

## Diagnostik bei Polyneuropathien

### Was gibt es Neues?

- Mitofusin-2-(MFN2-)Mutationen sind die häufigste Ursache für eine CMT2 (Verhoeven et al. 2006) (III) (B).
- IgM-anti-MAG-Antikörper verursachen häufig keine Polyneuropathie (Garces-Sanchez et al. 2008) (III) (B).
- Mehrere neue oder zwischenzeitlich etablierte Methoden erleichtern die Diagnostik der mit Routine-Elektrophysiologie nicht erfassbaren Small-Fiber-Neuropathie (Sommer u. Lauria 2007) (III) (B).
- Ultraschall und Kernspintomographie sind in ersten Studien diagnostisch hilfreich bei Neuropathien (Bendszus u. Stoll 2005, Nodera et al. 2006, Ito et al. 2007) (III) (B).
- Holo-Transcobalamin (HoloTC) im Serum ist der früheste Marker eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels (Herrmann et al. 2005, Obeid u. Herrmann 2007) (IIa) (B).
- Holo-Transcobalamin im Serum nach oraler Applikation von Vitamin B<sub>12</sub> eignet sich zur Untersuchung der Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> (Bor et al. 2004, Bor et al. 2005) (III) (B).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

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

### Definition

Polyneuropathien (PNP) (Dyck et al. 1993, Mendell et al. 2001, Neundörfer u. Heuß 2006, Pestronk 2008) sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Zum PNS gehören alle außerhalb des Zentralnervensystems liegenden Teile der motorischen, sensiblen und autonomen

Nerven mit ihren Schwannzellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen.

## Allgemeines zur Diagnostik

Basisuntersuchungen und ergänzende Untersuchungen in der Diagnostik von Polyneuropathien lassen sich einteilen in:

- **Obligate Untersuchungen**
  - Anamnese
  - Klinische Untersuchung
  - Elektrophysiologie
  - Standardlabor
- **Fakultative Untersuchungen**
  - Erweitertes Labor
  - LP
  - Muskel-/Nerv-/Hautbiopsie
  - Genetik

## Klinische Diagnostik

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

### Anamnestisch zu erfragende Beschwerden

#### Sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen

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

#### Motorische Reiz- und Ausfallerscheinungen

- Muskelzucken
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche
- Muskelatrophie

### Autonome Ausfallerscheinungen

Hierzu siehe **Tabelle 1**.

### Spezielle Anamnese

#### Frage nach Verlauf und Dauer der Beschwerden

Der Krankheitsverlauf ist diagnostisch richtungsweisend:

- $\leq 4$  Wochen: akut
- 4– 8 Wochen: subakut
- $> 8$  Wochen: chronisch

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

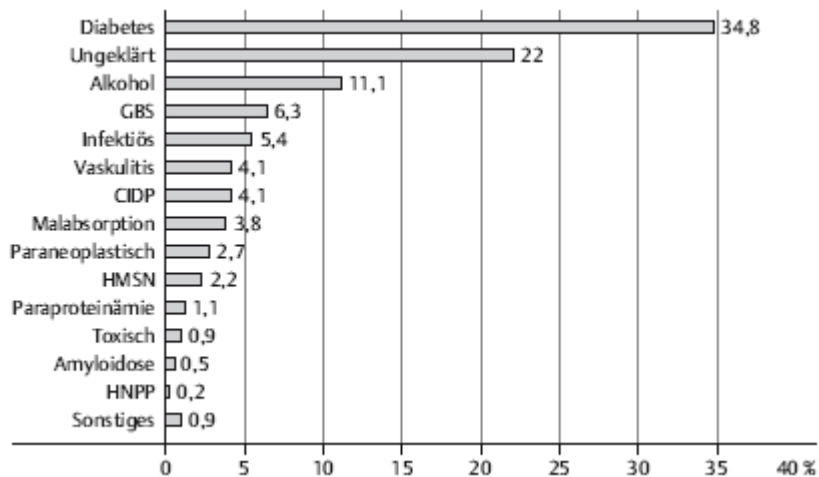
#### Cave

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

#### Frage nach Beeinträchtigungen und Erkrankungen

- Sportlichen Fähigkeiten als Kind, Probleme beim Schuhkauf (hereditäre PNP?)
- Häufigem Stolpern (distale Schwäche?)
- Schwierigkeiten beim Aufstehen aus tiefen Sesseln, aus der Hocke und beim Treppensteigen (proximale Schwäche?)
- Grunderkrankung, die eine Neuropathie bedingen kann (Diabetes, Nierenerkrankung, Kollagenose, maligne Erkrankungen etc.) (**Abb. 1**)
- Operationen (Laminektomie etc.)
- Medikamenten-, Drogen- und Toxin-Anamnese, insbesondere Alkoholmissbrauch (Neundörfer 2006)

