



Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 06.11. bis 09.11.2024 in Berlin



Berichte über Vorträge zur Polyneuropathie

Ute Kühn

Die nachfolgenden Vorträge der renommierten Fachärzte für Neurologie habe ich versucht – hoffentlich einigermaßen verständlich – wiederzugeben. Auch in weiteren, im Rahmen des Kongresses gehaltenen Vorträgen wurde ersichtlich, wie wichtig die ausführliche Diagnostik der Polyneuropathie ist, einschließlich der genetischen Untersuchungen.

Von einer ausführlichen Diagnostik hängt es ab, welche Therapien für welche Formen der Polyneuropathie sinnvoll und hilfreich sind. Es wurde wieder deutlich: es gibt nicht nur ‚die eine Polyneuropathie‘.

Einige derzeit durchgeführte Studien sollen neue Therapieoptionen ermöglichen, besonders für die entzündlichen Formen der Polyneuropathie.

**Prof. Dr. med. Dr. sc. nat Juliane Bremer
Uniklinik RWTH Aachen**

**Immunneuropathien im Blick: zwischen Altbewährtem
und Brandaktuellem**

**Nervenbiopsie heute, gestern, morgen aus Sicht der
Pathologin**

Prof. Juliane Bremer zeigt in ihrem Vortrag die Bedeutung der Nervenbiopsien auf. Hier ein Überblick in welchen Fällen sie die Notwendigkeit erachtet, wann Nervenbiopsien indiziert sind und an welche Differentialdiagnosen (*andere denkbare Diagnosen*) gedacht werden muss.

Die DGN-Leitlinie unterscheidet die akuten von den chronischen Polyneuritiden.

Guillain-Barré-Syndrom ≈ akute Neuritiden; Subtypen:

- Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP)
- Akute motorische axonale Neuropathie (AMAN)
- Akute motorische und sensible axonale Neuropathie (AMSAN)
- Miller-Fisher-Syndrom
- Akute Pandysautonomie

Chronische Polyneurotiden:

- Chronisch inflammatorische Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Autoimmune Nodopathien (Paranodopathien, Antikörper gegen Contactin 1, Neurofascin, Caspr)
- Chronisch inflammatorische axonale Polyneuropathie
- Multifokale motorische Neuropathie (MMN, IgM-Anti-GM1-AK)
- Polyneuritis bei Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
- CIDP nach Transplantationen (post transplant lymphoproliferative disorder PTLD)

Prof. Bremer führt aus, dass gemäß aktueller Leitlinien eine Nervenbiopsie nur in ganz bestimmten Fällen indiziert sei; insbesondere bei differentialdiagnostischen Überlegungen, wenn der Verdacht auf eine chronisch inflammatorisch axonale Neuropathie bestehe, oder auch in bestimmten Fällen der CIDP. Insbesondere auch dann, wenn der Verdacht auf eine Vaskulitis (*entzündlich-rheumatische Erkrankung*) bestehe oder differentialdiagnostisch an eine Sarkoidose (*entzündliche Erkrankung fast aller Organe*) gedacht wird; oder zur Diagnosesicherung einer CIDP, wenn andere Methoden nicht ausreichend sicher die Diagnose stellen könne. Auch wenn eine Therapie bei CIDP nicht anschlägt, solle an Differentialdiagnosen gedacht werden, insbesondere auch an Amyloidose und andere. Ebenso wenn ein Verdacht auf ein sogen. „double trouble“ vorliegt, d. h. wenn neben einer diabetischen oder einer hereditären (*erblichen*) Neuropathie zusätzlich noch eine Immunneuropathie vorliegen könnte.

Historisch spielte die konventionelle morphologische und elektronenmikroskopische Untersuchung eine wichtige Bedeutung in der Einteilung aller Polyneuropathien. Es gäbe zwei Hauptformen der Neuropathie: die demyelinisierende Polyneuropathie, bei der vorwiegend das Myelin bzw. die Myelin bildenden Schwann-Zellen (*bilden eine Schutzhülle um Nervenfasern und sorgen für eine schnelle Weiterleitung von Nervenimpulsen*) betroffen sind, und die axonale Neuropathie, bei der es vorwiegend zu einer axonalen Degeneration kommt. Neben den charakteristischen histologischen Befunden, insbesondere in Bezug auf die motorische Nervenleitgeschwindigkeit, ließen sich auch spezifische histologische Merkmale mit der Biopsie nachweisen, vor allem die Demyelinisierung ließe sich histologisch nachweisen. Teils könnten auch andere Demyelinisierungen nachgewiesen werden.

Prof. Bremer stellt an dieser Stelle einige Bilder vor, auf denen sie die Veränderung der Nerven und Nervenabschnitte bei den verschiedenen Krankheitsbildern der Neuropathien erläutert.

Die Biopsie habe auch entscheidend zum Verständnis der Paraneuropathien beigetragen.

In einigen Bildern, die an dieser Stelle gezeigt werden, kann man sehr deutlich die Veränderungen der betroffenen Nervenareale bei Paraneuropathie sehen. Diese Veränderungen habe man auch elektronenmikroskopisch nachweisen können.

Differentialdiagnosen können z.B. sein:

- Vaskulitis
- Sarkoidose
- Kollagenose (z.B. Sjögren-Syndrom) = immunvermittelt
- Erregerbedingte Entzündung (Viren wie VZV, HIV, CMV bei HIV, Lyme (Borreliose), Lepra)

PEPO Aktuell

- Tumore, (direkte Infiltration, Nervenscheidentumore, Lymphom) – Paraneoplastische Neuropathien = Immunvermittelt
- Dysproteinämische Neuropathien (MGUS, Plasmazellneoplasie)
- Amyloidose
- „Critical illness“-Neuropathie
- Toxische Neuropathie
- Metabolische Neuropathie
- Mikroangiopathische Neuropathie
- Malnutritive Neuropathie

Nervenbiopsien sollten nur in Zentren mit Expertise in der Entnahme und Beurteilung von Nervenbiopsien erfolgen. Es sei wichtig die Biopsie am richtigen Ort der Nerven durchzuführen und auch die richtige Materialverarbeitung durch die Untersucher spiele eine große Rolle.

Die morphologische (*Beschreibung von Form und Struktur*) Diagnostik sei sehr wichtig für das heutige Verständnis über die Pathophysiologie (*Lehre von den Krankheitsvorgängen und Funktionsstörungen*) immunvermittelter Polyneuropathien und auch für die Definition von Subtypen.

Die Nervenbiopsie spiele weiterhin in der Diagnosesicherung in bestimmten Fällen und für die Differentialdiagnose eine wichtige Rolle. Möglicherweise wird auch die Bedeutung der KI zunehmen. Auch die molekularen Analysen würden zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Prof. Dr. Mark Stettner
Klinik für Neurologie Universitätsmedizin Essen

**Immunneuropathien im Blick: zwischen Altbewährtem
und Brandaktuellem**

**Mit großen Schritten in die Zukunft –
neue therapeutische Wege für Immuntherapien**

Prof. Stettner stellt die Anzahl der zur Verfügung stehenden Therapien bei Immunneuropathien und MS gegenüber.

Bei der **Immunneuropathie** stehen **drei Therapien** zur Verfügung (Immunglobuline (IVIg und SCIg), Aphereseverfahren, Kortikosteroide (Efgatigimod)

Bei der **MS** sind es **15 Therapien** (z.B. Beta-Interferon 1a und 1b, Dimethylfumarate etc.)

„Stellt man die aktuell zugelassenen Therapien für Immunneuropathien den zugelassenen Therapien für die MS gegenüber, dann könnte man auf Grund, dass es bei MS 15 Therapien sind und bei Immuntherapien tatsächlich nur 3, zu der Vermutung kommen, dass eine Untätigkeit im PNS-Feld besteht.

Das jedoch dementiert Prof. Stettner und führt einige Studien an, die mit Erfolg durchgeführt wurden. Eine im Tiermodell positiv verlaufene Studie brachte in der Folge in der Klinischen Studie ein negatives Ergebnis.

