriff der Neuropathie beschreibt eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen des peripheren Nervensystems, welche mit motorischen, sensiblen sowie autonomen Symptomen einhergehen können. Es können sowohl einzelne Nerven (Mononeuropathie), als auch mehrere Nerven gleichzeitig betroffen sein (Polyneuropathie). Auch eine multifokale Beteiligung ist möglich (Multifokale Neuropathie) [1, 2]. Zudem unterscheidet man hereditäre und erworbene Formen [3]. Für die Entstehung einer erworbenen Neuropathie gibt es viele verschiedene Ursachen (z.B. Schädigung durch neurotoxische Substanzen wie Alkohol [4], Chemotherapeutika [5] oder sekundär durch eine metabolische, entzündliche oder autoimmune Erkrankung [1, 3, 6-10]). Auch die Ausprägungsformen variieren innerhalb dieser großen Erkrankungsgruppe. Klinisch sind insbesondere die distalen Extremitäten, symmetrisch oder asymmetrisch betroffen [11, 12]. Zusätzlich zu den sensiblen, motorischen und autonomen Symptomen können auch Schmerzen im Rahmen einer Neuropathie auftreten [3, 7, 13]. Die für die erworbenen Neuropathien zugrunde liegenden Ursachen unterscheiden sich im Vergleich verschiedener Länder und Regionen. Die in der westlichen Welt häufigsten Formen sind zurückzuführen auf Nervenschädigungen infolge eines Diabetes mellitus oder Alkoholabusus [14]. Im Vergleich dazu treten beispielsweise in Indien gehäuft Neuropathien nach Diphtherie und Lepra auf [15]. Unabhängig von der Erkrankungsursache kann mithilfe von elektrophysiologischen Untersuchungen unterschieden werden, ob es sich um eine axonale oder demyelinisierende Form der Neuropathie handelt [16].

1.1.2 Einteilung der Nervenfasern

Die Klassifikation nach Erlanger und Gasser unterteilt die Nervenfasern des peripheren Nervensystems in sechs verschiedene Faserklassen [17]. Die entscheidenden Parameter sind hierbei der Grad der Myelinisierung, der axonale Durchmesser und die Leitungsgeschwindigkeit der Nerven [vgl. Tabelle 1 (Tab. 1)].

Tab. 1: Einteilung der Nervenfasern-Klassen modifiziert nach Erlanger und Gasser

| Klasse | Myelin | Durchmesser (μm) | Geschwindigkeit (m/sek.) |
|------------|--------|-------------------------------|--------------------------|
| A α | +++ | 12-20 | 70-120 |
| A β | +++ | 5-12 | 30-70 |
| A γ | ++ | 5-12 | 30-70 |
| A δ | ++ | 1-4 | 12-30 |
| B | + | 1-3 | 15 |
| C | - | 0,5-1 | 1 |

Myelin +++/++/+/- = starke/moderate/leichte/keine Myelinisierung [17, 18]

Nervenfasern der Faserklasse A α weisen eine dicke Myelinschicht auf und dienen als α -Motoneurone und primäre Muskelspindelafferenzen. Nerven der Klasse A β verfügen ebenfalls über eine dicke Myelinschicht und leiten Signale für Vibrations- und Tastsinn. A α - und A β -Nerven werden auch als „Large Fibers“ bezeichnet. Die mittelgroßen Nervenfasern der Klasse A γ übertragen efferente Signale zu den Muskelspindeln. Klasse B-Fasern dienen der Weiterleitung präganglionärer Informationen des Sympathikus. Die auch als „Small Fibers“- bezeichneten A δ -, und C-Fasern vermitteln Schmerzen, Temperaturempfinden und autonome Funktionen. Sie innervieren die Haut sowie Herz- und glatte Muskulatur [19].

Je nach Ursache der Neuropathie können die einzelnen Fasertypen in unterschiedlichem Maße betroffen sein. Bei der Small-Fiber-Neuropathie (SFN) kommt es durch verschiedene Grunderkrankungen oder beispielsweise durch toxische Substanzen zu einer Schädigung und zum Verlust kleiner Nervenfasern und es treten sensible und autonome Symptome auf: Betroffene berichten insbesondere in den Füßen von Taubheit, Sensibilitätsverlust, Juckreiz, Brennen, Kribbeln etc. Auch neuropathische Schmerzen, Hyperästhesie und Allodynie (eigentlich nicht schmerzhaft Reize werden als schmerzhaft empfunden) zählen zu den häufigen Symptomen. Im Rahmen einer autonomen Dysfunktion treten unter anderem Trockenheit von Mund und Augen, gestörte Orthostase-Reaktionen, verringerte Schweißproduktion, gastrointestinale Symptome, Inkontinenz und Fatigue auf. Die Schädigung kleiner Nervenfasern kann durch viele verschiedene Faktoren verursacht werden. Zu den häufigsten Ursachen zählen metabolische Störungen (insbesondere Diabetes mellitus), immunvermittelte, entzündliche und infektiöse Erkrankungen, Vitaminmangel sowie toxische Stoffe (v.a.

Alkohol). Eine Small-Fiber-Neuropathie kann isoliert vorliegen, d.h. mit ausschließlicher Schädigung der kleinen Nervenfasern, oder es kann zu einer Schädigung kleiner Nervenfasern bei zusätzlicher Schädigung anderer Fasertypen kommen [19-21].

1.1.3 Erworbene immunvermittelte Neuropathien

Die Untergruppe der erworbenen immunvermittelten (demyelinisierenden) Neuropathien umfasst unter anderem die chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP), die multifokale motorische Neuropathie (MMN) und die multifokale erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie (MADSAM, engl.: multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy; syn. Lewis-Sumner-Syndrom) [22, 23]. Bei diesen drei Erkrankungen stehen Symptome der dicken myelinisierten Nervenfasern im Vordergrund.

Trotz der klinischen Ähnlichkeit von MMN und MADSAM, wird nur die MADSAM als (asymmetrische) Variante der CIDP gewertet [24]. Initial wurde auch die MMN als CIDP-Variante betrachtet, gilt aber nun als eigene Krankheitsentität [25]. Alle drei Erkrankungen verbindet ein ähnlicher Pathomechanismus, bei welchem es aufgrund fehlgeleiteter humoraler und zellulärer Immunreaktionen zu einer Nervenschädigung mit neurologischer Dysfunktion kommt [26]. Klinisch kann man MMN und MADSAM durch einen asymmetrischen, multifokalen Befall von der CIDP unterscheiden, sowie innerhalb der asymmetrischen Formen die MADSAM von der MMN durch das zusätzliche Vorliegen sensibler Symptome [27].

1.2 Epidemiologie

Erworbene chronisch demyelinisierende Polyneuropathien haben eine Gesamtprävalenz von circa 6 Fällen auf 100.000 Personen, was weltweit schätzungsweise 420.000 betroffene Individuen ergibt [22].

Die häufigste autoimmune periphere Neuropathie stellt hierbei die CIDP dar, welche vor allem im höheren Erwachsenenalter, überwiegend bei Männern auftritt (Geschlechterverhältnis 2:1). Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 48 Jahren [1, 26]. Mit einer jährlichen Inzidenz von 0,2 – 0,5 Fällen pro 100.000 Personen, und einer Prävalenz von 0,8 – 8,9 Fällen pro 100.000 Personen gehört sie zu den seltenen Erkrankungen [1, 26, 28]. Die große Diskrepanz innerhalb der Prävalenz-Angaben kann durch eine mögliche „Unterdiagnose“ und unterschiedliche elektrophysiologische Kriterien erklärt werden [28]. Auch die variable klinische Manifestation und das Fehlen verlässlicher Diagnosemarker führen einer Studie zufolge zu einer hohen Fehldiagnosequote (47%) [29].

Die MMN tritt mit einer Prävalenz von 1 – 2 pro 100.000 Personen auf, ebenfalls häufiger Männer als Frauen betreffend [28]. Das ungefähre Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen liegt einer Studie zufolge bei 3:1. 80% der Betroffenen entwickeln zwischen 20 und 50 Jahren erste Symptome [30]. Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 40 Jahren [31].

Häufigkeiten der MADSAM werden oft in Form von prozentualen Anteilen an CIDP-Fällen angegeben. Es handelt sich bei circa 6 – 15% der CIDP- Fälle um eine MADSAM. Auch die MADSAM-Neuropathie manifestiert sich meist ab der 4. Lebensdekade [32].

1.3 Subtypen der immunvermittelten chronischen Neuropathien

1.3.1 CIDP

Bei der CIDP handelt es sich um eine chronisch progrediente oder schubweise verlaufende Erkrankung, die vor allem eine symmetrische Schwäche proximaler und distaler Muskeln und Sensibilitätsverluste bei Betroffenen zur Folge hat [32-34]. In Abgrenzung zum akuten Guillain-Barré-Syndrom (GBS) verläuft die CIDP über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen progressiv und zeichnet sich vorwiegend durch distale motorische Defizite aus [26]. Im Vergleich zum GBS tritt die CIDP seltener in Folge einer vorangegangenen Infektion auf [34]. Pathophysiologisch verursacht werden die meisten Symptome der CIDP durch entzündliche Prozesse, die insbesondere die dicken, myelinisierten Nervenfasern angreifen und hierdurch zu relevanten Behinderungen führen. Des Weiteren treten auch autonome Symptome und neuropathische Schmerzen auf, was auf eine Beteiligung unmyelinisierter Nervenfasern hindeutet [35, 36]. Die CIDP ist mit vielen Erkrankungen assoziiert, wie zum Beispiel Hepatitis C oder HIV-Infektionen, Lymphomen, Diabetes mellitus etc., jedoch ist die pathogenetische Relevanz bisher unklar [28, 34]. Insbesondere beim Diabetes mellitus wird kontrovers diskutiert, ob es sich hierbei um einen prädisponierenden Faktor für eine CIDP handeln könnte [26].

Die Subgruppe der Antikörper-assoziierten („seropositiven“) CIDP zeichnet sich durch den serologischen Nachweis verschiedener Autoantikörper gegen Strukturen des Ranvierschen Schnürrings oder Teile der Gangliosid-Komplexe aus. Jene Antikörper richten sich unter anderem gegen die paranodalen/nodalen Proteine Neurofascin (NF), Contactin1 (CNTN1) oder Contactin-assoziiertes Protein1 (CASPR1) bzw. gegen Glycolipid GM1, LM1 und LM1-enthaltende Gangliosid-Komplexe oder gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein (Anti-MAG-Antikörper). Die seropositive CIDP unterscheidet sich durch Prognose und Therapieansprechen von der klassischen CIDP [26, 32, 37,

38]. Das heterogene klinische Bild der CIDP zeichnet sich durch eine meist symmetrische distale und proximale muskuläre Schwäche der Extremitäten, sowie sensible Symptome aus [28, 39]. In der Regel überwiegt die muskuläre Schwäche der distalen im Vergleich zur proximalen Extremität [25]. Auch wenn die motorischen Defizite dominieren, treten bei 90% der Erkrankten sensible Defizite auf [26]. Diese Empfindungsstörungen (bspw. Parästhesien, Taubheit) sind klassischerweise handschuh- oder sockenförmig begrenzt [40]. Der zeitliche Verlauf der Erkrankung wird als chronisch progredient, schubförmig, monophasisch oder mit einem GBS-artigen Beginn („GBS like onset“) charakterisiert [28]. Über 90% der CIDP-Patient/-innen leiden durch die Schwäche unter einer ausgeprägten Behinderung. Circa die Hälfte der Patient/-innen sind zumindest vorübergehend so stark eingeschränkt, dass sie sich nur mit Hilfe eines Rollstuhls oder anderweitiger fremder Hilfe fortbewegen können. 10% dieser Patient/-innen leiden dauerhaft unter einer stark ausgeprägten Behinderung oder versterben an den Folgen der Erkrankung. Unabhängig von der Erkrankungsdauer sind negative prognostische Faktoren für eine Langzeitbehinderung höheres Alter und ein schlechterer klinischer Status zu Beginn der Erkrankung [41]. Häufig sind auch die Muskeleigenreflexe von CIDP-Patient/-innen abgeschwächt oder erloschen. So kommt es bei circa 70% der Patient/-innen im Rahmen der Erkrankung zu einer totalen Areflexie, bei den übrigen 30% besteht eine Mixtur aus verringerten und fehlenden Reflexen. Insgesamt zeigt sich bei CIDP-Patient/-innen der Achillessehnenreflex am häufigsten pathologisch [25]. Neuropathische Schmerzen liegen zu Beginn der Erkrankung eher selten vor, treten aber im Verlauf bei bis zu 70% der Patient/-innen auf [26, 42]. Eine Hirnnervenbeteiligung besteht bei der Minderheit der Patient/-innen (10 – 15% [26]). Ein weiteres Hauptsymptom, welches bei Befragung von über 80% der CIDP-Patient/-innen angegeben wird, ist eine ausgeprägte Fatigue. Auch eine leichte autonome Dysfunktion konnte in 65% der Patient/-innen einer Studie beobachtet werden [25]. Neben den typischen Manifestationen der CIDP treten auch Formen mit asymmetrischer Muskelschwäche, Hirnnervenbeteiligung oder zentraler Demyelinisierung auf [26]. Bei 5 – 15% der CIDP-Patient/-innen kann eine rein sensible Form beobachtet werden. Hierbei bleibt die normale Muskelkraft erhalten, obwohl die elektrophysiologischen Untersuchungen von motorischen Nerven bei den meisten dieser Patient/-innen ebenfalls pathologische Ergebnisse zeigen. Im Verlauf von Jahren kann es auch hier zur Entwicklung motorischer Symptome kommen [25, 26].

Beim distalen Subtyp der CIDP (syn. DADS, „distal acquired demyelinating symmetric neuropathy“) können in circa zwei Drittel der Fälle Anti-MAG-Antikörper nachgewiesen

werden. Diese treten fast nur in Zusammenhang mit einer monoklonalen IgM-Gammopathie auf. Bei Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie wird diese Neuropathie auch als paraproteinämische Neuropathie bezeichnet. In den neurophysiologischen Untersuchungen der Patient/-innen mit einer distalen CIDP besteht eine sehr ausgeprägte distale Demyelinisierung in motorischen Nerven, im Sinne einer stark verlängerten distal motorischen Latenz [26, 27, 32, 38, 43].

1.3.2 Paraproteinämische Neuropathien

Unter den paraproteinämischen Neuropathien werden alle Neuropathien zusammengefasst, bei denen ein Paraprotein im Serum der Betroffenen nachgewiesen werden kann. Dieser Begriff wird unabhängig von Kausalität oder zufälliger Konstellation angewandt. Eine Unterform der paraproteinämischen Neuropathien tritt in Zusammenhang mit einer monoklonalen IgM-Gammopathie, oft assoziiert mit Anti-MAG-Autoantikörpern auf. Bei dieser Neuropathie zeigt sich klinisch ein ähnliches Bild wie bei einer klassischen CIDP, im Sinne einer distal betonten sensomotorischen Polyneuropathie mit ausgeprägter Demyelinisierung [sehr langsame Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und verlängerte distal motorische Latenzen] [43-45].

1.3.3 MMN

Die MMN beschreibt eine rein motorische Neuropathie, die insbesondere die obere Extremität betrifft und mit Kraftverlust und Paresen der betroffenen Extremität einhergeht. Das klinische Bild der MMN ist geprägt von chronisch progredienten oder schubweise fortschreitenden asymmetrischen Paresen, die bevorzugt die distalen Armmuskeln betreffen [26, 28, 32, 46]. Mehr als 80% der MMN-Patient/-innen sind initial an Unterarm-/ Handmuskeln betroffen [30]. Die Paresen folgen dabei der Aufteilung der Nerven, was durch die individuellen Innervationswege der Muskeln zu sehr unterschiedlich ausgeprägten klinischen Symptomen führen kann. In den paretischen Regionen sind die Muskeleigenreflexe oft abgeschwächt, eine vollständige Areflexie tritt hingegen eher selten auf. Meist betroffen sind bei MMN-Patient/-innen die innervierten Muskeln des N. ulnaris, N. medianus, N. radialis und N. tibialis. Nur bei 5% der Patient/-innen kommt es zu proximalen Paresen an den Armen. In späten Stadien der Erkrankung führen die Paresen zu ausgeprägten Muskelatrophien und es treten bei circa 20% sehr milde sensible Symptome hinzu. Unter Schmerzen und autonomen Symptomen leiden MMN-Patient/-innen dagegen eher selten [26]. Bei über der Hälfte der MMN-Patient/-innen treten Faszikulationen und Muskelkrämpfe außerhalb der Bereiche der betroffenen Nerven auf [30]. Des Weiteren wird eine vermehrte

Ermüdbarkeit, sowie eine Verschlechterung der Feinmotorik beschrieben [47, 48]. Bei den meisten Patient/-innen kann zusätzlich zur Muskelschwäche eine Einschränkung der Geschicklichkeit und des Gangs festgestellt werden [31]. Das Zusammenspiel dieser Symptome verursacht häufig eine relevante Behinderung und beeinträchtigt das alltägliche Leben der Patient/-innen [47]. Der Grad der Behinderung korreliert dabei mit der Gesamtdauer der Erkrankung sowie mit dem Zeitpunkt des Therapiebeginns [30, 49]. Bei etwa der Hälfte der MMN-Patient/-innen können IgM-Antikörper gegen GM1-Gangliosid (Monosialotetrahexosylgangliosid) nachgewiesen werden [32, 34]. Jene Patient/-innen mit einem positiven Anti-GM1-Antikörper-Nachweis leiden tendenziell unter einer ausgeprägteren Muskelschwäche, einer insgesamt stärkeren Behinderung, sowie einem nachweislich größeren Axon-Schaden als Patient/-innen ohne Antikörper-Nachweis [38, 50].

1.3.4 MADSAM

Ein ähnliches klinisches Bild wie die MMN, im Sinne einer asymmetrischen distalen Neuropathie, ist auch bei der MADSAM zu beobachten [30, 32, 51]. Anders als bei der MMN ist die MADSAM jedoch nicht mit Anti-GM1-IgM-Antikörpern assoziiert und es sind neben den motorischen auch sensible Nerven betroffen [34, 51]. Die Unterscheidung zwischen MADSAM und MMN ist dahingehend besonders relevant, da die MADSAM im Gegensatz zur MMN ein positives Therapieansprechen auf Kortikosteroide zeigen kann [26]. Bei der MADSAM treten die chronisch progredienten oder schubweise voranschreitenden motorischen und sensiblen Symptome vor allem an der distalen oberen Extremität auf [32]. In circa 70% der Fälle manifestiert sich hier die Erstsymptomatik, bevor es im Krankheitsverlauf zu einer Beteiligung der unteren Extremität kommt. Bei der MADSAM tritt in der Regel keine generalisierte Areflexie auf. Bei etwa 20% der Patient/-innen treten im Krankheitsverlauf neuropathische Schmerzen auf [24, 26, 30, 34, 52]. Die MADSAM wird auch als „multiple Mononeuropathie-Variante der CIDP“ bezeichnet [25]. In einer älteren Studie aus dem Jahr 2004 wurde beobachtet, dass 50% der untersuchten MADSAM-Patient/-innen innerhalb von 4 Jahren eine klassische CIDP entwickelten, während die andere Hälfte weiterhin eine multifokale Beteiligung aufwies [52]. Im klinischen Alltag herrscht Uneinigkeit darüber, ob es sich bei der MADSAM tatsächlich um einen CIDP-Subtyp oder eine separat immunvermittelte Neuropathie handelt [26].

1.4 Pathophysiologie

Bei den immunvermittelten Neuropathien geht man allgemein von einer fehlgeleiteten humoralen und zellulären Immunantwort aus, durch welche es im Lauf der Erkrankung zu Nervenschäden und neurologischer Dysfunktion kommt. Diese These wird durch den Nachweis von autoreaktiven T-Zellen und Antikörpern in Serum und (Suralis-) Nervenbiopsien von erkrankten Patient/-innen gestützt. Entsprechende T-Zellen und Autoantikörper richten sich unter anderem gegen Bestandteile von Schwann-Zellen und Axon-Membranen oder gegen Proteine am Ranvierschen Schnürring. Zudem kommt es durch die Sekretion von Chemokinen und Proteasen durch die aktivierten T-Zellen zu einer Entzündungsreaktion mit Zusammenbruch der Blut-Nerven-Schranke und folgender Invasion von Leukozyten und Autoantikörpern, welche wiederum eine Zerstörung von Myelin und Axon nach sich zieht [26, 32].

1.4.1 Pathophysiologie der CIDP

Auch bei der CIDP handelt es sich um eine komplexe autoimmune Erkrankung, bei der zelluläre und humorale Mechanismen, vor allem in Form einer epi- und endoneuralen T-Zell- und Makrophagen-Infiltration sowie einer fehlerhaften Immunregulation, zu einer Nervenschädigung führen [32, 34]. Makroskopische Korrelate der Nervenschädigung sind Zeichen von De- und Remyelinisierung, Zwiebelschalenformationen und endoneurale Ödeme [28, 53].

Die klinische Heterogenität der CIDP suggeriert, dass den unterschiedlichen Subtypen unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. In Nervenbiopsien von CIDP-Patient/-innen können eine vermehrte Anzahl proinflammatorischer Zellen nachgewiesen werden, die wahrscheinlich zum Zusammenbruch der Blut-Nerven-Schranke beitragen [26, 32]. Eine potentiell pathogenetische Rolle spielen bei der CIDP CD4+ T-Zellen, wie beispielsweise TH17- und TH1-Helferzellen, sowie CD8+ T-Zellen welche bei CIDP-Patient/-innen erhöht sein können. Das zugehörige Antigen, welches für die Mehranreicherung der CD8+ T-Zellen in betroffenen Nerven verantwortlich ist, konnte jedoch noch nicht identifiziert werden. Die CD8+ T-Zellen können auch ohne Antigen-Reaktion zu einer direkten Schädigung peripherer Nerven beitragen [26, 32]. Zudem sind bestimmte regulatorische (CD4+CD25+) T-Zellen bei CIDP-Patient/-innen sowohl in Anzahl als auch in ihrer Funktion, der Suppression autoreaktiver T-Zellen, reduziert [54]. Die klinische Heterogenität könnte somit durch eine individuell unterschiedliche T-Zell-Antwort betroffener Patient/-innen zu erklären sein. Neben den zellulären Immunmechanismen

spielt auch die humorale Immunantwort eine Rolle in der Pathogenese der CIDP. So kann bei manchen Patient/-innen mit Hilfe eines Plasmaaustausches eine rasche Symptomverbesserung erreicht werden, was wiederum für das Vorliegen pathogenetisch relevanter Antikörper und Komplementfaktoren spricht [26, 32].

1.4.1.1 CIDP-assoziierte Autoantikörper

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Aspekte der Pathogenese immunvermittelter Neuropathien aufgedeckt. In einer Studie aus dem Jahr 2014 konnte bei fast 50% der CIDP-Patient/-innen mindestens ein Antikörper gegen bestimmte Strukturen der Myelinscheide nachgewiesen werden (u.a. gegen Myelin, Glycolipid GM1, LM1 und LM1-enthaltende Gangliosid-Komplexe). Die einzelnen Autoantikörper traten dabei jeweils bei 3-29% der Patient/-innen auf. Dennoch wurden diese Ergebnisse eher als Zeichen einer stattfindenden Immunantwort gedeutet und weniger als initiale Immunreaktion, die zur Demyelinisierung betroffener Nerven führt [25]. Die genaue Rolle der Myelin-Proteine als Autoantigene konnte trotz des vielfachen Nachweises von Immunglobulinen und Komplement auf Myelin und Schwannzellen noch nicht eruiert werden [26, 32, 34].

Leitungsblocks (LBs), die insbesondere pathognomonisch für die MMN sind, können auch bei der CIDP auftreten. Hierbei wird angenommen, dass Autoantikörper am Ranvierschen Schnürring binden und so zu einer direkten Funktionseinschränkung von Ionenkanälen führen. Diese Antikörper-vermittelte Blockade verursacht eine Störung der saltatorischen Erregungsweiterleitung [32, 55]. In neueren Studien konnten nun verschiedene Autoantikörper gegen Strukturen am Ranvierschen Schnürring identifiziert werden [56]. Diese richten sich unter anderem gegen NF155, NF186, Caspr und CNTN1 [57-59]. Bei Caspr, CNTN1 und NF186 handelt es sich jeweils um ein axonales Protein der paranodalen/ nodalen Region. Das NF155 wird durch die Schwannzellen am Ranvierschen Schnürring gebildet. Die Patient/-innen mit dem entsprechenden Antikörpernachweis werden als seropositiv bezeichnet. Oftmals weisen diese einen besonderen Phänotyp auf und sprechen gut auf eine Therapie mit Rituximab (monoklonaler CD20-Antikörper) und weniger auf die Standardtherapie (z.B. intravenöse Immunglobuline, IVIg) der CIDP an [26, 37, 56, 60]. Im Vergleich zur seronegativen CIDP tritt beispielsweise die Anti-NF155 Antikörper-positive CIDP eher bei jüngeren Patient/-innen auf. So liegt der Altersdurchschnitt in dieser Erkrankungsgruppe bei 20 – 30 Jahren im Vergleich zu 50 – 60 Jahren bei seronegativen Patient/-innen. Zudem ist die seropositive Form häufiger mit einer schwereren Krankheitsausprägung, einem

starken Tremor, sensibler Ataxie sowie stärker erhöhtem Liquoreiweiß assoziiert [37, 55]. Die genaue pathogenetische Rolle auch dieser Antikörper ist bislang noch unklar, jedoch konnte in Passive-Transfer-Versuchen die Pathogenität sowohl von Anti-NF155- als auch Anti-CNTN1-Autoantikörpern nachgewiesen werden. Als ursächlich wird eine Störung der axoglialen Adhäsion durch die Autoantikörperbindung angenommen. So zeigte sich unter anderem beim passiven Transfer von Anti-NF155-IgG4 auf Lewis-Ratten eine ähnliche klinische Symptomatik wie bei seropositiven CIDP-Patienten, im Sinne einer vorwiegend distalen Neuropathie, wenngleich der bei Patienten häufig beobachtete Tremor bei den entsprechenden Tieren nicht auftrat. Auch die Nervenleitfähigkeitsuntersuchungen zeigten eine ähnliche Beteiligung der motorischen Nerven bei Tieren und Patienten im Sinne einer Verlangsamung der NLG und einer pathologischen temporalen Dispersion. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die Anti-NF155-Antikörper über ihre pathogene Wirkung an den Paranodien eine Verlangsamung der Nervenleitung verursachen [61]. In weiteren Passive-Transfer-Versuchen mit Anti-CNTN1-IgG1 und IgG4 auf Lewis-Ratten zeigte sich, dass Anti-CNTN1-IgG4 eine progressive klinische Verschlechterung mit Gangataxie bei den behandelten Tieren auslöste. Es konnte hierbei keine Demyelinisierung oder axonale Degeneration, sondern ausschließlich ein Verlust der komplexen paranodalen Architektur von motorischen Nervenfasern beobachtet werden. Auch hierbei kam es teilweise zu einer Übereinstimmung der klinischen Defizite zwischen Patienten und Tieren, insbesondere im Sinne einer raschen Krankheitsprogredienz [62].

Trotz der noch bestehenden Unklarheiten über die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge könnte die Bestimmung von Antikörpern zukünftig helfen, die immunvermittelten Neuropathien besser zu diagnostizieren, sie in Subgruppen zu untergliedern und so auch die Behandlung zu optimieren [26, 32, 37, 56, 60-63].

1.4.2 Pathophysiologie der MMN

Die MMN zeichnet sich durch das Auftreten von LBs in elektrophysiologischen Untersuchungen aus. Diese können unter anderem durch eine Inhibition der Na^+/K^+ -ATPase durch z.B. reduzierte Sauerstoffzufuhr, lokale Ödeme oder immunvermittelte Mechanismen auftreten. Bei der MMN können in 43 – 85% der Fälle Anti-GM1 IgM-Antikörper nachgewiesen werden, welche in Studien *in vitro* und *in vivo* fokale Demyelinisierung und LBs auslösen. Andere Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren, sodass die Pathogenität der IgM-GM1-Autoantikörper umstritten bleibt [26, 30].

Das GM1-Gangliosid wird auf Myelinscheiden und Axonen exprimiert [30]. Es wird angenommen, dass die Anti-GM1 IgM-Autoantikörper unter anderem an die nodalen GM1-Ganglioside binden und hier über eine Komplementaktivierung zu einer Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen führen [26, 55]. Diese Dysfunktion führt zu einer fehlerhaften Erregungsweiterleitung, da trotz eintreffender Aktionspotentiale nachgeschaltet keine suffiziente Depolarisation erreicht wird. Die Anti-GM1-Antikörper weisen eine unterschiedliche Affinität zu den GM1-Gangliosiden sensibler und motorischer Nervenfasern auf. Der leicht unterschiedliche molekulare Aufbau dieser Antigene stellt einen möglichen Erklärungsansatz für die ausschließliche Beteiligung motorischer Nervenfasern bei der MMN dar [30]. In Nervenbiopsien aus dem Bereich von LBs konnten bei MMN-Patient/-innen fokale Demyelinisierungen, Zwiebelschalenformationen als Zeichen mehrerer Episoden von De- und Remyelinisierung, sowie eine axonale Degeneration und Axonverluste nachgewiesen werden [26, 55]. Es konnte noch nicht geklärt werden, ob die axonale Degeneration ein eigenständiges, pathophysiologisches Merkmal der MMN darstellt, oder ob diese durch die persistierenden LBs verursacht wird [30]. Im Vergleich zur CIDP wurden bei den untersuchten Nervenbiopsien weniger infiltrierende inflammatorische Zellen nachgewiesen. Es ist daher noch unklar, wie die zirkulierenden Anti-GM1-Antikörper in das Endoneurium gelangen können. In Bezug auf die genaue pathogenetische Rolle der Antikörper sind noch viele Fragen offen [26, 55]. Der hohe Anteil an Antikörper-negativen Patient/-innen, die dennoch auf eine Therapie mit IVIg ansprechen, spricht allerdings gegen eine ausschließlich Antikörper-vermittelte Krankheitsursache [30].

1.4.3 Pathophysiologie der MADSAM

Trotz der klinischen Ähnlichkeit zur MMN wird die MADSAM als Subtyp der CIDP gehandelt. Pathophysiologisch liegt auch hier eine komplexe immunvermittelte Entzündung sowohl sensibler als auch motorischer Nerven vor. In Hautbiopsien können an myelinisierten Nervenfasern Zeichen von De- und Remyelinisierung, wie Zwiebelschalenformationen, nachgewiesen werden. Jedoch liegen diese, anders als bei der klassischen CIDP, asymmetrisch verstreut vor. Das Liquorprotein ist wie bei der klassischen CIDP in bis zu 82% der Fälle erhöht [64]. Im Gegensatz zur MMN lassen sich bei MADSAM-Patient/-innen keine Anti-GM1-Antikörper nachweisen [52, 64].

1.5 Diagnostik

Bei allen Varianten der chronischen immunvermittelten PNP beruht die Diagnosestellung auf dem Gesamtbild aus Anamnese, klinischer Manifestation, elektrophysiologischen

Untersuchungen, sowie supportiven Hinweisen aus Nervenbiopsie, Lumbalpunktion, Bildgebung und Serologie (z.B. Antikörper-Nachweis). Diagnostisch richtungsweisend ist auch der zeitliche Krankheitsverlauf, durch welchen man die PNP in akute (≤ 4 Wochen), subakute (4-8 Wochen) und chronische Formen (> 8 Wochen) unterteilt [60].