**Abbildung 1** Häufigkeitsverteilung der Ursachen bei 1195 Patienten mit einer Polyneuropathie (nach Engelhardt 1994)



#### Medikamenteninduzierte Polyneuropathien:

Neben den seit langem bekannten potenziell Polyneuropathie-induzierenden Medikamenten (Chemotherapeutika, INH, Thalidomid etc.) ist in den letzten Jahren die Entstehung einer Polyneuropathie bei einigen Medikamenten beschrieben worden, für die das bisher nicht bekannt war. Statine verursachen nach langer Anwendung selten sensible und sensomotorische Polyneuropathien, die nach Absetzen des Statins reversibel sind (deLangen u. van Puijenbroek 2006). Bortezomib (Velcade), ein neuer Proteasomeninhibitor, der bei der Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt wird, verursacht schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathien, die nur teilweise reversibel sind (Richardson et al. 2008). Linezolid, ein neues Antibiotikum aus der Oxazolidinongruppe, verursacht nach längerer Anwendung eine schmerzhafte sensomotorische Polyneuropathie und eine toxische Optikusneuropathie (Bressler et al. 2004, Rucker et al. 2006). Auch Medikamente, die in der Therapie von Neuropathien eingesetzt werden wie Rituximab oder Tumor-Nekrose-Faktor-Blocker, können in Einzelfällen Neuropathien auslösen (Richez et al. 2005, Mauermann et al. 2007).

#### Frage nach autonomen Störungen

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

#### Familienanamnese

Gezielte Fragen nach Gehbehinderungen, Fußdeformitäten, auffallend dünnen Waden.

#### Allgemeine Untersuchung

- Skelettabnormalitäten: Pes cavus, Pes planus, Hammerzehen, Skoliose, Kyphose, Charcot-Gelenk,

- pathologische Frakturen
- Organomegalie
- Veränderungen der Haut und Hautanhangsgebilde: Ulzera, Pigmentveränderungen, Purpura, Verlust vor allem der Beinbehaarung, Alopezie, Uhrglasnägel, Meessche Linien etc.
- Sicca-Syndrom, Uveitis, Katarakt, Optikusatrophie, Retinitis pigmentosa, Hörstörungen

### Neurologische Untersuchung

#### Untersuchungsbefunde somatischer Nerven

##### Reflexe

- Abschwächung/Ausfall von Muskeleigenreflexen, insbesondere Achillessehnenreflex

##### Motorische Störungen

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

##### Sensibilitätsstörungen (large fiber neuropathy)

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

##### Sensibilitätsstörungen (Small-Fiber-Neuropathie)

- Thermhyp-/anästhesie
- Hyp-/Analgesie

##### Beteiligung der Hirnnerven

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

#### Untersuchungsbefunde autonomer Nerven

Siehe hierzu **Tabelle 1** und **2**.

---

#### **Tabelle 1** Untersuchungsbefunde autonomer Nerven

---

##### Folgen efferenter autonomer Denervierung

---

###### Somatische Nerven

- Pupillenstörungen
  - Trophische Störungen: Ödem, Ulkus, Osteoarthropathie
  - Hypo-/Anhidrosis
  - Vasomotorische Störungen: orthostatische Hypotonie, Rubeosis plantarum
- 

###### Viszerale Nerven

---

---

**Folgen efferenter autonomer Denervierung**


---

- Kardiovaskulär: Ruhetachykardie, Frequenzstarre
  - Gastrointestinal: Ösophagusdystonie, Gastroparese, Diarrhö, Obstipation, Cholezystopathie
  - Leber: gestörte Glukoseverwertung
  - Exokrines Pankreas: Ausfall der reflektorischen Sekretion
  - Urogenital: Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation
- 

**Folgen afferenter autonomer Denervierung**


---

- Fehlender Schmerz bei Koronarischämie
  - Fehlende vegetative Reaktion bei Hypoglykämie
  - Fehlendes Gefühl für die Blasenfüllung
  - Fehlender Hodendruckschmerz
  - Fehlender Wehenschmerz
- 

**Tabelle 2** Polyneuropathien mit autonomer Beteiligung (mod. nach McDougall u. McLeod 1996)
 

---

**Ausgeprägte autonome Beteiligung**


---

- Akute Pandysautonomie
  - Diabetische Polyneuropathie
  - Polyneuropathie bei Amyloidose
  - GBS
  - Polyneuropathie bei Porphyrie
  - Hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ III (familiäre Dysautonomie, Riley-Day-Syndrom)
  - Hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ IV
  - HIV-assoziierte Polyneuropathie
  - Paraneoplastische Polyneuropathie
- 

**Manifestationstypen**

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

**Distal symmetrischer Verteilungstyp**

- **Symmetrisch-sensibler Manifestationstyp**
  - Distal betonte symmetrische Sensibilitätsstörungen
  - Reflexabschwächung/-verlust, in der Regel zuerst die Achillessehnenreflexe

Beispiele: alkoholische PNP, nephrogene PNP, Großteil der diabetischen PNP, chronisch axonale PNP unklarer Ätiologie

Ein unterschiedliches Betroffensein bestimmter sensibler Qualitäten kann auf spezielle Ätiologien hinweisen. So findet man bei der Amyloid-PNP initial häufig eine dissoziierte Sensibilitätsstörung mit reduzierter Schmerzempfindung und noch intakter Oberflächensensibilität.