„Nun könnte man darüber diskutieren warum diese Studie negativ war. Eine der Ursachen war der Umstand, dass die Patienten parallel mit Immunglobulinen behandelt worden waren und dass möglicherweise die intravenösen Immunglobuline das therapeutische Fenster bei dieser Erkrankung schon vollständig ausgeschöpft hatten und deshalb das zusätzliche Eculizumab keinen klinischen Effekt hatte.

Eine andere mögliche Erklärung ist der Umstand, dass die Kohorte (*Gruppe von Probanden*) u. U. zu klein war um einen Effekt zu zeigen, oder auch der Umstand, dass hier eine historische Vergleichsgruppe verwendet wurde.“

Da dieses Symposium „Mit großen Schritten in die Zukunft“ und nicht „Misserfolge der Vergangenheit“ heißt, könne man sich vorstellen, dass jetzt noch ein positiver Bericht komme.

Prof. Stettner zeigt nun Daten, die bei einem PNS-Kongress in Montreal vorgestellt wurden. Es handelte sich um Daten einer klinischen Phase3-Studie in einem Exon mit einem Komplement (*Das Komplementsystem ist ein Teil des Immunsystems, das bei der Bekämpfung von Infektionen eine Rolle spielt. Bei GBS kann es jedoch zu einer Überaktivierung des Komplementsystems kommen, was zu Entzündungen und Schädigungen der Nerven führt – Quelle: Google-KI*). im Inhibitor (*Ein Inhibitor ist eine Substanz, die die Geschwindigkeit einer Reaktion reduziert oder stoppt – Quelle: Google-KI*). Diese Studie war positiv. Komplementinhibition im GBS dieser Studie konnte zeigen, dass die behandelten Patienten nach 8 Wochen deutlich besser waren, ein Anteil der Patienten war beschwerdefrei. Die Anzahl der mit dem Komplementinhibitor therapierten Patienten war ungefähr doppelt so stark wie im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten.

„Also diese Daten suggerieren eine Wirksamkeit. Wir sind gespannt was das hinsichtlich einer Zulassung bedeutet.“

Es handelte sich um eine große Studie mit 41 behandelte Patienten. Allerdings sei das Problem, dass diese Studie ausschließlich in Bangladesch und auf den Philippinen die Probanden rekrutiert hat. Prof. Stettner sagt, er sei gespannt, was die europäischen Zulassungsstudien hierzu sagen werden.

PEPO Aktuell

Es tue sich sehr viel auf dem GBS-Feld. Neben den Komplementinhibitor-Studien gäbe es noch eine Eculizumab-Studie, die in Japan durchgeführt würde sowie die FC-Rezeptor-Studien. Erwähnenswert sei noch eine Studie mit Infilidale, das ist ein Enzym, was selektiv iGg spaltet, ein Abfallprodukt, das zu einem schnellen Abfall des iGg-Spiegels führt. Weiter erwähnenswert sei die sogenannte Small-Volume-Plasma-Exchange-Studie. Diese sei deswegen erwähnenswert, weil das GBS auch in Ländern des globalen Südens zu finden sei. In diesen Ländern stehen weder venöse Immunglobuline und auch keine Plasmapherese-Verfahren zur Verfügung. Dieses Verfahren ist ein sehr einfaches und auch kostengünstiges Verfahren. Es wird Blut entnommen und über die Sedimentierung setzen sich die Blutzellen ab, das Plasma wird dann verworfen und die Blutzellen werden zusammen mit FFP und mit Natrium in den Patienten zurückgeführt. Nach den aktuellen Daten sei es tatsächlich auch ein sehr wirksames Verfahren.

„Erlauben Sie mir noch einen Exkurs hinsichtlich der Verlaufsprädiktoren beim GBS, das ist ja immer noch ein bisschen ein Voodoo – wie verläuft individuell die Erkrankung? Ist aber eine klinisch relevante Frage auch in Deutschland, wenn ein Patient aufgenommen wird in einem Krankenhaus ohne Intensivstation stellt sich die Frage: wann und welcher Patient sollte früh in ein Haus mit Intensivstation verlegt werden.“

Es gibt klinische Skalen, die vorhersagen können, ob ein Patient oder mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient Intubationspflichtig wird. Es gab und es gibt noch keinen guten etablierten Laborparameter.

CIDP-News

Auf dem Feld der CIDP tut sich gerade sehr viel. (Hier listet Prof. Stettner Studien auf, die derzeit in unterschiedlichen Phasen durchgeführt werden bzw. in Planung sind und von welchen Pharma-Firmen diese durchgeführt werden)

PEPO Aktuell

- FcRN: IMVT-1402 Phase II geplant (IMMUNOVANT)
Batoclimab Physe II läuft (IMMUNOVANT)
Efgartigimod (argenx)
Nipocalimab Phase 2/3 rekrutiert (Janssen)
- Komplement: Riliprubart Phase II und Phase III (Sanofi)
DNTH 103 Phase II geplant (DIANTHUS)
Empasiprubart Phase II geplant (argenx)
- HSPA8: forigerimod Phase II/II geplant (ImmuPharma)
- Others: Rituximab Phase III
Combinations OPTIC Phase III

Es gibt zwei Studien, für die schon Daten veröffentlicht sind:

„Ich möchte beginnen mit der Studie von SANOFI, die den Komplement-Inhibitor Riliprubart getestet hat. Das war oder ist eine sehr spannende Studie, allein auf Grund der untersuchten Populationen. Zum einen wurden die Patienten untersucht, die vorher mit den Standardtherapien intravenös Immunglobulinen und Kortison behandelt worden waren. Es wurden Patienten untersucht, die noch keine Therapie hatten und es wurde eine dritte Gruppe untersucht, die bisher refraktär (*kein Ansprechen auf eine Therapie*) auf die Standardtherapie waren. Eine sehr mutige Studie, diese schwierige Gruppe, die bisher refraktär war, zu untersuchen. Ich möchte es kurzfassen – die Studie war positiv.“

Prof. Stettner zeigt eine Folie, auf er zu sehen ist, dass 50 % der Patienten, die vorher refraktär auf die Standardtherapie waren, eine klinische Verbesserung gezeigt haben. In einem Kuchendiagramm zeigt er die Patienten, die vorher mit der Standardtherapie behandelt waren. In dieser Patientengruppe haben sich 44 % unter der Komplementärinhibition verbessert und insgesamt waren 88 % verbessert oder zumindest stabil.

PEPO Aktuell

„Also das sind tatsächlich sehr schöne klinische Studiendaten. Das einzige Problem an dieser Studie war, dass es keine Placebo-Kontrolle gab. Sie wissen, die Placebo-Gruppen in den CIDP-Studien sind immer ein Problem. Das liegt daran, dass ein gewisser Anteil an CIDP-Patienten stabil ist, ohne, dass man sie therapiert. Die wären dann initial besser unter Therapie, aber die haben dann irgendwann einen inflammatorischen (*entzündlichen*) Status erreicht, und diese Patienten wären dann auch stabil, wenn man sie von der Placebo-Therapie absetzt. Also die Placebo-Gruppen sind relevant bei CIDP-Studien, in den zwei Folgestudien, und wir sind sehr gespannt auf die Daten in den bereits vorhandenen vielversprechenden Daten.“

Der zweite Satz an Studiendaten der bereits veröffentlicht wurde, sind die Daten mit Efgartigimod in der CIDP-Studie. Sie sei auch vom Design her herausfordernd und komplex. Komplex sei sie aufgrund des Umstandes, dass in diese Studie Patienten eingeschlossen wurden oder zumindest in die Stage A in die Studie eingeschlossen wurden, die responsiv waren auf intravenöse Immunglobuline. Zunächst haben die Patienten pausiert, und wenn sie dann schlechter geworden sind, dann kamen sie in Frage für Stage A der Studie und da erhielten dann alle Patienten Efgartigimod- Wenn sie dann auf Efgartigimod repondierten, kamen sie in Stage B, also in die Placebo-kontrollierte Phase der Studie und dann wurde das Ansprechen auf Efgartigimod verglichen mit der Placebo-Kohorte.

