

**Versorgung von Patienten mit einer immunvermittelten  
Neuropathie in einer universitären  
Infusionsambulanz**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
Sonja Marleen Genau  
aus Friedberg (Hessen)

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Klinik für Neurologie

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Heidrun H. Krämer-Best

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Sachs

Tag der Disputation: 10.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
1 Einleitung .....	1
2 Theoretischer Hintergrund .....	3
2.1 Chronisch immunvermittelte Neuropathien .....	3
2.1.1 Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie .....	3
2.1.2 Paraproteinämische Neuropathie.....	10
2.1.3 Multifokale motorische Neuropathie .....	12
2.2 Körperliche Untersuchung.....	15
2.3 Elektroneurographie .....	15
3 Zielsetzung der Studie .....	17
4 Methodik .....	19
4.1 Studiendesign.....	19
4.1.1 Erstellung der Datenbank.....	19
4.1.2 Items.....	20
4.2 Teilnehmerkollektiv .....	26
4.3 Elektroneurographie .....	26
4.4 Statistik.....	30
4.5 Ethikvotum.....	31
5 Ergebnisse .....	32
5.1 Patientenkollektiv.....	32
5.1.1 Demographische Daten.....	32
5.1.2 Komorbiditäten .....	32
5.1.3 Unterschiede zwischen den Geschlechtern .....	33
5.2 Therapie .....	33
5.2.1 Immunmodulierende Therapie .....	33
5.2.2 Supportive Therapie.....	34
5.2.3 Komedikation.....	34

---

5.3	Elektroneurographie .....	35
5.4	Klinische Untersuchung.....	39
5.5	Korrelationen .....	41
6	Diskussion.....	43
7	Limitationen der Studie .....	48
8	Fazit und Ausblick.....	49
9	Zusammenfassung und Summary .....	51
9.1	Zusammenfassung .....	51
9.2	Summary .....	53
10	Abkürzungsverzeichnis .....	55
11	Abbildungsverzeichnis .....	58
12	Tabellenverzeichnis .....	59
13	Literaturverzeichnis .....	60
	Publikationsverzeichnis.....	III
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	IV
	Danksagung.....	V

# 1 Einleitung

Neuropathien umfassen ein vielfältiges Spektrum an Erkrankungen, die das periphere Nervensystem befallen und motorische, sensible und autonome Störungen beinhalten können. Neben einzelnen Nerven (Mononeuropathie), können auch mehrere Nerven (Polyneuropathie) oder multifokal mehrere Nerven (Multifokale Neuropathie) beteiligt sein. Weiterhin werden hereditäre von erworbenen Typen unterschieden. Ätiologien der erworbenen Formen sind unter anderem der Gebrauch von neurotoxischen Substanzen, wie beispielsweise Alkohol oder Chemotherapeutika, metabolische Störungen, wie Diabetes mellitus, entzündliche und immunvermittelte Erkrankungen. Des Weiteren ist eine Einteilung der Neuropathien anhand elektrophysiologischer Untersuchungen sowie klinischer Ausprägung möglich (Ferber & Roth, 2020; Hacke, 2016; Zakin, Abrams & Simpson, 2019). Je nach Region und Land unterscheiden sich Ätiologie und Prävalenz (Hanewinkel, Ikram & van Doorn, 2016).