### Subtyp Small-Fiber-Neuropathie:

Distal betonte Sensibilitätsstörungen und Schmerzen ohne weitere Symptome

- **Symmetrisch-sensomotorischer Manifestationstyp**
  - Symmetrisch angeordnete sensible und motorische Ausfälle bzw. vorwiegend motorische Ausfälle

Beispiele: GBS, akute intermittierende Porphyrie, hereditäre motorische und sensible Neuropathien, Critical Illness Polyneuropathy, CIP)

Hierzu entwickelt sich ein Teil der PNP mit symmetrisch-sensiblen Manifestationstyp

- **Distal symmetrische PNP mit ausgeprägten autonomen Symptomen**
  - Sensible oder sensomotorische PNP mit ausgeprägten autonomen Störungen

Beispiele: Amyloid-PNP, diabetische autonome Neuropathie, hereditäre sensible und autonome Neuropathie (HSAN)

### Asymmetrische Manifestationstypen

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

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

### Cave

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

### Proximale oder proximale und distale Verteilung

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

## Neurophysiologische Diagnostik

Die neurophysiologische Untersuchung dient in Ergänzung der klinischen Untersuchung dazu, das Vorhandensein einer generalisierten Schädigung des PNS nachzuweisen, den Verteilungstyp zu bestimmen (symmetrische/asymmetrische PNP, Schwerpunktneuropathie) und eine subklinische Mitbeteiligung des sensiblen Systems bei motorischer Neuropathie (und umgekehrt) zu erkennen. Eine Unterscheidung zwischen Polyneuropathien mit einer Axonschädigung („ axonale“ Polyneuropathie, **Tab. 3**) und Polyneuropathien mit einer Myelinschädigung („ demyelinisierende“ Polyneuropathie, **Tab. 4**) wird ebenfalls angestrebt, kann jedoch unter Umständen nur eingeschränkt möglich sein, da bei Ausfall großer, schneller Fasern eine deutliche Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit möglich ist, was eine „ demyelinisierende“ PNP vortäuschen kann.

**Tabelle 3** Hauptursachen von Polyneuropathien mit Axonverlust (mod. nach Wilbourn 2000)

Sensomotorisch		Rein sensibel	
Familiär	Erworben	Familiär	Erworben
CMT 2	Diabetes mellitus	HSAN I– IV	Cisplatin, Oxaliplatin
Porphyrie	Alkohol	Spinozerebellare Degeneration	Nitrate
Amyloidose	Urämie	Spinale Muskelatrophie Typ Kennedy	Pyridoxin
	Axonaler Typ des GBS		Paraneoplastisch (Denny-Brown-Syndrom)
	Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel		Sjögren-Syndrom
	Amyloidose		Idiopathische sensible Polyneuropathie
	Metronidazol		Nukleosidanaloga
	Bortezomib		Thalidomid
	Linezolid		
	Arsen		

**Tabelle 4** Hauptursachen von demyelinisierendem Polyneuropathien (mod. nach Wilbourn 2000)

Familiär	Erworben
CMT1, 2 und 4	AIDP (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, GBS)
CMTX	CIDP (chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)
HNPP	CIDP-Varianten, wie die Polyneuropathie bei „ monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS)“ , z. B. POEMS

**Abgrenzung von axonaler PNP, demyelinisierender PNP und Leitungsblock****Axonale Schädigung****Neurographie**

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

**Elektromyographie**

- Akuter Schaden
  - Pathologische Spontanaktivität (positive Wellen, Fibrillationen)
- Chronischer Schaden



- Dauer der Potenziale motorischer Einheiten verlängert
- Potenzialamplitude erhöht
- Phasenanzahl erhöht
- Satellitenpotenziale nachweisbar

### **Demyelinisierende Schädigung**

- Distale Latenz verlängert
- Nervenleitgeschwindigkeit herabgesetzt
- CMAP-Amplitude erniedrigt und CMAP-Dauer verlängert bei proximaler Stimulation
- F-Wellen-Latenz verlängert, erhöhte Chronodispersion

### **Leitungsblock (CB)**

- Alle Definitionen zum Leitungsblock haben nur Klasse-IV-Evidenz.
- Um eine behandelbare Krankheit nicht zu übersehen, sollten die Kriterien eine hohe Sensitivität haben.
- Für klinische Studien sollten die Kriterien eine hohe Spezifität haben.