Die Daten aus Stage B, also aus dem Placebo-kontrollierten Teil dieser Studie zeigt 61 % Reduktion eines Relapses (*Rückfalls*) in der Gruppe der Efgartigimod-behandelten Patienten.

„Diese Daten haben letztendlich auch dazu geführt, dass am 20. Juni die FDA die Zulassung für Efgartigimod in den USA erteilt hat. Die Daten liegen gerade bei der EMA.

Die FDA hat ein sehr großes Label erteilt, ohne Einschränkungen. Wir sind sehr gespannt was die EMA hinsichtlich der Zulassung sagen wird.

PEPO Aktuell

Also es tut sich sehr viel auf dem Feld der Immuneuropathien. Am Ende er Neuigkeiten sind wir noch nicht, es sind sehr viele laufende Studien, viele Daten, die gerade ausgewertet werden. Wir sind sehr gespannt.“

Anmerkung:

Auch wir Patientinnen und Patienten sind auf die Ergebnisse der Studien sehr gespannt.

Der Vortrag von Prof. Stettner zeigt, dass sich einiges auf dem Gebiet der Forschung zur Therapie der CIDP tut.

Prof. Dr. Helmar Lehmann Klinikum Leverkusen

Axonal, demyelinisierend, beides oder paranodal? NLG/EMG in der Differentialdiagnose der Polyneuropathie

Prof. Lehmann betont, dass es ihm in seinem Vortrag darum geht die Differenzierung axonal vs. Demyelinisierung (*Zerstörung der Myelinschicht*) aufzuzeigen.

Prinzip der Elektromyographie:

Elektroden werden auf einen Muskel geklebt. Dann wird ein Nerv stimuliert, der einen Muskel ernerviert. Es kommt dann zu einer saltatorischen Erregungsleitung (*Reizweiterleitung*), der Muskel kontrahiert sich und es wird ein Potential abgeleitet. Hier sieht man dann entsprechende Schädigungsmuster. Wenn Axone sich degenerieren, führt es dazu, dass der Muskel nicht mehr so stark kontrahiert und die Amplitude kleiner wird. Das ist ein axonales (*Teil der Nervenzelle, der für die Weiterleitung von Nervenimpulsen zuständig ist*) Schädigungsmuster. Es gibt eine Einschränkung: Eine niedrige Amplitude ist nur dann ein Hinweis für eine axonale Schädigung, wenn es keinen Hinweis auf eine Demyelinisierung gibt.

Nachweis einer demyelinisierenden Neuropathie:

- 4 Kriterien:
1. Verlängerung der DML (distal-motorische Latenz)
 2. Reduktion der NLG (Nervenleitgeschwindigkeit)
 3. Leitungsblöcke oder temporale Dispersion
 4. F-Wellen-Verzögerung oder auch A-Wellen

PEPO Aktuell

Wenn diese vier Befunde vorliegen, dann handelt es sich um eine Demyelinisierung. Es gibt eine lange Liste von Polyneuropathien, die man in axonale Neuropathien und demyelinisierende Neuropathien einteilen kann.

Nervenleitgeschwindigkeit in der Differentialdiagnostik von Polyneuropathien:

Axonal	Demyelinisierend
Diabetes	Diabetes
Alkohol	CMT 1, 3, 4
Urämie	MGUS
Axonales GBS	Guillain-Barré-Syndrom
Vitamin B12-Mangel	CIDP
Amyloidose	POEMS
Bortezomib	
Arsen	
CMT2	
Porphyrie	
HSAN	
SBMA	
Cisplatin	
Paraneoplastisch	
Thalidomid	

Es gibt auch neurographische Befunde, die sowohl axonal als auch demyelinisierend sind. Sowohl Diabetes als auch GBS können sich axonal präsentieren.

Der alleinige Blick auf die Amplitude bei der Neurographie ist nicht hilfreich in der Differenzierung axonal vs demyelinisierend. Dies zeigt

sich in einer Studie mit mehr als 100 Betroffenen, davon 53 mit axonaler und 49 mit demyelinisierender PNP. Auch das EMG ist nicht hilfreich in der Differenzierung axonal vs. demyelinisierender PNP.

Auch axonale Neuropathien können mit einer Reduktion der NLG einhergehen.

Manche Neuropathien sind weder axonal noch demyelinisierend. Hier handelt es sich um die Paranodopathie. Die Ranvierschen Schnürringe ist der Bereich, wo die saltatorische Erregungsleitung stattfindet.

Prof. Lehmann erklärt:

1. Bei Demyelinisierung kommt es zur temporalen Dispersion, das heißt, das Potential wird breiter und niedriger.
2. Bei primär demyelinisierenden Prozessen kommt es zur sekundären axonalen Degeneration.

Auch axonale Neuropathien können mit einer Reduktion der NLG einhergehen.

Erklärung:

Bei der Messung mit der motorischen Neurographie mit Oberflächenelektroden werden nur die am schnellsten leitenden Alpha-Motoneurone erfasst. Das heißt, wenn die schnellstleitenden Motoneurone degenerieren, dann besteht ein axonaler Schaden, aber auch eine leichte Reduktion der NLG. Es kommt zu einer sekundären Demyelinisierung.

Was neurobiologisch eine wichtige Rolle spielt: Periphere Nerven können sich regenerieren. Bei regenerierenden Nervenfasern ist die NLG niedriger.

Was die Interpretation von Neurographiebefunden schwierig macht: Manche Neuropathien sind weder axonal noch demyelinisierend.

Prof. Lehmann spricht hier die Paranodopathien an. Der Begriff Paranodopathie wurde ursprünglich eingeführt, um bestimmte Phänomene im Kontext der Antigangliosid-Antikörper-Forschung zu beschreiben.

Die Ranvier'schen Schnürringe, das ist der Ort wo die saltatorische Erregungsleitung stattfindet, ist biochemisch sehr komplex. Dort werden sehr viele Proteine exprimiert. Antigangliosid-Antikörper und vor allem Antikörper gegen paranodale Proteine können dort binden und dadurch Schaden anrichten. Das sind Patienten, die sich mit einem klinischen Bild wie CIDP vorstellen. Elektrophysiologisch sind diese Patienten nicht ganz einfach zu fassen, weil sie teilweise Kriterien einer axonalen Neuropathie erfüllen, aber teilweise auch Kriterien einer Demyelinisierung haben. Viele der Patienten haben einen Leitungsblock, der aber sehr rasch reversibel ist, was ein Hinweis darauf wäre. Das Entscheidende aber ist, dass histopathologisch (*mikroskopische Untersuchung von Gewebeproben*) keine Demyelinisierung vorliegt. Demyelinisierung und Remyelinisierung kann nie so schnell stattfinden, dass die Neurographie sich innerhalb von wenigen Tagen ändert.

Was passiert hier? Die Antikörper binden im Bereich des Ranvier'schen Schnürrings, das führt zur Erweiterung dieser Region, weil sich die Myelinlamellen ablösen. Das geht so lange weiter, bis der Nodus nicht mehr in der Lage ist die saltatorische Erregungsleitung fortzuführen, letztlich Gleichbedeutend wie ein kompletter Leitungsblock. Das sind Patienten, die scheinbar eine axonale Neuropathie haben, wo sich das Bild innerhalb weniger Tage ändert, das klassische Beispiel ist hier das axonale GBS.

Die Neurographie ist eine wichtige Methode zur Differenzierung der Neuropathien.

Tipps wie kann man differenzieren?