1.5.1 Untersuchungsmethoden

In der klinischen Untersuchung sind für die Diagnosefindung insbesondere der Reflexstatus, die motorischen und sensiblen Störungen und deren Verteilungstyp der Neuropathie (symmetrisch/asymmetrisch) relevant. Ergänzend werden einzelne Nerven/ Muskeln mit Hilfe von Elektroneuro- und Elektromyographie untersucht. Hierdurch kann der Verteilungstyp genauer nachgewiesen werden. Nach Möglichkeit wird anhand der Untersuchungsergebnisse auch zwischen einer axonalen und demyelinisierenden Form der PNP unterschieden. Bei den in dieser Studie untersuchten Erkrankungen, handelt es sich um demyelinisierende Neuropathien. In den neurophysiologischen Untersuchungen können demnach eine herabgesetzte NLG, verlängerte distal motorische Latenz, verlängerte F-Wellen-Latenz, ein erniedrigtes Muskelsummenaktionspotential („compound muscle action potential“, CMAP), sowie LBs beobachtet werden [60]. Die Untersuchungen wurden unter anderem am N. medianus, N. ulnaris, N. suralis und N. peroneus superficialis durchgeführt. Auch die Nervensonographie gehört zu den angewandten Untersuchungsmethoden. Sie kann bspw. bei der CIDP eine vergrößerte Querschnittsfläche von betroffenen Nerven aufweisen [56].

1.5.2 Spezielle Untersuchungsmethoden in der Small-Fiber-Diagnostik

Da sich eine Schädigung der „Small Fibers“ nicht mit herkömmlichen elektrophysiologischen Methoden detektieren lässt, werden hierfür spezielle Untersuchungsmethoden genutzt. Diese dienen zum einen der funktionellen und zum anderen der morphologischen Beurteilung der kleinen Nervenfasern. Zur funktionellen Einschätzung werden unter anderem genutzt:

- QST („quantitative sensory testing“)
- CHEPS („contact heat evoked potentials“)
- PREPS („pain related potentials“)
- Laser-evozierte Potenziale
- QSART („quantitative sudomotor axon reflex testing“)
- SSR („sympathetic skin response“)

Die morphologische Beurteilung kleiner Nervenfasern erfolgt mit Hilfe von:

- Hautstanzbiopsie [Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD)]
- CCM („corneal confocal microscopy“)

[21, 65-69].

1.6 Diagnosekriterien

1.6.1 Diagnosekriterien der CIDP

Aufgrund der Tatsache, dass bisher noch kein definitiver Test oder Biomarker für den Nachweis einer CIDP verfügbar ist, wurden insbesondere für Studien bereits 15 verschiedene Leitlinien zur Diagnosestellung entworfen, von welchen die Kriterien der „European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society“ [70] (EFNS/PNS) die höchste Spezifität und Sensitivität erreichten [26]. Laut EFNS/PNS kann eine CIDP diagnostiziert werden, wenn eine progrediente oder schubförmige motorische und sensible Dysfunktion von mehr als einer Extremität besteht, die durch eine über acht Wochen bestehende Neuropathie begründet ist. Weitere klinische Einschlusskriterien sind reduzierte oder fehlende Reflexe, Verlust von Vibrationssinn und Propriozeption, eine signifikante Behinderung der oberen oder unteren Extremität. Elektrophysiologische Testungen sind obligatorisch. Folgende elektrophysiologische Kriterien sind für die Diagnose einer CIDP nach EFNS/PNS-Kriterien erforderlich:

1. Verlängerte distal motorische Latenz in mindestens zwei Nerven $\geq 50\%$ oberhalb des oberen Normwertes **oder**
2. Reduktion der motorischen NLG in mindestens zwei Nerven $\geq 30\%$ unterhalb des unteren Normwertes **oder**
3. Verlängerung der F-Wellen-Latenz in mindestens zwei Nerven $\geq 30\%$ oberhalb des oberen Normwertes **oder**
4. Fehlen der F-Welle in mindestens zwei Nerven **oder**
5. Partieller motorischer Leitungsblock in mindestens zwei Nerven ($\geq 50\%$ Amplitudenreduktion des proximalen negativen Peaks im Vergleich zum distalen Peak) **oder**
6. Pathologische temporale Dispersion in mindestens zwei Nerven ($>30\%$ Verlängerung zwischen proximalem und distalem CMAP-Peak) **oder**

7. Anstieg der distalen CMAP-Dauer in mindestens einem Nerven (Medianus $\geq 6,6\text{ms}$, Ulnaris $\geq 6,7\text{ms}$, Peroneus $\geq 7,6\text{ms}$, Tibialis $\geq 8,8\text{ms}$) + anderer Parameter für Demyelinisierung in mindestens einem anderen Nerven [60, 70].

Weitere Hinweise, die die Diagnose einer CIDP stützen: Erhöhtes Liquor-Eiweiß bei weniger als zehn Zellen/Mikroliter Liquor in der Lumbalpunktion, ein stabiler oder sich verschlechternder klinischer Zustand (keine spontane Besserung) sowie eine klinische Besserung unter Immuntherapie [28, 71]. Ausgeschlossen wird eine CIDP beim Vorliegen von über 50 Leukozyten pro Mikroliter Liquor in der Lumbalpunktion [26]. Bei der Liquoruntersuchung handelt es sich um eine sehr sensitive Methode, da bei bis zu 94% der CIDP-Fälle ein erhöhtes Liquoreiweiß bei normalen Leukozyten nachgewiesen werden kann („zytoalbuminäre Dissoziation“) [34, 72].

Weitere häufig genutzte Diagnosekriterien einer CIDP sind die INCAT-Kriterien [71]. Diese beinhalten ebenso klinische, elektrophysiologische und supportive Kriterien und unterscheiden sich nur geringfügig von den Kriterien der EFNS/PNS. Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte der INCAT-Kriterien aufgeführt: Neben der klinischen Verdachtsdiagnose muss ebenfalls eine progrediente oder wiederkehrende motorische und sensorische Dysfunktion in mehr als einer Extremität über mindestens zwei Monate vorliegen, fehlende/reduzierte Muskelsehnenreflexe und eine relevante Behinderung der oberen oder unteren Extremität bestehen. Die Durchführung einer Liquorpunktion zum Nachweis einer zytoalbuminären Dissoziation wird empfohlen, ist jedoch nicht obligatorisch für die Diagnosestellung. Auch nach den INCAT-Kriterien ist eine detaillierte elektrophysiologische Diagnostik obligatorisch. Hierzu werden in der Regel folgende Nerven beider Körperhälften untersucht: N. medianus, N. ulnaris, N. fibularis, N. tibialis. Folgende elektrophysiologische Kriterien müssen laut INCAT erfüllt werden: LBs oder eine pathologische temporale Dispersion in mindestens zwei Nerven, signifikant reduzierte NLG, verlängerte distal motorische Latenz oder verlängerte F-Wellen-Latenz in mindestens einem anderen Nerv [32, 71]. Liegt kein LB vor, müssen in mindestens drei motorischen Nerven eine pathologische NLG, distal motorische Latenz oder F-Wellen-Latenz nachweisbar sein. Sollten auch diese Kriterien nicht erfüllt sein, kann der elektrodiagnostische Hinweis für Demyelinisierung in zwei Nerven und der histologische Nachweis von Demyelinisierung für die Diagnose einer CIDP ausreichen [28].

Auch axonale Pathologien, primär oder sekundär aufgrund einer vorliegenden Demyelinisierung, sind bei CIDP-Patient/-innen häufig und schließen die Diagnose

daher nicht aus [26]. Eine Biopsie betroffener Nerven zeigt bei der CIDP Zeichen von De- und Remyelinisierung, Zwiebelschalenformationen, endoneurale Ödeme und eventuell vermehrte T-Zellen und Makrophagen [28, 53]. Die Nervenbiopsie stellt keine Routine-diagnostische Maßnahme dar. Sie ist insbesondere sinnvoll bei Verdacht auf eine CIDP, ohne den Nachweis elektrophysiologischer Zeichen der Demyelinisierung, bei mangelhaftem Ansprechen auf Immuntherapie oder auch wenn eine Vaskulitis als Differentialdiagnose ausgeschlossen werden soll [26, 28]. Eine eventuell stattgehabte Magnetresonanztomographie (MRT) kann bei CIDP-Patient/-innen eine Gadolinium-Anreicherung und eine Aufweitung der Nervenwurzeln/Nervenplexus zeigen [32]. Diese Beobachtungen werden als Zeichen einer bestehenden Entzündungsreaktion gewertet [28]. Einer Studie aus dem Jahr 2018 zufolge könnte es sich bei der MRT-Untersuchung um ein geeignetes Diagnostikum zum Abschätzen von axonalen Schäden und Muskelveränderungen im Rahmen der CIDP handeln. Der für die CIDP typische proximale Nervenschaden, sowie die häufige intramuskuläre Fett-Akkumulation als Zeichen einer neurogenen Muskelschädigung ließe sich demzufolge gut in der MRT nachweisen [73]. Die Diagnosestellung einer CIDP erfordert immer die gemeinsame Interpretation der Befunde aus der Elektrophysiologie, sowie den klinischen, laborchemischen und anderen supportiven Untersuchungsergebnissen [26].

1.6.2 Diagnosekriterien der MMN

Die Diagnose der MMN wird ebenfalls gestellt anhand von klinischen, elektrophysiologischen und Labor-Kriterien [26, 28]. Die klinischen Diagnosekriterien der MMN, auch definiert durch die EFNS, setzt sich aus folgenden Kriterien zusammen: Hauptkriterien sind eine langsame oder schubförmig progrediente, fokale, asymmetrische Schwäche der Extremitäten, mit motorischer Beteiligung mindestens zweier Nerven über mehr als einen Monat, sowie der Ausschluss relevanter sensibler Defizite (außer einer geringfügigen Pallesthesie der unteren Extremitäten). Sollten die Symptome nur in dem Versorgungsgebiet eines einzelnen Nerven auftreten, kann maximal die Diagnose einer „möglichen MMN“ gestellt werden. Unterstützende klinische Kriterien sind die vorwiegende Beteiligung der oberen Extremität, abgeschwächte oder fehlende Sehnenreflexe, sowie Krämpfe und Faszikulationen der betroffenen Extremität. Des Weiteren gelten als unterstützende Kriterien eine fehlende Hirnnervenbeteiligung und das Ansprechen auf immunmodulatorische Therapie (z.B. Besserung der Muskelkraft). Ausschlusskriterien für eine MMN sind Zeichen des ersten Motoneurons, eine signifikante bulbäre Beteiligung, initiale diffuse symmetrische Schwäche und ein relevantes sensibles Defizit. Weitere wichtige diagnostische Hinweise bieten der

Nachweis von IgM-Antikörpern gegen Ganglioside GM1 (in 30 – 80% der MMN-Patient/-innen [74]), sowie LBs in der Elektrophysiologie [47, 74]. Das Auftreten von LBs an Stellen, die nicht durch eine Nervenkompression bedingt sind, ist wichtigstes elektrophysiologisches Kennzeichen der MMN [28]. Da LBs in proximalen Nerven schwierig zu detektieren sein können und die Detektionsrate abhängig von der Anzahl untersuchter Nerven ist, wird diskutiert, ob die Präsenz von LBs in der Elektrophysiologie ein obligates Kriterium für die Diagnose einer MMN darstellt. Die Leitlinie der EFNS/PNS erlaubt die Diagnose einer möglichen MMN auch in Abwesenheit von LBs. Weitere Zeichen einer Demyelinisierung (verlängerte distal motorische Latenz, verringerte NLG) treten bei MMN variabel auf. Im Gegensatz zur CIDP findet sich nur bei 30% der MMN-Patient/-innen ein moderat erhöhtes Liquor-Eiweiß, was diagnostisch allerdings nicht wegweisend ist. Sensible Defizite treten weder in der klinischen noch in der elektrophysiologischen Untersuchung auf. Differentialdiagnostisch sollte stets eine Motoneuronerkrankung (z.B. ALS) ausgeschlossen werden. Jedoch zeichnet sich die MMN durch einen langsameren Krankheitsprogress und das Fehlen von Bulbärzeichen und Symptomen des ersten Motorneurons aus [26].

1.6.3 Diagnosekriterien der MADSAM

Auch bei der MADSAM zeigen die elektrophysiologischen Untersuchungen LBs, verlängerte distale Latenz, temporale Dispersion, langsamere NLG und verspätete oder fehlende F-Wellen in einem oder mehreren motorischen Nerven. Anders als bei der MMN sind hierbei jedoch auch sensible Nerven beteiligt. GM1-Antikörper sind bei MADSAM-Patient/-innen im Gegensatz zu MMN-Patient/-innen nicht nachweisbar [34, 46]. Bei der MADSAM kann häufiger als bei der MMN ein erhöhtes Liquor-Eiweiß nachgewiesen werden [25, 30].

1.7 Therapie

1.7.1 CIDP-Therapie

Therapieziel ist es, das Immunsystem betroffener Patient/-innen zu unterdrücken, um die entzündlichen Prozesse und Demyelinisierung zu stoppen und somit einen sekundären Axon-Schaden zu verhindern [28]. Mögliche Therapieansätze beinhalten die Gabe von IVIg, Kortikosteroide (i.v. und insbesondere in der Erhaltungstherapie p.o.) sowie Plasmapherese bei akuter Exazerbation oder Therapieversagen [45].

Die Effektivität dieser Therapieansätze konnte in kontrollierten, randomisierten Studien nachgewiesen werden [28, 34, 51]. Etwa 50 – 70% der CIDP-Patient/-innen sprechen auf eine dieser Therapie-Möglichkeiten an. Sollte die gewählte Option nicht wirken, greift

meist eine der beiden anderen, sodass insgesamt circa 80% der Patient/-innen auf eine Erstlinien-Therapie ansprechen [25]. Die Entscheidung, welche der drei Therapiemöglichkeiten im Einzelfall genutzt wird, hängt sowohl von persönlicher Präferenz als auch von möglichen Nebenwirkungen, Kosten und Verfügbarkeit der Therapie ab [28]. Hinsichtlich der optimalen IVIg-Dosis und den Therapieintervallen bestehen individuelle Unterschiede. Daher sind ein adäquates klinisches Monitoring und ggf. Dosisanpassung notwendig. Insbesondere eine erhöhte Muskelkraft zeigt sich als positives Therapieergebnis unter einer intermittierenden Methylprednisolon-Stoßtherapie [26]. Auch wenn Plasmaaustausch in Studien so effektiv wie IVIg war, wird es aufgrund der höheren Invasivität vorwiegend bei akuten Verschlechterungen eingesetzt. Bei Patient/-innen, die Immunglobuline erhalten, kann auch eine subkutane Immunglobulin-Therapie (v.a. als Erhaltungstherapie) in Erwägung gezogen werden. Durch die subkutane Gabe kann die Notwendigkeit an Krankenhausaufenthalt reduziert werden [25, 34]. Sollten die Patient/-innen auf alle drei Erstlinien-Therapien nicht (ausreichend) ansprechen, können zusätzlich Immunsuppressiva und Chemotherapeutika in Erwägung gezogen werden [26, 51]. Allerdings konnte deren Effektivität in keiner randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen werden (Azathioprin zusätzlich zu oralem Prednison; Methotrexat zusätzlich zu IVIg oder Kortikosteroiden; intramuskuläre Gabe von Interferon beta-1a bei IVIg-Therapie). Eine variable Effektivität konnte nur in unkontrollierten oder retrospektiven Studien nachgewiesen werden (u.a. für Cyclosporin, Cyclophosphamid, Rituximab, Methotrexat, Azathioprin, Interferon alpha) [25, 34].

Patient/-innen mit einer distalen CIDP ohne Anti-MAG-Antikörper sprechen gut auf die Standardtherapie der klassischen CIDP an. Liegen Anti-MAG-Antikörper im Serum der Patient/-innen vor ist die Standardtherapie weniger erfolgversprechend. Hier kann ein Therapieversuch mit Rituximab erfolgen [45, 75, 76].

1.7.2 MMN-Therapie

Goldstandard in der Behandlung der MMN ist die Therapie mit IVIg [30]. Patient/-innen mit und ohne Nachweis von LBs können auf IVIg ansprechen, Kortikosteroide oder Plasmaaustausch sind dagegen nicht erfolgversprechend. Ein Therapieversuch mit Kortikosteroiden kann bei der MMN sogar zu einer Verschlechterung der Symptome führen [26, 32, 77]. Unter IVIg-Therapie konnte in Studien eine Besserung der LBs, sowie eine subjektive und objektive klinische Besserung erzielt werden [30, 78, 79]. Bei Kontraindikationen oder Nichtansprechen auf IVIg kann auch eine Therapie mit

Cyclophosphamid in Erwägung gezogen werden [45]. Einzelne kleinere Studien ergaben auch bei der MMN eine Effektivität und Toleranz für subkutan injizierte Immunglobuline. Des Weiteren konnte ein klinischer Nutzen für Rituximab gezeigt werden [26, 32, 77].

1.7.3 MADSAM-Therapie

In retrospektiven Studien konnte bei mehr als 70% der Patient/-innen eine Verbesserung durch eine Behandlung mit IVIg erzielt werden. Anders als bei MMN zeigten viele MADSAM-Patient/-innen auch ein positives Therapieansprechen auf Kortikosteroide [34]. Der Therapieansatz orientiert sich an dem der klassischen CIDP [46, 52].

1.8 Relevanz, Zielsetzung und Hypothese der Studie

1.8.1 Relevanz

Obwohl es sich bei den immunvermittelten Neuropathien um seltene Erkrankungen handelt, sind ihre ökonomischen sowie persönlichen Auswirkungen gravierend. Viele der Erkrankten müssen aufgrund der Erkrankung frühberentet werden oder haben häufige Arbeitsunfähigkeiten aufgrund der IVIg Therapie. Ökonomische Relevanz hat auch die kostenintensive Therapie mit den applizierten intravenösen Immunglobulinen [26, 56]. Aufgrund ihrer körperlichen Einschränkung benötigen viele Patient/-innen regelmäßige Unterstützung im Alltag. Dies kann von einer ambulanten Versorgung bis hin zur kostenintensiven Langzeitpflege reichen.

Neben den wirtschaftlichen Aspekten haben die immunvermittelten Neuropathien massive Auswirkungen auf Sozial-, Familien-, Arbeitsleben und persönliche Aktivitäten. Viele Patient/-innen sind dauerhaft beeinträchtigt und leiden unter der körperlichen Behinderung, Fatigue und Depressionen. Besonders bei diesen Erkrankungen ist es somit wichtig, schnell zu einer korrekten Diagnose zu gelangen, um den Patient/-innen eine bestmögliche Versorgung zu ermöglichen. Hierfür muss die Pathophysiologie der Neuropathien weiter untersucht werden und auch mögliche neue diagnostische Vorgehensweisen in Betracht gezogen werden [26, 56].

1.8.2 Ziel der Arbeit

Bei allen untersuchten Erkrankungen stehen Symptome der dicken, myelinisierten Nervenfasern im Vordergrund. Dennoch können auch autonome Symptome und neuropathische Schmerzen beobachtet werden, was für eine Beteiligung kleiner A δ und C-Nervenfasern spricht. In mehreren Studien konnte eine entsprechende Dysfunktion nachgewiesen werden [35, 36].

Bei den Antikörper-assoziierten Subtypen der immunvermittelten Neuropathien richten sich Autoantikörper gegen Bestandteile der Myelinscheide oder der Ranvierschen Schnürringe. Da diese Autoantikörper alle gegen Strukturen gerichtet sind, die nur an myelinisierten Nervenfasern zu finden sind, ist bei direkter Schädigung der Nerven durch die Antikörperbindung von einer ausschließlichen Beteiligung der myelinisierten Nervenfasern und einem Erhalt der physiologischen Funktion der kleinen Nervenfasern auszugehen.

Übergeordnetes Ziel der Studie war es, die Beteiligung kleiner Nervenfasern bei Antikörper-negativen und -positiven Unterformen der immunvermittelten Neuropathien näher zu untersuchen. Zudem soll das Ausmaß der Small-Fiber-Dysfunktion der hauptsächlich untersuchten Patient/-innengruppen (CIDP, MMN, MADSAM) unabhängig von ihrem Antikörper-Status miteinander verglichen werden. Hierbei wurde eine Erhöhung der Reizschwellen in der QST sowie verlängerte Latenzzeiten und ein reduziertes Schweißvolumen in der QSART als Indikator für eine Small-Fiber-Dysfunktion gewertet. Auch eine Reduktion der IENFD werteten wir im Rahmen einer Small-Fiber-Affektion. Bei der Auswertung der Fragebögen gingen wir bei stärker ausgeprägter Small-Fiber-Dysfunktion von höheren Scores im Bereich der autonomen Symptome sowie neuropathischen Schmerzen aus.

Des Weiteren wurde evaluiert, ob es sich bei den angewendeten Untersuchungsverfahren um mögliche Routinediagnostika in der noch schwierigen Diagnosestellung der immunvermittelten Neuropathien handeln könnte.

1.8.3 Hypothese

Unsere Hypothese ist es, dass Antikörper-assoziierte Neuropathien im Vergleich zu anderen entzündlichen Neuropathien eine geringere Beteiligung der kleinen Nervenfasern aufweisen. Da die MADSAM als Unterform der CIDP gehandelt wird, gehen wir zudem von einer ähnlich ausgeprägten Dysfunktion der kleinen Nervenfasern bei CIDP- und MADSAM-Patient/-innen aus.

2 Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission des Universitätsklinikums der Julius-Maximilians-Universität Würzburg hat die Studie geprüft und befürwortet (Ethikvotum Nr. 58/15).

2.2 Patient/-innenkollektiv

Die Rekrutierung erfolgte unter Patient/-innen, die in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg im Zeitraum von 2015 bis 2017 stationär oder ambulant behandelt wurden. Die initiale Diagnosestellung einer der jeweils eingeschlossenen Polyneuropathien erfolgte durch die angestellten Ärztinnen und Ärzte der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Würzburg. Gesunde Kontrollen wurden unter Angehörigen von Betroffenen, Angestellten der Klinik, sowie unter Patient/-innen ohne neuropathische Erkrankungen rekrutiert. Insgesamt nahmen 45 Patient/-innen (12 Frauen und 33 Männer) mit einer Polyneuropathie an der Studie teil. Von der Gruppe der Patient/-innen mussten im Nachhinein zwei CIDP-Patient/-innen aufgrund eines neu diagnostizierten Diabetes mellitus (ein Mann und eine Frau) ausgeschlossen werden. Bei einer weiteren Patientin bestätigte sich die initiale Diagnose einer CIDP im Verlauf nicht. Es wurde stattdessen eine vaskulitische PNP diagnostiziert, woraufhin sie ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurde. GBS und MFS-Patient/-innen wurden nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt, sondern als separate Fälle betrachtet. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde nach sowohl mündlicher als auch schriftlicher Aufklärung über die Studie von allen Studienteilnehmern unterzeichnet.

2.3 Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für diese Studie waren die gesicherte Diagnose einer CIDP, MMN oder MADSAM sowie eine schriftliche Einwilligung. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, fehlende Einwilligungsfähigkeit, ein bekannter Diabetes mellitus und ein pathologischer oraler Glukose-Toleranztest. Die Diagnose einer CIDP wurde nach INCAT-Kriterien („Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment“), mit und ohne Antikörper-Nachweis, gestellt [71], die Diagnose von MADSAM und MMN anhand der EFNS-Guidelines [74]. Da es durch Begleiterkrankungen, insbesondere durch jene, die auch eine Neuropathie verursachen, zu einer Verfälschung der Untersuchungsergebnisse kommen kann, schlossen wir zudem einen Diabetes mellitus mit Hilfe eines oralen Glukosetoleranztests aus. Beim Diabetes mellitus handelt es sich um die häufigste Ursache einer peripheren Neuropathie weltweit [80, 81]. Der

Glukosetoleranztest wurde am nüchternen Patienten/ an der nüchternen Patientin mit einer oralen Gabe von 75g Glukose durchgeführt. Vor der Aufnahme, sowie 120 Minuten nach Aufnahme der Glukose wurde der Blutzucker aus Kapillarblut an der Fingerbeere bestimmt. Bei BZ-Werten nüchtern $>126\text{mg/dl}$ und nach 120 Minuten $>200\text{mg/dl}$ galt der Test als pathologisch und die Ergebnisse aus den eventuell bereits durchgeführten Studienuntersuchungen wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen [82]. Hierauf basierend mussten zwei CIDP-Patient/-innen im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen werden.

2.4 Untersuchungsmethoden

Die Patient/-innen durchliefen ein Untersuchungsprogramm, bestehend aus neurologischer Untersuchung inklusive Neurographien (im Rahmen ihrer ambulanten und stationären Diagnostik und Behandlung), einer quantitativ sensorischen Testung (QST), einem quantitativen sudomotorischen Axonreflextest (QSART), Hautbiopsien und Fragebögen.

2.4.1 Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die QST ist eine Untersuchungsmethode zur Quantifizierung sensibler Stimuli, welche die Funktion von kleinen und großen afferenten Nervenfasern erfasst. Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen (DFNS) hat hierfür ein Protokoll verfasst. Dieses Protokoll beinhaltet 13 verschiedene Tests für folgende Parameter: Kälte-, Wärmeschwelle, Temperaturunterschiedsschwelle (bei diesem Test wird gleichzeitig auf paradoxe Hitzeempfindungen untersucht), Kälte- und Wärmeschmerzschwelle, mechanische Berührungs-/ und Schmerzsensibilitätschwelle, dynamisch mechanische Allodynie, Vibrationsschwelle, Druckschmerzschwelle, Wind-up-Phänomen. Für alle Funktionen können sowohl ein Funktionsverlust als auch -gewinn erfasst werden. Alle Tests wurden jeweils an einem Hautareal eines von der PNP betroffenen Körperteils (im Fall dieser Studie: Fußrücken, bei MMN-/MADSAM- Patient/-innen mit ausschließlicher Beteiligung der oberen Extremität: Handrücken), sowie zur Kontrolle an der Wange des Patienten/ der Patientin durchgeführt. Die Eigenschaften des Temperaturempfindens [die ersten 6 Parameter: cold/ warm detection threshold (CDT/ WDT); thermal sensory line (TSL); paradoxical heat sensations (PHS); cold/ heat pain threshold (CPT/HPT)] wurden mithilfe einer computergesteuerten Thermode erfasst. Mittels dünner Kunststofffilamente (von-Frey-Filamente), wurde die taktile Detektionsschwelle untersucht, also die Schwelle für feine Berührungen (mechanical detection threshold, MDT). Die mechanische

Schmerzschwelle (mechanical pain threshold, MPT) wurde mithilfe von Pinprick-Nadelreizstimulatoren erfasst. Auch die mechanische Schmerzsensitivität (mechanical pain sensitivity, MPS) wurde mithilfe dieser Stimulatoren untersucht. Hierbei wurden unterschiedliche Pinprick-Intensitäten in einer festen Reihenfolge appliziert, welche der Patient/ die Patientin auf einer Skala (0 – 100) beurteilte. Bei der Untersuchung der MPS wurde gleichzeitig auf eine dynamisch mechanische Allodynie getestet, indem zwischen den Pinprick-Nadeln (ebenfalls in einer bestimmten Reihenfolge) Reize gesetzt wurden, die normalerweise keinen Schmerzreiz verursachen (Berührung mit Q-Tip, Wattebausch, Pinsel). Die Wind-up ratio (WUR) stellt den Quotienten einer Reizserie zum Einzelreiz dar. Hierfür wurde auf dem zu untersuchenden Areal zunächst ein Einzelreiz mit einer Pinprick-Nadel gesetzt und anschließend zehn Reize mit gleicher Reizstärke. Der Patient/ die Patientin gab daraufhin jeweils einen Wert auf einer Schmerzskala von 0 – 100 für den Einzelreiz, sowie für die Reizserie an. Aus diesen Werten wurde anschließend der besagte Quotient (WUR) berechnet. Die Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) wurde mithilfe einer Stimmgabel untersucht (in x/8). Der letzte Test erfasste die Druckschmerzschwelle des Patienten/ der Patientin (pressure pain threshold, PPT). Hierfür wurde ein Druckalgometer auf einen Muskel im betroffenen Körperareal und auf den M. masseter (Kontrollareal) gedrückt, bis der Patient/ die Patientin Schmerzen angab. Alle Tests wurden in unterschiedlich häufigen Serien gemessen (PPT z.B. drei Serien aufsteigender Intensität bis zur Schmerzgrenze, daraus Berechnung des Mittelwertes).

Die meisten QST-Parameter sind erst nach logarithmischer Transformation normalverteilt (sekundäre Normalverteilung). Für die statistische Auswertung wurden daher alle Parameter, außer PHS, CPT, HPT und VDT, log-transformiert. Bei kleinen Messwerten wurde vor der Logarithmierung eine geringe Konstante addiert, um den Verlust von 0- Werten zu vermeiden. Um die QST-Ergebnisse der Patient/-innen mit der DFNS-Referenzgruppe zu vergleichen, wurden die Daten mit folgender Gleichung z-transformiert:

$$Z\text{-score} = (X_{\text{Patient}} - \text{Mittelwert}_{\text{Referenzgruppe}}) / SD_{\text{Referenzgruppe}}$$

Z-scores über Null bedeuten einen Funktionsgewinn, also eine erhöhte Sensitivität im Vergleich zur Referenzgruppe. Ein Z-score unter Null zeigt dagegen einen Funktionsverlust an. Da PHS und Allodynie nicht bei gesunden Proband/-innen auftreten, wurden diese Parameter separat analysiert. Um gesamte Untersuchungsgruppen mit der DFNS-Referenzgruppe zu vergleichen, wurden die

durchschnittlichen Z-scores der Untersuchungs- und Referenzgruppe mittels T-Test untersucht [83-85].

2.4.2 Quantitativ sudomotorischer Axonreflextest (QSART)

Beim quantitativ sudomotorischen Axonreflextest handelt es sich um eine Methode zur Funktionsmessung postganglionärer sudomotorischer Nervenfasern, mit dem Ziel die Integrität der sympathischen Axone zu untersuchen [86, 87]. In der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg wurde für die Untersuchung des quantitativ sudomotorischen Axonreflextests das Q-Sweat, („Quantitative Sweat Measurement System“ der Firma WR Medical Electronics Co., Stillwater, MN, USA) verwendet.

Im Rahmen der Studie wurde den Proband/-innen an vier verschiedenen Stellen (Unterarm, proximaler und distaler Unterschenkel, Fußrücken) lokal der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) appliziert. Hierfür wurde bei den PNP-Patient/-innen die subjektiv stärker betroffene Körperhälfte gewählt. Bei den gesunden Kontrollen wurde die Seite je nach Wunsch des Probanden/ der Probandin ausgewählt (bspw. abhängig von Hautirritationen o.ä.). Die persönliche Präferenz des Probanden/ der Probandin konnte hierbei berücksichtigt werden, da sich in Studien keine signifikante Seitendifferenz im QSART-Vergleich der beiden Körperhälften gesunder Proband/-innen gezeigt hat [87]. Die Applikation der 10%igen Acetylcholin-Lösung (2g „Acetylcholine chloride“-Pulver in 20ml Aqua dest. gelöst - „Acetylcholine chloride“ $\geq 99\%$ (TLC) A6625-500G, *SIGMA Life Science*) erfolgte an den vier Hautarealen jeweils über ein 2-Sonden-System, das mithilfe von Haltebändern auf der Haut befestigt wurde. Fünf Minuten lang wurde mit 2mA Gleichstrom das Acetylcholin per Iontophorese in die Haut eingebracht. Dort evozierte das ACh an den postganglionären sympathischen sudomotorischen Axonen über eine antidrome und anschließend orthodrome Erregung die Schweißsekretion [88]. Im Anschluss an die fünfminütige Iontophorese wurde die Schweißproduktion für weitere fünf Minuten gemessen. Für eine bessere Vergleichbarkeit sollte die Schweißproduktion zu Beginn der Messung 100nl/min nicht überschreiten. Bei erhöhter Schweißproduktion z.B. wegen Nervosität zu Beginn der Untersuchung, wurde gegebenenfalls abgewartet, bis die Grundrate („Baseline Rate“) auf ein entsprechendes Niveau sank oder bis sich über einen längeren Zeitraum keine Veränderung der Baseline Rate darstellte.

