

A Diagnostische Aspekte

1 Patient mit neu diagnostizierter Polyneuropathie

Helmar C. Lehmann

1.1 Einleitung

Mit einer Inzidenz von 77/100.000 Einwohnern pro Jahr und einer Prävalenz von 1–12 % in allen Altersgruppen (bis zu 30 % bei älteren Menschen!) gehört eine neu diagnostizierte Polyneuropathie zu häufigen klinischen Szenarien, mit der man in der Neurologie konfrontiert wird (Visser et al. 2015). Eine Ursachenabklärung ist meist sinnvoll, um kausale Ursachen zu identifizieren und Patienten möglichst viel Informationen hinsichtlich Verlaufs, eventuellen Langzeitfolgen und symptomatischen Therapiemaßnahmen zukommen lassen zu können. Die Mehrzahl aller Polyneuropathien ist – zumindest prinzipiell – kausal behandelbar und dieser Anteil dürfte zukünftig noch zunehmen. Insbesondere die Entwicklung im Bereich der Genetik mit verbesserten Diagnosemöglichkeiten (► Kap. 3) und die Weiterentwicklung RNA-basierter Therapeutika im Bereich der hereditären Neuropathien wird den Anteil der behandelbaren Polyneuropathien noch erweitern.

Im Gegensatz zum leider noch weit verbreiteten therapeutischen Nihilismus bei Patienten mit Polyneuropathien ist die Mehrzahl der Polyneuropathien kausal behandelbar.

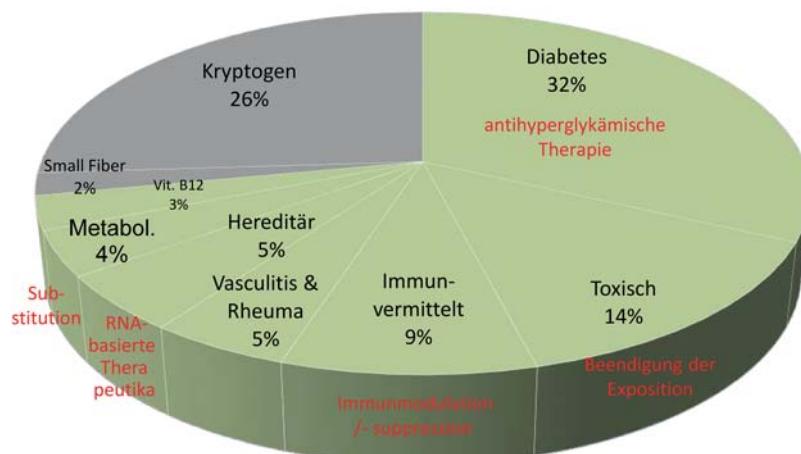


Abb. 1.1:
Relative Häufigkeit verschiedener Polyneuropathien. In Grün sind behandelbare Typen markiert (nach Visser et al. 2015). In Rot sind die Therapiemöglichkeiten angegeben.

1.2 Fallbeispiel

Ein 42-jähriger Patient berichtet, dass er seit etwa sechs Wochen zunehmend Sensibilitätsstörungen in den Füßen und Unterschenkeln bemerkt habe. Zudem seien ihm auch Schwierigkeiten beim Gehen aufgefallen, er sei schon mehrfach gestolpert. Klinisch zeigen sich schwache Patellar- (PSR) und Achillessehnenreflexe (ASR). Es findet sich zudem Paresen der Fuß- und Zehenheber sowie eine Hypästhesie mit strumpfförmigem Verteilungsmuster. Auswärts wird eine Elektroneurografie (► Tab. 1.1) durchgeführt, die als gemischt axonal-demyelinisierende Polyneuropathie interpretiert wird. Laborchemische Untersuchungen umfassen ein Routineelabor sowie eine Vielzahl an Spezialuntersuchungen wie zum Beispiel paraneoplastische Antikörper, anti-Gangliosid-Antikörper und Bestimmung von Schwermetallen, alle ohne wegweisenden Befund.

Tab. 1.1:
Werte der Elektroneurografie: Pathologische Befunde sind fett markiert.
Motorische Neurografie

Nerv	DML	Amplitude	NLG	F-Wellenlatenz
	ms	mV	m/s	ms
N. ulnaris	3,2	4,9	35	36
N. tibialis	6,9	3,2	31	75

Sensible Neurografie

Nerv	Amplitude	NLG
	µV	m/s
N. ulnaris	7	46
N. suralis	Keine Reizantwort	

Dem Patienten wird eine weitere Abklärung nahegelegt, sodass kurz darauf eine Lumbalpunktion und eine Nervenbiopsie erfolgt. Die Nervenbiopsie zeigte eine deutliche Schädigung der Axone und des Myelins, teilweise werden Regeneratgruppen nachgewiesen, entzündliche Infiltrate fehlen hingegen. Im anschließenden Aufklärungsgespräch wird dem Patienten mit Verweis auf die nicht spezifische Nervenbiopsie die abschließende Diagnose einer kryptogenen axonal-demyelinisierende Polyneuropathie mitgeteilt und Physiotherapie angeraten.