1. Schauen ob Leitungsblöcke/temporale Dispersion vorliegt.
2. Zeitliche Dynamik (man kann nach 1-2 Wochen nochmal nachschauen, ob eine Reversibilität vorliegt).
3. Reduzierte Amplituden sind nur dann verwertbar, wenn wirklich keine Hinweise auf Demyelinisierung vorhanden sind.
4. Proximale Ableitung am gleichen Nerv (keine etablierte Methode)
5. Korrekte Einordnung in den klinischen Kontext.

Metabolische Neuropathien sind sowohl axonal als auch demyelinisiert, toxische ebenfalls.

Immunneuropathien sind demyelinisierend.

Kryptogene Neuropathien sind axonal,

Hereditäre Neuropathien sind axonal wie auch demyelinisierend.

Paraneoplastische Neuropathien sind axonal.

Zuordnung zu einem PNP-Typ:

Neuropathien präsentieren sich sehr unterschiedlich, sowohl vom zeitlichen Verlauf als auch von der Fasermodalität als auch von der Verteilung motorischer Defizite.

Es gibt 5 Typen der PNP;

Typ1: langsam fortschreitend, distal symmetrisch, überwiegend sensibel (Diabetes, CIAP, Alkohol, Chemotherapie)

Typ 2: langsam fortschreitend, langanhaltend, Muskelschwund, Fußanomalien (hereditär, CIAP)

PEPO Aktuell

Typ3. Subakuter Beginn und/oder proximale Beteiligung (CIDP, MMN (nur motorisch) diab. Plexopathie, Vaskulitis, paraneoplastisch)

Typ 4: subakut, schnell fortschreitend, schmerzhaft, autonome Funktionsstörung (GBS (akut), Vaskulitis, hTTRv-Amyloidose, Porphyrie, paraneoplastisch)

Typ 5: sensible Ataxie, Propriozeption, Pseudoathelose (immunvermittelt, Paraproteinämie, Sjögren, paraneoplastisch, POLG1-Mutationen)

Zum Ende seines Vortrages zeigt Prof. Lehmann nochmals seine Folie mit den Tipps zur Differenzierung axonal-demyelinisierender PNP.

Prof. Dr. Nurcan Üçeyler Uniklinikum Würzburg

Die Hautbiopsie in der Diagnostik von Neuropathien: Neurodegeneration im peripheren Nervensystem

Die Poly(radikulo)neuropathie ist mit einer Prävalenz von 8 % die häufigste Erkrankung des peripheren Nervensystems. Es handelt sich um die Neurodegeneration, die sich in erster Linie als Neuropathie manifestiert. Es gibt zum einen die Polyradikuloneuropathien (CIDP), die die dickbemarkten, großen Nervenstränge betrifft mit sensomotorischer Beteiligung aller Faserklassen.

Es gibt nicht nur die dicken Nervenfasern, sondern auch die kleinen, deren Neurone im Ganglion liegen, die Peripherie mit dem ZNS verbinden und mit ihren Fasern in die Haut hineinwachsen. Die Small-fiber-Neuropathie ist eine sensible Untergruppe der Polyneuropathien. Sie tritt dann auf, wenn die kleinen Aö- D- und C-Nervenfasern betroffen sind. Es ist ein sensoalgetisches (*algetisch=schmerzhaft*) Krankheitsbild. Die Patienten haben in erster Linie Schmerzen sowie Par-/Dysästhesien.

Bei den Polyneuropathien sind alle Faserklassen betroffen. Sie sind gekennzeichnet durch Paresen, Hypästhesien und Schmerzen. Sie sind sensomotorisch, autonom, axonal, entmarkend, paranodal.

Die Diagnostik – die Elektrophysiologie kann bis zu invasiven Methoden führen, bis hin zur Nervenbiopsie.

Die Small-Fiber-Neuropathien zeigen das sensoalgetische Bild, haben vorwiegend sensible Symptome und eine normale Neurographie. Die Diagnostik ist invasiv, nämlich die Hautbiopsie. Gemeinsam von beiden ist, dass sie eine Vielfalt von Äthiologien (*ursächlicher Zusammenhang*) haben.

„Und hoffentlich finden wir was, was kausal behandelbar ist“ sagt Prof. Üçeyler.

Bildgebung spielt eine wichtige Rolle wie Ultraschall - für den sie sich stark machen möchte -, sowie MRT, aber auch die Gewebeuntersuchungen, was natürlich Nerv – Muskel - Haut sein kann, vor allem aber der Nerv.

In der Nervenbiopsie kann eine Entzündung gesehen werden, die womöglich sonst in keiner anderen Untersuchung gesehen wird.

Bei Verdacht auf Small Fiber Neuropathie wird **keine** Nervenbiopsie durchgeführt, weil der Nervus suralis (*Wadennerv, verantwortlich für die Hautsensibilität*) nicht geschädigt ist, er stellt sich auch elektro-physiologisch normal dar.

Die Nervenfasern wachsen bis in die Haut bis in die Epidermis. Hier kann man sie mit einer kleinen Hautbiopsie erreichen. Diese Biopsie wird dann geschnitten und histologisch untersucht. Dabei sieht man die Fasern, die in die Epidermis hineinragen und die dann quantifiziert werden können. Hier sieht man, wie viele Fasern pro Millimeter vorhanden sind. Der typische Befund ist kein Goldstandard. Der typische Befund wäre, dass bei dieser Neuropathie eine Reduktion dieser Faserdichte auftritt.

Wie viel Haut braucht man?

Es ist eine minimal-invasive Technik, 2-3 mm reichen. Für die Studie werden 6 mm entnommen. Es gibt kaum Kontraindikationen oder wesentliche Nebenwirkungen. Man müsse aufpassen, dass man keinen Infekt einbringt, also steril arbeiten. Eine Kontraindikation wäre die Blutungsgefahr, wenn Patienten Antikoagulantien einnehmen. Man könne es machen, müsse aber gut aufpassen, die Patienten aufklären und ggf. länger auf die Entnahmestelle drücken.

Die Hautbiopsie wird gut toleriert und ist zur Verlaufskontrolle wiederholbar.

„Es wird immer gesagt es ist objektiv – ja, es wird untersucht, ich entnehme die Haut, aber sicher hat eine histologische Untersuchung auch etwas subjektives, weil ein Mensch das sitzt und es abzählt. Dennoch, es ist eine objektive Entnahme und die Stelle kann der Patient nicht beeinflussen.“

Was beantwortet die Hautbiopsie?

- Wie viele interdermale Fasern sind vorhanden?
- Gibt es Hinweise auf Entzündungszellen in der Dermis (z.B. entzündliche Polyneuropathien)?
- Gibt es Hinweise auf Entmarkung in der Dermis (z.B. Unterscheidung Axonschaden vs. Demyelinisierung)?

Es sind ein paar wenige Fragen. Und davon leitet man dann ab, wann die Indikation zur Hautbiopsie beim Patienten gestellt wird. Als erstes schaut man nach der Faserquantifizierung, wie viele intraepidermale Fasern vorhanden sind. Der typische Befund wäre die Faser-Reduktion. Hier kann aber auch nach Entzündungen gesucht werden, jedoch nicht in der Epidermis, sondern in der Dermis können T-Zellen nachgewiesen werden.

Welche Patienten kommen in Frage?

Verdacht auf Small-fiber-Beteiligung oder andere Kleinfaserpathologie und auch zur Verlaufskontrolle.

„Bei den Polyneuropathien haben wir das auch eingeführt, machen wir das regelmäßig bei unseren Patienten“ erklärt Prof. Üçeyler. Wenn der Verdacht besteht auf eine entzündliche Läsion, eine entzündliche Genese, man aber keine Suralisbiopsie entnommen werden kann, weil der Pat. einen Charcot-Marie-Tooth-Fuß hat, oder eine schlimme Wundheilungsstörung hat, dann kann man alternativ am Radialis oder oberflächlich am Peroneus am Fuß biopsieren.

Man kann aber auch eine Hautbiopsie entnehmen, weil man hier eine Entzündung sehen kann. Die Hautbiopsie ersetzt bei Vasculitis nicht die Nervenbiopsie, aber man könnte sie einsetzen, wenn man keine Nervenbiopsie durchführen kann.