In dieser Studie wurden die Parameter zur quantitativ produzierten Menge Schweiß, sowie der Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion als Indikatoren der Funktionsfähigkeit der postganglionären sudomotorischen Axone berücksichtigt.

2.4.3 Hautbiopsie

Die Entnahme von Hautstanzbiopsien erfolgte zur Untersuchung der IENFD. Nachdem Kontraindikationen, wie z.B. die Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten oder Wundheilungsstörungen, ausgeschlossen wurden, erfolgte eine ausführliche Aufklärung über die möglichen Risiken und den Nutzen einer Hautstanzbiopsie. Erst nach einer zusätzlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung über Risiken und Nutzen der Durchführung einer Hautbiopsie wurde die Biopsieentnahme an der jeweils stärker betroffenen Extremität durchgeführt. Hierzu wurde zunächst eine geeignete Stelle (ohne Narben, Pigmentstörungen, Entzündungszeichen o.ä.) circa 20cm unterhalb der Spina iliaca anterior superior am lateralen Oberschenkel und circa 10cm oberhalb des Außenknöchels am Unterschenkel aufgesucht [89]. Unter sterilen Kautelen wurde hier eine lokale Betäubung mit 2%-iger Xylocain® Lösung (Lidocain-Hydrochlorid, *AstraZeneca*) durchgeführt. Nach ausreichender Einwirkzeit (min. 60 Sek.; Test auf Anästhesie mit Hilfe einer Nadel/spitzen Schere) erfolgte die Hautbiopsie-Entnahme mit Hilfe einer Hautstanze mit einem Durchmesser von 5mm [90]. Anschließend wurden die Stellen mit sterilen Heftpflastern (*Leukostrip, Smith&Nephew, Medical Limited*) und Hautpflastern versorgt. Die Biopsate wurden für 30 min in 4%-iger PFA-Lösung (Paraformaldehyd) für immunhistochemische Untersuchungen fixiert und kryokonserviert. An den Kryostaten wurden Schnitte mit einer Dicke von 40µm angefertigt und diese mit Anti-MBP (Myelinmarker; „*Myelin basic Protein antibody*“ der Firma *GeneTex*, Verdünnung 1:200 und Zweit-Antikörper „*Cy3 donkey anti-mouse IgG*“ der Firma *Dianova*, Verdünnung 1:50) sowie Anti-PGP9.5 [axonaler Marker; Firma *Zytomed* Verdünnung 1:200 (bis 17.02.2016 Verwendung von Anti-PGP9.5-Marker der Firma *Ultraclone* Verdünnung 1:800), Zweit-Antikörper: „*Cy3 goat anti-rabbit IgG*“, der Firma *Zytomed*, Verdünnung 1:50] gefärbt [91]. Die Immunfluoreszenzdoppelfärbungen wurden am Axiophot-Mikroskop der Firma *Zeiss* ausgewertet. Die IENFD wurde nach den EFNS-Richtlinien zur Small-fiber-Diagnostik bestimmt [89].

2.4.4 Fragebögen

Im Rahmen der Studienteilnahme füllten die Patient/-innen insgesamt drei Fragebögen über (neuropathische) Schmerzen und autonome Symptome aus. Es handelte sich hierbei jeweils um die deutsche Form von „Neuropathic pain symptom inventory“ (NPSI) [92, 93], „Graded chronic pain scale“ (GCPS) [94] und „Survey of Autonomic Symptoms“ (SAS) [95].

2.4.4.1 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Der NPSI beinhaltet Fragen zu Dauerschmerzen, Schmerzattacken, Schmerzlokalisierung, medikamentöser Schmerzbehandlung, Spontanschmerzen, Schmerzauslösern und anderweitigen Gefühlsstörungen. Die unterschiedlichen Schmerzqualitäten mussten einer Skala von 0 bis 10 zugeordnet werden, wodurch der Untersucher/ die Untersucherin im Anschluss einen NPSI-Summscore, sowie einzelne Scores für die Unterpunkte „Brennen“, „Druck“, „Attackenartiger Schmerz“, „Evozierter Schmerz“ und „Par-/Dysästhesie“ errechnen konnte [93].

2.4.4.2 Graded Chronic Pain Scale (GCPS)

Der GCPS untersucht die Schmerzintensität der Patient/-innen, in Bezug auf aktuelle Schmerzen, Durchschnittsschmerzen und maximale Schmerzen über ein vierwöchiges Intervall. Zudem wird die durch die Schmerzen verursachte Beeinträchtigung des Patienten/ der Patientin in Bezug auf Alltag und Aktivitäten erfragt. Der Patient/ die Patientin musste auch hier die Symptome auf einer Skala von 0 bis 10 einordnen [94]. Anhand des GCPS konnte der Untersucher/ die Untersucherin anschließend einen Wert für die Gesamtbeeinträchtigung und die Schmerzintensität berechnen, woraus sich ein GCPS-Stadium zwischen I und IV ergab.

2.4.4.3 Survey of Autonomic Symptoms (SAS)

Der SAS erfragt unterschiedliche Symptome bzw. Gesundheitsprobleme aus dem Kreis der vegetativen Symptome. Hierbei musste der Patient/ die Patientin jeweils angeben, ob er/ sie in den letzten sechs Monaten an dem genannten Gesundheitsproblem gelitten hat (1= ja und 0= nein) und wenn ja, wie sehr ihn/ sie dieses Symptom beeinträchtigte (von 1= überhaupt nicht bis 5= stark) [95]. Mithilfe der Antworten ließ sich ein SAS Symptom Score, sowie ein SAS Total Symptom Impact Score errechnen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte selbstständig mithilfe des Statistik-Programms IBM SPSS Statistics 24 und Microsoft Excel (Version 2101).

Aufgrund der sekundären Normalverteilung der QST-Daten erfolgte die weitere statistische Auswertung erst nach logarithmischer Transformation. Um die Untersuchungsgruppen mit der DFNS-Referenzgruppe zu vergleichen, wurden die durchschnittlichen Z-Scores der Untersuchungs- und Referenzgruppe mittels T-Test untersucht [83-85].

Die vor Beginn der Studie durchgeführte Fallzahlplanung basierte auf dem zu erwartenden Effekt der QST-Daten, da die QST in Vergleichsstudien der Methoden die geringste Trennschärfe zwischen Patient/-innen mit Neuropathie und Kontrollen aufweisen konnte [96-98]. Der Vergleich der Z-Scores der log-transformierten Rohwerte sollte mittels zweiseitigem ungepaartem T-Test erfolgen [99]. Basierend auf Daten aus der Literatur und dem eigenen Labor gingen wir von einer Z-Score-Differenz von 1 (SD 1) aus [96, 97]. Für ein Signifikanzniveau von 0,05 und eine Power von 0,95 ergibt sich eine Fallzahl von jeweils 27 Patient/-innen pro Gruppe und 27 Kontrollen.

Zur Auswertung der Ergebnisse von QSART, Fragebögen und Hautbiopsien wurden die dort gewonnenen Daten zunächst innerhalb der unterschiedlichen Patient/-innen-/Kontrollgruppen mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Lag innerhalb eines Parameters eine Normalverteilung in allen Gruppen bzw. allen Patient/-innengruppen vor, wurde im Anschluss an den Shapiro-Wilk-Test eine Levene-Statistik zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen erstellt. Sofern homogene Varianzen vorlagen, wurde daraufhin eine einfaktorielle ANOVA zur Varianzanalyse durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau unter $p < 0,05$ wurden anschließend noch die Post-Hoc-Tests nach Gabriel oder GT2 nach Hochberg betrachtet. Im Fall von inhomogenen Varianzen (Levene-Statistik signifikant) wurde der Welch-Test zur Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte angewendet. Zeigte dieser ebenfalls ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$, wurden die Post-Hoc-Tests nach Dunnett-T3 und Games-Howell genutzt. Da bei einigen Parametern keine Normalverteilung vorlag, konnte entsprechend keine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt werden. Stattdessen wurden die unabhängigen Stichproben mithilfe nicht parametrischer Tests (Kruskal-Wallis-H) untersucht. Hierbei traten in keinem Fall signifikante Unterschiede auf, sodass keine weiteren Post-Hoc-Tests erfolgten.

Zur Beschreibung der Patient/-innencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer o.ä. wurden deskriptive Methoden wie Mittelwert, Median, Minimum und Maximum genutzt.

2.6 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der medizinischen Meta-Datenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Zur Literaturverwaltung wurde das Programm Endnote X8 und Endnote 20 genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Auswertung

Tab. 2: In statistischer Auswertung berücksichtigte Proband/-innen

| | Alter (in Jahren) | | | Geschlecht | | Gesamt |
|------------------|-------------------|------|------|------------|----------|--------|
| | Median | Min. | Max. | Weiblich | Männlich | |
| Patient/-innen | 59 | 20 | 78 | 9 | 30 | 39 |
| QSART-Kontrollen | 56 | 22 | 84 | 16 | 14 | 30 |
| QST-Kontrollen | 59 | 20 | 78 | 13 | 20 | 33 |

Die Altersverteilung war in allen Gruppen normalverteilt und zeigte in der einfaktoriellen Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Die Geschlechterverteilung wurde mit Hilfe von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test überprüft. Hierbei zeigte sich im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung von Patient/-innen und QSART-Kontrollen mit einem p-Wert von 0,009 bei einer signifikant höheren Beteiligung weiblicher Probandinnen in der QSART-Kontrollgruppe im Vergleich zur Patient/-innengruppe. Bei der Gruppe der QST-Kontrollen zeigte sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alters-/ oder Geschlechterverteilung.

Tab. 3: Studienteilnehmer nach Patient/-innengruppe

| Erkrankung | Positiver Antikörper-Nachweis | | Keine Antikörper | | Gesamt |
|------------|-------------------------------|----------|------------------|----------|--------|
| | Weiblich | Männlich | Weiblich | Männlich | |
| CIDP | 0 | 4 | 5 | 10 | 19 |
| MMN | 1 | 5 | 1 | 6 | 13 |
| MADSAM | 0 | 0 | 3 | 4 | 7 |
| GBS* | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| MFS* | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |

Angabe über Geschlechterverhältnis sowie Antikörpernachweis

*Die Ergebnisse von GBS- und MFS-Patient/-innen wurden nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt, sondern als separate Fälle betrachtet.

Innerhalb der Antikörper-positiven CIDP-Patient/-innengruppe handelte es sich bei einem Patienten um einen positiven Nachweis für Anti-Neurofascin-155 IgM, einem weiteren um Contactin-1-Antikörper, sowie bei zwei Patient/-innen um Anti-MAG-Antikörper. Bei allen Antikörper-positiven MMN-Patient/-innen wurde Anti-GM1-IgM nachgewiesen.

3.2 Quantitativ sensorische Testung

Zunächst erfolgt ein Abgleich der erhobenen Daten anhand der durch die DFNS erstellten Normdatenwerte, welche für jeden Parameter abhängig von Lokalisation, Alter und Geschlecht unterschiedliche Referenzwerte angeben.

Mindestens ein pathologischer Wert zeigte sich bei 36/39 (92%) der PNP-Patient/-innen, 31/39 (79%) der Patient/-innen wiesen zwei oder mehr pathologische Messwerte auf. 17/19 CIDP-Patient/-innen (89%), 12/13 MMN-Patient/-innen (92%) sowie 7/7 MADSAM-Patient/-innen (100%) wiesen in der QST mindestens einen pathologischen Wert auf. Bei 16/19 CIDP-Patient/-innen (84%), 9/13 MMN-Patient/-innen (69%) und 5/7 MADSAM-Patient/-innen (71%) lagen zwei oder mehr pathologische Werte vor.

Tab. 4: Pathologische Ergebnisse in der QST im Vergleich zu den Normwerten der DFNS

| | PNP | CIDP | MMN | MADSAM |
|------------|-------------|-------------|------------|---------------|
| CDT | 11/39 (28%) | 7/19 (37%) | 2/13 (15%) | 2/7 (29%) |
| WDT | 7/39 (18%) | 5/19 (26%) | 0/13 (0%) | 2/7 (29%) |
| TSL | 10/39 (26%) | 5/19 (26%) | 3/13 (23%) | 2/7 (29%) |
| PHS | 9/39 (23%) | 5/19 (26%) | 3/13 (23%) | 1/7 (14%) |
| CPT | 0/39 (0%) | 0/19 (0%) | 0/13 (0%) | 0/7 (0%) |
| HPT | 4/39 (10%) | 2/19 (11%) | 1/13 (8%) | 1/7 (14%) |
| MDT | 13/39 (33%) | 9/19 (47%) | 1/13 (8%) | 3/7 (43%) |
| MPT | 13/39 (33%) | 7/19 (37%) | 3/13 (23%) | 3/7 (43%) |
| MPS | 12/39 (31%) | 6/19 (32%) | 4/13 (31%) | 2/7 (29%) |
| DMA | 1/39 (3%) | 0/19 (0%) | 0/13 (0%) | 1/7 (14%) |
| WUR | 2/39 (5%) | 1/19 (5%) | 1/13 (8%) | 0/7 (0%) |
| VDT | 15/39 (38%) | 12/19 (63%) | 1/13 (8%) | 2/7 (29%) |
| PPT | 9/39 (23%) | 5/19 (26%) | 4/13 (31%) | 0/7 (0%) |

| | CIDP Ak+ | CIDP Ak- | MMN Ak+ | MMN Ak- |
|------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| CDT | 1/4 (25%) | 6/15 (40%) | 1/6 (17%) | 1/7 (14%) |
| WDT | 1/4 (25%) | 4/15 (27%) | 0/6 (0%) | 0/7 (0%) |
| TSL | 0/4 (0%) | 5/15 (33%) | 2/6 (33%) | 1/7 (14%) |
| PHS | 0/4 (0%) | 5/15 (33%) | 1/6 (17%) | 2/7 (29%) |
| CPT | 0/4 (0%) | 0/15 (0%) | 0/6 (0%) | 0/7 (0%) |
| HPT | 0/4 (0%) | 2/15 (13%) | 0/6 (0%) | 1/7 (14%) |
| MDT | 3/4 (75%) | 6/15 (40%) | 1/6 (17%) | 0/7 (0%) |
| MPT | 2/4 (50%) | 5/15 (33%) | 2/6 (33%) | 1/7 (14%) |
| MPS | 0/4 (0%) | 6/15 (40%) | 2/6 (33%) | 2/7 (29%) |
| DMA | 0/4 (0%) | 0/15 (0%) | 0/6 (0%) | 0/7 (0%) |
| WUR | 0/4 (0%) | 1/15 (7%) | 1/6 (17%) | 0/7 (0%) |
| VDT | 3/4 (75%) | 9/15 (60%) | 1/6 (17%) | 0/7 (0%) |
| PPT | 0/4 (0%) | 5/15 (33%) | 2/6 (33%) | 2/7 (29%) |

CDT/WDT=cold/warm detection threshold; TSL=thermal sensory linen; PHS=paradoxical heat sensations; CPT/HPT=cold/heat pain threshold; MDT=mechanical detection threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=Wind-up ratio; VDT=vibration detection threshold; PPT=pressure pain threshold.
Angabe als Anteil an der jeweiligen Patient/-innengruppe.

3.2.1 Z-transformierte QST-Daten

Nach Z-Transformation der QST-Daten zeigten sich signifikante Abweichungen im Vergleich zwischen den Patient/-innen und Kontrollen. Sofern nicht gesondert erwähnt handelt es sich hierbei um Unterschiede zwischen den untersuchten Testarealen.

3.2.1.1 QST-Ergebnisse CIDP

Im Gruppenvergleich von CIDP-Patient/-innen gegenüber gesunden Kontrollen ergab sich eine deutliche Einschränkung des Temperaturempfindens. Wärme- und Kältereize konnten erst bei stärkerem Reiz wahrgenommen werden (CDT $p=0,0093$, WDT $p=0,0019$, TSL $p=0,0126$). Der Parameter für Hitzeschmerz zeigte sich grenzwertig signifikant (HPT $p=0,0538$). CIDP-Patient/-innen leiden somit tendenziell häufiger unter einer Hyperalgesie bei Applikation eines Hitzereizes. Des Weiteren konnte ein hochsignifikanter Unterschied im Bereich der taktilen Detektionsschwelle festgestellt werden. Diese zeigte sich bei CIDP-Patient/-innen im Vergleich zu Kontrollproband/-innen stark erhöht (MDT $p<0,0001$). Auch die Untersuchung der Vibrationsdetektionsschwelle ergab einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen mit einer hochsignifikanten Anhebung der Reizschwelle bei CIDP-

Patient/-innen (VDT $p < 0,0001$). Es konnte zudem eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei CIDP-Patient/-innen für Druckschmerz im Kontrollareal nachgewiesen werden (PPT $p = 0,0016$).

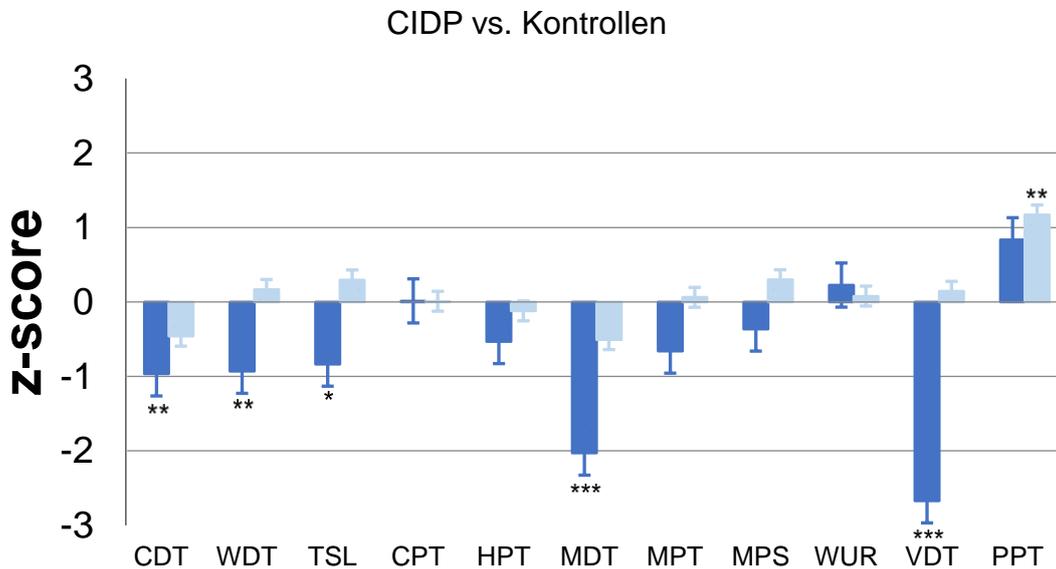


Abb. 1.: Z-Scores der QST bei CIDP im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der jeweils links liegende, dunklere Boxplot stellt das Testareal, der rechte, hellere das Kontrollareal dar. Signifikante Unterschiede wurden mit einem*markiert ($p \leq 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

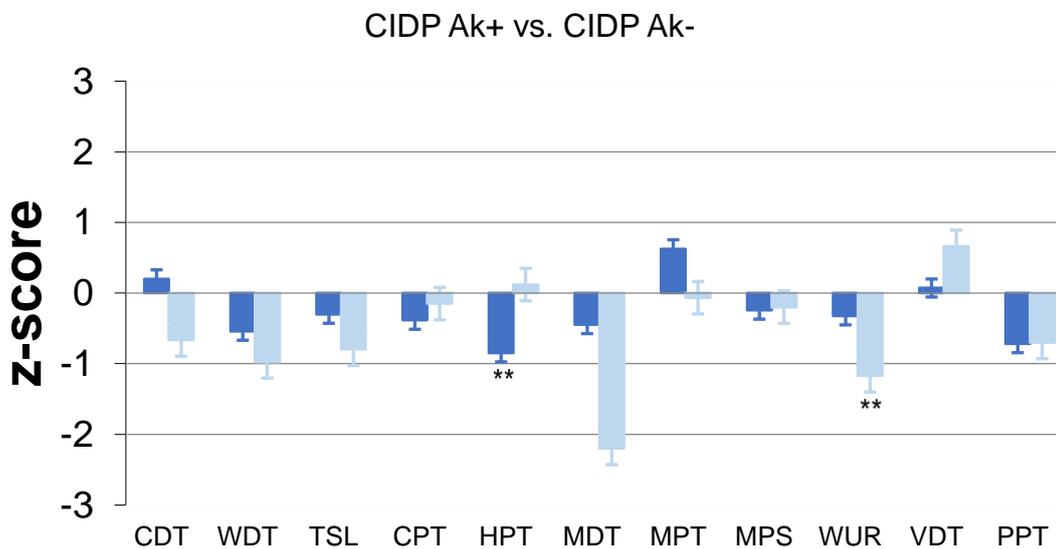


Abb. 2.: Z-Scores der QST im Vergleich Antikörper-positiver versus Antikörper-negativer CIDP-Patient/-innen. Die 0-Linie markiert hierbei die erhobenen Werte der Antikörper-negativen Patient/-innen. Der jeweils links liegende, dunklere Boxplot stellt das Testareal, der rechte, hellere das Kontrollareal dar. Signifikante Unterschiede wurden mit einem*markiert ($p \leq 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

Auch im Vergleich Antikörper-positiver und -negativer CIDP-Patient/-innen ergaben sich in dieser Studie signifikante Unterschiede in der quantitativ sensorischen Testung. So wurden innerhalb der Antikörper-negativen Gruppe signifikant häufiger paradoxe Hitzesensationen nachgewiesen (PHS $p=0,028$). Des Weiteren lag die Hitzeschmerzschwelle bei Antikörper-negativen Patient/-innen im Vergleich zu Antikörper-positiven signifikant niedriger (HPT $p=0,005$). Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen wurde in der Testung des Wind-up Phänomens nachgewiesen (WUR Kontrollareal $p=0,004$). So zeigte sich die WUR bei Antikörper-negativen Patient/-innen im Vergleich zu Antikörper-positiven signifikant erhöht.

3.2.1.2 QST-Ergebnisse MADSAM

Im Vergleich von MADSAM-Patient/-innen gegenüber gesunden Kontrollen konnte ebenfalls eine signifikante Einschränkung des Temperaturempfindens nachgewiesen werden (CDT $p=0,0201$, WDT $p=0,0135$, TSL $p=0,0274$). Ein weiterer hochsignifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich der taktilen Detektionsschwelle. MADSAM-Patient/-innen konnten durchschnittlich erst bei einem deutlich größeren Frey-Filament einen Reiz empfinden (MDT $p=0,0002$). Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich im Bereich der Vibrationsdetektionsschwelle. Sowohl im Test- als auch im Kontrollareal zeigte sich die Schwelle bei MADSAM-Patient/-innen im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht (VDT Testareal $p=0,0381$, VDT Kontrollareal $p=0,0464$). Eine erniedrigte Schmerzschwelle konnte im Bereich der Druckschmerzhaftigkeit bei MADSAM-Patient/-innen sowohl im Test- als auch im Kontrollareal nachgewiesen werden (PPT Testareal $p=0,0484$, PPT Kontrollareal $p=0,0067$).

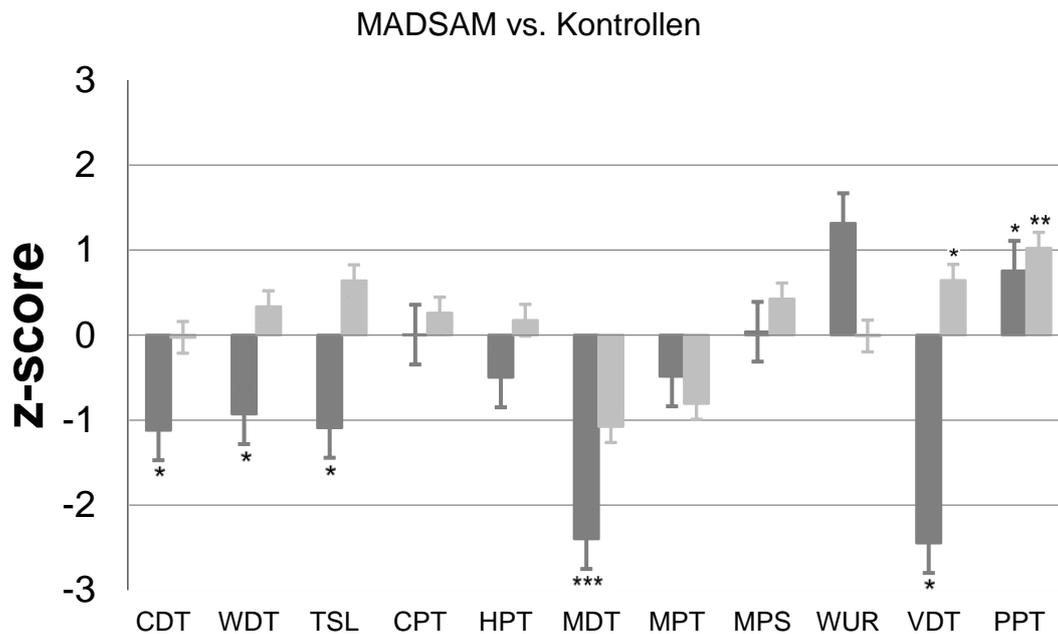


Abb. 3: Z-Scores der QST bei MADSAM im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der jeweils links liegende, dunklere Boxplot stellt das Testareal, der rechte, hellere das Kontrollareal dar. Signifikante Unterschiede wurden mit einem * markiert ($p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

3.2.1.3 QST-Ergebnisse MMN

Im Vergleich der QST-Daten von MMN-Patient/-innen und Kontrollen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Bereich der taktilen Detektionsschwelle im Kontrollareal (MDT $p = 0,0314$). Zudem konnte bei MMN-Patient/-innen im Gruppenvergleich zu den Normalkontrollen eine signifikant erniedrigte Schwelle für Druckschmerzen im Test- und Kontrollareal nachgewiesen werden (PPT Testareal $p = 0,0089$, PPT Kontrollareal $p = 0,0008$).

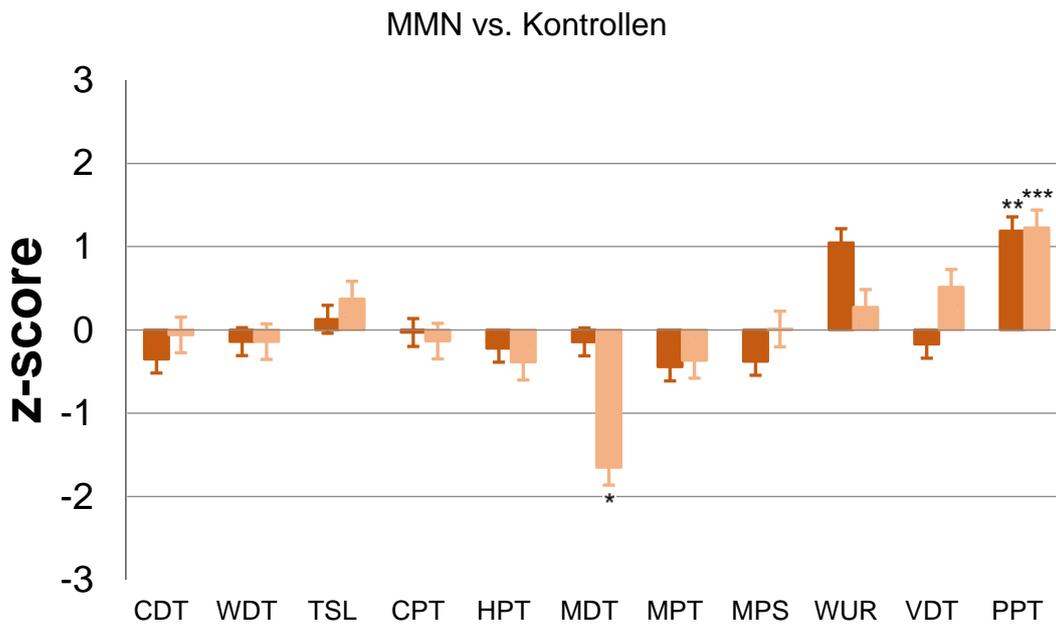


Abb. 4: Z-Scores der QST bei MMN im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der jeweils links liegende, dunklere Boxplot stellt das Testareal, der rechte, hellere das Kontrollareal dar. Signifikante Unterschiede wurden mit einem*markiert ($p \leq 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

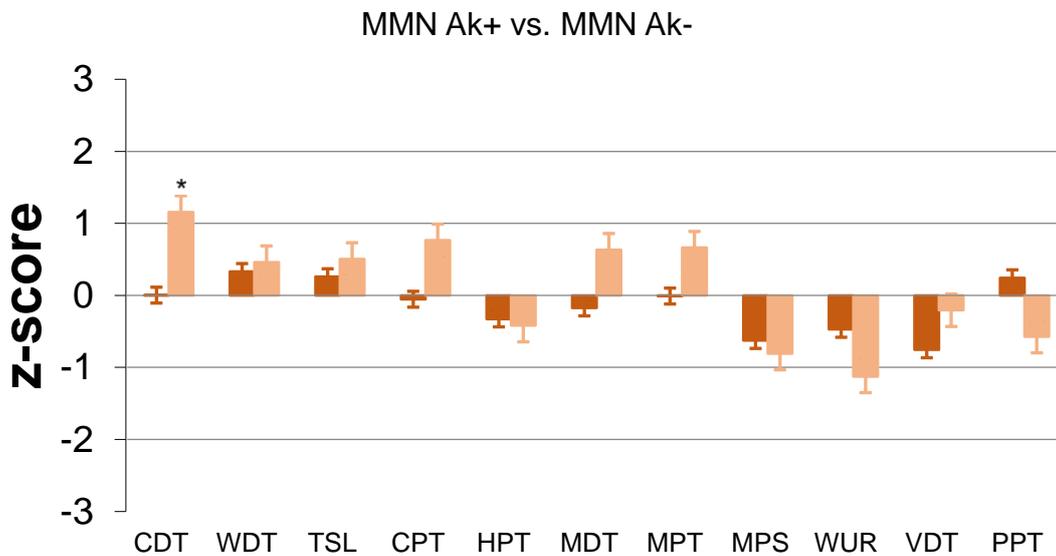


Abb. 5: Z-Scores der QST bei Antikörper-positiven versus Antikörper-negativen MMN-Patient/-innen im Vergleich. Die 0-Linie markiert hierbei die erhobenen Werte der Antikörper-negativen Patient/-innen. Der jeweils links liegende, dunklere Boxplot stellt das Testareal, der rechte, hellere das Kontrollareal dar. Signifikante Unterschiede wurden mit einem*markiert ($p \leq 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

Im Vergleich der Antikörper-positiven und -negativen Patient/-innen wiesen Antikörper-positiv Patient/-innen eine niedrigere Schwelle für Kältereize im Kontrollareal auf als

Antikörper-negative Patient/-innen (CDT Kontrollareal $p=0,032$). In den übrigen Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

3.3 Quantitativ sudomotorischer Axonreflextest

Die Ergebnisse aus der QSART-Untersuchung der einzelnen Untersuchungsgruppen wurden miteinander verglichen. Es wird im Folgenden auf das produzierte Schweißvolumen sowie die jeweils gemessene Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion eingegangen.

3.3.1 Schweißvolumen

In der statistischen Analyse der QSART-Daten ergab sich am distalen Bein ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den evozierten Schweißmengen der Untersuchungsgruppen ($p=0,007$):

- signifikant niedrigeres Volumen am distalen Bein bei MADSAM im Vergleich zu CIDP gesamt ($p=0,035$)
- signifikant niedrigeres Volumen am distalen Bein bei MADSAM im Vergleich zu MMN ($p=0,038$)

Es lagen keine weiteren signifikanten Unterschiede im Vergleich der QSART- Volumina zwischen den Patient/-innengruppen und im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Abbildung 6 zeigt das gesamte gemessene Schweißvolumen nach Krankheitsgruppe.