**Kriterien für einen Leitungsblock** (Heuß et al. 2002, Olney et al. 2003, European Federation of Neurological Societies 2006):

1. Definitiver CB
  - Reduktion der Amplitude des proximalen CMAP > 50% bei < 30% verlängerter Dauer des CMAP
2. oder
  - Reduktion der Fläche des proximalen CMAP > 50%
3. Wahrscheinlicher CB
  - Reduktion der Amplitude des proximalen CMAP > 40% am Arm oder > 50% am Bein bei < 60% verlängerter Dauer des CMAP
4. Möglicher CB
  - Reduktion der Amplitude des proximalen CMAP > 40% am Arm oder > 50% am Bein unabhängig von der Potenzialdauer

### **Cave**

λ Hinweise für einen CB grundsätzlich nicht an Prädispositionsstellen für Kompressionssyndrome  
λ Normale sensible Neurographie der Arme in Nervenabschnitten mit CB bei multifokal motorischer Neurographie

- Durch die Hochvoltstimulation (HVS) gelingt es, auch die proximalen Anteile peripherer Nerven supramaximal zu stimulieren; durch die HVS kann häufig ein wertvoller Informationszugewinn erzielt werden (Jaspert et al. 1995).

### **Neurographie: Auswahl der zu untersuchenden Nerven und Muskeln**

- **Sensible Neurographie der Beine**
  - N. suralis
  - N. peroneus superficialis

Orthodrome und antidrome Ableitungen des N. suralis sind vergleichbar valide; bei ungünstigen

Ableitebedingungen (beispielsweise Ödemen) ergibt die Ableitung des N. suralis mit Nadelelektroden genauere Ergebnisse der Nervenleitgeschwindigkeit unter Verlust der Amplitudenbeurteilbarkeit.

- **Sensible Neurographie der Arme**
  - N. medianus
  - N. ulnaris

**Cave**

Veränderungen durch zusätzliche Engpasssyndrome?

- N. radialis superficialis

**Cave**

bei distal symmetrischen Polyneuropathien später betroffen. Vorteil: selten von Engpasssyndromen beeinträchtigt und orthodrom wie antidrom leicht ableitbar.

- **Motorische Neurographie der Beine**
  - N. peronaeus

**Cave**

Druckschädigungen am Fibulaköpfchen?

- N. tibialis

**Cave**

in der Kniekehle nicht immer supramaximal stimulierbar.

Empfehlung: Zuerst Messung des N. peronaeus, im Bedarfsfall Messung des N. tibialis. Um bilaterale Schädigung zu zeigen: N. tibialis auf der einen Seite und N. peronaeus auf der anderen Seite messen.

- **Motorische Neurographie der Arme**
  - N. medianus

**Cave**

Karpaltunnelsyndrom?

- N. ulnaris

**Cave**

Sulcus-ulnaris-Syndrom?

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

## Elektromyographie

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

### Cave

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

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

## Sonstige Verfahren

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

- Tiefensensibilität → Vibratometrie
- Veränderungen der dünn-myelinisierten A-Delta-Fasern (Kälteempfindung) und der unmyelinisierten C-Fasern (Wärmeempfindung) → Thermotestung (quantitative sensory testing, QST) an Händen und Füßen; Hitze-evozierte Potenziale (contact heat evoked potentials, CHEPS) (Atherton et al. 2007), Schmerz-evozierte Potenziale (pain related potentials, PREPS) (Obermann et al. 2007)
- Kardial-autonome Neuropathie → Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) bei tiefer Inspiration, Valsalva-Manöver, Schellong-Test (Kipptischuntersuchung)
- Störungen der sudomotorischen Fasern → Jod-Stärke-Reaktion, sympathische Hautantwort (SHA, sympathetic skin response, SSR), quantitative sudomotor axon reflex testing (QSART)

## Laboruntersuchungen in der Differenzialdiagnose von Polyneuropathien

Die laborchemischen Untersuchungen sollten zunächst auf häufige und behandelbare Ursachen von Polyneuropathien gerichtet sein (**Tab. 5**). Sind diese Befunde negativ bzw. erklären sie nicht das Ausmaß der PNP, so sollten je nach klinisch und elektrophysiologisch erarbeiteter Verdachtsdiagnose weitere Untersuchungen folgen (**Tab. 6** und **7**).

**Tabelle 5** Standarduntersuchungen

Basisdiagnostik	BSG, CRP, Differenzialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Immundefixation, Bence-Jones-Proteinurie, TSH
Diabetes mellitus	Nüchternblutzucker, oraler Glukosetoleranztest,

	Blutzuckertagesprofil und HbA <sub>1c</sub> zur Verlaufskontrolle bei Diabetes
Alkoholmissbrauch	Transaminasen, MCV, CDT*, Vitamine
Funikuläre Myelose	Vitamin B <sub>12</sub>