Wo wird die Hautbiopsie entnommen?

Die Innervation ist am Körper an den verschiedenen Stellen unterschiedlich. Die meisten Fasern hat man am Rücken, dieser ist stark enerviert. Es gibt unterschiedliche Innervationsmuster, daher ist es wichtig standardisierte Stellen zu haben, die man dann mit den Normwerten vergleichen kann. Die Entnahme erfolgt an den beiden Stellen am Unterschenkel und Oberschenkel, lateral (*seitlich*) 2-6 mm.

Es gibt Regeln nach denen die Nervenfasern gezählt werden. Die Hautenervierung ist eine dynamische Angelegenheit. Durch Reibung der Socken gehen Nervenfasern verloren, diese regenerieren aber wieder.

Es kann sein, dass das Problem in der Nervenzelle liegt, das Neuron ist krank geworden. Das Sjögren-Syndrom kann man durch solche Bilder feststellen.

Die funktionelle Frage kann bei dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. Wir lesen in der Hautbiopsie nicht ab, ob der Patient Schmerzen hat oder nicht.

Erläuterung des Vorgehens:

- Sterile Fläche
- Handschuhe, Pipette, Stanze, Tupfer und Pflaster

Das a und o ist sorgfältig sterilisieren, Stelle mit Lokalanästhetikum betäuben, Stanze mit leichtem Druck einige mm in die Haut eindrehen. Dieses Hautstück wird beurteilt und darf nicht gequetscht

werden. Mit einer Klinge abtrennen. Es entsteht eine kleine Verletzung, die mit einem Klammerpflaster fixiert wird. Es verheilt wie eine Schürfwunde. Die Biopsie in einen beschrifteten Behälter mit ParafORMALDEHYD geben und ans Labor verschicken. Auch am Finger kann eine Hautbiopsie entnommen werden. Wenn sich das Myelin zurückgezogen hat, würde das dann einen Hinweis geben, dass man es hier mit einer entmarkenden Erkrankung zu tun hat, wie sie z.B. bei CIDP vorliegt.

Die Stellung der Hautbiopsie bei der Small-fiber-Erkrankung

Die Diagnose kann nicht mit einer Hautbiopsie gestellt werden. Es ist nur ein Puzzlestein und hat nur dann eine diagnostische Wertigkeit, wenn es im Kontext mit der Klinik und der klinischen Untersuchung gesehen wird.

Wenn man einen Patienten mit einer typischen neuropathischen Schmerzanamnese und habe eine Polyneuropathie ausgeschlossen wurde, dann wird die neurologische Untersuchung durchgeführt und nach Funktionsausfällen geschaut: wie ist es mit der Thermästhesie, gibt es eine Hyperalgesie oder gibt es Hinweise darauf? Dann brauche man keine anderen Tests, die könne man aus der Untersuchung herausnehmen. Wenn man eine Biopsie macht und wenn man dann eine Faserreduktion findet, dann kann man die Diagnose stellen. Wenn nicht, kann man immer noch spezialisierte Zentren, die zusätzliche Tests durchführen, hinzuziehen. Man kann auch eine klinische Verlaufskontrolle letztendlich mit dem Patienten vereinbaren und die Untersuchung nochmal machen.

Die Genetische Untersuchung sollte nicht vergessen werden. Es gibt auch genetisch bedingte Kleinfasererkrankungen. Wenn man da eine genetische Mutation z.B. im Natriumkanal feststellt, dann hat man die Diagnose auch gestellt. „Das ist gar nicht so selten wie wir denken.“

Was sieht man in der Hautbiopsie?

Die Hautbiopsie ist ein einfaches und aussagekräftiges Diagnostikum. Der isolierte Befund einer Hautbiopsie macht keine Diagnose (kein „Goldstandard“)

Insbesondere bei der Frage nach Innervation, Entzündung und Entmarkung kann die Hautbiopsie wertvolle Hinweise geben.

Eine Biopsie kann vor Ort entnommen werden, zuvor können Instruktionen zur Asservierung und zum Versand eingeholt werden.

Prof. Dr. Peter Young

Medical Park Klinik Bad Feilnbach Reithofpark

Diagnostik und Therapie Hereditärer Neuropathien

„Ich möchte auf die klinischen Aspekte eingehen. Vor vielen Jahren gab es zwei Gene, mittlerweile sind wir jenseits von 80.“

„Was ich Ihnen aber mitgeben will – und das muss man auch tun – ich nennen es mal „The big four“, das sind die Gene, die Gen-Bezeichnung ist jetzt schon heute PMP22 (*[Peripheres Myelinprotein 22] kodiert für ein Protein, das eine wichtige Rolle beim Aufbau und Erhalt der Myelinscheiden im peripheren Nervensystem spielt*). Wenn wir mal davon ausgehen, dass es so kompliziert ist, differenzieren wir doch weiter zwischen demyelinisierend und primär axonalem Aspekt. Gemischt axonal-demyelinisierende PNP aus dem EMG-Labor ist eigentlich ein Unding für uns, auch in der Diagnostik.“

Es gehe darum was man therapeutisch machen wolle, es gehe aber auch darum, was man diagnostisch machen wolle.

Auch wenn man heute sagt: „Na ja, heute haben wir doch Panels (*Methode der Humangenetik, bei der mehrere Gene, die mit einem bestimmten Krankheitsbild in Verbindung stehen, gleichzeitig analysiert werden. Quelle: Google KI*), dann schicken wir ein Panel weg und dann kriegen wir das wieder und dann ist alles gut“.

Bei diesen „Big four“ ist die am häufigsten diagnostizierte die erbliche, autosomal dominant assoziierte Form. Bei PMP22 ist es mit 80% die häufigste. Der Versuch, die PMP22 auf dem Panel zu sehen, sei umsonst, das heißt es wird möglicherweise gar nicht erkannt. Man habe wahrscheinlich ca. 1000 Euro ‚in den Sand gesetzt‘, weil die PMP22-Diagnostik eine viel Billigere ist.

Therapierelevant ist einerseits demyelinisierend axonal verschiedene Gene. Einige versuchen das nach wie vor so zu unterscheiden – ist es primär axonal, ist es primär demyelinisierend.

Die Charcot-Marie-Tooth (CMT)-Erkrankung ist die Atrophie der peronealen Muskulatur. Zu 60 – 70 % liegen Fußdeformitäten vor. Die häufigsten Formen sind die Ballenhohlfußdeformitäten. Relevant kann aber auch der Flachfuß sein.

„Aber nicht jeder Ballenhohlfuß ist eine CMT1A, und nicht jede CMT1A, die keine Ballenhohlfußdeformität hat, ist keine CMT1A. Das muss jeder wissen.“

Für die Diagnostik sei das relevant, und dazu müssten die Untersucher auch mal die Schuhe ausziehen lassen.

Oder doch „Big five“?

Für die „Big four“ gibt es derzeit keine kausale pharmakologische Therapie. Es gibt eine ganze Reihe der Schmerztherapien auf die Prof. Young hier nicht eingeht.

Eine seltenere Form ist die Sorbitol dehydrogenase (SORD) assoziierte hereditäre Neuropathie, sie ist eine rezessive motorische Neuropathie, um die sich besonders die Aachener Gruppe um Maike Dohrn (*Dr. Maike Dohrn, Uniklinik Aachen*) kümmert. Wahrscheinlich wird diese Mutation aufgrund des sporadischen Auftretens in den letzten Jahren immer wieder übersehen, weil man sie gar nicht der Genetik zugeführt hat.

Das ist jedoch relevant, weil man hier tatsächlich mögliche Aspekte der Therapie hat.

SORD: Klinik

- Manifestationsalter 2. Lebensdekade
- „Einzelfälle“ im Stammbaum

PEPO Aktuell

- Distal symmetrisch
- 2/3 Fußdeformitäten
- Eher milder Verlauf
- Mehr axonal als demyelinisierend
- Sensorische Beteiligung.