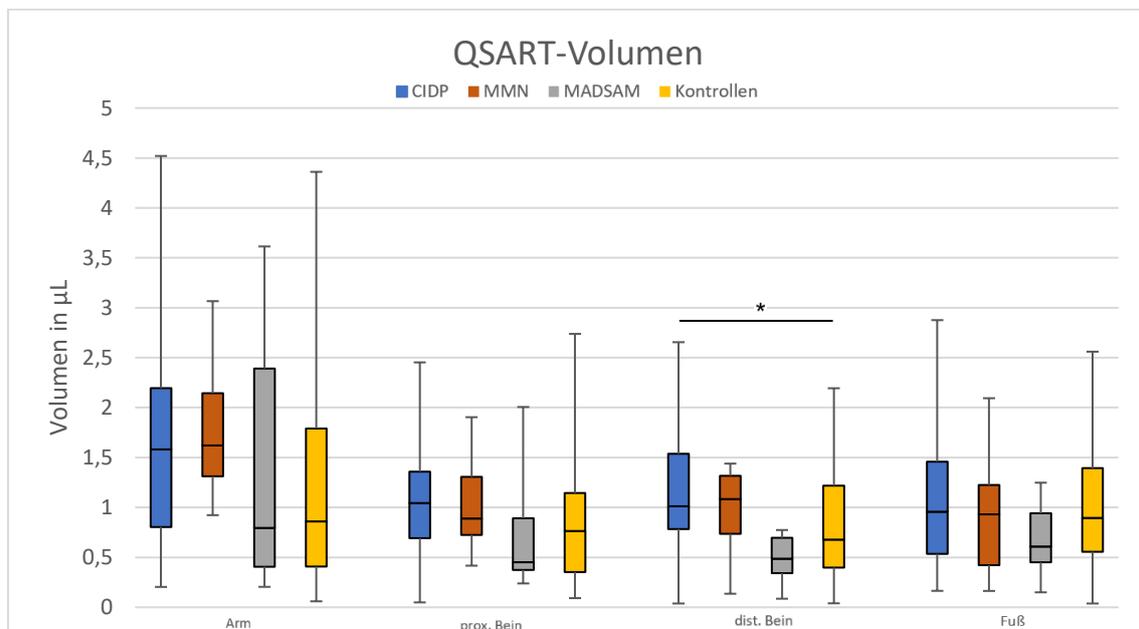


Abb. 6: Gesamtes, während der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen (Total Volume) in µL. Boxplots stellen erstes bis drittes Quartil mit Median (Teilstrich) dar. Fehlerbalken geben jeweils Minimum

und Maximum an. Lokalisation von links nach rechts: Arm, proximales Bein, distales Bein und Fuß. Vergleich der Werte von CIDP, MMN, MADSAM und Kontrollen. Signifikante Unterschiede wurden mit einem * markiert ($p \leq 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

* Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,007$). Signifikant niedrigeres Volumen am distalen Bein bei MADSAM im Vergleich zu CIDP gesamt ($p=0,035$), signifikant niedrigeres Volumen am distalen Bein bei MADSAM im Vergleich zu MMN ($p=0,038$)

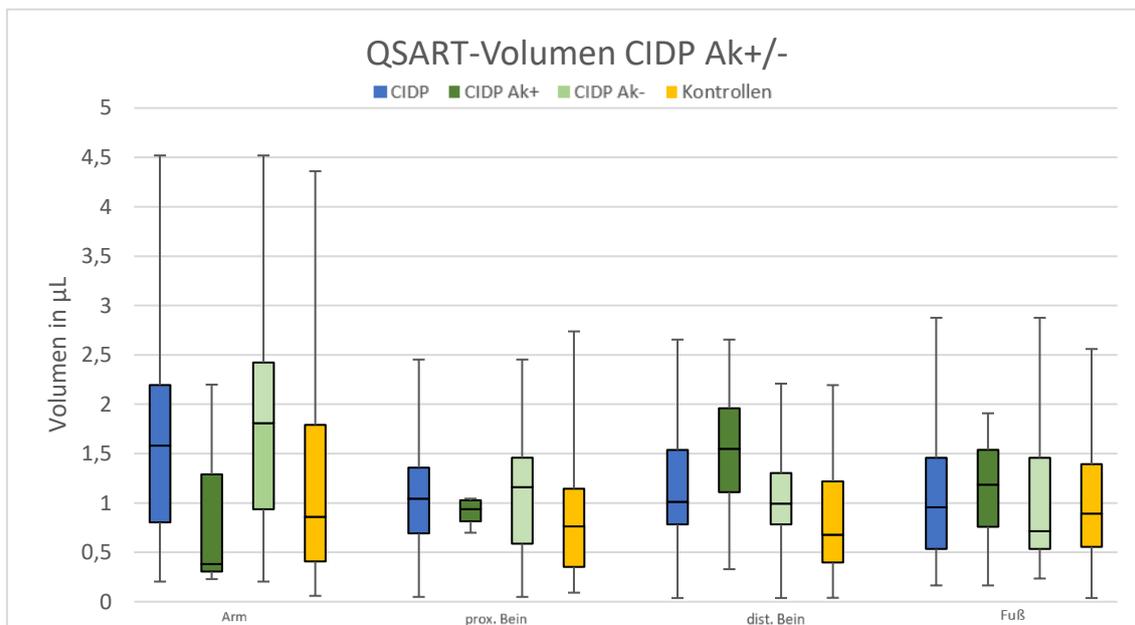


Abb. 7: Gesamtes, während der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen (Total Volume) in μL . Boxplots stellen erstes bis drittes Quartil mit Median (Teilstrich) dar. Fehlerbalken geben jeweils Minimum und Maximum an. Lokalisation von links nach rechts: Arm, proximales Bein, distales Bein und Fuß. Vergleich der Werte von CIDP gesamt (blau), CIDP mit Antikörpernachweis (dunkelgrün), CIDP ohne Antikörpernachweis (hellgrün) und Kontrollen (gelb).

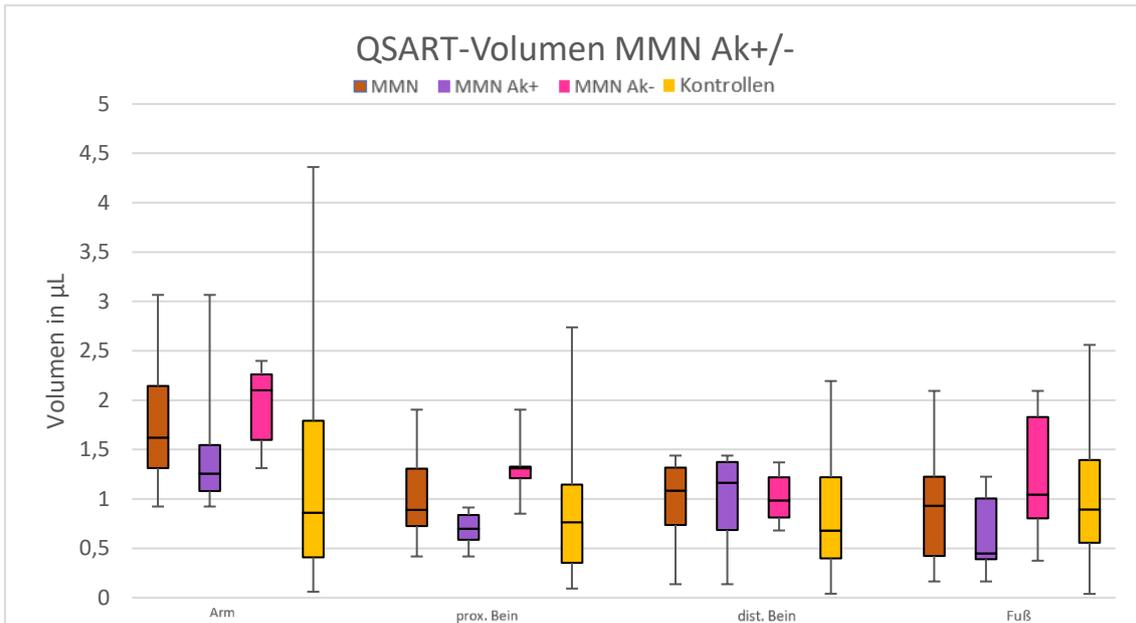


Abb. 8: Gesamtes während der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen (total Volume) in μL . Boxplots stellen erstes bis drittes Quartil mit Median (Teilstrich) dar. Fehlerbalken geben jeweils Minimum und Maximum an. Lokalisation von links nach rechts: Arm, proximales Bein, distales Bein und Fuß. Vergleich der Werte von MMN gesamt (orange), MMN mit Antikörpernachweis (violett), CIDP ohne Antikörpernachweis (pink) und Kontrollen (gelb).

Tab. 5: Übersicht der Ergebnisse der Schweißproduktion in der QSART-Messung

| | Arm | Prox. Bein | Dist. Bein | Fuß |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| CIDP | 1,58 (0,20-4,52) | 1,04 (0,05-2,45) | 1,01 (0,04-2,66) | 0,96 (0,24-2,88) |
| CIDP Ak + | 0,38 (0,23-2,2) | 0,85 (0,70-1,02) | 1,37 (0,33-2,66) | 1,42 (0,96-1,91) |
| CIDP Ak - | 1,81 (0,20-4,52) | 1,16 (0,05-2,45) | 0,99 (0,04-2,21) | 0,72 (0,24-2,88) |
| MMN | 1,62 (0,92-3,07) | 0,89 (0,42-1,90) | 1,08 (0,14-1,44) | 0,93 (0,16-2,09) |
| MMN Ak+ | 1,32 (0,92-3,07) | 0,65 (0,42-0,91) | 1,16 (0,14-1,44) | 0,47 (0,16-1,23) |
| MMN Ak- | 1,63 (1,31-2,38) | 1,30 (0,85-1,33) | 0,89 (0,68-1,26) | 0,93 (0,37-2,09) |
| MADSAM | 0,80 (0,21-3,61) | 0,45 (0,24-2,01) | 0,49 (0,09-0,77) | 0,61 (0,15-1,25) |
| Kontrollen | 0,86 (0,06-4,36) | 0,76 (0,09-2,74) | 0,68 (0,04-2,19) | 0,89 (0,04-2,56) |

Angabe des Medians in μL (Minimum-Maximum)

3.3.2 Latenzzeiten

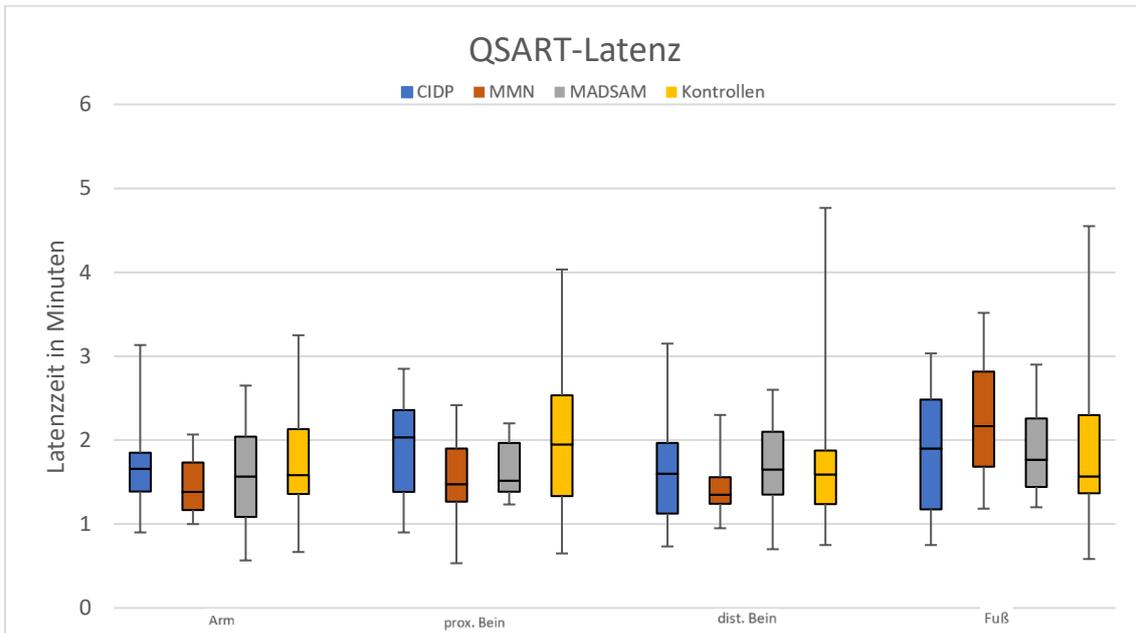


Abb. 9: Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung in Minuten. Boxplots stellen erstes bis drittes Quartil mit Median (Teilstrich) dar. Fehlerbalken geben jeweils Minimum und Maximum an. Lokalisation von links nach rechts: Arm, proximales Bein, distales Bein und Fuß. Vergleich der Werte von CIDP, MMN, MADSAM und Kontrollen.

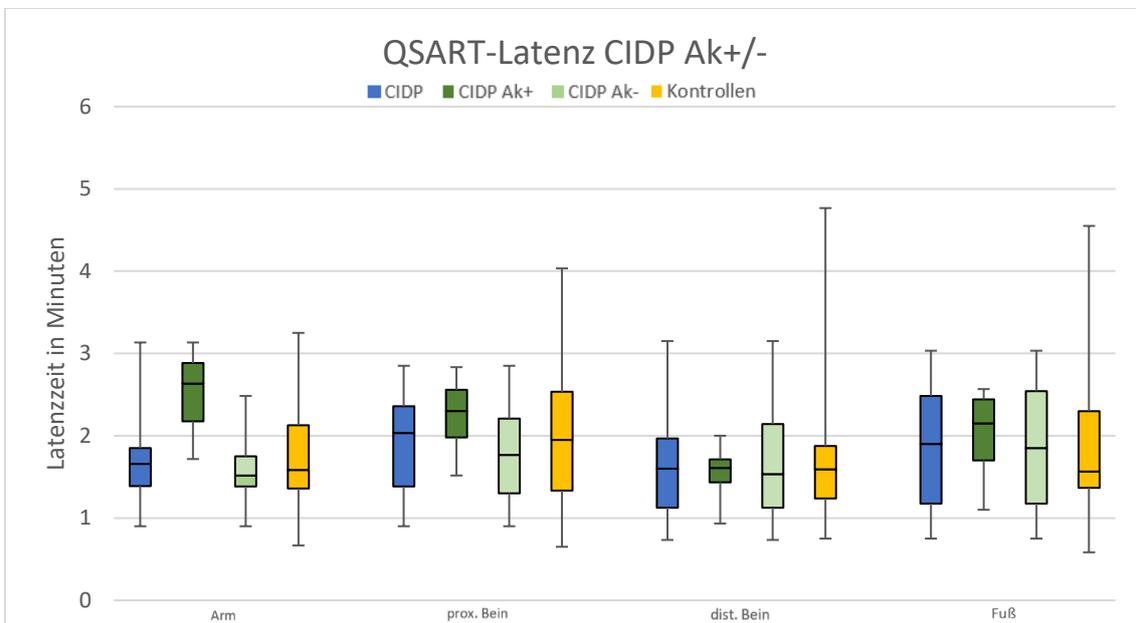


Abb. 10: Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung in Minuten. Boxplots stellen erstes bis drittes Quartil mit Median (Teilstrich) dar. Fehlerbalken geben jeweils Minimum und Maximum an. Lokalisation von links nach rechts: Arm, proximales Bein, distales Bein und Fuß. Vergleich der Werte von CIDP gesamt (blau), CIDP mit Antikörpernachweis (dunkelgrün), CIDP ohne Antikörpernachweis (hellgrün) und Kontrollen (gelb).

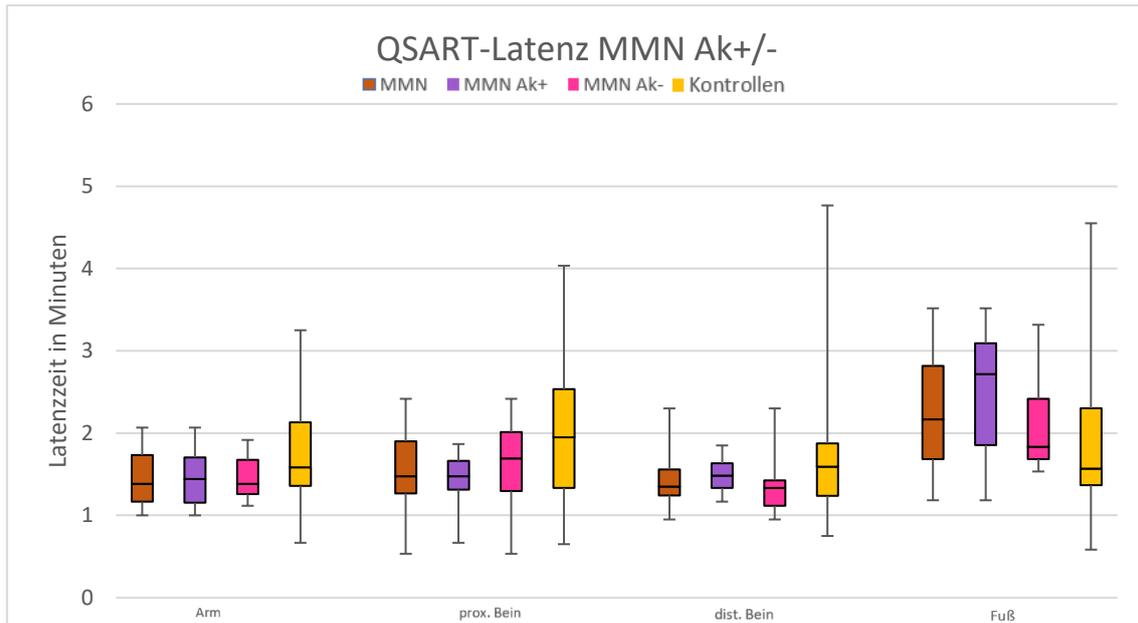


Abb. 11: Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung in Minuten. Boxplots stellen erstes bis drittes Quartil mit Median (Teilstrich) dar. Fehlerbalken geben jeweils Minimum und Maximum an. Lokalisation von links nach rechts: Arm, proximales Bein, distales Bein und Fuß. Vergleich der Werte von MMN gesamt (orange), MMN mit Antikörnernachweis (violett), CIDP ohne Antikörnernachweis (pink) und Kontrollen (gelb).

Tab. 6: Übersicht der Ergebnisse der Latenzzeiten in der QSART-Messung bis zum Beginn der Schweißproduktion

| | Arm | Prox. Bein | Dist. Bein | Fuß |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| CIDP | 1,66 (0,90-3,13) | 2,03 (0,90-2,85) | 1,60 (0,73-3,15) | 1,90 (0,75-3,03) |
| CIDP Ak + | 2,63 (1,72-3,13) | 2,47 (1,52-2,83) | 1,60 (0,93-2,00) | 2,40 (1,10-2,57) |
| CIDP Ak - | 1,52 (0,90-2,48) | 1,77 (0,90-2,85) | 1,53 (0,73-3,15) | 1,85 (0,75-3,03) |
| MMN | 1,38 (1,00-2,07) | 1,48 (0,53-2,42) | 1,35 (0,95-2,30) | 2,17 (1,18-3,52) |
| MMN Ak+ | 1,27 (1,00-2,07) | 1,50 (0,67-1,87) | 1,48 (1,17-1,85) | 2,82 (1,18-3,52) |
| MMN Ak- | 1,38 (1,12-1,92) | 1,38 (0,53-2,42) | 1,35 (0,95-2,30) | 2,17 (1,53-3,32) |
| MADSAM | 1,57 (0,57-2,65) | 1,52 (1,23-2,20) | 1,65 (0,70-2,60) | 1,77 (1,20-2,90) |
| Kontrollen | 1,58 (0,67-3,25) | 1,95 (0,65-4,03) | 1,59 (0,75-4,77) | 1,57 (0,58-4,55) |

Angabe des Medians in Minuten (Minimum-Maximum)

Die Latenzzeiten unterschieden sich in der statistischen Analyse nicht signifikant im Vergleich der einzelnen Untersuchungsgruppen.

3.4 Hautbiopsie

Die IENFD wurde mit klinikinternen Normwerten verglichen. Bei 21/39 (53%) wurde eine (proximale) Oberschenkelbiopsie entnommen, bei 27/39 (69%) eine (distale) Unterschenkelbiopsie.

Tab. 7: Anteil der Hautbiopsie-Proben mit pathologischer IENFD

| | Oberschenkel | Unterschenkel |
|------------------|--------------|---------------|
| CIDP | 4/11 (36%) | 13/16 (81%) |
| CIDP Ak + | 1/2 (50%) | 3/3 (100%) |
| CIDP Ak - | 3/9 (33%) | 10/13 (77%) |
| MMN | 0/6 (0%) | 5/6 (83%) |
| MMN Ak+ | 0/4 (0%) | 4/4 (100%) |
| MMN Ak- | 0/2 (0%) | 1/2 (50%) |
| MADSAM | 2/4 (50%) | 4/5 (80%) |

Anteil der Hautbiopsie-Proben (Angabe in Prozent) mit pathologischer IENFD in Abgleich mit den Daten der DFNS nach Patient/-innengruppe und Lokalisation.

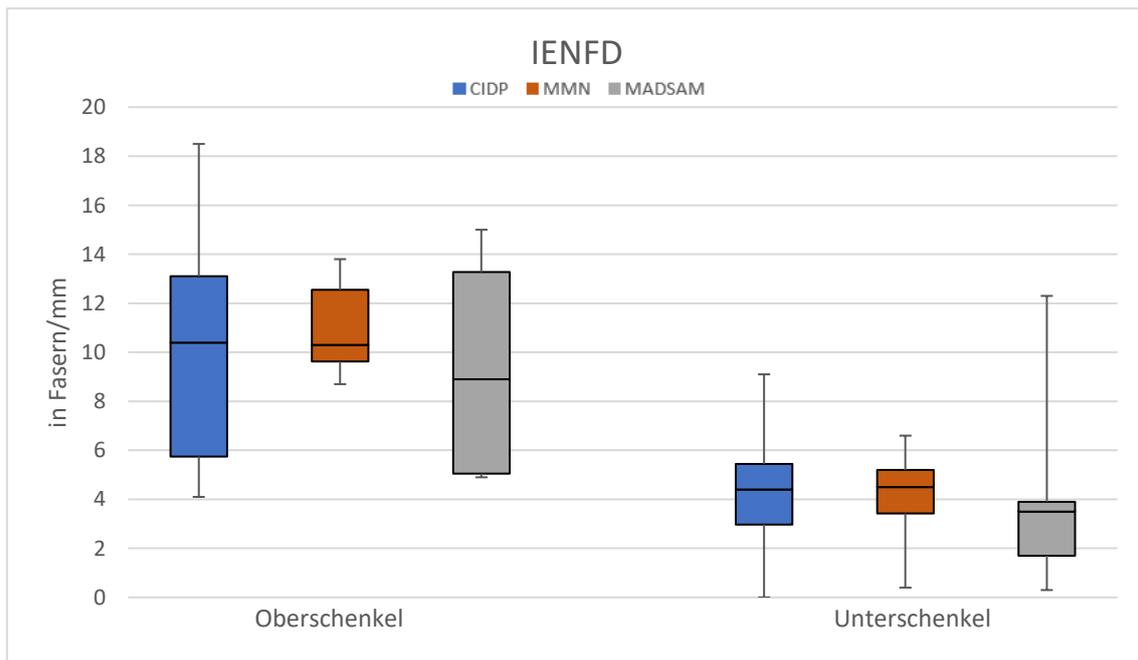


Abb. 12: IENFD CIDP, MMN, MADSAM im Vergleich. Boxplots geben erstes bis drittes Quartil mit Median an. Fehlerbalken zeigen Minimal- und Maximalwerte.

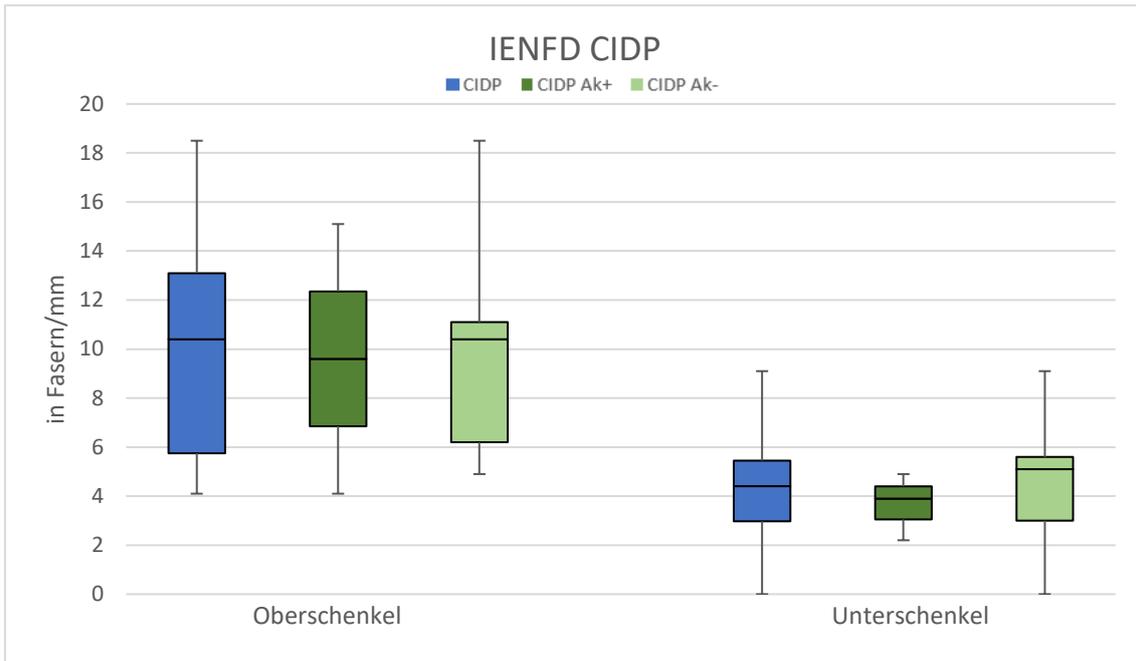


Abb. 13: IENFD CIDP gesamt, CIDP Antikörper-positiv, CIDP Antikörper-negativ im Vergleich. Boxplots geben erstes bis drittes Quartil mit Median an. Fehlerbalken zeigen Minimal- und Maximalwerte.

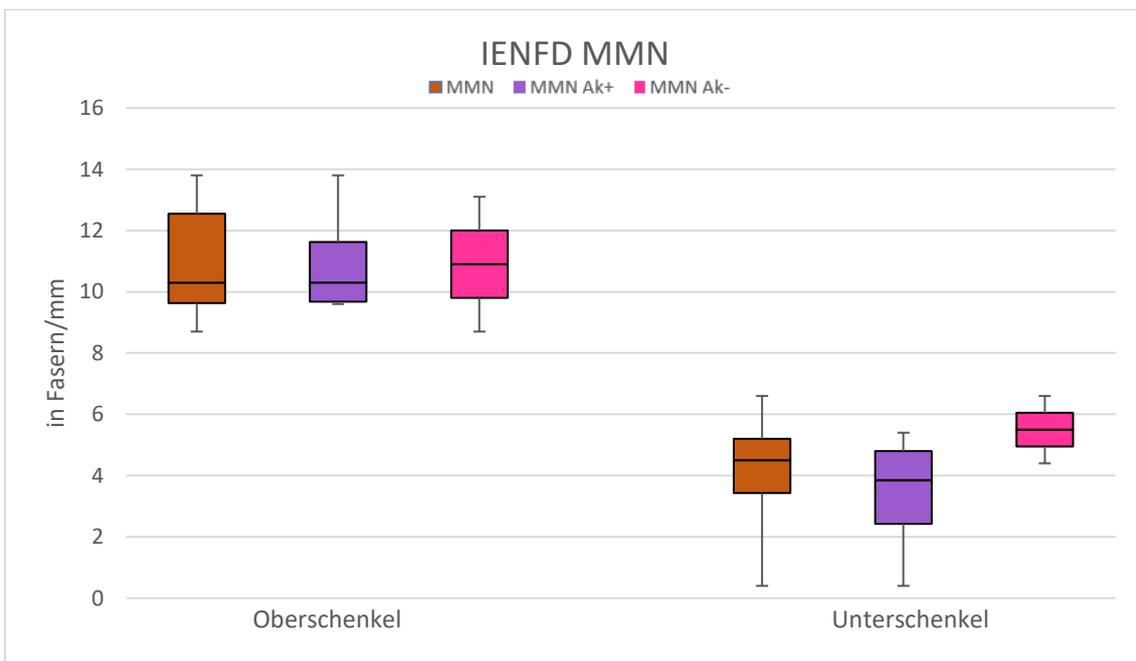


Abb. 14: IENFD MMN gesamt, MMN Antikörper-positiv, MMN Antikörper-negativ Vergleich. Boxplots geben erstes bis drittes Quartil mit Median an. Fehlerbalken zeigen Minimal- und Maximalwerte.

Tab. 8: IENFD im Median

| | IENTFD Oberschenkel | IENTFD Unterschenkel |
|-----------------|---------------------|----------------------|
| CIDP | 10,4 (4,1-18,5) | 4,4 (0-9,1) |
| CIDP Ak+ | 9,6 (4,1-15,1) | 3,1 (2,2-3,9) |
| CIDP Ak- | 10,4 (4,9-18,5) | 5,1 (0,2-8,9) |
| MMN | 10,3 (8,7-13,8) | 4,5 (0,4-6,6) |
| MMN Ak+ | 10,3 (9,6-13,8) | 3,9 (0,4-5,4) |
| MMN Ak- | 10,9 (8,7-13,1) | 5,5 (4,4-6,6) |
| MADSAM | 8,9 (4,9-15,0) | 3,5 (0,3-12,3) |

Median (und Spannweite) der IENFD in Nervenfasern/mm.

3.5 Korrelation Schweißproduktion und IENFD

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Schweißproduktion und IENFD. Nach Spearman-Rho lag ein (nicht signifikanter) Korrelationstrend ($p=0,084$) im Sinne eines gegensinnigen Zusammenhangs zwischen der IENFD des distalen Beins sowie dem dort gemessenen Schweißvolumen vor (Korrelationskoeffizient $-0,338$).

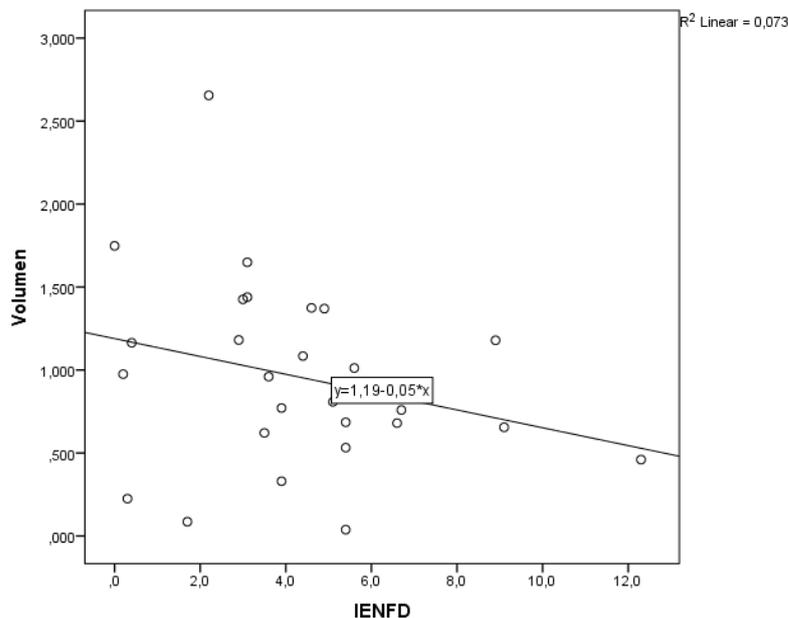


Abb. 15: Korrelationstrend IENFD und Schweißproduktion

Die Regressionsgerade in der Punktelcke verdeutlicht den gegensinnigen Zusammenhang.