\* CDT=carbohydrat deficient transferrin

**Tabelle 6** Erweiterte Untersuchungen

Erkrankung bzw. Verdacht auf	Spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
Funikuläre Myelose	Lagesinnstörung, Ataxie SEP verzögert	Vitamin B <sub>12</sub> , bei niedrig normalem Vitamin-B <sub>12</sub> -Spiegel im Serum Bestimmung der Methylmalonsäure mit der Frage eines metabolischen Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangels, Schilling-Test, Holo-Transcobalamin nach Vitamin B <sub>12</sub> oral, Gastroskopie, Parietalzell-Antikörper, Intrinsicfaktor-Antikörper
Malresorption oder -absorption	Gewichtsabnahme	Xylose-Test, Vitamine B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , Vitamin E, Folsäure im Serum
Vaskulitis	Bestehende rheumatische Erkrankung oder systemische Vaskulitis, Schwerpunktneuropathie, subakute progrediente Paresen	Rheumafaktor, ANA (wenn positiv, dsDNA und ENA-Screening), p-, c-ANCA, C 3, C 4, C 3 d, zirkulierende Immunkomplexe (CIC), Kryoglobuline, Hepatitisserologie, Eosinophile
Neuroborreliose	Anamnese von Zeckenstich und/oder Erythema chronicum migrans, Radikuloneurits	Anti-Borrelien-Antikörpertiter in Serum <i>und</i> Liquor (Serum-Anti-Borrelien-Ak-Titerbestimmung alleine ist nicht aussagekräftig; noch Jahre nach ausgeheilter Borreliose können IgM(!)-Anti-Borrelien-Antikörper nachweisbar sein)
Andere erregerbedingte PNP	Lepra, HIV, andere	„ Slit skin smear“ -Technik bei Lepra, Serologie für Mykoplasmen, CMV, HIV, Ebstein-Barr, Varizella zoster, Toxinnachweis für C. diphtheriae
Kryoglobulinämie		Kryoglobuline

Erkrankung bzw. Verdacht auf	Spezielle klinische Hinweise	Diagnostik
Paraproteinämie	Chronische oder subakute PNP bei multiplen Myelom, Waldenström-Makroglobulinämie, solitärem Plasmozytom, systemischer AL-Amyloidosis ( $\lambda$ - bzw. $\kappa$ -Immunglobulin-Leichtkette), POEMS, Kryoglobulinämie, monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	Immunelektrophorese, Immunfixation, Bence-Jones-Proteine im 24-h-Sammelurin, Anti-MAG-Antikörper bei IgM-Paraproteinämie, Knochenmarkbiopsie, Knochen-Röntgen
Sarkoidose	Pulmonale Beteiligung	Angiotensin converting enzyme (ACE) im Serum
Multifokal motorische Neuropathie (MMN)	Rein motorische Neuropathie, Leitungsblöcke	IgM (!) Anti-GM1-Antikörper
GBS	Rasch aufsteigende überwiegend motorische Neuropathie	Campylobacter-jejuni-, Zytomegalie-Virus- und Gangliosid-Antikörper, Liquoruntersuchung (Tab. 7)
Miller-Fisher-Syndrom	Ataxie und Augenmuskelparesen	Anti-GQ 1b
CIDP	Subakute demyelinisierende PNP	Immunelektrophorese, Liquoruntersuchung (Tab. 7)
Malignom	Gewichtsabnahme, Nachtschweiß Sensible Neuropathie, Denny-Brown-Syndrom	Hämocult-Test, Anti-Hu-Antikörper, Anti-CV2-Antikörper, Immunelektrophorese
Hypoparathyreoidismus		Ca <sup>++</sup> , anorganisches Phosphat, Parathormon
Porphyrie		Delta-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen
Intoxikation		Untersuchung des 24-h-Urins auf Arsen, Blei, Thallium, Quecksilber Basophile Tüpfelung der Erythrozyten bei Bleivergiftung
Morbus Refsum		Phytansäure

**Tabelle 7** Liquoruntersuchungen (Heuß 2006b)

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

## Genetische Untersuchungen

Eine genetische Untersuchung kann bei positiver Familienanamnese für PNP oder bei typischen Zeichen einer hereditären PNP (Hohlfuß, Krallenzehen) sinnvoll sein (Neundörfer et al. 2006, Pestronk 2008) und ist indiziert, wenn differenzialdiagnostisch der Verdacht auf andere Ursachen, insbesondere entzündliche Formen der PNP, besteht. Bei demyelinisierender hereditärer PNP besteht hochgradiger Verdacht auf CMT Typ IA. Hierbei findet man eine 1.4 Mb Tandem-Duplikation in Chromosom 17p11.2 – 12, welche das Periphere-Myelin-Protein-22-(PMP22-)Gen enthält. Beim Phänotyp der „hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen“ (HNPP) findet man eine zur CMT1A-Duplikation reziproke Deletion des PMP22-Gens. Diese beiden Untersuchungen sind relativ einfach durchzuführen und haben in die Routine Eingang gefunden. Bei axonalen Formen (CMT 2) kann auf Mutationen im Mitofusin-2-(MFN 2-)Gen, Cx32-(CJB1-)Gen oder im P0-Gen untersucht werden. Eine ausführliche genetische Stufendiagnostik ist in den **Tabellen 8 bis 11** dargestellt.