Chronisch immunvermittelte Neuropathien sind seltene Erkrankungen (Grimm & Axer, 2018). Dennoch ist es wichtig, diese als Differentialdiagnosen bei der Ursachenforschung einer Polyneuropathie (PNP) mit abzuklären, da sie häufig mit schwerwiegenden Beeinträchtigungen und dauerhaften Behinderungen bei Patienten einhergehen können, jedoch bei richtiger Diagnosestellung behandelbar sind (Latov, 2014; Querol et al., 2021). Daher entstanden in den letzten Jahren unterschiedliche diagnostische Kriterienkataloge, die klinische, elektrophysiologische, laborchemische und additive Untersuchungsverfahren, wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und Nervensonographie beinhalten; eindeutige Biomarker fehlen derzeit (van den Bergh et al., 2010). Die Rate der falsch positiv diagnostizierten immunvermittelten Erkrankungen ist laut einigen Studien weiterhin häufig. Dies ist wichtig zu beachten, da die Therapien Einschränkungen sowie Risiken für die Patienten aufweisen und laufende Therapiekosten hoch sind (Lewis, 2017). Auch konnte in einer anderen Studie eine oftmals verzögerte Diagnosestellung bis hin zur falsch negativ eingeordneten PNP detektiert werden (Chaudhary & Rajabally, 2021). Zusammenfassend ist eine frühzeitige, korrekte Diagnosestellung und Therapieeinleitung wichtig, um so den Therapieverlauf günstig beeinflussen zu können (Broers et al., 2021; Chaudhary & Rajabally, 2021; Gorson & Gooch, 2015; Lewis, 2017).

Für diese Arbeit wurde eine Datenbank erstellt, zur Erfassung von Patienten mit einer chronisch immunvermittelten Neuropathie des tertiären neuromuskulären Zentrums (NMZ) der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg

(UKGM) am Standort Gießen, um Merkmale und Verläufe dieser Erkrankungen besser verstehen und behandeln zu können.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Chronisch immunvermittelte Neuropathien

Chronisch immunvermittelte Neuropathien sind eine heterogene Gruppe von erworbenen Neuropathien, die sich durch fehlgeleitete Immunreaktionen gegen das körpereigene Nervensystem richten (Dalakas, 2013). Dies führt zu Funktionseinschränkungen der peripheren motorischen, sensiblen und vegetativen Nerven. Zusätzlich können neuropathische Schmerzen auftreten. Oft sind Betroffene im Verlauf der Erkrankung auf Hilfsmittel angewiesen. Die häufigsten Formen der chronisch immunvermittelten Neuropathien sind die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), die multifokale motorische Neuropathie (MMN) und die paraproteinämische Neuropathie (Kieseier, Mathey, Sommer & Hartung, 2018). Zur Diagnosestellung werden klinische und elektroneurographische Untersuchungsmethoden angewandt. Diese sind für die Diagnosestellung essentiell. Daneben gibt es noch supportive Untersuchungsmöglichkeiten. Dazu gehören die MRT und die Nervensonographie. Hier können bei der ersten Methode Kontrastmittel-Enhancement und bei der Sonographie verdickte Nerven dargestellt werden. Zusätzlich ist eine Liquordiagnostik möglich. Dabei ist der Nachweis eines erhöhten Eiweißgehaltes  $> 0,45$  g/l ohne Pleozytose  $< 10$  Zellen/ $\mu$ l möglich. Laborchemisch sollten spezielle Antikörper getestet werden, um andere Differentialdiagnosen darüber auszuschließen, zum Beispiel HIV oder Hepatitis C (van den Bergh et al., 2021; van Schaik et al., 2010).

Die Prävalenzen der erworbenen chronischen Polyneuropathien liegen weltweit bei ca. 6 Fällen pro 100000 und damit sind schätzungsweise 420000 Menschen betroffen. Die Erkrankungen sind somit als selten einzustufen (Latov, 2014).

#### 2.1.1 Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

##### Definition

Die CIDP ist die häufigste chronische autoimmune Neuropathie (Dalakas, 2011). Sie beinhaltet mehrere Varianten und ist charakterisiert durch symmetrische proximale und distale Muskelschwächen sowie Parästhesien, fortschreitende sensible Defizite und Areflexie, die seit mindestens zwei Monaten anhalten beziehungsweise fortschreiten (Lehmann, Burke & Kuwabara, 2019; Rodríguez et al., 2019). Die Prävalenz der Erkrankten variiert je nach geographischer Lage zwischen 0,8 bis 8,9 pro 100000 Einwohnern. Der Grund für die unterschiedlichen Häufigkeiten ist nicht geklärt. Eine