3.6 Fragebögen

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse aus den Fragebögen. In allen drei Fragebögen konnten keine signifikanten Unterschiede in den Patient/-innengruppen nachgewiesen werden.

Tab. 9: Ergebnisse aus NPSI, GCPS und SAS nach Untersuchungsgruppe

| | CIDP | MMN | MADSAM |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| NPSI | 0,13 (0-0,42) | 0,08 (0-0,47) | 0,09 (0-0,28) |
| GCSP | 1 (1-3) | 1 (1-4) | 1 (1-2) |
| SAS | | | |
| - Symptom Score | 3 (0-8) | 1 (0-7) | 3,5 (1-5) |
| - Total Impact | 6 (0-26) | 3,5 (0-26) | 10 (2-22) |

Angabe des Punktwertes im Median (Minimum – Maximum)

3.6.1 Neuropathic Pain Symptom Inventory

Tab. 10: Ergebnisse aus NPSI-Fragebogen

| | Summen- score | Brennen | Druck | Attacken- artiger Schmerz | Evozierter Schmerz | Par-/Dys- ästhesie |
|-----------------|--------------------------|----------------|-------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|
| CIDP | 0,13 (0-0,42) | 0 (0-0,90) | 0 (0-0,60) | 0,2 (0-0,80) | 0,1 (0-0,50) | 0,1 (0-1,00) |
| CIDP Ak+ | 0,16 (0,14-0,42) | 0 (0-0,30) | 0,4 (0,2-0,60) | 0,3 (0-0,30) | 0,2 (0-0,40) | 0,1 (0-0,90) |
| CIDP Ak- | 0,13 (0-0,41) | 0 (0-0,90) | 0 (0-0,30) | 0,2 (0-0,80) | 0,1 (0-0,50) | 0,1 (0-1,00) |
| MMN | 0,08 (0-0,47) | 0 (0-0,70) | 0 (0-0,60) | 0,05 (0-0,70) | 0 (0-0,50) | 0,10 (0-0,70) |
| MMN Ak+ | 0,10 (0-0,47) | 0 (0-0,50) | 0 (0-0,60) | 0,10 (0-0,40) | 0 (0-0,50) | 0,25 (0-0,70) |
| MMN Ak- | 0,08 (0,04-0,38) | 0 (0-0,70) | 0,50 (0-0,50) | 0,05 (0-0,70) | 0,05 (0-0,30) | 0,10 (0-0,30) |
| MADSAM | 0,09 (0-0,28) | 0 (0-0,30) | 0 (0-0,30) | 0,05 (0-0,50) | 0,10 (0-0,40) | 0,25 (0-0,40) |

Angabe des Medians der jeweiligen Summen- und Subscores (Minimum – Maximum)

3.6.2 Graded Chronic Pain Scale

In allen Untersuchungsgruppen lag im Median ein GCPS-Stadium von 1 vor. Bei CIDP-Patient/-innen lag maximal ein GCPS Stadium von 3 vor, bei MMN- und MADSAM maximal Stadium 4 und Stadium 2.

3.6.3 Survey of Autonomic Symptoms

Die Abbildungen 16 – 18 veranschaulichen die Ergebnisse aus dem SAS-Fragebogen zu autonomen Symptomen nach Patient/-innengruppen.

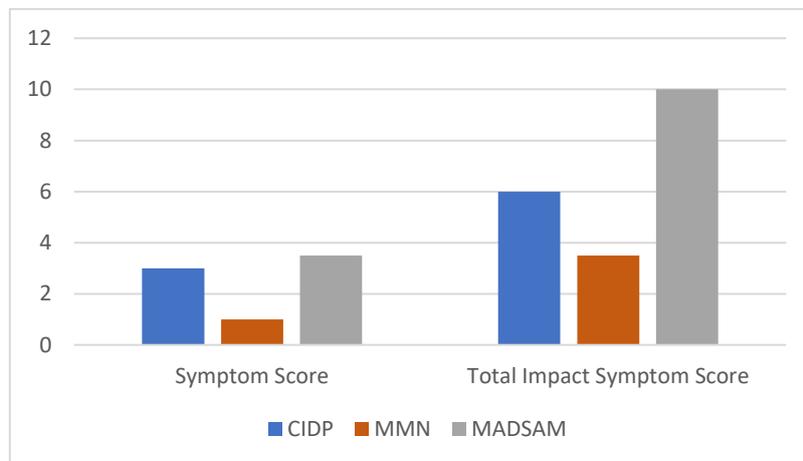


Abb. 16: SAS- Symptom Score und Total Impact Symptom Score nach Untersuchungsgruppen (Angabe des Medians)

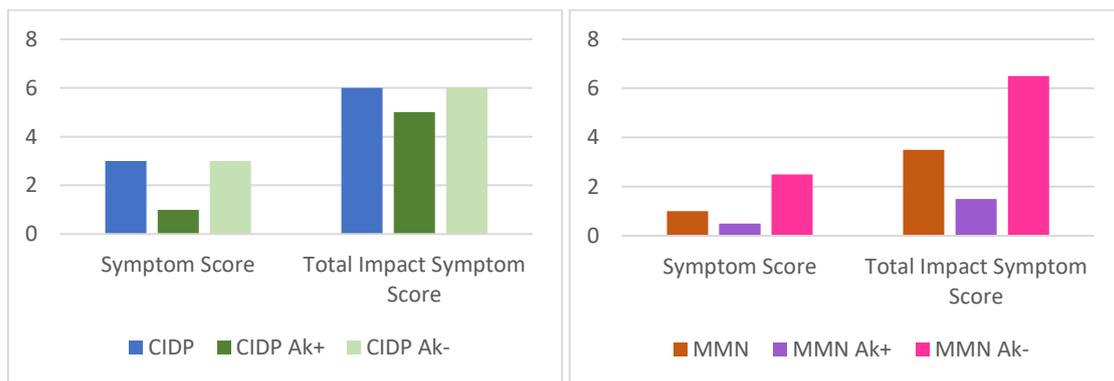


Abb. 17 (links) und 18 (rechts): SAS- Symptom Score und Total Impact Symptom Score im Vergleich Antikörper-positiver und -negativer CIDP- bzw. MMN- Patient/-innen (Angabe des Medians)

Tab. 11: SAS Symptom Score und SAS Total Impact Symptom Score

| | Symptom Score | Total Impact Symptom Score |
|-----------------|---------------|----------------------------|
| CIDP | 3 (0-8) | 6 (0-26) |
| CIDP Ak+ | 1 (0-5) | 5 (0-16) |
| CIDP Ak- | 3 (0-8) | 6 (0-26) |
| MMN | 1 (0-7) | 3,5 (0-26) |
| MMN Ak+ | 0,5 (0-4) | 1,5 (0-12) |
| MMN Ak- | 2,5 (0-7) | 6,5 (0-26) |
| MADSAM | 3,5 (1-5) | 10 (2-22) |

Angabe des Medians nach Untersuchungsgruppe (Minimum – Maximum)

3.7 Detaillierte Untersuchungsergebnisse der Antikörper-assoziierten CIDP-Patient/-innen

Abbildungen 19 und 20 veranschaulichen die QSART-Ergebnisse bei den vier eingeschlossenen Antikörper-positiven CIDP-Patient/-innen.

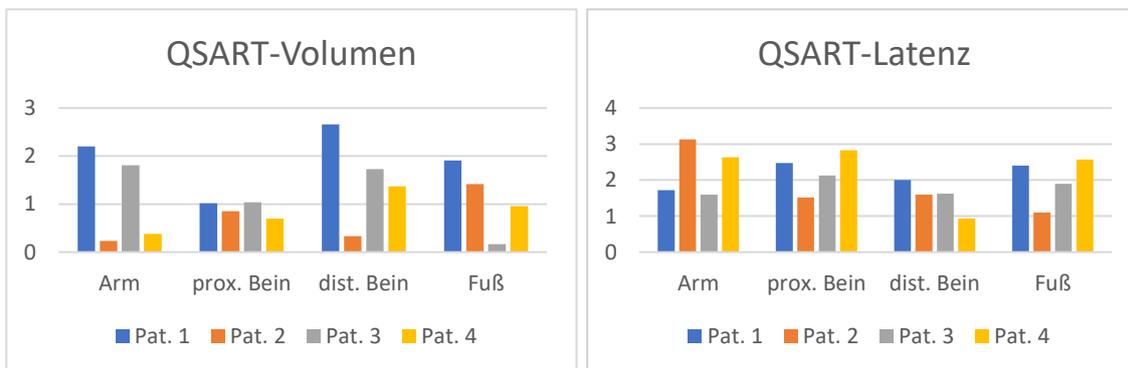


Abb. 19 (links) und 20 (rechts): Totales QSART-Volumen (in µL) und Latenzzeit (in Min.) der Antikörper-positiven Patient/-innen (Pat.1, Pat. 2 Anti-MAG-Ak, Pat. 3 Contactin-1-Ak, Pat. 4 Anti-NF155-Ak)

3.7.1 Anti-MAG-Ak

Tab. 12: QSART-Volumen bei Anti-MAG-Ak (Pat. 1 und 2)

| Schweißvolumen (µL) | Pat. 1 | Pat. 2 | CIDP (Antikörpernegativ)* | Kontrollen* |
|---------------------|--------|--------|---------------------------|------------------|
| Arm | 2,20 | 0,23 | 1,81 (0,20-4,52) | 0,86 (0,06-4,36) |
| proximales Bein | 1,02 | 0,85 | 1,16 (0,05-2,45) | 0,76 (0,09-2,74) |
| distales Bein | 2,66 | 0,33 | 0,99 (0,04-2,21) | 0,68 (0,04-2,19) |
| Fuß | 1,91 | 1,42 | 0,72 (0,24-2,88) | 0,89 (0,04-2,56) |

Gesamtes in der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen mit Angabe des Medians in µL (Minimum – Maximum)

Tab. 13: QSART-Latenzzeit bei Anti-MAG-Ak (Pat. 1 und 2)

| Latenzzeit (min) | Pat. 1 | Pat. 2 | CIDP (Antikörpernegativ)* | Kontrollen* |
|------------------|--------|--------|---------------------------|------------------|
| Arm | 1,72 | 3,13 | 1,52 (0,90-2,48) | 1,58 (0,67-3,25) |
| proximales Bein | 2,47 | 1,52 | 1,77 (0,90-2,85) | 1,95 (0,65-4,03) |
| distales Bein | 2,00 | 1,60 | 1,53 (0,73-3,15) | 1,59 (0,75-4,77) |
| Fuß | 2,40 | 1,10 | 1,85 (0,75-3,03) | 1,57 (0,58-4,55) |

Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung mit Angabe des Medians in min (Minimum – Maximum)

Patient 1 wies in der QST einen pathologischen MPT-Wert auf. Die IENFD war proximal und distal verringert (prox.: 4,1 Fasern/mm; dist.: 2,2 Fasern/mm).

Bei Patient 2 lag in der QST ein pathologischer Messwert in der MDT und VDT-Messung vor. Die IENFD war distal verringert (3,9 Fasern/mm).

3.7.2 CNTN1-Ak

Tab. 14: QSART-Volumen bei CNTN1-Ak (Pat. 3)

| Schweißvolumen (µL) | Pat. 3 | CIDP (Antikörper- negativ)* | Kontrollen* |
|--------------------------------|---------------|--|--------------------|
| Arm | 1,81 | 1,81 (0,20-4,52) | 0,86 (0,06-4,36) |
| proximales Bein | 1,04 | 1,16 (0,05-2,45) | 0,76 (0,09-2,74) |
| distales Bein | 1,73 | 0,99 (0,04-2,21) | 0,68 (0,04-2,19) |
| Fuß | 0,17 | 0,72 (0,24-2,88) | 0,89 (0,04-2,56) |

Gesamtes in der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen mit Angabe des Medians in µL (Minimum – Maximum)

Tab. 15: QSART-Latenzzeit bei CNTN1-Ak (Pat. 3)

| Latenzzeit (min) | Pat. 3 | CIDP (Antikörper- negativ)* | Kontrollen* |
|-------------------------|---------------|--|--------------------|
| Arm | 1,60 | 1,52 (0,90-2,48) | 1,58 (0,67-3,25) |
| proximales Bein | 2,13 | 1,77 (0,90-2,85) | 1,95 (0,65-4,03) |
| distales Bein | 1,62 | 1,53 (0,73-3,15) | 1,59 (0,75-4,77) |
| Fuß | 1,90 | 1,85 (0,75-3,03) | 1,57 (0,58-4,55) |

Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung mit Angabe des Medians in min (Minimum – Maximum)

In der QST von Patient 3 zeigte sich ein pathologischer Messwert für CDT, MDT, MPT und VDT.

3.7.3 Anti-NF155 IgM

Tab. 16: QSART-Volumen bei Anti-NF155 IgM (Pat. 4)

| Schweißvolumen (µL) | Pat. 4 | CIDP (Antikörpernegativ)* | Kontrollen* |
|---------------------|--------|---------------------------|------------------|
| Arm | 0,38 | 1,81 (0,20-4,52) | 0,86 (0,06-4,36) |
| proximales Bein | 0,70 | 1,16 (0,05-2,45) | 0,76 (0,09-2,74) |
| distales Bein | 1,37 | 0,99 (0,04-2,21) | 0,68 (0,04-2,19) |
| Fuß | 0,96 | 0,72 (0,24-2,88) | 0,89 (0,04-2,56) |

Gesamtes in der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen mit Angabe des Medians in µL (Minimum – Maximum)

Tab. 17: QSART-Latenzzeit bei Anti-NF155 IgM (Pat. 4)

| Latenzzeit (min) | Pat. 4 | CIDP (Antikörpernegativ)* | Kontrollen* |
|------------------|--------|---------------------------|------------------|
| Arm | 2,63 | 1,52 (0,90-2,48) | 1,58 (0,67-3,25) |
| proximales Bein | 2,83 | 1,77 (0,90-2,85) | 1,95 (0,65-4,03) |
| distales Bein | 0,93 | 1,53 (0,73-3,15) | 1,59 (0,75-4,77) |
| Fuß | 2,57 | 1,85 (0,75-3,03) | 1,57 (0,58-4,55) |

Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung mit Angabe des Medians in min (Minimum – Maximum)

Patient 4 wies in der QST pathologische Werte in WDT, MDT und VDT auf. Die IENFD war distal verringert (4,9 Fasern/mm).

3.8 Weitere Untersuchungsergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse von fünf Patient/-innen wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Es handelte sich hierbei um einen Patienten mit einem Guillain-Barré-Syndrom (Pat. 5), zwei Patient/-innen mit rezidivierendem Miller-Fisher-Syndrom (Pat. 6 und 7) sowie zwei Antikörper-negativen CIDP-Patient/-innen, bei denen zusätzlich ein Diabetes mellitus nachgewiesen wurde (Pat. 8 und 9). Die Messwerte aus QSART, QST und Hautbiopsie dieser Patient/-innen werden im Folgenden aufgeführt.

3.8.1 GBS

Tab. 18: QSART-Volumen GBS (Pat. 5)

| Schweißvolumen (µL) | Pat. 5 | CIDP (gesamt)* | Kontrollen* |
|---------------------|--------|------------------|------------------|
| Arm | 1,67 | 1,58 (0,20-4,52) | 0,86 (0,06-4,36) |
| proximales Bein | 3,08 | 1,04 (0,05-2,45) | 0,76 (0,09-2,74) |
| distales Bein | 1,74 | 1,01 (0,04-2,66) | 0,68 (0,04-2,19) |
| Fuß | 0,75 | 0,96 (0,24-2,88) | 0,89 (0,04-2,56) |

Gesamtes in der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen mit Angabe des Medians in µL (Minimum – Maximum)

Tab. 19: QSART-Latenzzeit GBS (Pat. 5)

| Latenzzeit (min) | Pat. 5 | CIDP (gesamt)* | Kontrollen* |
|------------------|--------|------------------|------------------|
| Arm | 1,92 | 1,66 (0,90-3,13) | 1,58 (0,67-3,25) |
| proximales Bein | 1,78 | 2,03 (0,90-2,85) | 1,95 (0,65-4,03) |
| distales Bein | 1,50 | 1,60 (0,73-3,15) | 1,59 (0,75-4,77) |
| Fuß | 1,95 | 1,90 (0,75-3,03) | 1,57 (0,58-4,55) |

Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung mit Angabe des Medians in min (Minimum – Maximum)

In der QST von Patient 5 zeigte sich ein pathologischer PPT-Wert. In der Hautbiopsie wies der Patient proximal und distal eine verringerte IENFD auf (prox.: 7,4 Fasern/mm, dist.: 5,6 Fasern/mm).

3.8.2 Rezidivierendes Miller-Fisher-Syndrom

Tab. 20: QSART-Volumen MFS (Pat. 6 und 7)

| Schweißvolumen (µL) | Pat. 6 | Pat. 7 | CIDP (gesamt)* | Kontrollen* |
|---------------------|--------|--------|------------------|------------------|
| Arm | 1,19 | 2,19 | 1,58 (0,20-4,52) | 0,86 (0,06-4,36) |
| proximales Bein | 1,22 | 0,49 | 1,04 (0,05-2,45) | 0,76 (0,09-2,74) |
| distales Bein | 0,67 | 1,92 | 1,01 (0,04-2,66) | 0,68 (0,04-2,19) |
| Fuß | 0,54 | 1,50 | 0,96 (0,24-2,88) | 0,89 (0,04-2,56) |

Gesamtes in der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen mit Angabe des Medians in µL (Minimum – Maximum)

Tab. 21: QSART-Latenzzeit MFS (Pat. 6 und 7)

| Latenzzeit (min) | Pat. 6 | Pat. 7 | CIDP (gesamt)* | Kontrollen* |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------------------|--------------------|
| Arm | 0,93 | 1,20 | 1,66 (0,90-3,13) | 1,58 (0,67-3,25) |
| proximales Bein | 1,62 | 1,40 | 2,03 (0,90-2,85) | 1,95 (0,65-4,03) |
| distales Bein | 0,57 | 1,13 | 1,60 (0,73-3,15) | 1,59 (0,75-4,77) |
| Fuß | 1,38 | 1,65 | 1,90 (0,75-3,03) | 1,57 (0,58-4,55) |

Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung mit Angabe des Medians in min (Minimum – Maximum)

Patient 6 wies keinerlei pathologische Werte in der QST auf. Patient 7 zeigte pathologische Werte in MDT und VDT. Es wurden keine Hautbiopsien durchgeführt.

3.8.3 CIDP und Diabetes mellitus

Tab. 22: QSART-Volumen bei CIDP und Diabetes mellitus (Pat. 8 und 9)

| Schweißvolumen (µL) | Pat. 8 | Pat. 9 | CIDP (gesamt)* | Kontrollen* |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------------------|--------------------|
| Arm | 0,88 | 1,48 | 1,58 (0,20-4,52) | 0,86 (0,06-4,36) |
| proximales Bein | 0,73 | 0,04 | 1,04 (0,05-2,45) | 0,76 (0,09-2,74) |
| distales Bein | 0,57 | 0,02 | 1,01 (0,04-2,66) | 0,68 (0,04-2,19) |
| Fuß | 1,18 | 0,02 | 0,96 (0,24-2,88) | 0,89 (0,04-2,56) |

Gesamtes in der QSART-Messung produziertes Schweißvolumen mit Angabe des Medians in µL (Minimum – Maximum)

Tab. 23: QSART-Latenzzeit bei CIDP und Diabetes mellitus (Pat. 8 und 9)

| Latenzzeit (min) | Pat. 8 | Pat. 9 | CIDP (gesamt)* | Kontrollen* |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------------------|--------------------|
| Arm | 1,95 | 1,13 | 1,66 (0,90-3,13) | 1,58 (0,67-3,25) |
| proximales Bein | 2,13 | 3,72 | 2,03 (0,90-2,85) | 1,95 (0,65-4,03) |
| distales Bein | 1,92 | 4,38 | 1,60 (0,73-3,15) | 1,59 (0,75-4,77) |
| Fuß | 1,87 | 3,92 | 1,90 (0,75-3,03) | 1,57 (0,58-4,55) |

Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion in der QSART-Messung mit Angabe des Medians in min (Minimum – Maximum)

In der QST-Untersuchung zeigte Patient 8 pathologische Werte in der WDT und PHS. Patient 9 wies pathologische Werte in der CDT; TSL, MDT; MPT, MPS sowie VDT auf. Bei beiden Patient/-innen lag sowohl proximal als auch distal eine verringerte IENFD vor (Pat. 8: prox.: 5,3 Fasern/mm, dist.: 5,7 Fasern/mm; Pat. 9: prox.: 1,5 Fasern/mm, dist.: 0 Fasern/mm).

4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, mittels QST-, QSART- Untersuchung, Hautbiopsien und Fragebögen Unterschiede in der Affektion der kleinen Nervenfasern zwischen den verschiedenen Subgruppen der Immunneuropathien und Kontrollproband/-innen herauszuarbeiten. Hierbei konnten signifikante Unterschiede in der QST und QSART detektiert werden. So zeigten sich bei der QST insbesondere deutliche Einschränkungen des Temperaturempfindens, eine stark erhöhte taktile Detektionsschwelle sowie Vibrationsdetektionsschwelle bei CIDP- und MADSAM-Patient/-innen gegenüber den Kontrollprobanden. Darüber hinaus konnte eine signifikante Erhöhung der taktilen Detektionsschwelle im Bereich des Kontrollareals bei MMN-Patient/-innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden.

Zudem traten bei CIDP-Patient/-innen ohne Antikörper-Nachweis im Vergleich zu solchen mit Antikörpern häufiger paradoxe Hitzesensationen sowie eine Hyperalgesie bei Hitze auf. Eine signifikante Hyperalgesie für Druckschmerz konnte in allen drei Patient/-innengruppen im Vergleich zu der Kontrollpopulation nachgewiesen werden. MMN-Patient/-innen ohne Antikörper-Nachweis wiesen im Vergleich zu solchen mit positivem Antikörper-Nachweis eine erhöhte Reizschwelle für Kältereize auf. Die QSART erbrachte den Nachweis einer signifikant reduzierten Schweißmenge im Bereich des distalen Unterschenkels bei MADSAM- im Vergleich zu CIDP- und MMN-Patient/-innen.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Patient/-innen und Kontrollkollektiv

In dieser Studie wurden insgesamt 39 Patient/-innen untersucht, von denen 19 zur Gruppe der CIDP-Patient/-innen, 13 zur Gruppe der MMN-Patient/-innen und 7 zur Gruppe der MADSAM-Patient/-innen gehörten. Die Fallzahl der Gesamtgruppe lag etwas über der vor Studienbeginn durchgeführten Fallzahlplanung, die Subgruppen entsprechend jedoch unterhalb. Der Altersdurchschnitt bei den Polyneuropathie-Patient/-innen lag bei 59 Jahren. Dieser lag leicht über dem Altersdurchschnitt der Kontrollprobanden.

Die Geschlechterverteilung zeigte sich im Vergleich der QSART-Kontrollgruppe und Patient/-innengruppe nicht ausgewogen mit einem signifikanten Unterschied in der Verteilung im Chi-Quadrat-Test ($p=0,009$). So waren männliche Probanden in der QSART-Kontrollgruppe mit einem prozentualen Anteil von circa 46% vertreten, während sie mit knapp 77% einen Großteil der Patient/-innengruppe ausmachten. Diese

Verteilung entspricht in etwa auch der in der Literatur angegebenen Geschlechterverteilung bei CIDP, MMN und MADSAM, welche circa in einem Verhältnis von 2 – 3 : 1 bei Männern und Frauen auftreten [1, 26, 28, 30, 32]. Bekanntermaßen liegt die durchschnittliche IENFD bei Männern unterhalb der Nervenfaserdichte von Frauen [100]. Auch für die Auswertung der QST werden geschlechtsspezifische Normwerte genutzt [99]. Aufgrund des prozentual höheren Anteils weiblicher Kontrollprobanden in dieser Studie könnte es somit zu einer Verzerrung der QSART-Daten gekommen sein. Möglicherweise konnten somit relevante Unterschiede zwischen Patient/-innen und Kontrollen nicht detektiert werden. Für die QST-Untersuchung wurden zusätzliche geschlechts- und altersgematchte Kontrollen aus der klinikinternen Normdatenbank genutzt, sodass eine Verzerrung der Daten hier weniger wahrscheinlich erscheint. In der Datenauswertung fiel insgesamt auf, dass im Vergleich der alters- und geschlechtsgematchten Daten der QST-Auswertung mehr signifikante Unterschiede nachgewiesen werden konnten als bei QSART und Hautbiopsien. Somit sollte für zukünftige Untersuchungen eine alters- und geschlechtsgematchte Datenerhebung auch bei der QSART realisiert werden.

4.1.2 Untersuchungsareale

Als Untersuchungsareal für QSART- und QST-Untersuchung diente die jeweils (stärker) betroffene Körperhälfte. Ausgewählt wurden hierbei in der QSART-Untersuchung standardisiert Unterarm, proximaler und distaler Unterschenkel sowie Fuß. Bei der QST-Untersuchung wurde in der Regel die Dorsalseite eines betroffenen Fußes mit einem gesunden Areal verglichen. Hierbei wurde standardisiert die Wange der gleichen Körperhälfte als gesundes Areal gegenübergestellt. Es wurde bei der Durchführung der Untersuchung darauf geachtet, dass im gesunden Vergleichsareal keinerlei Beeinträchtigung bestand. Bei reiner Krankheitsbeteiligung der oberen Extremität wurde die QST-Untersuchung in Einzelfällen an der Dorsalseite der betroffenen Hand durchgeführt. Bei der Auswertung wurde hierbei auf den individuellen Abgleich mit den Normaldaten für die jeweils untersuchte Extremität geachtet. Laut Literaturangaben bestehen für keinen QST-Parameter signifikante Unterschiede im Seitenvergleich der Körperhälften, sodass wir nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse durch die individuelle Entscheidung zur Untersuchung der stärker betroffenen Seite ausgehen [101]. Zur besseren intraindividuellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus den einzelnen Untersuchungen erfolgten QST, QSART und Hautbiopsie an der gleichen, stärker betroffenen Körperhälfte.

4.1.3 Normwerte und Reproduzierbarkeit von QST und QSART

Die QST-Untersuchung erfolgte im zertifizierten QST-Labor der Universität Würzburg gemäß den Anweisungen des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS). Die hierbei erhobenen Werte von Test- und Kontrollareal in der Gruppe der PNP-Erkrankten wurden sowohl mit den Werten der Kontrollgruppe verglichen als auch mit den von der DFNS erstellten Normdatenwerten. Bezüglich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zeigen Daten aus der Literatur, dass die Interobserver-Reliabilität (IO-R) und auch die Test-Retest-Reliabilität (TR-R) bei einer standardisierten QST-Untersuchung insbesondere bei geübten und zertifizierten Untersucher/-innen hohe Korrelationen hervorbringen und somit ein verlässliches diagnostisches Instrument zur Erstellung eines somatosensorischen Profils bei sensorischen Störungen darstellt [102].

Bei der QSART-Messung handelt es sich um eine weit verbreitete Untersuchungsmethode zur Testung der sudomotorischen Funktion. Diese erfolgte bei den hier untersuchten Proband/-innen erst nach einer umfassenden Schulung durch erfahrene Untersucher/-innen. Bei korrekter Nutzung der Untersuchungsmaterialien handelt es sich Studien zufolge um eine verlässliche Untersuchungsmethode, welche eine sudomotorische Dysfunktion zuverlässig nachweisen kann. Die neurale Kontrolle der Schweißproduktion wird jedoch stark durch Umgebungsfaktoren, wie zum Beispiel die Temperatur und Luftfeuchtigkeit beeinflusst. Zudem ist sie alters- und geschlechtsabhängig. Hinweise auf eine sudomotorische Dysfunktion können sowohl eine verstärkte als auch verringerte Schweißproduktion in der QSART sein. Am häufigsten wird bei einer sudomotorischen Dysfunktion eine Reduktion der Schweißproduktion beobachtet. Geschlechtsabhängige Unterschiede zeigen sich bei der QSART-Untersuchung vor allem in Bezug auf das insgesamt produzierte Schweißvolumen. Die Latenzzeit bis zum Beginn der Schweißproduktion liegt laut Literatur geschlechtsunabhängig bei ein bis zwei Minuten bei gesunden Kontrollen und erreicht ein Maximum der Schweißproduktion nach circa fünf Minuten nach Stimulation. Abhängig vom untersuchten Körperareal liegt die mittlere Schweißproduktion bei gesunden Frauen zwischen 0,25 – 1,2 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ und bei Männern zwischen 2 – 3 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ [103]. Im Vergleich der einzelnen Untersuchungen dieser Studie konnten bei der Auswertung der QSART insgesamt weniger signifikante Ergebnisse zwischen Patient/-innen und Kontrollen detektiert werden. Diese Beobachtung könnte unter anderem darin begründet sein, dass in dieser Studie ein prozentual höherer Anteil

weiblicher Kontrollprobanden vorlag und diese laut der aktuellen Datenlage durchschnittlich eine geringere Schweißproduktion aufweisen.

4.1.4 Schwächen und Stärken der QST

Die QST stellt eine standardisierte klinische Sensibilitätsprüfung dar, welche wesentlich von der Kooperation und dem Verständnis des zu untersuchenden Probanden/ der Probandin abhängt. Durch das standardisierte Vorgehen wird der größtmögliche Versuch unternommen, potenzielle Fehlerquellen auszuräumen, die eine Verzerrung der Ergebnisse verursachen könnten. Jedoch spielen aufgrund der subjektiven Beeinflussbarkeit der Ergebnisse auch die Motivation, Vigilanz, motorische Fähigkeiten, Reaktionszeit, Sprachverständnis etc. eine große Rolle. Letztlich kann keine endgültige Aussage darüber getroffen werden, inwieweit die hier vorliegende Arbeit durch entsprechende Verzerrungen beeinflusst wurde. Zu den großen Stärken der QST-Untersuchung zählt sicher, dass eine Erstellung eines kompletten Sensibilitätsprofils innerhalb einer Stunde möglich ist. Es handelt sich somit um eine relativ zügige, umfassende Untersuchung, welche unabhängig von der zugrunde liegenden Krankheitsentität ein aussagekräftiges somatosensorisches Profil erstellt. Durch die QST ist somit eine sehr selektive Untersuchung peripherer sensorischer Nervenfasertypen möglich. Anders als konventionelle elektrophysiologische Untersuchungen kann hierbei zudem sowohl eine Erhöhung als auch eine Erniedrigung der Reizschwellen erfasst werden. Laut Literatur besteht die Hypothese, dass verschiedene neurobiologische Mechanismen bestimmte Veränderungen der Reizschwellen verursachen können, wobei der spezifische Zusammenhang von klinischem Zeichen und zugrundeliegendem Mechanismus noch nicht geklärt werden konnte [101]. Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass es mit zunehmendem Alter auch bei gesunden Probanden physiologisch zu einer Erhöhung der Reizschwellen kommt [101]. Durch die leicht unterschiedlichen Altersdurchschnitte der untersuchten Gruppen kann eine Verzerrung der Ergebnisse auch diesbezüglich nicht sicher ausgeschlossen werden.