Cave:

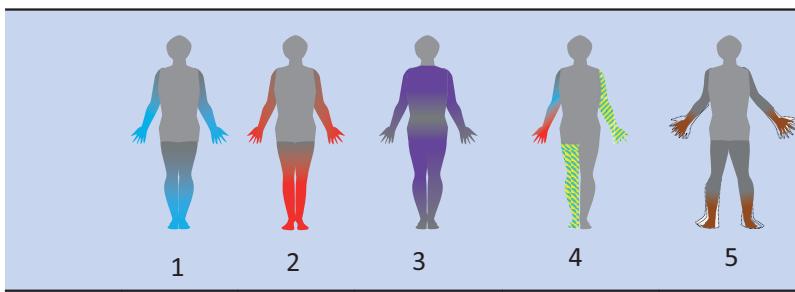
Das Fallbeispiel zeigt exemplarisch, dass bei der Diagnose einer Polyneuropathie sehr häufig, sehr rasch und sehr viel Zusatzdiagnostik erfolgt, die dann nicht im Kontext mit der klinischen Präsentation inter-

pretiert wird. Die Folge sind Fehldiagnosen und verzögerte Diagnosen kausal behandelbarer Ursachen!

1.3 Diagnose eine Polyneuropathie

Polyneuropathien können sich klinisch unterschiedlich präsentieren. Die Kenntnis solcher »Polyneuropathiesyndrome« erleichtert die Zuordnung zu möglichen Ursachen und deren Diagnose (Lehmann et al. 2020) (► Tab. 1.2):

Der Schlüssel für die korrekte Diagnose liegt im Erkennen spezifischer klinischer Muster, die eine Stratifizierung der Diagnostik erlaubt.



Symptomatik	distal symmetrisch, i. d. R. sensible Neuropathie	Muskelatrophien und Fußanomalien	(sub)akuter Beginn und/oder proximale Beteiligung	subakut oder schnell progredient, multifokal, neuropathische Schmerzen autonome Dysfunktion	Verlust der Propriozeption und des Vibrationsempfindens
Elektro-physiologie	axonal	axonal > demyelinisierend	häufig demyelinisierend	axonal oder demyelinisierend	Verlust der SNAP
Labor			Vor allem Antikörper: anti-GM1-, GD1a- (bei V. a. MMN), NF155-, NF186-, Contactin-1-, Caspr-1- (bei V. a. CIDP) und anti-MAG-Antikörper (bei Paraprotein)	ACE, ANAs, Rheumafaktoren, anti-Ro/SSA, -La/SSB, -ANCA, Gangliosid-, Caspr1/2, LGI1, Anti-ganglionäre AChR-Ak, Infektions-serologie (Hepatitis B & C, HIV, Borreliose	Anti-GD1b, -GD2, -GD3, -GQ1b, -GT1a, -GT1b, -Ro/SSA, -La/SSB, -FGFR3, Vitamin B6 Intoxikation), HIV, Anti-Hu, Anti-CV2-Antikörper, POLG1-Mutation

Tab. 1.2:
Klinische Polyneuropathytypen (nach Lehmann et al. 2020):
Sensible Defizite sind blau, motorische Defizite rot und sensomotorische magentafarbene eingezzeichnet.
Schmerzhafte und/oder autonome Dysfunktion ist mit gelben Linien eingefärbt.

Typ 1: Langsam fortschreitende, distal symmetrische, vorwiegend sensible Neuropathie: Dieser häufigste Typ einer Polyneuropathie hat oft metabolische Störungen (z. B. Diabetes), chronischen Alkoholkonsum oder neurotoxische Medikamente (Chemotherapie) als Ursache. Bei diesen Patienten ist häufig nur wenige Diagnostik erforderlich, es sei denn, es liegen (weitere) atypische Merkmale vor. Der Ausschluss dieser Ursachen kann zur Diagnose einer chronischen idiopathischen axonalen Neuropathie (CIAP, ▶ Kap. 23) führen, die in der Regel einen gutartigen Verlauf hat.