**Tabelle 8** Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf CMT. Die molekulargenetische Diagnostik richtet sich nach dem Erbgang und dem elektrophysiologischen Befund; Stufendiagnostik von oben nach unten

	Demyelinisierend	Intermediär	Axonal
Autosomal-dominant	PMP22dup MPZ, PMP22mut NEFL, EGR2, SIMPLE	PMP22del MPZ, DNM2 NEFL, YARS	MFN2 MPZ NEFL GARS, HSPB1, HSPB8
Autosomal-rezessiv	SH3TC 2 GDAP1, PRX, FGD 4, FIG4	GDAP1	GDAP1 LMNA A/C
X-chromosomal	Connexin-32 (GJB1)	Cx32	Cx32
Sporadisch	PMP22dup GJB1, MPZ PMP22mut, NEFL	PMP22del MPZ, GJB1 NEFL, DNM2	MFN2 MPZ, Cx32 NEFL

**Tabelle 9** Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf HNPP, eine axonal-demyelinisierende Polyneuropathie mit ausgeprägter Demyelinisierung an Prädilektionsstellen für Kompressionssyndrome; Stufendiagnostik von oben nach unten

Autosomal-dominant	PMP22del PMP22mut, Cx32 MPZ (P0)
--------------------	--

**Tabelle 10** Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf dHMN (distale hereditäre motorische Neuropathien). Cave: Nach langem Verlauf bestehen auch sensible Symptome. Stufendiagnostik von oben nach unten

	< 10. Lebensjahr	> 10. Lebensjahr	Plus Pyramidenbahnzeichen (PBZ)
Autosomal-dominant	HSPB1, SETX (plus PBZ)	BSCL 2 (Exon3) HSP22, HSPB1 GARS	BSCL 2 (Exon3) SETX GARS

	< 10. Lebensjahr	> 10. Lebensjahr	Plus Pyramidenbahnzeichen (PBZ)
Autosomal-rezessiv	IGHMBP2 (plus respiratorische Insuffizienz)	GDAP1	GDAP1 LMNA A/C
X-chromosomal	–	–	–
Sporadisch	HSPB1, SETX (plus PBZ)	BSCL 2 (Exon3) HSPB8, HSPB1 GARS	BSCL 2 (Exon3) SETX GARS

**Tabelle 11** Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf HSN/HSAN. Die autosomal-rezessiven Formen HSN II– V beginnen sehr früh, die autosomal-dominanten Formen werden im Erwachsenenalter manifest. Charakteristisch sind neben den sensiblen/autonomen Störungen erhebliche distal betonte Schmerzen; Stufendiagnostik von oben nach unten

	< 10. Lebensjahr	> 10. Lebensjahr	Sonderformen
Autosomal-dominant	–	RAB7 (Ulzerationen!) SPTLC 1	–
Autosomal-rezessiv	HSN2 HSN4, HSN5	–	Familiäre Dysautonomie IKBKAP CIPA (congenital insensitivity to pain and anhidrosis) NTRK1 NGFB CIP (congenital insensitivity to pain) SCN9A
X-chromosomal	–	–	–
Sporadisch	HSN2	RAB7 SPTLC 1	Familiäre Dysautonomie IKBKAP CIPA NTNK1



< 10. Lebensjahr	> 10. Lebensjahr	Sonderformen
		NGFB CIP SCN9A

Bei den familiären Amyloidpolyneuropathien (positive Familienanamnese? dissoziierte Empfindungsstörung? autonome Störungen?) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von in der Regel autosomal-dominant vererbten systemischen Amyloidosen. Normales Transthyretin (TTR) hat eine Transportfunktion für Thyroxin und Retinol. Die Inzidenz der häufigsten Transthyretin-Gen-Mutationen (Chromosom 18q11.2-q12.1) mit dem pathologischen Genprodukt ATTR variiert extrem nach geographischer Lage; sie wird für die USA mit 1:100000 und für Nordschweden mit 1:170 geschätzt. Pathogenetisch verursachen TTR-Mutationen Veränderungen der Oberflächenstruktur des Moleküls, die zu Aggregationen von Molekülen und zur anschließenden Ablagerung von Proteinfibrillen führen. Am häufigsten ist die portugiesische (japanische, schwedische) Form (Andrade-Typ, familiäre Amyloidpolyneuropathie Typ1 = FAP1) der hereditären Amyloidpolyneuropathie mit der Mutation Val30Met im TTR-Gen.

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

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

## Sonstige Zusatzuntersuchungen

- Röntgen-Thorax
- Lungenfunktion
- Erweiterte Tumorsuche (Thorax-Abdomen-CT oder MRT, gynäkologische oder urologische Untersuchung, Hämoocult-Test, Röntgen von Röhrenknochen und Schädel/Wirbelsäule, Ösophagogastroskopie, Koloskopie, Jamshidi-Punktion)
- Rektumbiopsie
- Augenarzt, Schirmer-Test

## Morphologische Diagnostik

### Nervenbiopsie

Eine Nervenbiopsie ist dann indiziert, wenn bei hinreichend schwerer oder progredienter PNP die Diagnose mit weniger invasiven Mitteln nicht gestellt werden kann und sich aus der Diagnose eine Behandlungskonsequenz für den Patienten ergibt (Heuß 2006a, Sommer et al. 2008). Dies ist wegen der erforderlichen Immunsuppression vor allem der Fall bei Vaskulitiden (besonders der isolierten Vaskulitis des peripheren Nervs). Bei den hereditären Neuropathien ist die Biopsie mit dem Fortschritt der Genetik in den Hintergrund getreten, dies gilt bei entsprechender Familienanamnese auch für die Amyloidneuropathie (Lebertransplantation!). Möglicherweise kann der Nachweis von entzündlichen Infiltraten auch bei hereditären Neuropathien eine Behandlungskonsequenz haben, allerdings liegen hierzu noch nicht genügend Daten vor.