4.1.5 Schwächen und Stärken der QSART

Bei der QSART handelt es sich um eine Untersuchung mit relativ niedriger Variabilität der Untersuchungsergebnisse zum quantitativen Nachweis einer klinisch relevanten postganglionären Small-Fiber-Dysfunktion. Die Untersuchungsmethode weist jedoch hohe technische Anforderungen auf. Insbesondere der hohe Einfluss der Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit erfordert eine kontrollierte und

gleichbleibende Untersuchungsumgebung. Zudem müssen die Untersucher/-innen genau in der Durchführung der Untersuchung geschult werden, um ein Auslaufen der Acetylcholin-Flüssigkeit und somit Verfälschung des detektierten Schweißvolumens zu verhindern. Des Weiteren sind die benötigten Untersuchungsmaterialien teuer und müssen regelmäßig kalibriert und überprüft werden [103, 104].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der QSART zur Diagnostik einer Small-Fiber-Dysfunktion muss bedacht werden, dass sich eine Schädigung sowohl im Sinne einer Hypo-/Anhidrose als auch einer Hyperhidrose präsentieren kann. In Untersuchungen zu Small-Fiber-Neuropathien konnte gerade in frühen Stadien eine Hypersensitivität postganglionärer Nervenfasern nach Denervation nachgewiesen werden, welche wiederum eine gesteigerte Schweißsekretion bewirken kann [103]. In anderen Studien konnte jedoch auch in späteren Stadien einer Small-Fiber-Schädigung eine Hyperhidrose als Symptom aus dem Formenkreis der autonomen Symptome beobachtet werden [105]. Da in dieser Studie das gesamte, produzierte Schweißvolumen untersucht wurde, könnte es auch hier zu einer etwaigen Verzerrung der Untersuchungsergebnisse bei einer von der Iontophorese unabhängigen übermäßigen Schweißproduktion gekommen sein.

Des Weiteren kann es im Rahmen der QSART zu einer lokalen Reizung und brennenden Schmerzen kommen, welche eine zusätzliche Beeinflussung der Schweißproduktion durch Stress bewirken könnten. Es ist somit auch bei dieser Methode unklar, inwieweit es zu einer Verzerrung der Ergebnisse im Rahmen der hier vorliegenden Studie kam. Großer Vorteil der QSART im Vergleich zur QST ist jedoch, dass die Untersuchung deutlich weniger von individuellen Einflussfaktoren wie Motivation und Kooperation des Patienten/ der Patientin abhängt.

4.1.6 Schwächen und Stärken der Hautbiopsie

Bei der Hautbiopsie handelt es sich um ein bewährtes Mittel zur Identifikation einer morphologischen Veränderung und quantitativen Abnahme kleiner Nervenfasern der Haut. Somit konnte hierdurch eine gute Aussage über eine Small-Fiber-Beteiligung bei den hier untersuchten Neuropathien getroffen werden. Aufgrund der Invasivität der Untersuchung und den damit verbundenen Risiken zeigten sich jedoch nur etwa die Hälfte der Patient/-innen einverstanden mit einer Probenentnahme, sodass sich die Aussagekraft bei kleineren Gruppengrößen stark reduziert. Spekulativ könnte auch eine höhere Ablehnung der Probenentnahme bei besonders starker Beteiligung einer Small-

Fiber-Dysfunktion aufgrund stärkerer Schmerzen angenommen werden. Somit ist die Aussagekraft der Hautbiopsie in dieser Studie als eher gering einzuschätzen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Small-Fiber-Dysfunktion unserer Neuropathie-Patient/-innen

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich in allen Patient/-innengruppen signifikante Unterschiede einzelner Untersuchungen im Vergleich zu unseren Normalkontrollen bzw. Normdaten aus der Literatur, welche die Hypothese einer relevanten Beteiligung kleiner Nervenfasern in allen Untergruppen der immunvermittelten Neuropathien unterstützen. Bei unterschiedlichen Pathomechanismen der einzelnen Subtypen der Immunneuropathien erscheint es nicht verwunderlich, dass wir auch im Vergleich zwischen den einzelnen Untergruppen signifikante Unterschiede aufdecken konnten.

So zeigte sich insbesondere eine ausgeprägte Beteiligung der kleinen Nervenfasern in der Gruppe der MADSAM-Patient/-innen. Diese wiesen in der quantitativ sensorischen Testung bei den meisten Parametern signifikante Abweichungen zu den Normalkontrollen auf. Des Weiteren konnten wir bei MADSAM-Patient/-innen im Vergleich zu CIDP und MMN eine ausgeprägtere Schädigung der sudomotorischen Reizleitung am distalen Bein nachweisen ($p=0,035$ bzw. $p=0,038$). Im Vergleich von CIDP und MADSAM-Patient/-innen ergab sich insgesamt ein ähnliches Schädigungsmuster im Sinne einer signifikanten Beeinträchtigung im Bereich der thermischen Reizleitung und einer Pallhypästhesie. Auch die mechanische Detektionsschwelle zeigte sich in diesen beiden Untergruppen in einem ähnlichen Maß erhöht.

Im Abgleich mit den Normdaten der DFNS zeigten sich die einzelnen QST-Parameter bei MADSAM und CIDP in ähnlicher Häufigkeit pathologisch bzw. außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls. Lediglich die beiden Parameter Pallhypästhesie und Druckschmerz wiesen bei CIDP-Patient/-innen gegenüber MADSAM eine höhere Prävalenz für pathologische Messergebnisse auf (VDT: 63% CIDP vs. 29% MADSAM; PPT: 26% CIDP vs. 0% MADSAM).

Eine thermische Hypästhesie, wie sie bei CIDP und MADSAM vorlag, konnte in dieser Arbeit bei MMN-Patient/-innen nicht nachgewiesen werden. Die Reizschwelle für kalte Reize lag nur bei 15% der MMN-Patient/-innen außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls der DFNS und bei 0% für warme Reize. Auch ergaben sich keine signifikanten Abweichungen zu den Daten unserer eigenen Kontrollgruppe. Anhand der QST kommen

wir zu der Hypothese einer geringeren Beteiligung kleiner Nervenfasern bei MMN-Patient/-innen gegenüber CIDP und MADSAM. Diese Hypothese unterstützen auch die Ergebnisse aus der QSART-Messung. So wiesen MMN-Patient/-innen innerhalb der Neuropathie-Gruppe an allen Untersuchungsstellen eine überdurchschnittliche Schweißproduktion auf. Auch die Latenzzeiten lagen bei der Gruppe der MMN-Patient/-innen, bis auf an der Messstelle am Fußrücken, unterhalb der durchschnittlichen Latenzzeit der gesamten PNP-Gruppe, welches auf eine geringere Dysfunktion der postganglionären sympathischen sudomotorischen Fasern bei diesen Patient/-innen hindeutet.

Diese Erkenntnisse decken sich in etwa mit den bisher in der Literatur beschriebenen Daten. So wiesen Gibbels und Kollegen bereits 1990 bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung von Suralnervenbiopsien von sieben CIDP-Patient/-innen in allen Fällen eine Beteiligung der primären unmyelinisierten Fasern nach. Sie schlugen hierbei als mögliche pathophysiologische Ursachen humorale Faktoren, eine mechanische Schädigung durch inflammatorische Zellen oder eine Degeneration im Sinne eines sekundären Axonschadens aufgrund einer schweren Demyelinisierung von präganglionären autonomen Nervenfasern vor [106]. Im Gegensatz dazu war die Dichte unmyelinisierter Nervenfasern in einer Studie von Ingall et al. in nur einer von zehn Suralisnerven-Biopsien von Patient/-innen mit CIDP reduziert. Jedoch zeigten sich in der gleichen Studie bei 5 von 7 untersuchten CIDP-Patient/-innen abnormale Werte in der quantitativen Schweißtestung [36]. Bei dieser Abweichung der Ergebnisse in Bezug auf eine vorhandene Schädigung der kleinen Nervenfasern scheint eine Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden, wie auch in unserer Arbeit geschehen, sinnvoll. Bosboom et al. führten im Jahr 2000 eine weitere Studie anhand von Suralisnerven-Biopsien durch und verglichen hierbei unmyelinisierte und myelinisierte Axone in den Biopsieproben von 14 Patient/-innen mit CIDP und 12 altersgleichen normalen Kontrollen. Hierbei zeigten sich bei 4/14 Patient/-innen die Anzahl der unmyelinisierten Axone und der myelinisierten Nervenfasern gleichermaßen vermindert. Bei 8 weiteren Patient/-innen fanden sie heraus, dass die unmyelinisierten Axone im Vergleich zum Verlust der myelinisierten Nervenfasern relativ verschont blieben. Bei diesen Patient/-innen war jedoch die Anzahl von denervierten Schwann-Zell-Einheiten und Kollagentaschen (als indirekter Nachweis für die Degeneration von nicht-myelinisierten Nervenfasern) erhöht. Sie schlossen daraus, dass unmyelinisierte Nervenfasern bei Patient/-innen mit CIDP in einem relevanten Ausmaß betroffen sind [107]. Hinsichtlich der quantitativ gemessenen Reduktion kleiner Nervenfasern in Haut-/Nervenbiopsien

entsprechen unsere Ergebnisse nahezu den Daten von Gibbels et al. Wie oben beschrieben wiesen 100% der untersuchten Suralisnervenbiopsien der CIDP-Patient/-innen ihrer Studie eine pathologische Reduktion der primär unmyelinisierten Nervenfasern auf. [106] In unserer Studie wurde die Reduktion der kleinen Nervenfasern in Hautbiopsieproben untersucht, sodass keine direkte Vergleichbarkeit der Daten gegeben ist. Da es sich bei der Suralisnervenbiopsie um eine Biopsie des Unterschenkels handelt, können jedoch am ehesten die Daten der Hautbiopsien des Unterschenkels mit den Daten von Gibbels et al. verglichen werden. Hierbei zeigte sich in unserer Studie ein prozentualer Anteil von 81% der gesamten Gruppe der CIDP-Patient/-innen, welche eine pathologische IENFD in der Unterschenkelbiopsie aufwiesen. In der Gruppe der seropositiven Patient/-innen wiesen wir bei 100% der Unterschenkelbiopsieproben eine pathologische IENFD nach.

Lyu et al. wiesen in einer weiteren Studie aus dem Jahr 2002 unter Verwendung quantitativer autonomer Funktionstests bei drei (25 %) Patient/-innen eine subklinische autonome Dysfunktion nach, sowie bei sechs Patient/-innen eine abnormale Schweißmessung. Somit schlossen auch Lyu und Kollegen auf eine leichte autonome Dysfunktion bei vielen CIDP-Patient/-innen, welche sowohl parasympathische als auch sympathische Komponenten betreffen können [108]. Auch in unserer Studie konnten wir insbesondere für die Gruppe der CIDP- und MADSAM-Patient/-innen anhand der erhobenen Daten aus Fragebögen und quantitativer Schweißmessung eine autonome Dysfunktion nachweisen. Im Vergleich der einzelnen Neuropathien wiesen MADSAM-Patient/-innen die stärkste Einschränkung im Bereich der Reizantwort in der QSART-Messung sowie die subjektiv stärksten autonomen Symptome in der Auswertung der Fragebögen auf. Da wir in unserer Studie keine Cut-off Werte zur Einteilung in pathologische und physiologische Schweißproduktion nutzten, sondern ein direkter statistischer Vergleich der tatsächlich produzierten Schweißmengen der einzelnen Patient/-innen erfolgte, kann jedoch kein direkter Vergleich zu den Prozentangaben von Lyu et al. angestellt werden.

4.2.2 Beteiligung der kleinen Nervenfasern nach Antikörper-Status

In den letzten Jahren konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass Antikörper-assoziierte Unterformen der Immunneuropathien mit Antikörpern gegen paranodale Strukturen eine ähnliche klinische Präsentation vereint und die assoziierten Antikörperklassen meist vom Typ IgG4 sind. Zudem konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass durch die entsprechenden Antikörper eine Störung der saltatorischen

Erregungsleitung stattfindet, welche durch eine Beeinträchtigung des NF155/CNTN1/CASPR1-Komplexes ohne morphologische Zeichen einer Demyelinisierung ausgelöst wird. Bei dem NF155/CNTN1/CASPR1-Komplex handelt es sich um einen axoglialen Komplex, der für die Bildung von adhäsiven Verbindungen, den sogenannten „septate-like junctions“, entscheidend ist. Auch innerhalb der Untergruppe der seropositiven CIDP mit paranodalen Antikörpern konnten noch Unterschiede in Bezug auf den genauen Pathomechanismus der einzelnen Antikörper detektiert werden. So konnte nachgewiesen werden, dass Anti-NF155-Antikörper vom Typ IgG4 an NF155 auf der Oberfläche von Schwannzellen binden und dort eine selektive Depletion induzieren, wodurch die Bildung der paranodalen axoglialen Verbindung verhindert wird. Im Gegensatz dazu bewirken Anti-CNTN1-Antikörper direkt eine Aufhebung der Interaktion von CNTN1/CASPR1 und NF155 und penetrieren die paranodale Region [61, 62, 109-111]. Diesen Ergebnissen zufolge unterscheidet sich somit der Pathomechanismus der Beeinträchtigung der Nervenleitung deutlich von dem bisher bekannten Pathomechanismus der typischen CIDP im Sinne der Makrophagen-assoziierten Demyelinisierung. Im Gegensatz dazu kann bei CIDP-Patient/-innen mit Anti-MAG-Antikörpern häufig eine besonders ausgeprägte distale Demyelinisierung beobachtet werden. Auch diese Untergruppe der seropositiven CIDP vereint somit eine besondere klinische Präsentation [26, 32, 43].

Zudem zeigen seropositive und seronegative CIDP-Patient/-innen ein unterschiedliches Therapieansprechen auf IVIg und Immunmodulatoren. In Zusammenschau der neuen Erkenntnisse zu paranodalen Antikörpern bei Immunneuropathien wurde auch der Begriff der Nodopathie/Paranodopathie eingeführt und mehrfach angedacht, die Antikörper-assoziierten Unterformen der CIDP als eigene Krankheitsentität zu betrachten bzw. die CIDP nicht als homogene Erkrankung, sondern als übergeordnetes Syndrom zu deklarieren [37, 61, 112-115].

In unserer Studie erfolgte der Versuch eines Nachweises weiterer pathophysiologischer Differenzen abhängig vom Antikörperstatus. Aufgrund der kleinen Gruppengröße der seropositiven CIDP-Patient/-innen erfolgte keine weitere Differenzierung hinsichtlich des jeweiligen Antikörper-Targets. Tendenziell wiesen seropositive CIDP-Patient/-innen im Vergleich zu seronegativen Patient/-innen in unserer Studie eine geringere thermische Hypästhesie, jedoch eine häufigere Anhebung der Reizschwellen für mechanische Reize und Vibration auf, was in der Zusammenschau für eine etwas geringere Beteiligung der kleinen Nervenfasern und einer stärkeren Beeinträchtigung der größeren

Nervenfasern (z.B. Vibration durch Klasse A β -Fasern) bei seropositiven Patient/-innen spricht. Diese Unterschiede erwiesen sich in der statistischen Analyse, möglicherweise auch aufgrund der kleinen Gruppengröße, als nicht signifikant. Für den QST-Parameter „Hitzeschmerz“ zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen seropositiven und seronegativen CIDP-Patient/-innen ($p=0,005$). Die Hitzeschmerzschwelle lag somit bei seronegativen Patient/-innen niedriger als bei seropositiven. Auch paradoxe Hitzesensationen wurden in der seronegativen Patient/-innengruppe signifikant häufiger nachgewiesen (PHS $p=0,028$). Dies könnte ebenfalls als Hinweis auf eine etwas stärkere Beeinträchtigung der kleinen Nervenfasern bei seronegativen CIDP-Patient/-innen gewertet werden. Im Vergleich der Sudomotorik zeigten die seropositiven Patient/-innen tendenziell eine erniedrigte Schweißproduktion und verlängerte Latenzzeit an der distalen oberen Extremität sowie durchschnittliche Werte an den Übrigen Messpunkten. Die seronegativen Patient/-innen wiesen eine reduzierte Schweißproduktion und verlängere Latenzzeit am Fuß auf. Auch diese Unterschiede erwiesen sich statistisch als nicht signifikant. Unsere Studie kann den oben genannten Vorschlag zur Definition einer eigenen Krankheitsentität im Sinne einer Nodopathie/Paranodopathie insofern unterstützen, als dass sich unterschiedliche Schädigungsmuster der kleinen Nervenfasern bei seropositiven und seronegativen CIDP-Patient/-innen zeigten. Für eine genauere Aussage über eine stärkere oder schwächere Beteiligung der kleinen Nervenfasern ergaben sich jedoch in dieser Arbeit nicht genug wegweisende, signifikante Befunde. Hierfür sollten künftig größere Patient/-innengruppen untersucht werden und möglicherweise sogar eine weitere Differenzierung der seropositiven Patient/-innen anhand des genauen Antikörper-Nachweises erfolgen.

4.2.3 Autonome Nervendegeneration im sudomotorischen System

In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2006 wiesen Stamboulis et al. mit Hilfe von sechs verschiedenen quantitativen autonomen Funktionstests bei 13 von 17 Patient/-innen mit idiopathischer CIDP Zeichen einer autonomen Dysfunktion nach. Eine der sechs Testungen beinhaltete hierbei eine periphere sympathische cholinerge (sudomotorische) Funktionstestung (SSR). Nur einer von 17 untersuchten Patient/-innen zeigte in dieser Testung eine pathologische sudomotorische Funktion im Sinne einer fehlenden plantaren SSR [116]. Im Gegensatz dazu fanden Lyu et al. SSR-Anomalien bei 6 von 12 Patient/-innen mit CIDP. Auch Chiang et al. berichteten über neuropathologische Beweise für eine autonome Nervendegeneration im sudomotorischen System bei 25 % der CIDP-Patient/-innen. In dieser Studie konnten wir keine signifikante Reduktion der Schweißproduktion bei CIDP-Patient/-innen im

Vergleich zu Normalkontrollen zeigen. CIDP-Patient/-innen wiesen durchschnittlich sogar eine höhere Schweißproduktion als die Normalkontrollen auf. Lediglich am Messpunkt „Fuß“ lag das durchschnittliche Volumen bei seronegativen CIDP-Patient/-innen unterhalb des Medians der Kontrollen. Auch diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Interessanterweise zeigte sich in der QSART eine signifikant niedrigere Schweißproduktion am distalen Bein in der Gruppe der MADSAM-Patient/-innen gegenüber CIDP- und MMN-Patient/-innen. Leider fanden sich keine vergleichbaren Studien zur expliziten Untersuchung der Sudomotorik bei MADSAM-Patient/-innen. Im Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse steht die unterschiedlich ausgeprägte Dysfunktion in der QSART bei MADSAM gegenüber CIDP-Patient/-innen im Kontrast zur vermeintlich ähnlichen Small-Fiber-Beeinträchtigung beider Erkrankungen in der QST. Diese unterschiedliche Ausprägung der Neurodegeneration des sudomotorischen Systems unterstützt wiederum die Hypothese, dass es sich, auch bei bereits teilweise aufgedeckten unterschiedlichen Pathomechanismen, bei CIDP und MADSAM um zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten handelt.

Wie auch in der Literatur beschrieben und bereits anhand der Ergebnisse der QST bestätigt, wiesen unsere MMN-Patient/-innen nur eine relativ geringe Beeinträchtigung der kleinen Nervenfasern auf. Dies bestätigte sich erneut in der QSART, in welcher sie durchschnittlich die geringste Beeinträchtigung der Sudomotorik aufwiesen. Signifikante Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen MMN- oder CIDP-Patient/-innen ergaben sich in der QSART nicht, sodass keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich einer unterschiedlichen Schädigung der postganglionären sympathischen Nervenfasern gewonnen werden konnten.

4.2.4 Erklärungsansätze für Small-Fiber-Dysfunktion bei Immunneuropathien

Der aktuellen Literatur zufolge können verschiedene Mechanismen zu einer Small-Fiber-Dysfunktion führen. Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der CIDP spielen Makrophagen, welche durch Schwann-Zellen der peripheren Nerven rekrutiert werden, Myelinlamellen abschälen können und selbst eine Vielzahl an Entzündungsfaktoren sezernieren (u.a. IL-1, IL-6, IL-12, TNF α) [114]. Diese z.T. neurotoxischen Zytokine können selbst direkt einen neuronalen Zelltod und somit eine Small-Fiber-Schädigung bewirken. Baker et al. konnten einen signifikanten neurotoxischen Effekt von TNF α auf sympathische und sensorische Neurone nachweisen [117]. In Bezug auf den Vergleich der seropositiven und seronegativen Immunneuropathien spräche diese Theorie,

entsprechend unserer Eingangshypothese, auch für eine niedrigere Small-Fiber-Dysfunktion bei den IgG4-Antikörper-assoziierten Unterformen der Neuropathie, da IgG4 selbst keine Entzündungsreaktion auslöst und kein Komplement aktivieren kann [111, 118, 119]. Neben einer direkten Schädigung durch Zytokine oder Humoralfaktoren kann es auch durch einen indirekten, sogenannten „Bystander-Effekt“ im Sinne einer axonalen Schädigung durch Nähe zu Bereichen, in denen zellvermittelte Immunreaktionen stattfinden, zu einer Small-Fiber-Schädigung kommen [111, 116, 120]. Eine Studie zur Small-Fiber-Beteiligung bei Critical-Illness-Neuropathie diskutiert neben TNF α auch Serotonin und Histamin als weitere auslösende Faktoren [121]. Auch nach einer mechanischen Verletzung von größeren Nervenfaserklassen konnte neuronale Zellschwellung und schließlich der Verlust epidermaler Nervenendigungen nachgewiesen werden [122].

Leider konnte in unserer Arbeit keine Korrelation der Small-Fiber-Beteiligung beispielweise mit Komplementverbrauch, Zytokin-Spiegeln oder anderen Laborauffälligkeiten untersucht werden. Zum besseren Verständnis der Pathomechanismen könnten weiterführende Untersuchungen hierzu auch die Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Immunneuropathien weiter darlegen. Aufgrund der regelmäßigen Entdeckung neuer Antikörper, Antigene und anderer pathophysiologischer Mechanismen der immunvermittelten Neuropathien, scheint es denkbar, dass künftig noch weitere Antikörper und Antigene entdeckt werden. Möglicherweise richten sich bislang noch nicht identifizierte Antikörper auch gegen weitere axonale Antigene, die so eine direkte Schädigung kleiner Nervenfasern verursachen könnten.

4.3 Häufigkeit von positivem Antikörper-Nachweis

In einer aktuellen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 von Vural et al. wurden durchschnittlich bei ca. 10% der CIDP Patient/-innen paranodale Autoantikörper nachgewiesen [37]. In unserer Studie wiesen 15% der CIDP Patient/-innen paranodale Autoantikörper auf, somit ergab sich eine leicht überdurchschnittliche Häufigkeit im Vergleich zur Literatur. Aufgrund der geringen Gruppengröße unserer Studienpopulation sollte hierdurch jedoch kein Rückschluss auf die Gesamtprävalenz der entsprechenden Antikörper bei CIDP gezogen werden. In der Gruppe der MMN-Patient/-innen entsprach der Anteil der Antikörper-positiven Patient/-innen dem in der Literatur beschriebenen. Hierbei weisen laut Mathey et al. und Dimachkie et al. etwa die Hälfte aller MMN-Patient/-

innen Anti-GM1-Antikörper auf [32, 64]. Bei uns ergab sich ein positiver Antikörpernachweis bei 46% der Patient/-innen.

4.3.1 Antikörper bei MMN

Notturmo et al. beschrieben in ihrer Studie zur Untersuchung von Autoantikörpern bei MMN-Patient/-innen Fälle von Antikörpern gegen NF186 und Gliomedin, auch bei Anti-GM1-negativen MMN-Patient/-innen [123]. Wenngleich diese Erkenntnisse in weiteren Studien nicht bestätigt werden konnten [58], gehen wir dennoch davon aus, dass es noch weitere, bislang unentdeckte, relevante Autoantikörper bei der MMN geben könnte.

4.4 Interpretation und Aussagekraft der erhobenen QST-Werte

Als typisches Zeichen einer Schädigung großer α - und β -Nervenfasern konnte bei 63% der CIDP-Patient/-innen und 29% der MADSAM-Patient/-innen eine pathologische Erhöhung der Vibrationsdetektionsschwelle im Abgleich mit den Normdaten der DFNS nachgewiesen werden. Dagegen wiesen nur 8% der MMN-Patient/-innen hier pathologische Messergebnisse auf. Im Vergleich der z-transformierten Daten ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der CIDP- und Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) sowie ein signifikanter Unterschied zwischen MADSAM- und Kontrollgruppe ($p = 0,0381$). MMN- und Kontrollgruppe unterschieden sich dagegen in Bezug auf die VDT nicht signifikant. Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, dass es sich bei der MMN um eine rein motorische Neuropathie handelt. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis wurde dagegen in einer Studie aus dem Jahr 2019 mit 100 MMN-Patient/-innen auch bei 57% der Patient/-innen ein pathologischer Vibrationssinn festgestellt [124]. In einer anderen Studie zum Einfluss von Anti-GM1-Antikörpern auf klinische Symptome von MMN-Patient/-innen ergab sich der Nachweis eines signifikant reduzierten Vibrationssinnes bei Antikörper-positiven im Vergleich zu Antikörper-negativen Patient/-innen [50]. In unserer Studie zeigte sich die Vibrationsdetektionsschwelle bei 17% der Antikörper-positiven Patient/-innen und bei keinem Antikörper-negativen Patient/-innen pathologisch erhöht. Nach z-Transformation erwies sich dieser Unterschied im Abgleich mit unserer Kontrollgruppe als nicht signifikant ($p = 0,32$). Im Vergleich der Antikörper-positiven und -negativen CIDP-Patient/-innen ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Vibrationssinn.

Zur weiteren Einschätzung der Funktionalität von β -Fasern dient die Untersuchung der taktilen Detektionsschwelle. Die ebenfalls in der Literatur [32] beschriebene Dysfunktion sensibler Nervenfasern bei CIDP-Patient/-innen zeigte sich auch bei den hier untersuchten CIDP-Patient/-innen im Sinne einer signifikanten Erhöhung der

Reizschwelle im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Im Abgleich mit den Normdatenwerten wiesen insgesamt 47% der CIDP-Patient/-innen pathologische Messwerte auf. Im direkten Vergleich der Antikörper-positiven und -negativen Patient/-innen ergab sich kein signifikanter Unterschied. In Bezug auf die Normdaten der DFNS wiesen 75% der Antikörper-positiven und 40% der Antikörper-negativen Patient/-innen pathologische Messwerte auf.

Trotz der Hypothese, dass es sich bei der MMN um eine Erkrankung handelt, die ausschließlich motorische Nervenfasern betrifft, konnte in dieser Studie ebenfalls ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die taktile Detektionsschwelle im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe nachgewiesen werden (MDT im Kontrollareal $p = 0,0314$). Jedoch handelt es sich hierbei um einen Messwert, welcher nicht an einer von den klassischen Symptomen der MMN betroffenen Extremität gemessen wurde, sondern in einem vermeintlich gesunden Hautareal. Es könnte sich somit um ein Indiz für eine Dysfunktion weiterer Nerven im Rahmen der MMN handeln.

Die Thermische Testung (CDT/WDT/TSL) erfasst die Funktionalität dünn myelinisierter A δ -Fasern und unmyelinisierter C-Fasern. Es ergaben sich bei allen drei Parametern deutliche Unterschiede bei CIDP-Patient/-innen gegenüber unserer Kontrollgruppe (CDT $p = 0,0093$, WDT $p = 0,0019$, TSL $p = 0,0126$). Im Vergleich der Antikörper-positiven und -negativen CIDP-Patient/-innen lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Eine Dysfunktion der hierbei untersuchten Nervenfasern scheint somit unabhängig vom Antikörperstatus aufzutreten. In einer Studie von Chiang et al. erfolgte die Untersuchung von CIDP-Patient/-innen mit typischer CIDP (diagnostiziert nach klinischen und elektrophysiologischen Kriterien des Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS task force) mittels Hautbiopsie und quantitativ sensorischer Testung. Auch Chiang et al. zeigten, dass ein signifikanter Anteil der Patient/-innen mit CIDP eine relevante thermische Hypästhesie aufwiesen. Die Reizschwelle für warme Reize war bei 88,2 % der untersuchten CIDP-Patient/-innen, für kalte Reize bei 70,6 % der Patient/-innen erhöht [125]. Der prozentuale Anteil der Patient/-innen unserer Studie, die im Abgleich mit den Normwerten der DFNS eine erhöhte thermische Reizschwelle aufwiesen, lag deutlich unter den von Chiang et al. angegebenen Prozentwerten. So lagen nur 37% der CIDP-Patient/-innen (bzw. 40% der seronegativen CIDP und 25% der seropositiven CIDP) oberhalb des von der DFNS angegebenen 95% Konfidenzintervalls für kalte Reize und 26% (bzw. 27% der seronegativen CIDP und 25% der seropositiven CIDP) bei der Reizschwelle für warme Reize. Die große Abweichung könnte hierbei

durch eine untersucherabhängige Verschiebung der Ergebnisse bedingt sein. Daher scheint der Vergleich mit den in unserer Klinik untersuchten Normalkontrollen von höherer Relevanz als der Abgleich mit den Normwerten der DFNS.

Auch bei den MADSAM-Patient/-innen konnte eine signifikante Dysfunktion der Temperaturreizschwellen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (CDT $p=0,0201$, WDT $p=0,0135$, TSL $p=0,0274$). Da in dieser Patient/-innengruppe kein Antikörper-Nachweis gelang war eine Unterscheidung in Antikörper-positive und -negative Patient/-innen nicht möglich. In der Gruppe der MMN-Patient/-innen ergab sich für das gesamte Patient/-innenkollektiv keine signifikante Dysfunktion des Temperatursinns im Vergleich zu unserer Normalkontrolle. Jedoch gelang der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen Antikörper-positiven und -negativen MMN-Patient/-innen bezüglich der Kältereizschwelle. Diese Reizschwelle lag im Kontrollareal Antikörper-negativer Patient/-innen im Schnitt höher als bei Antikörper-positiven Patient/-innen ($p=0,0316$). Dies könnte ebenfalls als Indikator für eine Beeinträchtigung weiterer Nervenfaserklassen bei Antikörper-negativen Patient/-innen gewertet werden.

Als Parameter für tiefen somatischen Schmerz dient die PPT, welche in allen PNP-Gruppen eine signifikante Erhöhung im Sinne einer Hyperalgesie für Druckschmerz zeigte. In der Gruppe der CIDP-Patient/-innen lag ausschließlich im Bereich des Kontrollareals eine signifikante Hyperalgesie vor (PPT $p=0,0016$). Antikörper-positive und -negative Patient/-innen unterschieden sich nicht. Sowohl MMN- als auch MADSAM-Patient/-innen wiesen in Kontroll- und Testareal eine signifikante Hyperalgesie auf (MMN: PPT Testareal $p=0,0089$, PPT Kontrollareal $p=0,0008$; MADSAM: PPT Testareal $p=0,0484$, PPT Kontrollareal $p=0,0067$). Die signifikante Hyperalgesie des Kontrollareals (Wange) steht hierbei im Kontrast zu den sonst klinisch hauptsächlich beobachteten Symptomen der Extremitäten bei MMN und MADSAM. Möglicherweise kann auch diese Beobachtung als Indikator für weitere generalisierte pathologische Prozesse bei MMN und MADSAM, fernab der fokalen Leitungsblocks der peripheren Nerven gewertet werden. Als Nachteil des Parameters PPT muss jedoch sicher aufgeführt werden, dass eine eindeutige Schmerzlokalisierung nicht zuzuordnen ist. Schmerzen können somit durch pathologische Vorgänge in Muskulatur, Sehnen, Knochen und weiteren Strukturen bedingt sein.