mögliche Rolle spielen dabei umweltbedingte sowie genetische Faktoren, Diagnosekriterien und medizinische Versorgungsmöglichkeiten (Allen, Gorson & Gelinas, 2018; Dalakas, 2011; Lehmann et al., 2019; Said & Krarup, 2013). Es sind mit einem Verhältnis von zwei zu eins mehr Männer betroffen. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Erkrankung liegt bei 40 bis 50 Jahren (Fisse et al., 2020; Kieseier et al., 2018). Die Erkrankung wurde erstmals 1958 als kortikosteroid-responsive Polyneuropathie beschrieben (Austin, 1958). Sie wird häufig als die chronische Form des Guillain-Barré Syndroms beschrieben mit ähnlichen Pathomechanismen (Dalakas, 2011).

### **Pathophysiologie**

Es handelt sich um eine autoimmune Erkrankung, die durch zelluläre und humorale Prozesse verursacht wird. Die genauen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt und aktuell gibt es heterogen diskutierte pathophysiologische Ansätze, wofür auch die unterschiedlichen Varianten und Ausprägungen sprechen würden (Dalakas, 2011; Dziadkowiak et al., 2021; Koike & Katsuno, 2020).

Diese Pathomechanismen richten sich vor allem gegen proximale Strukturen, wie Spinalnerven, Nervenplexus und proximale Nervenabschnitte. Auch Hirnnerven können, wenn auch nicht häufig, betroffen sein, zum Beispiel der Nervus (N.) facialis (Bunschoten, Jacobs, van den Bergh, Cornblath & van Doorn, 2019; Dalakas, 2011; Grimm & Axer, 2018). Durch fehlgeleitete Immunreaktionen kommt es zu epi- und endoneuronalen T-Zell- und Makrophagen-Infiltrationen. In makroskopischen Untersuchungen spiegeln Zwiebelschalenformationen und endoneurale Ödeme segmentale De- und Remyelinisierungen wider. Durch eingewanderte Makrophagen kommt es zu einer Phagozytose des Myelins und Schädigung der Myelinscheide. Die Aktivierung der Makrophagen erfolgt komplementvermittelt. Dies stellt einen wichtigen pathophysiologischen Ablauf dar (Kiefer, Kieseier, Stoll & Hartung, 2001; Querol & Lleixà, 2021; Querol et al., 2022; Said & Krarup, 2013; Shimizu et al., 2014).

In Biopsien des N. suralis und dem Serum von Patienten konnten autoreaktive Antikörper und T-Zellen und damit proinflammatorische Mediatoren nachgewiesen werden. CD4+ T-Zellen und CD8+ T-Zellen können dabei eine Rolle spielen. Auch konnte eine reduzierte Anzahl sowie veränderte Funktion von regulatorischen T-Zellen detektiert werden. Diese sind eigentlich für die Suppression autoreaktiver T-Zellen verantwortlich. Aktivierte T-Zellen können durch Sezernierung von Chemokinen und Proteasen zum Zusammenbruch der Blut-Nerven-Schranke führen. Dadurch können Leukozyten und andere Autoantikörper einwandern und die Myelinscheide angreifen. Ein weiterer

möglicher Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ausprägungen der CIDP ist eine individuell starke T-Zell Antwort (Dalakas, 2011; Kieseier et al., 2018; Mathey et al., 2015; Said & Krarup, 2013).

Plasmaseparationen führen oft zu kurzzeitigen, aber schnellen Symptomverbesserungen, dies spricht für die Existenz von pathognomischen Autoantikörpern und krankheitsrelevanten Komplementfaktoren. Gegenstand aktueller Forschung ist der Nachweis von Autoantikörpern, die in den letzten Jahren detektiert werden konnten. Die bisher entdeckten Autoantikörper richten sich insbesondere gegen molekulare Strukturen der Myelinscheide (Kieseier et al., 2018; Nobile-Orazio, 2014). Weiterhin konnten verschiedene Immunglobulin (Ig) Autoantikörper nachgewiesen werden, die größtenteils an nodale und paranodale Regionen binden, beispielsweise Antikörper gegen Caspr1, Neurofascin 155 und Anti-Gangliosid-Antikörper (Bunschoten et al., 2019; Dziadkowiak et al., 2021; Querol et al., 2022). Insgesamt bilden die bisher gefundenen Antikörper eine heterogene Gruppe. Die genaue Rolle der Antikörper ist derzeit noch unklar, sie können aber dabei helfen, die heterogenen Ausprägungen der CIDP-Varianten besser zu verstehen, möglicherweise neu einzuteilen und so individueller zu behandeln (Dziadkowiak, Nowakowska-Kotas, Budrewicz & Koszewicz, 2022).