Da es sich um einen invasiven und in der Regel nicht wiederholbaren Eingriff handelt, sollten Nervenbiopsien nur in ausgewiesenen Zentren durchgeführt und bearbeitet werden, wo unter Einhaltung standardisierter Methoden eine dem Eingriff angemessene diagnostische Ausbeute gewährleistet ist.

In der Regel wird der N. suralis am Unterschenkel biopsiert. Alternativ kann der N. peroneus superficialis biopsiert werden (Collins et al. 2000). Bei der Frage nach Vorliegen einer Vaskulitis erbringt eine kombinierte Nerv-Muskel-Biopsie häufiger einen positiven Befund als die Nervenbiopsie allein (Leuschner et al. 2001, Vital et al. 2006). Eine faszikuläre Biopsie des N. suralis ist abzulehnen, da nur mittels einer kompletten Nervenbiopsie auch das Epineurium erfasst wird und die epineuralen Gefäße bei der Vaskulitis überwiegend betroffen sind. Zur adäquaten Aufarbeitung des Biopsiematerials gehören die Anfertigung von Gefrier- und Paraffinschnitten sowie die Kunstharzeinbettung für Semidünnschnitte und (in Einzelfällen) die Elektronenmikroskopie. Die Immunhistochemie ist zur Darstellung von Makrophagen und T-Zellen erforderlich. Bei Verdacht auf entzündliche Genese wird die Anfertigung von Stufenschnitten des Nervs empfohlen, da sonst falsch negative Befunde resultieren können. In Einzelfällen kann die Anfertigung von Zupfpräparaten (Frage nach segmentaler Demyelinisierung, CIDP) erforderlich sein (Verschueren 2007).

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

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

#### **Stanzbiopsie der Haut**

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

Diagnose einer sensiblen Neuropathie (Koskinen et al. 2005, Vlckova-Moravcova et al. 2008).

## Spezielle Fragestellungen

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

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

- Vorwiegend motorische Ausfälle
- Rasche Entwicklung der Symptomatik
- Stark ausgeprägte Asymmetrie, Mononeuropathie und Hirnnervenstörung
- Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage bzw. Alkoholkarenz
- Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten
- Familienanamnese einer Neuropathie
- Diabetes mellitus und PNP ohne weitere diabetische Langzeitkomplikation (Retinopathie, Nephropathie); hier ist allerdings zu bedenken, dass eine Small-Fiber-Neuropathie bereits bei einer pathologischen Glukosetoleranz auftreten kann und dass das Dogma, dass erst ein lange bestehender Diabetes zur Neuropathie führt, nicht mehr aufrechtzuerhalten ist (Polydefkis et al. 2003).

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

### Nebenbefundlich diagnostizierte PNP

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

### Polyneuropathie ungeklärter Ätiologie

Etwa 20% der PNP bleiben ätiologisch unklar. Bei der Nachuntersuchung nach ½ bis 1 Jahr wird ein weiteres Drittel geklärt; am häufigsten gestellte Diagnosen sind: vaskulitische PNP, PNP bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel oder PNP bei Paraproteinämie.

## Expertengruppe

*Prof. Dr. Dieter Heuß, Neurologische Klinik, Universität Erlangen*

*Univ.-Doz. Dr. Michaela Auer-Grumbach, Institut für Humangenetik, Universität Graz*

*Prof. Dr. Walter F. Haupt, Neurologische Klinik, Universität Köln*

*Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck*

*Prof. Dr. Bernhard Neundörfer, Neurologie Am Stadtpark, Nürnberg*

*Prof. Dr. Bernd Rautenstrauß, Friedrich-Baur-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München*