Typ 2: Langsam fortschreitende, seit langem bestehende Neuropathie mit Muskelatrophien und Fußanomalien: Diese Form einer Neuropathie ist weniger häufig im Vergleich zu den anderen Subtypen. Das diagnostische *workup* sollte vorrangig auf genetische Tests ausgerichtet sein.

Typ 3: Neuropathie mit subakutem Beginn und/oder proximaler Beteiligung: Diese Patienten weisen klinische Merkmale auf, die auf eine erworbene immunvermittelte Erkrankung hindeuten.

Typ 4: Neuropathie mit subakutem oder schnell progredientem Krankheitsverlauf, multifokalen Symptomen, neuropathischem Schmerz und autonomer Dysfunktion: Mögliche Ursachen könnten eine Vaskulitis (▶ Kap. 10), andere autoimmun entzündliche Neuropathien oder eine ATTRv-Amyloidose sein. Dies verläuft zwar in der Regel langsamer, kann aber gelegentlich im fortgeschrittenen Stadium einen subakuten, der chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) ähnlichen Verlauf aufweisen. Sie ist dieser Gruppe zugeordnet, da bei ihr vor allem autonome Störungen auftreten (▶ Kap 18). Eine diagnostische Abklärung führt bei diesem Typ häufig zu einer Diagnose.

Typ 5: Sensibel-ataktische Neuropathie (Denny-Brown-Syndrom): Die Patienten zeigen einen Verlust der Propriozeption und des Vibrationsempfindens und können eine Pseudoathetose aufweisen, wobei die Muskelkraft relativ erhalten bleibt. Zu den zugrunde liegenden Ursachen gehören Autoimmunerkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom), paraneoplastische Syndrome und mitochondriale Erkrankungen (z. B. DNA-Polymerase gamma-Mutationen).

Überschneidungen dieser Muster sind natürlich möglich und sie sollten daher nicht als absolut angesehen werden.

Anamnese: Die meisten peripheren Neuropathien sind langsam fortschreitende chronische Erkrankungen (Typ 1). Neuropathien, die sich über Jahrzehnte entwickeln, weisen auf eine hereditäre Neuropathie hin, insbesondere wenn sie mit ausgeprägtem Skelett- oder Fußdeformitäten einhergehen (Typ 2). Ein (sub)akuter Beginn und Verlauf sind charakteristisch für Typ 3–5 (▶ Kap. 1.2) und weist auf eine entzündliche Ursache hin (z. B. eine CIDP oder eine Vaskulitis).

Klinische Untersuchung: Besonderes Augenmerk sollte hier auf die Beteiligung der verschiedenen Fasermöglichkeiten (motorische, sensible, autonome Nervenfasern) und die Verteilung der Symptome liegen (▶ Tab. 1.2). Die meisten Polyneuropathien sind sensible oder sensomotorische Neuropathien. Reine oder vorherrschende motorische Neuropathien treten bei bestimmten hereditären Neuropathien oder der multifokalen motorischen

Anamnese und klinische Untersuchung können wertvolle diagnostische Hinweise auf eine zugrunde liegende Ursache einer peripheren Neuropathie liefern.

Neuropathie (MMN, ▶ Kap. 11) auf. Auch nicht-neuropathische Erkrankungen sollten in Betracht gezogen werden, z. B. distale Myopathien, amyotrophe Lateralsklerose oder spinale Muskelatrophie (▶ Kap. 6). Selten sind eine Ataxie und der asymmetrische Verlust der Propriozeption klinische führende Symptome. Beides zusammen ist ein charakteristisches Merkmal der sensiblen Ganglionopathie/Neuronopathie (Typ 5). Eine autonome Dysfunktion kann bei allen Formen auftreten, häufig jedoch bei Typ 4 und kann auf diabetische Neuropathie, Wildtyp- oder ATTRv-Amyloidose, Vincristin-induzierte Neuropathie oder GBS hinweisen.

Cave:

Es kann sein, dass der Patient Symptome einer autonomen Dysfunktion nicht angibt (und manchmal sogar nicht erkennt). Dementsprechend sollten Symptome wie z. B. orthostatische Intoleranz, Anhidrose, trockene Augen, trockener Mund, Verstopfung oder Durchfall, Impotenz, Tachykardie nach Sitzen oder Stehen und Haarausfall in den distalen Beinen aktiv abgefragt werden.