### **Varianten**

Die CIDP beinhaltet verschiedene Unterformen. Die typische CIDP zeichnet sich durch symmetrische distale oder proximale sensomotorische Defizite aus. Als Varianten gibt es rein sensible oder motorische, distal betonte oder fokale Polyneuroradikulitiden. Sind einzelne, aber multifokal sensomotorische Nerven betroffen, wird dies als multifokal erworbene demyelinisierende sensible und motorische Neuropathie (MADSAM) bezeichnet (Bunschoten et al., 2019; Dalakas, 2011).

### **Diagnostik**

Aktuell existieren wie eingangs erwähnt keine eindeutigen Biomarker oder sichere Testungen, um die Diagnose zu bestätigen. Daher wurden bislang viele verschiedene Diagnosekriterien entwickelt. Unter anderem die „American Academy of Neurology criteria“, die „Saperstein criteria“, die Kriterien der „INCAT-Group“ (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) und die der „European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society“ (EFNS/PNS). Letztere haben bisher die höchste Sensitivität und Spezifität erreichen können (Breiner & Brannagan, 2014; Kieseier et al., 2018). Die Grundlagen aller Leitlinien stützen sich auf elektrophysiologische Methoden sowie klinische Untersuchungen. Daneben werden Liquoranalysen, Nervenbiopsien und

bildgebende Verfahren, wie die Sonographie und die MRT, ergänzt. In den folgenden Tabellen werden die EFNS/PNS-Kriterien beschrieben (siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3).

**Tabelle 1: Klinische Kriterien CIDP**

Typische CIDP	Atypische CIDP	Ausschlusskriterien
chronisch fortschreitende oder schubförmige proximale und distale Schwächen und sensible Defizite aller Extremitäten	vorwiegend distale Schwächen: Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy (DADS)	Diphtherie, Drogen- oder Toxinexpositionen, die wahrscheinlich die Ursache der Neuropathie darstellen.
Entwicklung über > zwei Monate	rein motorische oder sensible Formen	hereditäre demyelinisierende Neuropathien
Hirnnerven können betroffen sein.	asymmetrische Beteiligung (MADSAM)	Sphinkterstörungen
Areflexie oder herabgesetzte Muskeleigenreflexe in allen Extremitäten	fokales Muster, z.B. Beteiligung des Plexus brachialis oder eines oder mehrerer peripherer Nerven in einer Extremität	MMN
		Antikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein

*Auflistung der klinischen Kriterien der CIDP, mit Unterteilung in eine typische und atypische CIDP und Ausschlusskriterien (van den Bergh et al., 2021).*

**Tabelle 2: Elektrophysiologische Kriterien CIDP**

Definitiv (mindestens eins der Kriterien erfüllt)	Wahrscheinlich	Möglich
verlängerte DML in mindestens zwei Nerven $\geq 50\%$ oberhalb des oberen Normwertes	mindestens 30 % Amplitudenverringern der proximalen MSAP-Spitze im Vergleich zur distalen Spitze in zwei Nerven oder in einem Nerv plus ein weiterer demyelinisierender Parameter in $\geq$ einem Nerv	Es gelten die gleichen Kriterien, wie bei den definitiven Kriterien, aber jeweils in nur einem Nerv.
reduzierte motorische NLG $\geq 30\%$ unterhalb des unteren Normwertes in mindestens zwei Nerven		
mindestens 20 % verlängerte F-Wellen-Latenzzeit über der oberen Grenze in zwei Nerven		
fehlen von F-Wellen in mindestens zwei Nerven		
partieller motorischer Leitungsblock an mindestens zwei Nerven $\geq 50\%$ Amplitudenreduktion des proximalen Peaks im Vergleich zum distalen Peak des MSAP		
pathologische temporale Dispersion in mindestens zwei Nerven $> 30\%$ Verlängerung zwischen proximalem und distalem MSAP-Peak		
Verlängerung der distalen MSAP-Dauer in $\geq 1$ Nerv plus ein weiterer demyelinisierender Parameter in $\geq$ einem Nerv		