*PD Dr. Susanne Renaud, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel*

*Prof. Dr. Claudia Sommer, Neurologische Klinik, Universität Würzburg*

**Federführend:** *Prof. Dr. Dieter Heuß, Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen*

*E-Mail: dieter.heuss@uk-erlangen.de*

Die Konsensbildung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

## Literatur

- Atherton DD, Facer P, Roberts KM, Misra VP, Chizh BA, Bountra C, et al. Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol* 2007;7:21.
- Bendszus M, Stoll G. Technology insight: visualizing peripheral nerve injury using MRI. *Nat Clin Pract Neurol* 2005;1(1):45– 53.
- Bor MV, Cetin M, Aytac S, Altay C, Nexo E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. *Clin Chem* 2005;51(11): 2151– 2155.
- Bor MV, Nexo E, Hvas AM. Holo-transcobalamin concentration and transcobalamin saturation reflect recent vitamin B12 absorption better than does serum vitamin B12. *Clin Chem* 2004;50(6): 1043– 1049.
- Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):528– 531.
- Claus D. Amyloidosen. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme, 2006:92– 97.
- Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000;55(5):636– 643.
- de Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med* 2006;64(9):334– 338.
- Dyck P, Thomas P, Griffin J, Low P, Poduslo J. *Peripheral neuropathy*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993.
- Engelhardt A. *Vaskulitische Neuropathien. Theorie und Forschung Medizin*. Regensburg: Roderer Verlag, 1994.
- European Federation of Neurological Societies. *Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11(1):1– 8.
- Garcés-Sánchez M, Dyck PJ, Kyle RA, Zeldenrust S, Wu Y, Ladha SS, et al. Antibodies to myelin-associated glycoprotein (anti-Mag) in IgM amyloidosis may influence expression of neuropathy in rare patients. *Muscle Nerve* 2008;37(4):490– 495.
- Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr Drug Metab* 2005;6(1):47– 53.
- Heuß D. Morphologische Untersuchungen bei Polyneuropathien – Nerven- und Muskelbiopsie. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme, 2006a:19– 22, Tafel I-VII.
- Heuß D. Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme, 2006b:32– 35, Tafel IX.
- Heuß D, Müller-Felber W, Schulte-Mattler W, Dengler R, Toyka K, Sommer C. Diagnostik und Therapie der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) Bundeseinheitliche Konsensuspapiere der Muskelzentren im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM). *Nervenheilkunde* 2002(21): 100– 107.
- Ito T, Kijima M, Watanabe T, Sakuta M, Nishiyama K. Ultrasonography of the tibial nerve in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;35(3):379– 382.
- Jaspert A, Claus D, Grehl H, Kerling F, Neundörfer B. Wertigkeit der proximalen Leitungsblockuntersuchung in der Diagnostik entzündlicher Neuropathien. *Nervenarzt* 1995;66(6):445– 454.
- Koskinen M, Hietaharju A, Kylaniemi M, Peltola J, Rantala I, Udd B, et al. A quantitative method for the assessment of

- intraepidermal nerve fibers in small-fiber neuropathy. *J Neurol* 2005;252(7): 789– 794.
- Leuschner T, Probst-Cousin S, Kayser C, Neundörfer B, Heuß D. Reliabilität morphologischer Methoden in der Diagnostik einer vaskulitischen Neuropathie. *Nervenheilkunde* 2001;40:20.
- Mauermann ML, Ryan ML, Moon JS, Klein CJ. Case of mononeuritis multiplex onset with rituximab therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurol Sci* 2007;260(1– 2):240– 243.
- McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *J Neurol Sci* 1996;138(1– 2):1– 13.
- Mendell J, Kissel J, Cornblath D. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Neundörfer B. Toxische Polyneuropathien. In: Neundörfer B, Hrsg. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme, 2006:61– 77.
- Neundörfer B, Heuß D. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme, 2006.
- Neundörfer B, Rautenstrauss B. Hereditäre Polyneuropathien. In: Neundörfer B, Heuß D, Hrsg. *Polyneuropathien*. Thieme: Stuttgart, 2006:100– 109.
- Nodera H, Sato K, Terasawa Y, Takamatsu N, Kaji R. High-resolution sonography detects inflammatory changes in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 2006;34(3):380– 381.
- Obeid R, Herrmann W. Holotranscobalamin in laboratory diagnosis of cobalamin deficiency compared to total cobalamin and methylmalonic acid. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(12):1746– 1750.
- Obermann M, Katsarava Z, Esser S, Sommer C, He L, Selter L, et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 2007 Dec 18. [Epub ahead of print].
- Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV, Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;27(1):117– 121.
- Pestronk A. Neuromuscular disorders – hereditary neuropathies. [cited; Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>; 2008].
- Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *J Am Med Ass* 2003;290(10):1371– 1376.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3113– 3120.
- Richez C, Blanco P, Lagueny A, Schaevebeke T, Dehais J. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *Neurology* 2005;64(8):1468– 1470.
- Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology* 2006;66(4): 595– 598.
- Sommer C, Brandner S, Dyck PJ, Magy L, Mellgren SI, Morbin M, et al. 147<sup>th</sup> ENMC international workshop: guideline on processing and evaluation of sural nerve biopsies, 15– 17 December 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2008;18(1):90– 96.
- Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurology* 2007;6(7):632– 642.
- Verhoeven K, Claeys KG, Zuchner S, Schroder JM, Weis J, Ceuterick C, et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain* 2006;129(Pt 8):2093– 2102.
- Verschueren A. [Immune-mediated neuropathies: indications and value of nerve biopsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163(Spec No 1):3S 58– 3S 60.
- Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffre A, Viillard JF, Ragnaud JM, et al. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11(1):20– 29.
- Vickova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008;37(1):50– 60.
- Wilbourn A. Multiple mononeuropathies and polyneuropathies. In: Levin K, HO L, eds. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders, 2000:215– 233.