Es gibt für SORD zur kausalen Therapie zwei Präparate der Aldolase-Reduzierer, das sind Epilestrat (bereits in klinischer Anwendung bei diabetischer Retinopathie) und Ranirestat (Orphan Drug zur Therapie der diabetischen Neuropathie).

Bei Patienten, die eine ausgeprägte sensible Neuropathie haben, die bereits früh aufgetreten ist, dann muss man an SORD denken.

Die Therapie:

„Ich bin ja in der Reha und es ist so, dass wir bei den Therapien fragen: welche pharmakologischen Therapien gibt es?“ fährt Prof. Young seinen Vortrag fort.

Pharmakologisch gibt es zu CMT-Erkrankungen eigentlich nichts. Das war vor SORD.

Inzwischen gibt es aber gute Daten – zwar keine Datenflut – aber es gibt Daten dazu, dass man therapeutisch vorgehen kann bei Patienten mit CMT-Erkrankungen, insbesondere wenn es um Handfunktion geht, und das ist regelmäßige Ergotherapie, Fingeromotilität, Feinmotorik-Störungen. „Wir können tatsächlich – da muss man sagen, dass die italienischen und holländischen Gruppen ganz gut sind – dass wir mit regelmäßiger Ergotherapie die Handfunktion erhalten können oder zumindest länger erhalten können und auch die Veränderungen in hochfrequenten Settings immer wieder vorübergehend verbessern können. Das ist relevant, das ist eine Therapie und das Ganze gilt für die Gangfunktion und Gangsicherheit, Laufbandtraining und

Gangtraining und möglicherweise Ausdauertraining ist relevant für Patienten mit hereditären Neuropathien – und funktioniert. Natürlich fehlen uns hier die ganz großen Studien. Wir können nicht konkurrieren mit pharmakologischen Studien hier, aber wir sehen, dass hier tatsächlich Effekte sind, die für Patienten relevant und zumindest vorübergehend stabilisierend wirken. Das ist auch eine Form der Therapie. Da will ich immer wieder darauf hinweisen, ist aber auch jetzt mein täglich Brot, diese Dinge zu machen.“

Wahrscheinlich seien zukünftig automatisierte Techniken fast wichtiger. „Das meine ich jetzt nicht als Physiotherapeuten-Bashing, aber wir brauchen ein Umdenken auf diese Aspekte, weil wir wissen, dass Ausdauer, Kraftaspekte usw. sehr gut maschinell, Robotik assistiert zu therapieren ist.“

Das bedeute nicht, dass der Therapeut am Ende nicht mehr notwendig sei. Im Bereich der individualisierten Therapie – der Physiotherapeut/die Physiotherapeutin steht immer am Patienten – ist nicht unbedingt die Zukunft, sondern assistierte Therapiesysteme.

Man weiß, dass diese Aspekte die Funktion verbessern. Es ist bekannt, dass Coping eine relevante Rolle spielen.

Man kann nicht über hereditäre Neuropathie-Erkrankungen und Diagnostik und Therapie sprechen, ohne über die familiären Transthyretin-Amyloidosen-Erkrankungen zu berichten als Multisystemerkrankung, die sich etwas anders als die meisten CMT-Erkrankungen darstellen, wenn sie denn erkannt werden, wo der Nerv ein relevanter Aspekt in der Manifestation der Erkrankung darstellt. In der Regel sind hier stärker als bei vielen anderen CMT-Erkrankungen auch andere innere Organe, insbesondere Herz, Pupille, Haut, Gastrointestinaltrakt betroffen. Aber die Neuropathie kann eben führend sein. Das spätere Manifestationsalter ist häufig. Die Transthyretin-assoziierten Amyloidosen (hTTR Amyloidose) sind seltene Krankheiten.

Da sie im späteren Alter auftreten, müssen sie als Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden, wenn man an hereditäre Neuropathien denkt.

Ein Aspekt sei ganz wichtig; Wenn eine sensomotorische Beteiligung plus autonome Störung vorliegt, da sollte das Red Flag angehen und die hTTR Amyloidose könnte ein Verdacht sein. Vor 10 oder 15 Jahren war das ein bisschen schwierig überhaupt daran zu denken. Sobald es Therapien gibt, kommen die Erkrankungen ‚auf den Schirm‘, was bei den hereditären Erkrankungen insgesamt hilft. Hier handelt es sich möglicherweise um eine relativ rasch fortschreitende Erkrankung im höheren Lebensalter – etwa ab 40 Jahren.

In Bezug auf die Biopsien bei Verdacht auf hTTR-Amyloidose gibt es unterschiedliche Vorlieben, z.B. die Bauchfett-Biopsie, die Lippenbiopsie oder auch die Suralisbiopsie. Die Lippen- oder Suralisbiopsie ist relevant, weil man fernab davon ist innere Organe zu biopsieren.

Beim nochmaligen Blick auf die „Big four“ und die „Big five“ sollte man die TTR-FAP (*Transthyretin-Amyloidose-familiäre Amyloid-Polyneuropathie*) nicht außer Acht lassen.

Prof. Dr. Alexander M Grimm Uniklinik Tübingen

Entzündliche Neuropathien

Prof. Grimm beginnt seinen Vortrag mit den Worten:

„Viele werden sagen: ‚Ja Moment mal, bei Polyneuropathie hat sich doch sowieso in den letzten Jahren nicht viel geändert‘. Wenn wir fair sind müssen sagen, wir haben diese Rate an unklaren Neuropathien – unklar heißt übrigens nur, dass es **uns** unklar ist, und nicht, dass es keine Ursache gibt. Aber diese unklaren Neuropathien haben wir noch nicht richtig aufgearbeitet und vielleicht hilft uns die Zusatzdiagnostik halt doch etwas zu verändern und vielleicht gibt es ja auch doch neue Therapien am Horizont.“

Hier weist er auf die Arbeit von Prof. Helmar Lehmann mit den verschiedenen Manifestationen der CIDP hin. Prof. Grimm erläutert, dass nicht alle, wahrscheinlich sogar nur die Hälfte aller CIDP-Patienten sich zumindest anfänglich mit dem klassischen Typ in der Klinik vorstellt, die meisten hierbei eine der CIDP-Varianten und Varianten-Formen aufweisen. Insbesondere weist er auf die DADS (*Distale erworbene demyelinisierende symmetrische Neuropathie*) hin, die elektrophysiologisch zu sehen ist und nicht übersehen werden sollte; jedoch handele es sich um eine sehr seltene Form.

Es gilt weiterhin neben der klassischen Manifestation die distal symmetrische, proximal betonte Para- und Tetraparese mit generalisierter Reflexabschwächung. Man spricht nicht mehr von typischer CIDP, man spricht von CIDP und CIDP-Varianten.

Ungefähr die Hälfte aller Patientinnen und Patienten hat die Formen in der Mitte. Rein sensible Formen, multifokale Formen sind diagnostisch die schwierigsten, wenn z.B. jemand über eine plötzliche Armparese klagt. Früher hat man das Louis-Samner-Syndrom genannt,

heute sagt man multifokale CIDP. „Und deshalb bin ich froh, dass die Zusatzkriterien neben der Elektrophysiologie, die weiterhin der Grundbasispfeiler sein muss, aber auch die Bildgebung der Nerven Einzug gefunden hat.“ Hier vor allem der Ultraschall und die Liquor-Diagnostik. Diese würde in den USA nicht mehr empfohlen, aber hier würde sie schon noch zum Ausschluss anderer Ursachen durchgeführt.

Demyelinisierung heißt, es sind wirklich signifikante Veränderungen in mindestens zwei motorischen Nerven und auch in zwei sensiblen Nerven vorhanden. Daher sei eine gründliche elektrophysiologische Diagnostik ganz wichtig.