*Einteilung der elektrophysiologischen Kriterien einer CIDP, mit Unterscheidung einer definitiven, wahrscheinlichen und möglichen CIDP (van den Bergh et al., 2021); DML = distal motorische Latenz; NLG = Nervenleitgeschwindigkeit; F-Wellen = following-Wellen; MSAP = Muskelsummenaktionspotential.*

**Tabelle 3: Unterstützende Untersuchungen CIDP**

Liquor	MRT	Biopsie	Klinik
erhöhtes Eiweiß (> 0,45 g/l), wenn die Zellzahl bei < 10 Zellen/ $\mu$ l liegt	Liquor-MRT des zervikalen oder lumbosakralen Plexus: Gadoliniumanreicherung und/ oder eine Hypertrophie der betroffenen Segmente	Nervenbiopsie mit Nachweis von Demyelinisierungen	klinische Besserung nach immunmodulatorischer Behandlung

*Auflistung der unterstützenden Untersuchungsmöglichkeiten bei der Diagnosestellung einer CIDP (van den Bergh et al., 2021).*

## Therapie

Die Therapie der CIDP besteht aus einer immunmodulierenden Therapie. Ziel ist es, die autoimmun getriggerten entzündlichen Prozesse und die Demyelinisierung zu stoppen, um so einen sekundären axonalen Verlust zu verhindern. Die bisher zugelassenen Erstlinien-Therapien umfassen Immunglobulingaben, Plasmapherese und Kortikosteroide. Die Effektivität dieser drei Optionen konnte in randomisierten und kontrollierten Studien nachgewiesen werden (Lehmann et al., 2019; Nobile-Orazio et al., 2012; Oaklander et al., 2017; Stino, Naddaf & Dyck, 2021). Welcher Patient auf eine der obigen Therapieformen positiv reagiert, ist individuell. 50-70 % sprechen auf eine der drei Optionen an. Bleibt eine Verbesserung aus, führt ein Therapiewechsel oft zu einem Benefit. Insgesamt sprechen so auf die oben genannten Möglichkeiten etwa 80 % an (Kieseier et al., 2018). Die Wahl des Medikaments ist individuell und hängt oft von den jeweiligen Ressourcen und der Infrastruktur der behandelnden Klinik ab. Auch die Therapiekosten sowie persönliche Risikofaktoren, Nebenwirkungen, Komorbiditäten und alltagsrelevante Faktoren, wie eine Berufstätigkeit und Mobilität und damit einhergehende Vereinbarkeit der Therapie, spielen eine Rolle. Innerhalb der Erstlinienpräparate konnte sich kein Medikament als überlegen herausstellen (Grimm & Axer, 2018; Oaklander et al., 2017).

Bei therapierefraktären oder schweren Verläufen kann ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid erfolgen oder additiv zu der Erstlinientherapie ein Immunsuppressivum, wie Azathioprin, Ciclosporin A, Rituximab oder Methotrexat, verabreicht werden. Die Evidenz für oder gegen eine Wirksamkeit ist in dieser Medikamentengruppe insgesamt gering (Latov, 2014; Rajabally, 2024).