Zusammenfassend können folgende Parameter in der QST-Untersuchung von den hier eingeschlossenen Polyneuropathie-Patient/-innen als wichtigste Parameter detektiert werden:

- Temperaturreizschwellen
- taktile Reizschwelle
- Vibrationsschwelle
- Druckschmerzschwelle

In dieser Studie ergaben sich bei oben genannten Untersuchungsparametern die meisten signifikanten Unterschiede. Ein Grund hierfür könnte sein, dass es sich bei allen vier Parametern um absolute, gemessene Zahlenwerte handelt und diese somit weniger anfällig für Verfälschung durch subjektive Beeinflussung sind. Im Gegensatz dazu fand eine Auswertung der Parameter MPS, MPT und WUR anhand von subjektiv eingeschätzten Werten auf der Schmerzskala statt, welches sie möglicherweise anfälliger für Verzerrung und somit weniger repräsentativ werden lässt.

Bei der Auswertung der QST muss im Allgemeinen bedacht werden, dass die genauen zellulären Mechanismen einer Small-Fiber-Schädigung nicht anhand von Funktionsgewinn oder -verlust in der QST zugeordnet werden können. Eine exakte Interpretation der Befunde und z.B. Zuordnung zu einer Krankheitsentität ist bislang noch nicht möglich. Demzufolge können alle Symptome durch unterschiedliche Mechanismen verursacht werden, wie beispielsweise eine lokale Störung der Blut-Nerven-Schranke, Akkumulation toxischer Metabolite oder auch eine Schädigung übergeordneter Afferenzen [101].

Im Hinblick auf die Fragestellung zu Unterschieden zwischen Antikörper-positiven und -negativen PNP-Patient/-innen konnte die QST in dieser Studie nur unsichere Erkenntnisse über eine stärkere oder schwächere Small-Fiber-Dysfunktion erbringen. Jedoch sollte hierbei bedacht werden, dass A δ -Fasern (dünn) myelinisiert, C-Fasern jedoch nicht myelinisiert sind, sich beide Faserklassen jedoch mit der QST nicht sicher separat untersuchen lassen. Unabhängig vom Antikörperstatus zeigte sich jedoch im Vergleich der gesamten Patient/-innengruppen eine insgesamt stärkere Small-Fiber-Beteiligung bei CIDP- und MADSAM- Patient/-innen im Vergleich zu MMN-Patient/-innen, welche häufiger die auch für eine Small-Fiber-Neuropathie typischen Symptome Allodynie, Hyperalgesie und eine erhöhte mechanische Detektions- und Temperaturschwelle aufwiesen [126].

4.4.1 Thermische Hypästhesie bei CIDP und MADSAM

Bei zwei der drei eingeschlossenen Immunneuropathien ergab sich somit in dieser Studie ein signifikanter Nachweis einer thermischen Hypästhesie. Bereits im Jahr 2003 untersuchten Pan et al. GBS-Patient/-innen vom demyelinisierenden Typ hinsichtlich

einer Korrelation der IENFD mit unterschiedlichen klinischen und elektrophysiologischen Parametern. In dieser Studie wurde bei GBS-Patient/-innen eine signifikante thermische Hypästhesie nachgewiesen. Zudem konnte eine inverse Korrelation der IENFD mit einer erhöhten Reizschwelle für warme Reize festgestellt werden [122]. Möglicherweise handelt es sich somit bei GBS, CIDP und MADSAM um ähnliche zugrunde liegende Mechanismen, welche insbesondere die Reizleitung thermischer Reize beeinträchtigen. Eine weitere Studie von Devigili et al. verglich - anders als in zuvor erfolgten Studien - Hautbiopsien und QST aus ein und demselben Hautareal. Devigili und Kollegen beobachteten wie Pan et al. ebenfalls eine signifikante inverse Korrelation zwischen der IENFD und den thermischen Schwellenwerten am distalen Bein [96]. Eine solche Korrelation konnten wir in unserer Arbeit nicht nachweisen. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass aufgrund der Invasivität der Hautbiopsie nur ein geringer Anteil der Patient/-innen mit der Entnahme einer Biopsie einverstanden war und dies die Gruppengröße weiter reduzierte.

4.5 Interpretation der Ergebnisse der QSART

Das typische klinische Zeichen einer Small-Fiber-Schädigung im Bereich der sudomotorischen Nervenfasern ist bekanntermaßen eine Hypo- bis Anhidrose, wenngleich anekdotisch auch immer wieder von einer Hyperhidrose bei Small-Fiber-Dysfunktion berichtet wird [127-129]. Bereits 2003 wiesen Pan und Kollegen in einer Studie eine histologisch gesicherte Reduktion der Schweißdrüseninnervation als Zeichen einer pathologischen postganglionären autonomen Denervierung beim demyelinisierenden GBS nach [122]. In ihrer Studie zur autonomen Beteiligung bei der typischen CIDP zeigten Chiang et al. pathologische Hinweise auf eine Schweißdrüsen-Denervierung bei 25% der untersuchten CIDP-Patient/-innen. Des Weiteren wiesen sie nach, dass eine niedrigere IENFD linear mit einer höheren Rate an abnormalen Reaktionen in der QSART korrelierte [125]. In der vorliegenden Arbeit gelang nun der Nachweis einer signifikanten Schädigung der postganglionären sudomotorischen Reizleitung bei MADSAM-Patient/-innen bei signifikant reduzierter Schweißproduktion am distalen Unterschenkel im Vergleich zu den anderen untersuchten Immunneuropathien. Auch an den anderen Messpunkten wurde bei MADSAM durchschnittlich das geringste Volumen gemessen, jedoch zeigten sich diese Unterschiede nicht signifikant. Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse zur unterschiedlichen Einschränkung der Sudomotorik bei verschiedenen Immunneuropathien wäre eine Ergänzung der Standarddiagnostik um eine QSART insbesondere bei unsicherer Diagnose einer asymmetrischen PNP sinnvoll, da die

Unterscheidung von MMN und MADSAM aufgrund des unterschiedlichen Therapieansprechens auf Kortikosteroide eine wichtige Hürde darstellt [26]. In Hinblick auf die Aussagekraft einer reduzierten Reizantwort in der Diagnostik der sudomotorischen Nervenleitung verwiesen schon Chiang et al. auf mögliche unterschiedliche zugrundeliegende Mechanismen. So könne es sich beispielsweise um eine (meist angenommene) postganglionäre autonome Denervierung handeln, aber auch eine funktionelle Störung der Acetylcholinfreisetzung anstatt der strukturellen axonalen Degeneration erscheint möglich [125]. Insbesondere in Hinblick auf die diskordanten Ergebnisse bei MADSAM und CIDP im Sinne einer ähnlichen Small-Fiber-Dysfunktion laut QST und signifikanter Unterschiede der Beteiligung laut QSART, sollte die Möglichkeit eines anderen zugrunde liegenden Mechanismus als der der axonalen Degeneration der sudomotorischen Nervenfasern diskutiert werden.

Eine große prospektive Studie von Novak et al. zu Auffälligkeiten in QSART, QST und Hautbiopsien bei schmerzhaften Neuropathien, zeigte keine direkte signifikante Korrelation von IENFD und produziertem Schweißvolumen in der QSART. Eine signifikante inverse Korrelation ergab sich dort erst nach Abgleich der QSART-Ergebnisse mit Normdaten, sowie anschließender Korrelation der Häufigkeit der nun als pathologisch definierten QSART-Volumina mit der IENFD [129]. Auch in unserer Studie konnten wir keine signifikante Korrelation von IENFD und QSART nachweisen.

Eine neue Studie von Luigetti aus dem Jahr 2020 verglich mit Hilfe eines anderen Diagnostikums (Sudoscan) die Einschränkung der sudomotorischen Reizleitung bei MMN-Patient/-innen gegenüber CIDP und ALS (amyotrophe Lateralsklerose). Beim Sudoscan handelt es sich um eine Untersuchungsmethode der elektrochemischen Hautleitfähigkeit an Händen und Füßen. Hierbei zeigte sich der Sudoscan bei 2/4 Patient/-innen (CIDP) (50 %) normal, während er bei 1/4 Patient/-innen (25 %) einen grenzwertigen Wert und bei einem weiteren (1/4, 25 %) einen definitiv abnormalen Wert aufwies [109]. Auch eine etwas ältere retrospektive Studie von Figueroa et al. (2012) untersuchte autonome Defizite bei CIDP-Patient/-innen und wies bei 16/47 (34%) der Patient/-innen eine überwiegend distale, postganglionäre sudomotorische Beeinträchtigung nach. Insgesamt werteten sie die Ergebnisse der Studie als milde, autonome Beteiligung bei der klassischen CIDP [35]. Da in unserer Arbeit kein Abgleich mit einer Normdatenbank, sondern mit einer von uns eingeschlossenen Kontrollgruppe erfolgte, welche im Nachhinein verhältnismäßig niedrige Schweißvolumina aufwies, kann keine vergleichbare Aussage über den prozentualen Anteil der abnormalen

QSART-Ergebnisse der CIDP-Patient/-innen getroffen werden. Im Vergleich unserer Neuropathie-Patient/-innen zeigten die CIDP-Patient/-innen durchschnittliche Schweißvolumina und wiesen sogar höhere Volumina als unsere Kontrollprobanden auf.

4.6 Interpretation der Ergebnisse der Hautbiopsie

Obwohl sich die IENFD der Patient/-innengruppen in der statistischen Auswertung nicht signifikant unterschied, fielen im Abgleich mit den klinikinternen Normdaten einige Ergebnisse besonders auf. So zeigte sich, dass keine einzige der entnommenen Oberschenkelhautbiopsien von MMN-Patient/-innen eine pathologische IENFD aufwies. Im Vergleich dazu zeigten sich 50% der proximalen und 80% der distalen Biopsien bei MADSAM pathologisch. Im Vergleich der Antikörper-positiven und -negativen CIDP- und MMN-Patient/-innen wiesen die Antikörper-positiven durchschnittlich eine niedrigere IENFD sowohl an Ober- als auch Unterschenkel auf. Dieser Unterschied erwies sich in der statistischen Analyse als nicht signifikant. Jedoch kann das Signifikanzniveau bei der hier geringen Gruppengröße nur eingeschränkt verwertet werden. Weiterführende Untersuchungen mit größerer Gruppengröße könnten hierbei zusätzliche interessante Erkenntnisse liefern. Die durchschnittliche IENFD unserer CIDP-Patient/-innen entsprach in etwa den Werten, die auch Chiang et al. in ihrer Studie nachwies (IENFD Unterschenkel CIDP: hier $\bar{4},4$ Fasern/mm vs. Chiang et al. $4,5 \pm 2,9$ Fasern/mm). Diese hatten sich in ihrer Studie als signifikant reduziert im Vergleich zu ihrer Kontrollpopulation erwiesen [125]. Ein solcher Vergleich konnte in unserer Studie mangels Hautbiopsien bei Normalkontrollen nicht erfolgen.

Signifikante Korrelationen zwischen IENFD und Ergebnissen aus QST und QSART, wie sie Pan et al., Chiang et al. und Devigili et al. nachweisen konnten [96, 122, 125], ergaben sich in unserer Studie nicht. Auch eine signifikante Korrelation der Ergebnisse aus den Fragebögen und der IENFD gelang in dieser Studie nicht. Jedoch sollte insbesondere bei der Frage nach einer Korrelation von Schmerzen und IENFD bedacht werden, dass neuropathische Schmerzen sowohl durch den Verlust von Nervenfasern als auch durch spontane, ektopische Entladungen eben dieser verursacht werden können [67]. Auch Devigili et al. untersuchten einen solchen Zusammenhang und konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen IENFD und neuropathischen Schmerzen feststellen [96].

Aufgrund früherer Beobachtungen, dass die IENFD am distalen Bein im Vergleich zum distalen Unterarm bei der chronischen symmetrischen sensorischen Neuropathie signifikant reduziert war [122], beschränkte sich auch in unserer Studie die

Biopsieentnahme zur Bestimmung der IENFD auf Ober- und Unterschenkel. Da die immunvermittelte Schädigung möglicherweise lückenhaft/ fokal unterschiedlich sein könnte, könnten Untersuchungen an weiteren Stellen (auch distaler Unterarm, da hier ebenfalls QSART erfolgte) mehr Informationen über Pathophysiologie und die räumliche Verteilung der kleinfaserigen Nervendegeneration liefern.

4.7 Interpretation der Ergebnisse der Fragebögen

Bei der statistischen Auswertung der Fragebögen gelang trotz nominaler Unterschiede kein Nachweis einer statistischen Signifikanz zwischen den Untersuchungsgruppen. Beim Vergleich der einzelnen Subscores des NPSI nach Antikörperstatus zeigten sich unterschiedliche, nicht signifikante Tendenzen, sodass auch hier keine eindeutige Aussage in Bezug auf das Ausmaß einer Small Fiber Dysfunktion abhängig vom Antikörperstatus getroffen werden kann. Dennoch wird im Folgenden auf einzelne Aspekte der Fragebögen eingegangen.

Devigili et al. wiesen bei SFN-Patient/-innen eine Dominanz von Spontanschmerzen sowie eine insgesamt höhere Schmerzintensität der neuropathischen Schmerzen im Vergleich zu Patient/-innen mit Groß- oder Mischfaserneuropathie nach [96]. In unserer Studie wiesen MADSAM-Patient/-innen insgesamt die höchste Small-Fiber-Beteiligung in QST, QSART und IENFD auf. Anhand der Fragebögen litten diese Patient/-innen vor allem an starken autonomen Symptomen und einer ausgeprägten Par-/Dysästhesie. Im Vergleich dazu litten auch CIDP-Patient/-innen unter relativ starken autonomen Symptomen und neuropathischen Schmerzen, insbesondere unter attackenartigen Spontanschmerzen. Auch Chiang et al. bestätigte, dass CIDP-Patient/-innen in etwa 22% der Fälle unter autonomen Symptomen litten. Anders als in ihrer Studie gaben unsere CIDP-Patient/-innen jedoch nur selten brennende Schmerzen an [125]. Figueroa et al. dagegen beobachteten in ihrer Studienpopulation nur spärliche autonome Symptome bei CIDP-Patient/-innen [35].

MMN-Patient/-innen, welche insgesamt eine geringere Beteiligung der kleinen Nervenfasern in den quantitativen Tests aufwiesen, zeigten auch in den Fragebögen geringere Scores. Dies bestätigte somit die Hypothese, dass MMN-Patient/-innen nur selten unter Schmerzen und autonomen Symptomen leiden [26]. Auch Pazzaglia et al. zeigten in einer großen Studie mit 93 Patient/-innen mit immunvermittelter Neuropathie geringste Schmerz-Scores bei MMN-Patient/-innen, jedoch einen hohen Score für drückenden tiefen Spontanschmerz [130]. Auch in unserem Patient/-innenkollektiv lag der durchschnittliche NPSI-Subscore für Druckschmerz in der Gruppe der (Antikörper-

negativen) MMN-Patient/-innen am höchsten. Insgesamt dominierten wie bei Pazzaglia et al. auch in unserer Studie Parästhesien/Dysästhesien und oberflächliche spontane Schmerzen bei den Patient/-innen, die unter neuropathischen Schmerzen litten [130].

4.8 Sensible Beteiligung bei MMN

Luigetti et al. stellen in einer aktuellen Studie die Hypothese auf, dass insbesondere bei langem Krankheitsverlauf eine relevante sensible Beteiligung bei MMN-Patient/-innen aufträte und diese nicht nur auf große Nervenfasern beschränkt sei [131]. Lambrecq et al. und Corse et al., bestätigten ebenfalls in ihren Untersuchungen leichte sensible Beschwerden bei MMN-Patient/-innen [132, 133]. Auch in unserer Studie konnten wir leichte sensible Auffälligkeiten im Sinne von pathologischen Messwerten in der QST im Abgleich mit den Normdaten der DFNS nachweisen. Statistisch signifikante Abweichungen zu unseren Normkontrollen zeigten sich jedoch nur für den Parameter „Druckschmerz“, welches möglicherweise in Zusammenhang mit einer ebenfalls relativ hohen Rate drückender, tiefer Spontanschmerzen in dieser Patient/-innengruppe zu bringen ist.

4.9 Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Hypothese der Arbeit

In Bezug auf die Fragestellung zu Unterschieden von Antikörper-positiven und -negativen PNP-Patient/-innen ergaben sich nur wenige signifikante Unterschiede. Diese jedoch bestätigten unsere Hypothese, dass bei Antikörper-positiven Unterformen tendenziell eine geringere Small-Fiber-Dysfunktion zu beobachten ist als bei Antikörper-negativen Patient/-innen. Im Vergleich aller drei PNP-Gruppen zeigten sich die typischen Zeichen einer Small-Fiber-Dysfunktion im Sinne eines herabgesetzten Temperaturempfindens sowie einer erhöhten taktilen Detektionsschwelle insbesondere bei MADSAM und CIDP signifikant pathologisch. In dieser Studie konnte somit tendenziell eine stärkere Beteiligung kleiner Nervenfasern bei CIDP- und MADSAM-Patient/-innen im Vergleich zu MMN-Patient/-innen beobachtet werden. Des Weiteren fiel eine signifikante Abweichung in allen PNP-Untergruppen im Vergleich zu den Normkontrollen in Bezug auf den Parameter PPT auf. Es konnte somit eine Übereinstimmung von CIDP, MADSAM und MMN im Sinne einer Druckschmerz-Hyperalgesie festgestellt werden.

Bezüglich der Small-Fiber-Dysfunktion im Vergleich von MADSAM- und CIDP-Patient/-innen zeigte sich in der QST ein ähnliches Schädigungsmuster, dahingehend, dass bei beiden Patient/-innengruppen signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Normkontrollen bei CDT/WDT/TSL/MDT und VDT nachgewiesen werden konnten. In

der QSART dagegen zeigten CIDP- und MADSAM-Patient/-innen eine signifikant unterschiedliche Reizantwort. Anhand der hier erhobenen Daten lässt sich somit keine allgemeine Aussage über die Ähnlichkeit bzw. Differenz der Small-Fiber-Dysfunktion bei MADSAM- und CIDP-Patient/-innen treffen.

4.10 Limitationen der Arbeit

Im Folgenden werden einige der führenden Limitationen der Arbeit genannt. Die Stichproben mit 39 Patient/-innen und 30 Kontrollproband/-innen waren in ihrer Größe begrenzt. Durch eine weitere Unterteilung der Patient/-innengruppe in PNP-Subgruppen und Unterteilung in Antikörper-positive und -negative Subgruppen waren diese Gruppen dementsprechend klein, was die Aussagekraft der hier gefundenen Ergebnisse schmälert. Auch die Geschlechterverteilung zwischen Patient/-innen und QSART-Kontrollen zeigte sich signifikant unterschiedlich. Zudem war die Kontrollgruppe durchschnittlich um drei Jahre jünger (nicht signifikant) als die Patient/-innengruppe, welches ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Aufgrund der bereits zuvor erfolgten Diagnostik und Therapie der Polyneuropathie konnte nicht nachvollzogen werden, in welchem Zeitrahmen ein Therapiebeginn erfolgte. Die Beeinflussung der Ausprägung einer Small-Fiber-Beteiligung durch den Zeitpunkt des Therapiebeginns ist denkbar. Eine weitere Limitation der Studie ist, dass innerhalb der Kontrollgruppe keine Hautbiopsien entnommen wurden. Ein potenzieller Zusammenhang zwischen IENFD und Ergebnissen aus QSART und QST bei Gesunden konnte daher nicht untersucht werden. Leider zeigten sich auch innerhalb der eingeschlossenen PNP-Gruppen nicht alle mit der Durchführung einer Hautbiopsie einverstanden, was wiederum die Gruppengröße weiter schmälerte und eine weitere Verzerrung der Ergebnisse verursachen könnte. Auch eine Beeinflussung durch Medikamente kann in der hier durchgeführten Studie nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere schmerzmodulierende Medikation könnte eine Verzerrung der Ergebnisse in der QST-Testung bedingt haben, da für die Studie keine Medikamente abgesetzt wurden. Auch unerwünschte Nebenwirkungen anderer Medikamente (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika etc.) mit Beeinflussung der Schweißproduktion können die Untersuchungsergebnisse dieser Studie verändert haben. Sowohl bei der QST als auch bei der QSART konnte keine gänzlich kontrollierte Umgebungstemperatur gewährleistet werden, sodass sowohl die Messungen des Temperaturempfindens als auch die Schweißproduktion beeinflusst worden sein könnten. Auch könnte trotz größter Sorgfalt eine unbemerkte Leckage der Acetylcholin-Flüssigkeit bei der QSART stattgefunden haben.

4.11 Ausblick

Zur genaueren Entschlüsselung pathophysiologischer Abläufe bei den hier eingeschlossenen Erkrankungen sollten weitere Studien zur Quantifizierung und Qualifizierung einer Small-Fiber-Dysfunktion bei Antikörper-assoziierten Polyneuropathien erfolgen. Hierbei sollte vor allem auf eine Untersuchung größerer Gruppen von Patient/-innen mit identischen Antikörpern geachtet werden. Bei der Untersuchung von asymmetrischen Neuropathien (MMN und MADSAM) wäre eine Untersuchung aus klinisch symptomatischen im Vergleich zu asymptomatischen Extremitäten sinnvoll, um einen Zusammenhang von Small-Fiber-Neuropathie und lokaler Nervenschädigung großer Nervenfasern zu untersuchen. Auch könnte eine Ergänzung der Diagnostik um laborchemische Entzündungsparameter zum Untersuchungszeitpunkt weitere hilfreiche Erkenntnisse liefern. Des Weiteren sollte für eine Verbesserung der Genauigkeit der genutzten Diagnostik gesorgt werden. Hierbei wäre eine Untersuchung aller Probanden zur gleichen Tageszeit denkbar sowie eine standardisierte Umgebungstemperatur und evtl. auch eine zweite Untersuchung im Verlauf. Bereits andere Studien haben die Möglichkeit einer Gel-basierten Acetylcholin-Form im Rahmen der QSART untersucht [86]. Hier könnte der Vorteil durch eine Verminderung einer Leckage auch die gewonnenen Untersuchungsergebnisse verbessern. Zudem könnte eine Korrelation aus einer aktuellen Neurographie mit den Ergebnissen von QSART, QST und Hautbiopsie eine sinnvolle Erweiterung der Studie darstellen. Ergänzend könnte noch eine Art „Score“ entwickelt werden, um eine Vergleichbarkeit der Schädigung der kleinen Nervenfasern anhand einer Kombination von mehreren Untersuchungsergebnissen zu erreichen.

Wie bereits zuvor erwähnt, liegen neuropathische Schmerzen laut Literatur zu Beginn bspw. einer CIDP eher selten vor, treten aber im Verlauf bei einem Großteil der Patient/-innen auf [26, 42]. Möglicherweise wäre somit eine Studie, welche den Small-Fiber-Funktionsstatus gleich bei Erstdiagnose einer CIDP-/MMN-/MADSAM- Erkrankung erhebt, sinnvoll, um den Funktionsverlust der kleinen Nervenfasern über die Krankheitsdauer beobachten zu können. Eine Beurteilung abhängig von den individuellen therapeutischen Maßnahmen könnte ebenfalls interessante neue Erkenntnisse liefern und einen weiteren Aspekt bei der Entscheidung für die jeweils angewandte Therapie darstellen. Wie auch Vural et al., Querol et al. und Devaux et al. bereits feststellten, werden noch viele Studien zur Identifikation weiterer Antikörper und Antigene benötigt, um perspektivisch eine bessere Diagnose anhand kleinerer

definierter Subtypen der Immuneuropathien und dadurch optimale Therapieansätze zu ermöglichen [37, 134, 135].

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden QST, QSART, Hautbiopsien und Fragebögen genutzt, um die Beteiligung kleiner Nervenfasern bei verschiedenen Formen der Immunneuropathien zu untersuchen. Wir konnten hierbei eine signifikante Beeinträchtigung der thermischen Reizleitung bei CIDP- und MADSAM-Patient/-innen nachweisen sowie eine signifikant reduzierte Schweißproduktion am distalen Unterschenkel bei MADSAM-Patient/-innen. Diese Ergebnisse belegen in allen drei Untergruppen der immunvermittelten Neuropathien eine Beteiligung kleiner auch unmyelinisierter Nervenfasertypen. MADSAM- und CIDP-Patient/-innen wiesen in der QST ein ähnliches Schädigungsmuster auf. Dagegen unterschieden sie sich signifikant in der QSART. Diese Ergebnisse können als weiterer Hinweis auf unterschiedliche zugrundeliegende Pathomechanismen verstanden werden. MMN-Patient/-innen wiesen insgesamt die geringste Small-Fiber-Beteiligung in den quantitativen Testungen auf. Auch lagen bei MMN-Patient/-innen durchschnittlich die geringsten Schmerz-Scores und autonomen Symptome vor. Es zeigten sich wenig signifikante Unterschiede zwischen seropositiven und seronegativen Neuropathie-Patient/-innen. Diese jedoch bestätigten unsere Hypothese einer etwas geringeren Small-Fiber-Beteiligung bei seropositiven Patient/-innen. Bei der Vielzahl an unterschiedlichen Pathomechanismen innerhalb der immunvermittelten Neuropathien erscheinen weitere Subklassifizierungen für eine optimale Diagnosestellung und Therapie unabdingbar. Diese Arbeit konnte mit den oben genannten Untersuchungen einen weiteren Beitrag zur Identifikation von klinischen und quantitativen Unterschieden innerhalb dieser großen Erkrankungsgruppe leisten. Künftige, größere Studien dieser Art können möglicherweise hier nur als Tendenzen gesehene Erkenntnisse belegen und sollten durch zusätzliche Informationen wie Korrelation zu Krankheitsdauer, Therapie, Laborchemie und elektrophysiologischen Untersuchungen weitere interessante Erkenntnisse liefern.

Abstract

In the present study QST, QSART, skin biopsies and questionnaires were used to examine the involvement of small nerve fibers in different forms of immune-mediated neuropathies. Here, we demonstrated significant impairment of thermal conduction in CIDP and MADSAM patients and a significantly reduced sweat production at the distal lower leg in MADSAM patients. These results demonstrate an involvement of small unmyelinated nerve fibers in all three subgroups of immune-mediated neuropathies. MADSAM and CIDP patients showed a similar pattern of damage in QST. In contrast, they differed significantly in QSART. These results can be understood as further evidence of different underlying pathomechanisms. MMN patients had the lowest overall small-fiber involvement in our quantitative tests and suffered from less pain and autonomic symptoms compared to CIDP and MADSAM. There were few significant differences between seropositive and seronegative neuropathy patients. However, these confirmed our hypothesis of slightly lower small-fiber involvement in seropositive patients. Given the large number of different pathomechanisms within immune-mediated neuropathies, further subclassifications seem essential for optimal diagnosis and therapy. With these results this work could contribute further aspects to the identification of clinical and quantitative differences within immune-mediated neuropathies. Future larger studies of this type may be able to substantiate findings - seen here only as trends - and should provide further interesting insights through additional information such as correlation to disease duration, therapy, laboratory chemistry and electrophysiological studies.

6 Literaturverzeichnis

1. Hanewinkel, R., Ikram, M.A., and Van Doorn, P.A., *Peripheral neuropathies*. Handb Clin Neurol, 2016. **138**: p. 263-82.
2. Martyn, C.N. and Hughes, R.A., *Epidemiology of peripheral neuropathy*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1997. **62**(4): p. 310-318.
3. Marchettini, P., Lacerenza, M., Mauri, E., and Marangoni, C., *Painful peripheral neuropathies*. Curr Neuropharmacol, 2006. **4**(3): p. 175-81.
4. Mellion, M.L., Nguyen, V., Tong, M., Gilchrist, J., and De La Monte, S., *Experimental model of alcohol-related peripheral neuropathy*. Muscle Nerve, 2013. **48**(2): p. 204-11.
5. Chu, S.H., Lee, Y.J., Lee, E.S., Geng, Y., Wang, X.S., and Cleeland, C.S., *Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review*. Support Care Cancer, 2015. **23**(2): p. 513-24.
6. Kwan, J.Y., *Dysimmune neuropathy*. Front Neurol Neurosci, 2009. **26**: p. 67-84.
7. Tesfaye, S., Vileikyte, L., Rayman, G., Sindrup, S.H., Perkins, B.A., Baconja, M., Vinik, A.I., Boulton, A.J., and Toronto Expert Panel on Diabetic, N., *Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management*. Diabetes Metab Res Rev, 2011. **27**(7): p. 629-38.
8. Vegosen, L., Breyse, P.N., Agnew, J., Gray, G.C., Nachamkin, I., Sheikh, K., Kamel, F., and Silbergeld, E., *Occupational Exposure to Swine, Poultry, and Cattle and Antibody Biomarkers of Campylobacter jejuni Exposure and Autoimmune Peripheral Neuropathy*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0143587.
9. Vinik, A.I., *Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy*. Am J Med, 1999. **107**(2B): p. 17S-26S.
10. Vinik, A.I., Nevoret, M.L., Casellini, C., and Parson, H., *Diabetic neuropathy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013. **42**(4): p. 747-87.
11. Notermans, N.C. and van Doorn, P.A., *[Polyneuropathy: diagnosis and management]*. Ned Tijdschr Geneesk, 1997. **141**(48): p. 2327-33.
12. Löscher, W., *Periphere Neuropathien*. aerztezeitung.at, 2014. **11**: p. 18-25.
13. Uceyler, N., Rogausch, J.P., Toyka, K.V., and Sommer, C., *Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies*. Neurology, 2007. **69**(1): p. 42-9.
14. V. Limmroth, T.B., *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Polyneuropathien: J2 Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. T. Brandt, H.C. Diener, C. Gerloff.
15. Trivedi, S., Pandit, A., Ganguly, G., and Das, S.K., *Epidemiology of Peripheral Neuropathy: An Indian Perspective*. Ann Indian Acad Neurol, 2017. **20**(3): p. 173-184.
16. Heuß, D., *Diagnostik bei Polyneuropathien*, in AWMF-Registernummer 030/067, AWMF, Editor. 2012, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“.
17. Erlanger, J. and Gasser, H.S., *Electrical Signs of Nervous Activity*. 2016: University of Pennsylvania Press.
18. Cousins, M.J., Bridenbaugh, P.O., *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 1998.
19. Tavee, J. and Zhou, L., *Small fiber neuropathy: A burning problem*. Cleve Clin J Med, 2009. **76**(5): p. 297-305.
20. Farhad, K., *Current Diagnosis and Treatment of Painful Small Fiber Neuropathy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019. **19**(12): p. 103.

21. Brines, M., Culver, D.A., Ferdousi, M., Tannemaat, M.R., van Velzen, M., Dahan, A., and Malik, R.A., *Corneal nerve fiber size adds utility to the diagnosis and assessment of therapeutic response in patients with small fiber neuropathy*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 4734-4734.
22. Latov, N., *Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies*. Nat Rev Neurol, 2014. **10**(8): p. 435-46.
23. Finsterer, J., *Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies*. Acta Neurologica Scandinavica, 2005. **112**(2): p. 115-125.
24. Rajabally, Y.A. and Chavada, G., *Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features*. Muscle Nerve, 2009. **39**(2): p. 206-20.
25. Nobile-Orazio, E., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go*. J Peripher Nerv Syst, 2014. **19**(1): p. 2-13.
26. C. Kieseier, B., K. Mathey, E., Sommer, C., and Hartung, H.-P., *Immune-mediated neuropathies*. Vol. 4. 2018.
27. Khadilkar, S.V., Deshmukh, S.S., and Dhonde, P.D., *Chronic dysimmune neuropathies: Beyond chronic demyelinating polyradiculoneuropathy*. Ann Indian Acad Neurol, 2011. **14**(2): p. 81-92.
28. Eldar, A.H. and Chapman, J., *Guillain Barre syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classification*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 525-30.
29. Allen, J.A. and Lewis, R.A., *CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit*. Neurology, 2015. **85**(6): p. 498-504.
30. Meuth, S.G. and Kleinschnitz, C., *Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options*. Eur Neurol, 2010. **63**(4): p. 193-204.
31. Erdmann, P.G., Lindeman, E., Cats, E.A., and van den Berg, L.H., *Functioning of patients with multifocal motor neuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2010. **15**(2): p. 113-9.
32. Mathey, E.K., Park, S.B., Hughes, R.A., Pollard, J.D., Armati, P.J., Barnett, M.H., Taylor, B.V., Dyck, P.J., Kiernan, M.C., and Lin, C.S., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(9): p. 973-85.
33. Oaklander, A.L., Lunn, M.P., Hughes, R.A., van Schaik, I.N., Frost, C., and Chalk, C.H., *Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**: p. CD010369.
34. Dimachkie, M.M. and Barohn, R.J., *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Curr Treat Options Neurol, 2013. **15**(3): p. 350-66.
35. Figueroa, J.J., Dyck, P.J., Laughlin, R.S., Mercado, J.A., Massie, R., Sandroni, P., Dyck, P.J., and Low, P.A., *Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Neurology, 2012. **78**(10): p. 702-8.
36. Ingall, T.J., McLeod, J.G., and Tamura, N., *Autonomic function and unmyelinated fibers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Muscle Nerve, 1990. **13**(1): p. 70-6.
37. Vural, A., Doppler, K., and Meinl, E., *Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1029.
38. Emilien, D. and Hugh, W., *Diagnostic Utility of Auto Antibodies in Inflammatory Nerve Disorders*. Journal of neuromuscular diseases, 2015. **2**(2): p. 107-112.