Die sensiblen Nerven gehörten obligatorisch dazu, das sei ganz wichtig, sie diene zur Differenzierung von anderen Differential-Diagnosen (DD)

Die Amyloidose dürfe nicht vergessen werden. „Die hTTRA ist eine sehr, sehr seltene DD, wenn man sie aber übersieht, ist es umso dramatischer, weil das eine lebensbedrohliche Erkrankung ist. Die Wildtyp-Amyloidose verläuft selten als CIDP-ähnliche Polyneuropathie. Die Patienten haben eine Kardiomyopathie, „die kommen nicht wegen einer CIDP-ähnlichen peripheren Neuropathie in die Klinik.“

Auch die hereditären Neuropathien dürfe man nicht übersehen. Auch andere DD seien bekannt. Nicht vergessen dürfe man die CMT (*Charcot-Marie-Tooth-Syndrom*). Es gäbe viele Fehldiagnosen, 47 % seien falsch positiv (aus einer Arbeit aus den Vereinigten Staaten von J. Allen), so dass eine falsche CIDP vermutet wird und diese über Jahre mit Kortison und Immunglobulinen behandelt würde und in Wirklichkeit sei es etwas ganz Anderes. Aber es gäbe auch falsch negative, und das sei umso wichtiger.

Die Bildgebung spiele in der Diagnostik mittlerweile eine deutliche Rolle, wie auch in den Leitlinien ersichtlich. Bei demyelinisierenden Neuropathien seien multifokale Nervenschwellungen zu sehen.

Diese würden teilweise so aussehen, als wäre der Nerv wie ein Tumor verändert.

Bei 90 % der Fälle fände man Nervenverdickungen, bei der CIDP seien diese symmetrisch, bei den Varianten finde man asymmetrische. Nervenverdickungen seien nicht pathognomisch (*eindeutig für eine Krankheit kennzeichnend*). Man fände auch Nervenverdickungen bei anderen Neuropathien, z.B. bei der hTTR-Amyloidose, oder auch bei der CMT, aber auch bei der CIDP. Bei zweifelhaften Fällen, wenn die Nerven verdickt seien, wäre eine weiterführende Diagnostik erforderlich.

„Das konnten wir auch schön durch die Kollegen aus den Niederlanden zeigen, dass die Spezifität nicht superhoch ist, aber die Sensivität sehr gut ist, und die Kombination mit Elektrophysiologie noch viele Fälle rausgefischt werden, die man eigentlich nicht als CIDP klassifiziert hätte.“

Therapie

Zur Therapie habe sich zunächst noch nichts getan. Es gelte weiterhin: Wenn Patienten weiterhin vernünftig mit Immunglobulinen behandelt werden – es gibt gute Daten aus Manchester – sollten die Patienten mindestens 3-6 Monate, wenn nicht gar 12 Monate behandelt werden, um ggf. von einem Therapieversagen zu sprechen. Steroidgaben sind durchaus gerechtfertigt, vor allem die Steroid-Puls-Gaben. „Eine orale Dauertherapie ist nach meinem Dafürhalten – wir machen das auch nicht mehr – auf Grund des Nebenwirkungsprofils nicht gerechtfertigt. Aber Steroid-Stoß-Therapien sind durchaus hocheffektiv. Wir können von einer Ansprechrate – wenn wir die Plasmapherese hinzunehmen – von bis zu 80 % gehen. Das ist keine schlechte Therapie. Deshalb ist es wichtig diese Standardtherapien weiterhin zu nutzen, aber dann auch richtig.“

„Thema Immunglobuline: Wir geben sie viel zu oft viel zu lang, da möchte ich auch mal drauf hinweisen. Wir müssen uns auch trauen Therapien zu reduzieren, wenn Patientinnen und Patienten stabil sind, wenn im EMG keine floride Denervierung zu sehen ist, wenn sich die Elektrophysiologie nicht verändert, dann wirklich auch die Dosis zu reduzieren.“

Bei schwersten Verläufen könne man auch auf das Cyclophosphamid zurückgreifen. Da gäbe es auch gute Ergebnisse. Auch Rituximab habe eine berechtigte Existenz, nicht nur bei den Paranodopathien, sondern auch bei CIDP-Verlaufsformen. Dazu gäbe es mittlerweile ganz gute Daten. Es laufe dazu momentan eine Studie in Italien. Eine andere Strategie sei diejenige, die in Bochum publiziert wurde, z.B. mit Proprionat.

Bei Immunsuppressiva würden individuelle Erfahrungen sicher weiterhelfen. MS-Therapeutika würden bisher keinen Effekt zeigen, wie viele Arbeiten dazu belegen. Es gibt Medikamente, die die CIDP verschlechtern könnten, z.B. TNFAlpha-Blocker bei Pat. mit rheumatologischer Begleiterkrankung.

Es gibt inzwischen Studien, die das Efgartigimod angewandt haben. In diesen Studien war der Effekt relativ gut war. In den USA ist Efgartigimod inzwischen zugelassen.

Eine spannende Zukunftsperspektive sei die Studie mit Riliprubart C1a.mAB – es gäbe neue Daten, die für die Zukunft eine Option geben.

„Wenn Sie Pat. haben, die auf die Standardtherapie nicht reagieren, wenn Sie Pat. haben, die einen raschen Verlauf haben, die sehr früh betroffen sind, auch jüngere Patienten, die auch mal eine Nierenbeteiligung zeigen, bitte nutzen Sie das Tool die nodalen und paranodalen Antikörper zu bestimmen, hier ist die Therapie eine andere.“

Das sind Patienten, die von einer B-Zell-Depletion und auch vom Plasmaustausch eher profitieren. „

Prof. Grimm bedauert, dass national nicht alle das (*diagnostisch*) Gleiche machen. „Irgendwie misst jeder so was er will.“

Bei der Zusatzdiagnostik würden die allerwenigsten die Bildgebung und Liquor-Untersuchungen machen. EMG mache ein gutes Drittel nicht. Die Nervenbiopsie würde sowieso nicht mehr richtig häufig durchgeführt. Es brauche eine gemeinsame Vorgehensstrategie, damit die Patienten überall gleich diagnostiziert werden „und nicht jeder irgendwie und jeder macht was er will, und dann kommt am Ende der Oberarzt und sagt: „Wird schon irgendwie eine CIDP sein“.

Weiter geht Prof. Grimm auf die multifokale motorische Neuropathie ein. Sie zeigt sich langsam schubweise progredient, asymmetrisch, meist armbetont rein motorische Parese im Versorgungsgebiet von mindestens zwei Nerven. Der Ultraschall ist bei MMN eine wichtige Diagnosemöglichkeit. Die Therapie sind Gaben mit Immunglobulinen.

Diagnostischen Kriterien des Guillain-Barré-Syndrom:

Ein klassisches GBS-Syndrom sind fehlende F-Wellen und multiple A-Wellen.

- Progrediente aufsteigende Schwäche
- Reduzierte/fehlende MER (*Musekleigenreflexe*)
- < 4 Wochen betroffen

Supportive Kriterien

- Symmetrisch
- Wenig sensible Defizite
- Autonome Beteiligung

PEPO Aktuell

- Hirnnervenbeteiligung
- Zytalbuminsäure Diss. Mit Zellen < 50
- F-Wellen-Verlust/A-Wellen
- Nervenwurzelschwellungen

Red Flags: Befunde, die gegen ein GBS sprechen

- Fieber
- Asymmetrie
- Wenig Schwäche, viel sensible Defizite
- Hyperreflexie
- Blasenfunktionsstörung
- Bewusstseinsstörung (Bickerstaff)
- Nystagmus
- Zellzahlerhöhung > 50
- Verschlechterung >4 Wochen

„Es gibt aber immer eine Ausnahme – niemals gibt es nicht und immer gibt es auch nicht. Es gibt immer die Ausnahmen von der Regel. Auch eine deutlich erhöhte Zellzahl ist nicht typisch. Varianten gibt es: das Miller-Fisher-Syndrom mit Ataxie, Areflexie und Okulomotorik-Störung.“ Hier sei die Bestimmung der GQ1BIgG-Antikörper wirklich hilfreich und sinnvoll.