### **Intravenöse Immunglobuline (IVIG)**

Im Regelfall werden Immunglobuline intravenös (i.v.) verabreicht. Als „loading dose“ bei Therapieinitiation konnte eine gute Wirksamkeit mit 2 g/kg Körpergewicht über zwei bis vier Tage gezeigt werden. Als Erhaltungsdosis werden 1 g/kg Körpergewicht über ein bis zwei Tage alle drei bis vier Wochen verabreicht (Dalakas, 2011; Kieseier et al., 2018). In Studien zeigten sich Patienten, die IVIG erhielten, im Vergleich zur Placebogruppe bezüglich des klinischen Outcomes nach 24 und 48 Wochen überlegen. Dies wurde durch Verbesserungen im INCAT Disability Score und in der Greifkraft aufgezeigt (Hughes et al., 2008; Rajabally, 2024). Die optimale Erhaltungsdosis und das Intervall sind individuell zu optimieren und die Dosis anzupassen. Auch Auslassversuche sind wichtig, um Remissionsstadien zu erkennen (Dalakas, 2011). Weiterhin gibt es die Möglichkeit einer subkutanen Gabe. Hier konnte ebenfalls ein positiver Effekt im Vergleich zu einer Placebogruppe, bezogen auf die Muskelkraft, gezeigt werden. Für die Patienten bedeutet dies oft mehr Autonomie und Flexibilität (Markvardsen et al., 2013; Markvardsen et al., 2017; Rajabally, 2024; van Schaik et al., 2018).

### **Plasmapherese**

Ein Plasmaaustausch zeigt vergleichbare Effekte, wie die anderen Therapien, wird aber wegen der Invasivität häufig als Eskalation bei akuter Verschlechterung genutzt. Häufig erfolgen vier bis sechs Plasmaaustausche über zwei Wochen. Bei einer Erhaltungstherapie erfolgen diese im Intervall von vier bis acht Wochen, individuell je nach Klinikum (Dalakas, 2011; Dyck et al., 1986; Nobile-Orazio et al., 2012; Rajabally, 2024).

### **Kortikosteroide**

Kortison kann als Pulstherapie verabreicht werden mit Methylprednisolon 500-1000 mg pro Tag intravenös über drei bis fünf Tage. Danach ist ein Wechsel auf ein orales Präparat möglich. Hier sollte mit einem Prednisolon-Äquivalent von 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag gestartet werden und langsam auf eine Erhaltungsdosis, möglichst kleiner als 5 mg pro Tag, reduziert werden. Alternativ kann eine Pulstherapie mit Methylprednisolon 500-1000 mg pro Tag i.v. über drei Tage alle vier Wochen zyklisch erfolgen. Keine der beiden Therapiestrategien konnte eine Überlegenheit zeigen (Nobile-Orazio et al., 2012; Stino et al., 2021).

### **Cyclophosphamid**

Cyclophosphamid wird ebenfalls intravenös als Pulstherapie appliziert mit einer Dosierung von 0,6-1 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Die Gaben erfolgen in einem monatlichen Intervall für bis zu sechs Monate (Kieseier et al., 2018; Rajabally, 2024).

**Azathioprin**

Azathioprin wird täglich oral mit 2-3 mg/kg Körpergewicht verabreicht, regelmäßige Blutbildkontrollen, einschließlich Differentialblutbild, sind unter der Therapie obligat (Dyck, O'Brien, Swanson, Low & Daube, 1985; Rajabally, 2024).

**Ciclosporin A**

Die Einnahme von Ciclosporin A erfolgt täglich oral mit 2,5-5 mg/kg Körpergewicht, während des Einnahmezeitraums sollten besonders Blutdruck und Nierenparameter überwacht werden (Fisse et al., 2020; Mahattanakul, Crawford, Griffin, Goldstein & Cornblath, 1996; Rajabally, 2024).

**Rituximab**

Die Gabe von Rituximab erfolgt intravenös. Hierbei werden entweder 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal pro Woche über vier Wochen verabreicht oder 1000 mg zweimal im Abstand von zwei Wochen. Als Prämedikation vor der Infusion werden zusätzlich ein Analgetikum, Antipyretikum und ein Antihistaminikum appliziert. Eine Wiederholung des Zyklus ist möglich, nach Anstieg der B-Zellen im peripheren Blut, häufig nach ca. zwölf Monaten (Hu, Sun, Lu, Zhao & Lin, 2022; Rajabally, 2024).