39. Schulte-Mattler, W.J. *Immune-Mediated Neuropathies*. 2014; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1387338?update=true#TB615-1>.
40. Reynolds, J., Sachs, G., and Stavros, K., *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): Clinical Features, Diagnosis, and Current Treatment Strategies*. *R I Med J* (2013), 2016. **99**(12): p. 32-35.
41. Spina, E., Topa, A., Iodice, R., Tozza, S., Ruggiero, L., Dubbioso, R., Esposito, M., Bruzzese, D., Santoro, L., and Manganelli, F., *Early predictive factors of disability in CIDP*. *J Neurol*, 2017.
42. Boukhris, S., Magy, L., Khalil, M., Sindou, P., and Vallat, J.M., *Pain as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)*. *J Neurol Sci*, 2007. **254**(1-2): p. 33-8.
43. Larue, S., Bombelli, F., Viala, K., Neil, J., Maisonobe, T., Bouche, P., Musset, L., Fournier, E., and Leger, J.M., *Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases*. *Eur J Neurol*, 2011. **18**(6): p. 899-905.
44. Sommer, C., Geber, C., Young, P., Forst, R., Birklein, F., Schoser, B., *Polyneuropathies—etiology, diagnosis, and treatment options*. *Dtsch Arztebl Int* 2018, 2018.
45. Sommer, C., Gold, D., Heuss, D., Faust-Becker, G., Kiefer, R., Koeppen, S., Meyer zu Hörste, G., Schlotter-Weigel, B., Stoll, G., Tackenberg, B. *Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 04.12.2019). 2018; Available from: https://www.dgn.org/images/030130_LL_Therapie_akuter_und_chronischer_immunvermittelter_Neuropathien_und_Neuritiden_2018.pdf.
46. Saperstein, D.S., Amato, A.A., Wolfe, G.I., Katz, J.S., Nations, S.P., Jackson, C.E., Bryan, W.W., Burns, D.K., and Barohn, R.J., *Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome*. *Muscle Nerve*, 1999. **22**(5): p. 560-6.
47. Sommer, C., Doppler, K. *Multifokale motorische Neuropathie Wenn Paresen die Arme lähmen*. 2012; Available from: http://www.root.webdestination.de/kunden/01extern/bdn_redaktion_ssl_neu/upload/76_81_nt0412_fb_cme_mmn.pdf.
48. Nobile-Orazio, E., Cappellari, A., and Priori, A., *Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies*. *Muscle Nerve*, 2005. **31**(6): p. 663-80.
49. Cats, E.A., van der Pol, W.L., Piepers, S., Franssen, H., Jacobs, B.C., van den Berg-Vos, R.M., Kuks, J.B., van Doorn, P.A., van Engelen, B.G., Verschuuren, J.J., Wokke, J.H., Veldink, J.H., and van den Berg, L.H., *Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy*. *Neurology*, 2010. **75**(9): p. 818-25.
50. Cats, E.A., Jacobs, B.C., Yuki, N., Tio-Gillen, A.P., Piepers, S., Franssen, H., van Asseldonk, J.T., van den Berg, L.H., and van der Pol, W.L., *Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features*. *Neurology*, 2010. **75**(22): p. 1961-7.
51. Verschuuren, A., Azulay, J.P., Attarian, S., Boucraut, J., Pellissier, J.F., and Pouget, J., *Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy*. *Muscle Nerve*, 2005. **31**(1): p. 88-94.
52. Viala, K., Renie, L., Maisonobe, T., Behin, A., Neil, J., Leger, J.M., and Bouche, P., *Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 9): p. 2010-7.

53. Uceyler, N., Necula, G., Wagemann, E., Toyka, K.V., and Sommer, C., *Endoneurial edema in sural nerve may indicate recent onset inflammatory neuropathy*. Muscle Nerve, 2016. **53**(5): p. 705-10.
54. Chi, L.J., Wang, H.B., and Wang, W.Z., *Impairment of circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2008. **13**(1): p. 54-63.
55. Garg, N., Park, S.B., Howells, J., Vucic, S., Yiannikas, C., Mathey, E.K., Nguyen, T., Noto, Y., Barnett, M.H., Krishnan, A.V., Spies, J., Bostock, H., Pollard, J.D., and Kiernan, M.C., *Conduction block in immune-mediated neuropathy: paranodopathy versus axonopathy*. Eur J Neurol, 2019. **26**(8): p. 1121-1129.
56. Lehmann, H.C., Burke, D., and Kuwabara, S., *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2019. **90**(9): p. 981-987.
57. Querol, L., Nogales-Gadea, G., Rojas-Garcia, R., Martinez-Hernandez, E., Diaz-Manera, J., Suarez-Calvet, X., Navas, M., Araque, J., Gallardo, E., and Illa, I., *Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Ann Neurol, 2013. **73**(3): p. 370-80.
58. Doppler, K., Appeltshauser, L., Kramer, H.H., Ng, J.K., Meinl, E., Villmann, C., Brophy, P., Dib-Hajj, S.D., Waxman, S.G., Weishaupt, A., and Sommer, C., *Contactin-1 and Neurofascin-155/186 Are Not Targets of Auto-Antibodies in Multifocal Motor Neuropathy*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0134274.
59. Ng, J.K., Malotka, J., Kawakami, N., Derfuss, T., Khademi, M., Olsson, T., Lington, C., Odaka, M., Tackenberg, B., Prüss, H., Schwab, J.M., Harms, L., Harms, H., Sommer, C., Rasband, M.N., Eshed-Eisenbach, Y., Peles, E., Hohlfeld, R., Yuki, N., Dornmair, K., and Meinl, E., *Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies*. Neurology, 2012. **79**(23): p. 2241-8.
60. Heuß, D., Hund, E., Klehmet, J., Kurth, I., Lehmann, H., Sommer, C., *Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 26.08.2019). 2019; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3754-II-030-067-diagnostik-bei-polyneuropathien-2019#diagnostik>.*
61. Manso, C., Querol, L., Lleixà, C., Poncelet, M., Mekaouche, M., Vallat, J.M., Illa, I., and Devaux, J.J., *Anti-Neurofascin-155 IgG4 antibodies prevent paranodal complex formation in vivo*. J Clin Invest, 2019. **129**(6): p. 2222-2236.
62. Manso, C., Querol, L., Mekaouche, M., Illa, I., and Devaux, J.J., *Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects*. Brain, 2016. **139**(Pt 6): p. 1700-12.
63. Stengel, H., Vural, A., Brunder, A.M., Heinius, A., Appeltshauser, L., Fiebig, B., Giese, F., Dresel, C., Papagianni, A., Birklein, F., Weis, J., Huchtemann, T., Schmidt, C., Kortvelyessy, P., Villmann, C., Meinl, E., Sommer, C., Leyboldt, F., and Doppler, K., *Anti-pan-neurofascin IgG3 as a marker of fulminant autoimmune neuropathy*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. **6**(5).
64. Dimachkie, M.M., Barohn, R.J., and Katz, J., *Multifocal motor neuropathy, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, and other chronic acquired demyelinating polyneuropathy variants*. Neurol Clin, 2013. **31**(2): p. 533-55.
65. Malik, R.A., Veves, A., Tesfaye, S., Smith, G., Cameron, N., Zochodne, D., and Lauria, G., *Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy*. Diabetes Metab Res Rev, 2011. **27**(7): p. 678-84.
66. Atherton, D.D., Facer, P., Roberts, K.M., Misra, V.P., Chizh, B.A., Bountra, C., and Anand, P., *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**: p. 21.
67. Hansen, N., Kahn, A.-K., Zeller, D., Katsarava, Z., Sommer, C., and Üçeyler, N., *Amplitudes of Pain-Related Evoked Potentials Are Useful to Detect Small Fiber Involvement in Painful Mixed Fiber Neuropathies in Addition to Quantitative Sensory Testing - An Electrophysiological Study*. *Frontiers in neurology*, 2015. **6**: p. 244-244.
 68. Rage, M., Van Acker, N., Knaapen, M.W., Timmers, M., Streffer, J., Hermans, M.P., Sindic, C., Meert, T., and Plaghki, L., *Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials*. *J Neurol*, 2011. **258**(10): p. 1852-64.
 69. Thaisetthawatkul, P., Fernandes Filho, J.A., and Herrmann, D.N., *Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy*. *Muscle Nerve*, 2013. **48**(6): p. 883-8.
 70. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision*. *J Peripher Nerv Syst*, 2010. **15**(1): p. 1-9.
 71. Hughes, R., Bensa, S., Willison, H., Van den Bergh, P., Comi, G., Illa, I., Nobile-Orazio, E., van Doorn, P., Dalakas, M., Bojar, M., Swan, A., Inflammatory Neuropathy, C., and Treatment, G., *Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. *Ann Neurol*, 2001. **50**(2): p. 195-201.
 72. Ameri, A.A., *Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie: Trends bei Diagnose und Therapie*. *Dtsch Arztebl International*, 2017. **114**(49): p. A-2352.
 73. Lichtenstein, T., Sprenger, A., Weiss, K., Slebocki, K., Cervantes, B., Karampinos, D., Maintz, D., Fink, G.R., Henning, T.D., and Lehmann, H.C., *MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP*. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018. **5**(1): p. 19-28.
 74. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision*. *J Peripher Nerv Syst*, 2010. **15**(4): p. 295-301.
 75. Svahn, J., Petiot, P., Antoine, J.C., Vial, C., Delmont, E., Viala, K., Steck, A.J., Magot, A., Cauquil, C., Zarea, A., Echaniz-Laguna, A., Iancu Ferfoglia, R., Gueguen, A., Magy, L., Leger, J.M., Kuntzer, T., Ferraud, K., Lacour, A., and Camdessanche, J.P., *Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. **89**(5): p. 499-505.
 76. Gazzola, S., Delmont, E., Franques, J., Boucraut, J., Salort-Campana, E., Verschueren, A., Sagui, E., Hubert, A.M., Pouget, J., and Attarian, S., *Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy*. *J Neurol Sci*, 2017. **377**: p. 144-148.
 77. Jusufović, E., Sinanovic, O., Zukic, S., Burina, A., Dzinic Jusufovic, Z., and Sakic, A., *MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY: CASE REPORTS*. *Acta Clin Croat*, 2018. **57**(3): p. 581-587.
 78. Van Asseldonk, J.T., Franssen, H., Van den Berg-Vos, R.M., Wokke, J.H., and Van den Berg, L.H., *Multifocal motor neuropathy*. *Lancet Neurol*, 2005. **4**(5): p. 309-19.

79. Federico, P., Zochodne, D.W., Hahn, A.F., Brown, W.F., and Feasby, T.E., *Multifocal motor neuropathy improved by IVIg*. Randomized, double-blind, placebo-controlled study, 2000. **55**(9): p. 1256-1262.
80. Zilliox, L. and Russell, J.W., *Treatment of diabetic sensory polyneuropathy*. *Curr Treat Options Neurol*, 2011. **13**(2): p. 143-59.
81. Ricci, L., Luigetti, M., Florio, L., Capone, F., and Di Lazzaro, V., *Causes of chronic neuropathies: a single-center experience*. *Neurol Sci*, 2019. **40**(8): p. 1611-1617.
82. Alberti, K.G. and Zimmet, P.Z., *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. *Diabet Med*, 1998. **15**(7): p. 539-53.
83. Maier, C., Baron, R., Tolle, T.R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmuhlen, J., Flor, H., Geber, C., Hüge, V., Krumova, E.K., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihofner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Schwarz, A., Sommer, C., Tronnier, V., Uceyler, N., Valet, M., Wasner, G., and Treede, R.D., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes*. *Pain*, 2010. **150**(3): p. 439-50.
84. R. Rolke, K.A., W. Magerl, R.-D. Treede, D. Pfau, T. Klein, J. A. Blunk, C. Geber, E. Krumova, C. Limbeck, W. Magerl, C. Maier, A. Westermann, S. Schuh - Hofer, W. Tiede, . *Quantitative Sensorische Testung - Handlungsanweisung für den Untersucher*. 2010; Available from: <http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/pdfs/QST-HandlungsanweisungUntersucherVersion 2 1 final deutsch 2010 07 08-2.pdf>.
85. Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., and Wasserka, B., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. *Pain*, 2006. **123**(3): p. 231-43.
86. Sletten, D.M., Kimpinski, K., Weigand, S.D., and Low, P.A., *Comparison of a gel versus solution-based vehicle for the delivery of acetylcholine in QSART*. *Auton Neurosci*, 2010. **158**(1-2): p. 123-6.
87. Sletten, D.M., Weigand, S.D., and Low, P.A., *Relationship of Q-sweat to quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) volumes*. *Muscle Nerve*, 2010. **41**(2): p. 240-6.
88. Berlit, P., *Klinische Neurologie*. 1999.
89. Lauria, G., Hsieh, S.T., Johansson, O., Kennedy, W.R., Leger, J.M., Mellgren, S.I., Nolano, M., Merkies, I.S., Polydefkis, M., Smith, A.G., Sommer, C., Valls-Sole, J., European Federation of Neurological, S., and Peripheral Nerve, S., *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**(7): p. 903-12, e44-9.
90. Doppler, K., Werner, C., and Sommer, C., *Disruption of nodal architecture in skin biopsies of patients with demyelinating neuropathies*. *J Peripher Nerv Syst*, 2013. **18**(2): p. 168-76.
91. Doppler, K., Werner, C., Henneges, C., and Sommer, C., *Analysis of myelinated fibers in human skin biopsies of patients with neuropathies*. *J Neurol*, 2012. **259**(9): p. 1879-87.
92. Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., and Boureau, F.,

- Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory.* Pain, 2004. **108**(3): p. 248-57.
93. Sommer, C., Richter, H., Rogausch, J.P., Frettlöh, J., Lungenhausen, M., and Maier, C., *A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI).* BMC Neurol, 2011. **11**: p. 104.
 94. Korff, M., Ormel, J., Keefe, F., and Dworkin, S., *Grading the Severity of Chronic Pain.* Vol. 50. 1992. 133-49.
 95. Zilliox, L., Peltier, A.C., Wren, P.A., Anderson, A., Smith, A.G., Singleton, J.R., Feldman, E.L., Alexander, N.B., and Russell, J.W., *Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms.* Neurology, 2011. **76**(12): p. 1099-105.
 96. Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., Broglio, L., Granieri, E., and Lauria, G., *The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology.* Brain, 2008. **131**(Pt 7): p. 1912-25.
 97. Scherens, A., Maier, C., Haussleiter, I.S., Schwenkreis, P., Vlckova-Moravcova, E., Baron, R., and Sommer, C., *Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities.* Eur J Pain, 2009. **13**(7): p. 711-8.
 98. Løseth, S., Lindal, S., Stålberg, E., and Mellgren, S.I., *Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and signs of sensory polyneuropathy.* Eur J Neurol, 2006. **13**(2): p. 105-11.
 99. Magerl, W., Krumova, E.K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R.D., and Maier, C., *Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data.* Pain, 2010. **151**(3): p. 598-605.
 100. Collongues, N., Samama, B., Schmidt-Mutter, C., Chamard-Witkowski, L., Debouverie, M., Chanson, J.B., Antal, M.C., Benardais, K., de Seze, J., Velten, M., and Boehm, N., *Quantitative and qualitative normative dataset for intraepidermal nerve fibers using skin biopsy.* PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0191614.
 101. Mücke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., Treede, R.D., and Rolke, R., *Quantitative sensorische Testung.* Der Schmerz, 2014. **28**(6): p. 635-648.
 102. Geber, C., Klein, T., Azad, S., Birklein, F., Gierthmühlen, J., Hüge, V., Lauchart, M., Nitzsche, D., Stengel, M., Valet, M., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., and Treede, R.D., *Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study.* Pain, 2011. **152**(3): p. 548-56.
 103. Buchmann, S.J., Penzlin, A.I., Kubasch, M.L., Illigens, B.M.-W., and Siepmann, T., *Assessment of sudomotor function.* Clinical Autonomic Research, 2019. **29**(1): p. 41-53.
 104. Illigens, B.M.W. and Gibbons, C.H., *Sweat testing to evaluate autonomic function.* Clinical Autonomic Research, 2008. **19**(2): p. 79.
 105. Peters, M.J., Bakkers, M., Merkies, I.S., Hoeijmakers, J.G., van Raak, E.P., and Faber, C.G., *Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands.* Neurology, 2013. **81**(15): p. 1356-60.
 106. Gibbels, E. and Kentenich, M., *Unmyelinated fibers in sural nerve biopsies of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Acta Neuropathol, 1990. **80**(4): p. 439-47.
 107. Bosboom, W.M., Van den Berg, L.H., Dieks, H.J., Plante, E., Veldman, H., Franssen, H., and Wokke, J.H., *Unmyelinated nerve fiber degeneration in chronic*

- inflammatory demyelinating polyneuropathy*. *Acta Neuropathol*, 2000. **99**(5): p. 571-8.
108. Lyu, R.K., Tang, L.M., Wu, Y.R., and Chen, S.T., *Cardiovascular autonomic function and sympathetic skin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. *Muscle Nerve*, 2002. **26**(5): p. 669-72.
 109. Luigetti, M., Romano, A., Di Paolantonio, A., Bisogni, G., Rossi, S., Conte, A., Madaia, F., and Sabatelli, M., *Pathological Findings in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Single-Center Experience*. *Brain Sci*, 2020. **10**(6).
 110. Vallat, J.M., Mathis, S., Vegezzi, E., Richard, L., Duchesne, M., Gallouedec, G., Corcia, P., Magy, L., Uncini, A., and Devaux, J., *Antibody- and macrophage-mediated segmental demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical, electrophysiological, immunological and pathological correlates*. *Eur J Neurol*, 2020. **27**(4): p. 692-701.
 111. Koike, H., Kadoya, M., Kaida, K.I., Ikeda, S., Kawagashira, Y., Iijima, M., Kato, D., Ogata, H., Yamasaki, R., Matsukawa, N., Kira, J.I., Katsuno, M., and Sobue, G., *Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. **88**(6): p. 465-473.
 112. Kuwabara, S. and Misawa, S., *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*. *Adv Exp Med Biol*, 2019. **1190**: p. 333-343.
 113. Doppler, K., Appeltshauser, L., Wilhelmi, K., Villmann, C., Dib-Hajj, S.D., Waxman, S.G., Mürer, M., Weishaupt, A., and Sommer, C., *Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. **86**(7): p. 720-8.
 114. Tang, L., Huang, Q., Qin, Z., and Tang, X., *Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features*. *J Neurol*, 2020.
 115. Uncini, A. and Kuwabara, S., *Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. **86**(11): p. 1186-95.
 116. Stamboulis, E., Katsaros, N., Koutsis, G., Iakovidou, H., Giannakopoulou, A., and Simintzi, I., *Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. *Muscle Nerve*, 2006. **33**(1): p. 78-84.
 117. Barker, V., Middleton, G., Davey, F., and Davies, A.M., *TNFalpha contributes to the death of NGF-dependent neurons during development*. *Nat Neurosci*, 2001. **4**(12): p. 1194-8.
 118. Miura, Y., Devaux, J.J., Fukami, Y., Manso, C., Belghazi, M., Wong, A.H., and Yuki, N., *Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia*. *Brain*, 2015. **138**(Pt 6): p. 1484-91.
 119. Nirula, A., Glaser, S.M., Kalled, S.L., and Taylor, F.R., *What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype*. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. **23**(1): p. 119-24.
 120. Madrid, R.E. and Wiśniewski, H.M., *Axonal degeneration in demyelinating disorders*. *J Neurocytol*, 1977. **6**(1): p. 103-17.
 121. Latronico, N., Filosto, M., Fagoni, N., Gheza, L., Guarneri, B., Todeschini, A., Lombardi, R., Padovani, A., and Lauria, G., *Small nerve fiber pathology in critical illness*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e75696.
 122. Pan, C.L., Tseng, T.J., Lin, Y.H., Chiang, M.C., Lin, W.M., and Hsieh, S.T., *Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations*. *Brain*, 2003. **126**(Pt 2): p. 386-97.
 123. Notturmo, F., Di Febo, T., Yuki, N., Fernandez Rodriguez, B.M., Corti, D., Nobile-Orazio, E., Carpo, M., De Lauretis, A., and Uncini, A., *Autoantibodies to*

- neurofascin-186 and gliomedin in multifocal motor neuropathy*. J Neuroimmunol, 2014. **276**(1-2): p. 207-12.
124. Herraets, I., van Rosmalen, M., Bos, J., van Eijk, R., Cats, E., Jongbloed, B., Vlam, L., Piepers, S., Jan-Thies, v.A., Goedee, H.S., van den Berg, L., and Ludo van der Pol, W., *Clinical outcomes in multifocal motor neuropathy: A combined cross-sectional and follow-up study*. Neurology, 2020: p. 10.1212/WNL.0000000000010538.
 125. Chiang, M.C., Lin, Y.H., Pan, C.L., Tseng, T.J., Lin, W.M., and Hsieh, S.T., *Cutaneous innervation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Neurology, 2002. **59**(7): p. 1094-8.
 126. Zhou, L., *Small Fiber Neuropathy*. Semin Neurol, 2019. **39**(05): p. 570-577.
 127. Stewart, J.D., Low, P.A., and Fealey, R.D., *Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes*. Muscle Nerve, 1992. **15**(6): p. 661-5.
 128. Low, V.A., Sandroni, P., Fealey, R.D., and Low, P.A., *Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing*. Muscle Nerve, 2006. **34**(1): p. 57-61.
 129. Novak, V., Freimer, M.L., Kissel, J.T., Sahenk, Z., Periquet, I.M., Nash, S.M., Collins, M.P., and Mendell, J.R., *Autonomic impairment in painful neuropathy*. Neurology, 2001. **56**(7): p. 861-868.
 130. Pazzaglia, C., Briani, C., Nobile-Orazio, E., Caliandro, P., Granata, G., Tonali, P.A., and Padua, L., *Occurrence and characterization of Pain in immune-mediated neuropathies: a multicentre prospective study*. Eur J Neurol, 2011. **18**(1): p. 177-83.
 131. Luigetti, M., Giovannini, S., Romano, A., Bisogni, G., Barbato, F., Di Paolantonio, A., Servidei, S., Granata, G., and Sabatelli, M., *Small Fibre Involvement in Multifocal Motor Neuropathy Explored with Sudoscan: A Single-Centre Experience*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(10).
 132. Lambrecq, V., Krim, E., Rouanet-Larrivière, M., and Lagueny, A., *Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study*. Muscle Nerve, 2009. **39**(2): p. 131-6.
 133. Corse, A.M., Chaudhry, V., Crawford, T.O., Cornblath, D.R., Kuncl, R.W., and Griffin, J.W., *Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy*. Ann Neurol, 1996. **39**(3): p. 319-25.
 134. Devaux, J.J., Odaka, M., and Yuki, N., *Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barré syndrome*. J Peripher Nerv Syst, 2012. **17**(1): p. 62-71.
 135. Querol, L., Devaux, J., Rojas-Garcia, R., and Illa, I., *Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(9): p. 533-547.

7 Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ACh | Acetylcholin |
| Ak+ / Ak- | Antikörper-positiv/ Antikörper-negativ |
| ANOVA | Analysis of variance |
| CASPR | Contactin-assoziiertes Protein |
| CCM | Corneal confocal microscopy |
| CDT | Cold detection threshold |
| CD4 (/ 8/ 25) | cluster of differentiation 4 (/ 8 / 25) |
| CHEPS | Contact heat evoked potentials |
| CIDP | Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie |
| CMAP | Compound muscle action potential |
| CNTN | Contactin |
| CPT | Cold pain threshold |
| DADS | Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy |
| DFNS | Deutscher Forschungsbund Neuropathischer Schmerzen |
| Dist. | Distal |
| DM | Diabetes mellitus |
| EFNS | European Federation of the Neurological Societies |
| GBS | Guillain-Barré-Syndrom |
| GCPS | Graded chronic pain scale |
| GM1 | Monosialotetrahexosylgangliosid |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HPT | Heat pain threshold |
| IENFD | Intraepidermale Nervenfaserdichte |
| IgM/IgG | Immunglobulin M/ Immunglobulin G |
| INCAT | Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment |
| IVIg | Intravenöse Immunglobuline |

| | |
|--------|--|
| LB | Leitungsblock |
| MADSAM | Multifokale erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie |
| MAG | Myelin-assoziiertes Glykoprotein |
| MDT | Mechanical detection threshold |
| MFS | Miller-Fisher-Syndrom |
| MMN | Multifokale motorische Neuropathie |
| MPS | Mechanical pain sensitivity |
| MPT | Mechanical pain threshold |
| MRT | Magnetresonanz-Tomographie |
| NF | Neurofascin |
| NPSI | Neuropathic Pain Symptom Inventory |
| PFA | Paraformaldehyd |
| PHS | Paradoxical heat sensations |
| PNP | Polyneuropathie |
| PNS | Peripheral Nerve Society |
| PPT | Pressure pain threshold |
| PREPS | Pain related potentials |
| Prox. | Proximal |
| QST | Quantitativ sensorische Testung |
| QSART | Quantitativ sudomotorischer Axonreflextest |
| SAS | Survey of autonomic symptoms |
| SFN | Small-Fiber-Neuropathie |
| SSR | Sympathetic skin response |
| TSL | Thermal sensory linen |
| Tab. | Tabelle |
| VDT | Vibration detection threshold |
| WDT | Warm detection threshold |
| WUR | Wind-up ratio |

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.: Z-Scores QST CIDP vs. Kontrollgruppe (S. 30)

Abb. 2: Z-Scores QST Antikörper-positive vs. Antikörper-negative CIDP-Patient/-innen (S. 30)

Abb. 3: Z-Scores QST MADSAM vs. Kontrollgruppe (S. 32)

Abb. 4: Z-Scores QST MMN vs. Kontrollgruppe (S. 33)

Abb. 5: Z-Scores QST Antikörper-positive vs. Antikörper-negative MMN-Patient/-innen (S. 33)

Abb. 6: QSART Total Volume in μL CIDP vs. MMN vs. MADSAM vs. Kontrollgruppe (S. 34)

Abb. 7: QSART Total Volume in μL Antikörper-positive vs. Antikörper-negative CIDP-Patient/-innen (S. 35)

Abb. 8: QSART Total Volume in μL Antikörper-positive vs. Antikörper-negative MMN-Patient/-innen (S. 36)

Abb. 9: QSART Latenzzeit in Min. CIDP vs. MMN vs. MADSAM vs. Kontrollgruppe (S. 37)

Abb. 10: QSART Latenzzeit in Min. Antikörper-positive vs. Antikörper-negative CIDP-Patient/-innen (S. 37)

Abb. 11: QSART Latenzzeit in Min. Antikörper-positive vs. Antikörper-negative MMN-Patient/-innen (S. 38)

Abb. 12: IENFD in Fasern/mm CIDP vs. MMN vs. MADSAM vs. Kontrollgruppe (S. 39)

Abb. 13: IENFD in Fasern/mm Antikörper-positive vs. Antikörper-negative CIDP-Patient/-innen (S. 40)

Abb. 14: IENFD in Fasern/mm Antikörper-positive vs. Antikörper-negative MMN-Patient/-innen (S. 40)

Abb. 15: Korrelationstrend IENFD und Schweißproduktion (S. 41)

Abb. 16: SAS- Symptom Score und Total Impact Symptom Score CIDP vs. MMN vs. MADSAM (S. 43)

Abb. 17: SAS- Symptom Score und Total Impact Symptom Score Antikörper-positive vs. Antikörper-negative CIDP-Patient/-innen (S. 43)

Abb. 18: SAS- Symptom Score und Total Impact Symptom Score Antikörper-positive vs. Antikörper-negative MMN-Patient/-innen (S. 43)

Abb. 19: QSART Total Volume in μL Antikörper-positive CIDP-Patient/-innen (S. 44)

Abb. 20: QSART Latenzzeit in Min. Antikörper-positive CIDP-Patient/-innen (S. 44)

III. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Einteilung der Nervenfaser-Klassen modifiziert nach Erlanger und Gasser (S. 2)
- Tab. 2: In statistischer Auswertung berücksichtigte Probanden (S. 27)
- Tab. 3: Demographische Angaben der Studienteilnehmer nach Patient/-innengruppe (S. 27)
- Tab. 4: Pathologische Ergebnisse in der QST im Vergleich zu den Normwerten der DFNS (S. 28)
- Tab. 5: Übersicht der Ergebnisse der Schweißproduktion in der QSART-Messung (S. 36)
- Tab. 6: Übersicht der Ergebnisse der Latenzzeiten in der QSART-Messung (S. 38)
- Tab. 7: IENFD in Abgleich mit den Daten der DFNS nach Patient/-innengruppe und Lokalisation (S. 39)
- Tab. 8: IENFD- Median in Nervenfasern/mm (S. 41)
- Tab. 9: Ergebnisse aus NPSI, GCPS und SAS nach Untersuchungsgruppe (S. 42)
- Tab. 10: Ergebnisse aus NPSI-Fragebogen (S. 42)
- Tab. 11: SAS Symptom Score und SAS Total Impact Symptom Score (S. 44)
- Tab. 12: QSART Volumen in μL (Anti-MAG-Antikörper) (S. 45)
- Tab. 13: QSART Latenzzeit in Min. (Anti-MAG-Antikörper) (S. 45)
- Tab. 14: QSART Volumen in μL (CNTN1-Antikörper) (S. 46)
- Tab. 15: QSART Latenzzeit in Min. (CNTN1-Antikörper) (S. 46)
- Tab. 16: QSART Volumen in μL (Anti-NF155-Antikörper) (S. 47)
- Tab. 17: QSART Latenzzeit in Min. (Anti-NF155-Antikörper) (S. 47)
- Tab. 18: QSART Volumen in μL (GBS) (S. 48)
- Tab. 19: QSART Latenzzeit in Min. (GBS) (S. 48)
- Tab. 20: QSART Volumen in μL (MFS) (S. 48)
- Tab. 21: QSART Latenzzeit in Min. (MFS). (S. 49)
- Tab. 22: QSART Volumen in μL (CIDP und M) (S. 49)
- Tab. 23: QSART Latenzzeit in Min. (CIDP und DM) (S. 49)

IV. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Frau Prof. Claudia Sommer möchte ich ganz herzlich für die Bereitstellung des Themas meiner Dissertationsarbeit danken.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Frau Priv.-Doz. Dr. Kathrin Doppler für die intensive Einarbeitung, hervorragende Betreuung sowie ständige Hilfsbereitschaft. Besonders danken möchte ich ihr auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Auch Frau Prof. Kittel-Schneider möchte ich für die Erstellung des Zweitgutachtens meinen großen Dank aussprechen.

Des Weiteren danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle Unterstützung, die Geduld und Ermutigung während der Arbeit an dieser Dissertation.