Die meisten Neuropathien sind längenabhängig mit einer distal-symmetrischen Verteilung der sensiblen und motorischen Defizite (Typ 1 und 2). Achillessehnenreflexe sind in der Regel erloschen. Sensible Symptome zeigen ein strumpf- und handschuhförmiges Verteilungsmuster und können im Verlauf der Erkrankung nach proximal aufsteigen. Paresen und Muskelatrophien sind am ausgeprägtesten in der Fuß- und Zehenhebermuskulatur. Eine ausgeprägte proximale Schwäche deutet auf eine Beteiligung von Nervenwurzeln oder eine längenunabhängige Pathogenese hin, die bei immunvermittelten Neuropathien oder diabetischer lumbosakraler Radikuloplexus-Neuropathie gefunden werden kann. Asymmetrische Neuropathien (Mononeuritis multiplex) präsentieren sich typischerweise mit multifokalen Symptomen und können bei Vaskulitiden und CIDP-Varianten gefunden werden (Lehmann et al. 2019).

Merke:

Eine Hirnnervenbeteiligung ist selten bei Polyneuropathien und kann daher diagnostisch hilfreich sein. Zu den Neuropathien mit Hirnnervenbeteiligung gehören Diabetes mellitus (oft monofokal), GBS, Borreliose, Sarkoidose, Diphtherie oder Botulismus. Letzteres kann sogar klinisch ausgeschlossen werden, wenn keine Hirnnervenbeteiligung vorhanden ist. Eine Beteiligung des N. trigeminus wird gelegentlich bei der paraneoplastischen Ganglionopathie gesehen.

Elektrophysiologische Diagnostik:

Elektroneurografie und Nadelelektromyografie (EMG) werden durchgeführt, um

- die klinische Diagnose einer peripheren Neuropathie zu bestätigen
- relevante Differenzialdiagnosen (z. B. Radikulopathie, distale Myopathie) auszuschließen
- eine subklinische Beteiligung klinisch nicht betroffener Nerven und Fasermöglichkeiten aufzudecken
- den primären Mechanismus der Schädigung zu beurteilen (axonale vs. demyelinisierend), und
- den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen.

Insbesondere wichtig für die Differenzialdiagnose ist eine möglichst eindeutige Zuordnung einer axonalen versus demyelinisierenden Nervenschädigung.

Die meisten Polyneuropathien sind axonal, erkennbar an reduzierten Muskelsummenaktionspotenzialen (MSAP), reduzierten sensiblen Nervenaktionspotenzialen (SNAP) und normalen oder leicht reduzierten Nervenleitgeschwindigkeiten in der Neurografie.

Demyelinisierende Polyneuropathien sind seltener als axonale und zeichnen sich durch erhöhte distale motorische Latenzen, eine signifikante Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeiten, Leitungsblöcken, temporal dispersen Potenzialen und fehlende oder verzögerte F-Wellen aus (► Kap. 2).

Die Elektroneurografie im Fallbeispiel erfüllt klar die Kriterien einer demyelinisierenden Polyneuropathie (mit evtl. sekundärer axonaler Degeneration). Die Reduktion der MSAP verleiten irrtümlich zur Annahme eines primär »gemischt« axonal-demyelinisierenden Schädigungsmusters. Zusammen mit der subakuten Evolution der Symptome wäre die erste Differenzialdiagnose unseres Patienten eine CIDP.

Patienten mit dem klinischen Subtyp 4 können entweder eine axonale oder demyelinisierende Schädigung aufweisen. Eine axonale Schädigung kann auf eine Vaskulitis oder ATTRv-Amyloidose hindeuten. Die meisten Patienten mit Typ 5 zeigen reduzierte (oft fehlende SNAPs) mit normalen motorischen MSAPs.

Laboruntersuchungen: Sinnvolle Laboruntersuchungen (insbesondere bei Typ 1 und 2) sind

- Blutbild
- BSG
- Nüchternblutzucker und oraler Glukosetoleranztest
- Nierenwerte
- Leberwerte
- Schilddrüsenhormone
- Methylmalonsäure und Homocystein
- Vitamin B12
- Elektrophorese
- Immunfixation.

Merke:

Die höchste diagnostische Ausbeute findet man beim Screening für Blutglukose (einschließlich oralem Glukosetoleranztest) und Immunfixation (ca. jeder 10. Patient positiv) (England et al. 2009).

Methylmalonsäure und Homocystein sind bei bis zu 10 % aller Patienten erhöht, deren Serum-Vitamin-B12-Spiegel im unteren Normbereich liegen (England et al. 2009).

Umfangreichere Labortests sollten vor allem bei Polyneuropathiesyndrom Typ 3 erfolgen, einschließlich anti-Gangliosid-Antikörper GM1, GD1a, Neurofascin (NF155, NF186), Contactin-1, Caspr-1 und Anti-Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG)-Antikörper.