**Methotrexat**

Methotrexat kann oral oder subkutan gegeben werden. Dabei werden einmal pro Woche 7,5 mg oder 15 mg verabreicht. Um Nebenwirkungen zu verringern, sollte am Tag nach der Gabe Folsäure eingenommen werden (Rajabally, 2024; RMC Trial Group, 2009).

**2.1.2 Paraproteinämische Neuropathie****Definition**

Paraproteinämische Neuropathien fassen eine inhomogene Gruppe von Neuropathien zusammen, bei denen ein Nachweis von Paraproteinen möglich ist. Ein Kausalitätsnachweis für die Polyneuropathie durch die Paraproteine besteht jedoch nicht immer. Etwa zehn Prozent aller Patienten mit einer Polyneuropathie weisen zusätzlich eine Paraproteinämie auf. Klinische Merkmale und elektrophysiologische Untersuchungen gleichen oft der einer CIDP, es gibt aber auch axonale Verlaufsformen (Grimm & Axer, 2018; Latov, 2014; Mauermann, 2014).

**Pathophysiologie**

Die Paraproteinämien entstehen durch die Produktion von monoklonalen Immunglobulinen. Bei Nachweis eines Paraproteins liegen bei einem Drittel der

Patienten hämatologische Neoplasien oder Systemerkrankungen vor, wie beispielsweise das Multiple Myelom oder Morbus Waldenström. Bei dem anderen Teil liegt eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vor. Je nach begleitenden Faktoren und Art des Paraproteins prägen sich unterschiedliche klinische Symptome aus.

Der charakteristische Phänotyp liegt bei Nachweis einer IgM-Paraproteinämie vor. Hier werden bei bis zu 50 % Antikörper gegen Myelin assoziiertes Glykoprotein (Anti-MAG-Antikörper) gefunden. Klinisch treten überwiegend distal betonte sensible Symptome auf. Ataxien sind häufig, während Paresen seltener vorkommen. Als Verlaufsformen gibt es die IgA-, IgG- und IgM-assoziierten demyelinisierenden Varianten, die als MGUS-CIDP benannt werden. Ihr Verlauf und ihre Erscheinung unterscheiden sich nicht von der klassischen CIDP. Zusätzlich gibt es auch axonale Formen, die beim Multiplen Myelom und der MGUS vorkommen können. Die Symptome sind hier überwiegend sensibel, eine immunvermittelte Genese ist nicht geklärt. Weiterhin gibt es das POEMS-Syndrom, das durch Vorliegen eines multiplen Myeloms, einer Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie und Hautveränderungen gekennzeichnet ist. Die Symptome der Polyneuropathie ähneln der CIDP, eine hämatoonkologische Mitbehandlung ist hier obligat (Grimm & Axer, 2018; Kieseier et al., 2018).

Im Folgenden geht es um die demyelinisierende MGUS-CIDP.

### **Diagnostik**

Die diagnostischen Kriterien der Klinik und Elektrophysiologie gleichen der CIDP-Diagnostik (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Labor: Serologisch wird eine Protein-Elektrophorese durchgeführt mit Nachweis eines Gradienten. Dieser Nachweis ist essentiell für die Diagnose. Zusätzlich können eine Urindiagnostik mit Elektrophorese und eine Liquoruntersuchung erfolgen. Im Liquor lässt sich oftmals ein erhöhtes Eiweiß nachweisen, vergleichbar mit der Liquordiagnostik bei einer CIDP. Der Stellenwert von ergänzenden bildgebenden Verfahren ist aktuell unklar (Grimm & Axer, 2018).