„Und ganz wichtig: die DD zur akut einsetzenden CIDP, die es gar nicht so selten gibt. Varianten: Es gibt die Diplegie brachialis, dass nur die Arme betroffen sind. Es gibt eine Schluckstörung, es gibt auch Pat. die eine massive autonome Störung haben, eine Dysautonomie. Die meisten sind aber die klassische Verlaufsform.“

Diagnostik der CIDP:

Auch hier ist die Bildgebung wieder hilfreich. Man könne die Nervenwurzeln im Halsbereich beim Austritt der Radices (*Nervenwurzel*) am Zervikalkanal am Austritt C5/C6/C7/C8 wunderbar anschauen, und

im Vergleich zum gesunden Patienten die Schwellung sehen. Auch der N. vagus (X. Hirnnerv) sei sehr häufig geschwollen, was ein ganz schöner Hinweis auf eine autonome Mitbeteiligung wäre. Das sähe man auch im MRT.

Therapie:

„Auch hier kamen neue Guidelines heraus. Wenn der Pat. relativ früh zu Ihnen kommt und milde betroffen ist, können Sie trotzdem relativ zügig entscheiden, ob Immunglobuline oder Plasmapherese zu geben, natürlich keine Steroide.

Wenn der Pat. länger als 2 Wochen mit Symptomen rundümpelt, dann ist es auch durchaus möglich zu sagen: „wir warten ab“. Das ist die Empfehlung der Leitlinien der EAN. Ich glaube wir würden uns alle ein bisschen schwer tun zu sagen: „ach nee, da machen wir nichts, oh Gott, wenn der jetzt autonome Störungen kriegt. Aber dann war es wirklich so, dass die Gruppen, die nicht aggressiv therapiert wurden, trotzdem ein gleiches outcome hatten.“

Anders verhalte es sich natürlich, wenn die Patienten bereits früh schwer betroffen sind, dann müsse man sofort mit Immunglobulinen oder Plasmapherese beginnen. Auch bei schon länger bestehendem Verlauf sei dies indiziert, jedoch keine Steroid-Therapie.

„Die Frage stellt sich bei uns auch immer wieder. Sollen wir denn des jetzt wiederholen, oder sollen wir wechseln auf Plasmapherese, auf Immunglobuline, wenn es nicht geholfen hat. Nein, es gibt in den Daten keine Grundlage zu sagen, wenn sich auf Immunglobulin nicht verbessert wechseln wir auf Plasmapherese oder auf andersherum. Und es gibt auch keine Evidenz, dass wir das Ganze wiederholen, wenn sich der Patient nicht verbessert.“

Anders verhalte es sich allerdings, wenn die Patienten sich temporär verbessern und dann sekundär wieder verschlechtern, dann sei es

durchaus gerechtfertigt bei dieser sogen. behandlungsassoziierten Fluktuation die Therapie zu wiederholen, was bis zu 3 Mal möglich sei. Wenn dies jedoch mehr als 3 Mal passiere, etwa alle 2 – 3 Wochen, dann spreche man nicht mehr von einem GBS, sondern dann sei es eine chronische Verlaufsform, dann sei es eine CIDP, dann lohne es sich auch mal Steroide zu geben.

„Es gibt Studien Immunglobuline vs. Plasmapherese“ führt Prof. Grimm aus. Es zeige sich kein Unterschied. Er neige dazu zunächst Plasmapherese zu geben.

„Fallbeispiel: Patient hat plötzlich nach dem Holz hacken Schulter-schmerzen. Das hat er dann versucht als Ausrede zu nehmen, dass er nie mehr Holz hacken muss. Nein, es ist so, nach ein paar Tagen hat er dann eine Parese bekommen, die Sie alle kennen: das ist das Kiloh-Nevin-Syndrom der N. interosseus anterior (*versorgt die tiefen Beugemuskel des Unterarms*). Früher hat man diese Patienten am Unterarm operiert. Mittlerweile haben wir auch hier die Bildgebung. Wenn Sie auf den N. medianus (*Mittelarmnerv*) gucken, dann sehen Sie vielleicht, dass einer dieser Faszikel so ganz komische Sachen macht, der wird immer größer und kleiner und größer und kleiner. Man sieht, dass sich da immer was verändert. Es ist keine Vene, die man komprimiert, es ist ein Faszikel (Bündel von Nerven- oder Muskelfasern), der ständig Kalibersprünge macht. Es ist nichts anderes als eine Konstriktion des Nervs. Der Nerv ist konstringiert. Das kann man teilweise auch im MRT sehen. Wir nennen es fast schon Torsionen oder faszikuläre entryment. Die Ursache des Ganzen sind entzündliche Prozesse, die oft parainfektios ablaufen. Wir beobachten das vermehrt nach Hepatitis E, die Hälfte der Fälle hat Hepatitis E.“

Überdies: Hepatitis E stehe auch im Zusammenhang mit der CIDP, das dürfe man nicht vergessen, also auch daran müsse man immer mal wieder denken. Auch bei Corona-erkrankten Patientinnen und

Patienten habe man das häufiger gesehen. „Und es gibt auch andere Erreger, die so etwas machen können. Es ist eine Entzündung. Das gibt es auch im Lumbalbereich. Diabetiker habe da ein deutlich erhöhtes Risiko. Die Zahlen sagen, dass es häufiger ist als ein zervikaler Bandscheibenvorfall. Und oft werden die Pat. fälschlicher Weise am Rücken operiert.“ Das sei nicht die Beste Idee, im Gegenteil, die Pat. würden von einer frühzeitigen Steroid-Gabe profitieren.

„Aber in Einzelfällen müsse Sie die auch operieren. Sie müssen diese Torsionen beobachten. Wenn sich ein Pat. nach einer neuralgischen Schulteramyotrophie nicht verbessern, dann müssen Sie eine Bildgebung machen, müssen gucken, ob der Pat. Torsionen oder Vernarbungen hat. Wir gehen von einer Epineuritis aus, die dazu führt, dass es zu einer Vernarbung der Faszikel kommt, und diese Vernarbungen müssen gelöst werden. Also wir haben in den letzten drei Jahren über 20 Patienten operiert in Tübingen. Das gibt es auch im Bein. Früher hat man es bei Diabetikern Bruns-Garland-Syndrom genannt. Das gibt es auch für den N. ischiaticus (*Ischiasnerv*), und das sind selten Bandscheibenvorfälle, es sind eben oft Neuritiden, und diese Pat. profitieren von der Steroid-Therapie.“

Anmerkung:

Es war eine große Herausforderung, diese Vorträge für Laien einigermaßen verständlich wiederzugeben. An einigen Stellen sind Erläuterungen in Klammern und kursiv geschrieben. Dies soll das Verstehen mancher Fachbegriffe etwas leichter machen.

Einige Passagen habe ich in Anführungs- und Schlusszeichen gesetzt und somit wortwörtlich wiedergegeben.

Ich hoffe dennoch, dass der/die eine oder andere Leser/Leserin Erkenntnisse für sich bzw. die Erkrankung gewinnen kann.

Ute Kühn

Für Ihre Notizen:

Für Ihre Notizen:

Deutsche Polyneuropathie Selbsthilfe e.V.

PNP Hauptverwaltung / Zentrale

Carl-Diem-Str. 108

41065 Mönchengladbach

Telefon: 02161 / 480499

www.polyneuro.de

info@polyneuro.de

WhatsApp: 0160 908 908 72

PNP Geschäftsstelle Bundesverband

Im AWO-ECK

Brandenberger Str. 3 – 5

41065 Mönchengladbach

Telefon: 02161 / 8277990

www.polyneuro.de

PNP Selbsthilfegruppen Bayern

Mailinger Weg 13

85055 Ingolstadt

Telefon: 015123273832

polyneuro-in@t-online.de

www.polyneuro-bayern.de

PLASMA spenden rettet Leben