Bei Patienten mit Typ 4 sind serologische Tests auf Vaskulitis (ACE, anti-nukleäres Antigenprofil, Rheumafaktor, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-neutrophiles-zytoplasmatisches-Antigen (ANCA)-Profil, Kryoglobuline), für immunvermittelte Neuropathien (Anti-Gangliosid-Antikörper, Anti-Caspr1/2, Anti-LG1, Antikörper gegen ganglionäre Acetylcholinrezeptoren) und Infektionsserologie (Hepatitis B und C, HIV, Borreliose) angezeigt.

Bei Typ 5 sollte eine Testung auf Anti-Gangliosid-Antikörper (vor allem GD1b, GD2, GD3, GQ1b, GT1a, GT1b), Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-FGFR3, Vitamin B6 (Intoxikation), HIV, Anti-Hu, Anti-CV2-Antikörper erfolgen. Hier sollte auch eine genetische Untersuchung auf POLG1 (DNA-Polymerase-Untereinheit gamma) Mutationen in Betracht gezogen werden.

Merke:

Zusätzliche Laboruntersuchungen sind in der Regel nicht erforderlich (insbesondere bei Typ 1). Sie sind nur dann sinnvoll, wenn zusätzliche Allgemeinsymptome vorliegen, d. h. gastrointestinale Erkrankungen (Anti-Gliadin-, Anti-Transglutaminase-Antikörper, Vitamin-B-Spiegel), Anamnese für Intoxikationen Blut-, Urin-, Haar- und Nagelanalyse auf Schwermetalle (Arsen, Blei, Quecksilber, Thallium, typischerweise bei Krankheitsbild #1) oder Porphyrin-Analyse in Blut, Urin und Stuhl). Die Ausbeute dieser zusätzlichen Tests ist jedoch sehr gering.

Untersuchung des Liquors: Die Untersuchung des Liquors (CSF) ist gerechtfertigt, wenn eine entzündliche, vaskulitische, paraneoplastische oder infektiöse Ursache vermutet wird (Typ 3–5). Bei immunvermittelten Neuropathien findet sich häufig eine zytoalbuminäre Dissoziation, während infektiöse Ursachen zu einer Liquorpleozytose führen. Oligoklonale Banden können bei paraneoplastischer Neuropathie, Borreliose, Sarkoidose, M. Behcet und anderen entzündlichen Erkrankungen gefunden werden.

Genetik (► Kap. 3): Ist indiziert, wenn klinische Anamnese oder Untersuchung eine hereditäre Genese der Polyneuropathie nahelegt (d. h. kli-

nischer Typ 2, 4, gelegentlich 5). Eine positive Familienanamnese ist der offensichtlichste Hinweis, kann aber bei De-novo-Mutationen, adoptierten Personen oder kleinen Familien fehlen (Rossor et al. 2015). Symptome, die sich über Jahrzehnte entwickeln, und Skelett- oder Fußdeformitäten sind klinische Hinweise auf eine hereditäre Neuropathie. Ein junges Alter bei Krankheitsbeginn ist ein weiteres diagnostisches Indiz. Es gibt jedoch viele Beispiele für spät einsetzende hereditäre Neuropathie, z. B. axonale CMT oder ATTRv-Amyloidose.

Nervenbiopsie (► Kap. 4): Sollte bei Patienten mit Symptomen und Anzeichen, die auf eine entzündliche Neuropathie hinweisen, in Betracht gezogen werden. Vor allem bei Verdacht auf eine nicht-systemische vaskulitische Neuropathie ist eine Nervenbiopsie zwingend erforderlich, um die Diagnose zu bestätigen.

Bildgebung des peripheren Nervs: siehe Kapitel 5.

Andere Untersuchungen: Abhängig vom Krankheitsbild (z. B. bei Typ 4 oder 5), den Laborergebnissen und der vermuteten Ursache kann es manchmal notwendig werden, zusätzliche Untersuchungen durchzuführen, z. B. zum Ausschluss eines Malignoms durch Computertomografie von Thorax und Abdomen oder Positronen-Emissions-Tomografie.

1.4 Therapie

Die Therapie richtet sich nach der zugrunde liegenden Ursache der Polyneuropathie. Bei vermeintlich therapierefraktären Fällen sollte die Diagnose kritisch hinterfragt werden.

1.5 Prognose

Die Prognose ist abhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Grundsätzlich ist sie sehr variabel, aber keineswegs immer chronisch mit gleichbleibenden neurologischen Defiziten. Beispiele für Polyneuropathien, die sich komplett zurückbilden sind z. B. das Guillain-Barré Syndrom (► Kap. 8). Auch Chemotherapie induzierte Polyneuropathien können sich nach Abschluss der Chemotherapie deutlich bessern.