### **Therapie**

Demyelinisierende Polyneuropathien mit IgA- und IgG-Gammopathien werden analog zur CIDP behandelt und sprechen häufig gut auf Immunglobuline an (Kieseier et al., 2018). Die IgM-Paraproteinämien mit und ohne Antikörpernachweis sprechen häufig schlecht auf die Erstlinientherapie mit Immunglobulinen, Kortikosteroiden oder Plasmapheresen an. Hier findet häufig eine Kombinationstherapie aus Immunglobulinen

und Immunsuppressiva, wie Rituximab und Cyclophosphamid oder einer Plasmapherese statt (Briani, Cocito, Campagnolo, Doneddu & Nobile-Orazio, 2022; Grimm & Axer, 2018).

### **2.1.3 Multifokale motorische Neuropathie**

#### **Definition**

Erstmalig wurde die MMN zwischen 1985 und 1986 beschrieben. Elektrophysiologisch hatte sich dort eine rein motorische Neuropathie gezeigt (Roth, Rohr, Magistris & Ochsner, 1986). Die MMN ist eine seltene, rein motorische autoimmun bedingte Neuropathie. Inzidenz und Prävalenz liegen schätzungsweise bei 1-2 pro 100000 Menschen. 80 % der Erkrankten sind Männer. Der Beginn der Erkrankung liegt häufig zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Nobile-Orazio, 2001). Es bilden sich chronisch oder schubweise fortschreitende asymmetrische Paresen aus, besonders der distalen Armmuskeln. Muskeleigenreflexe in den betroffenen Regionen erweisen sich oftmals als abgeschwächt. Am häufigsten sind die innervierten Muskeln des N. ulnaris, N. medianus und N. radialis betroffen. Sensible Symptome werden von Patienten beschrieben, ein elektrophysiologisches Korrelat findet sich dafür in der Regel nicht (Grimm & Axer, 2018; Le Forestier et al., 1997; Roth et al., 1986). Zu Beginn kann über einen längeren Zeitraum nur ein Nerv betroffen sein, was die Diagnose erschwert. Häufig finden sich Faszikulationen und Crampi in den betroffenen Muskelarealen, Atrophien kommen mit fortschreitender Erkrankung dazu (Kieseier et al., 2018).

#### **Pathophysiologie**

Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht geklärt. Die MMN ist gekennzeichnet durch Leitungsblöcke in der elektrophysiologischen Untersuchung. Eine Hypothese zur Entstehung der Leitungsblöcke vermutet eine immunvermittelte Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase (Kieseier et al., 2018). Weiterhin wird angenommen, dass die Myelinscheide und das Axon durch eine Komplement- und Makrophagenaktivierung geschädigt werden. Es wird von einer molekularen Mimikry ausgegangen. Bei etwa 45 - 85 % der Betroffenen werden Antikörper gegen Gangliosid-GM1 nachgewiesen. GM1-Ganglioside finden sich auf Myelinscheiden und Axonen. Ein Erklärungsansatz ist, dass die Anti-GM1 Autoantikörper an die nodalen GM1-Ganglioside binden und das Komplementsystem aktivieren. Dies führt möglicherweise zur Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen. Die Antikörper binden unterschiedlich stark an GM1-Ganglioside sensibler und motorischer Fasern. Dies könnte die rein motorische Symptomatik erklären (Garg et al., 2019; Kieseier et al., 2018; Meuth & Kleinschnitz, 2010). In Nervenbiopsien aus Bereichen von Leitungsblöcken fanden sich

Zwiebelschalenformationen sowie eine axonale Degeneration. Es wurden jedoch weniger inflammatorische Zellen in den Biopsien nachgewiesen als in Präparaten von CIDP-Patienten. Unklar ist somit, wie die Autoantikörper ins Endoneurium einwandern können und wieso antikörpernegative Patienten ebenfalls gut auf IVIG ansprechen. Aktuell bleibt die Pathogenität der Antikörper unklar (Kieseier et al., 2018).

## Diagnostik

In den folgenden Tabellen werden die diagnostischen Kriterien der EFNS/PNS MMN beschrieben (siehe Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6).

**Tabelle 4: Klinische Kriterien MMN**

Hauptkriterien (beide müssen erfüllt sein)	Unterstützende Kriterien	Ausschlusskriterien
progrediente oder schubförmige asymmetrische und fokale Paresen in mindestens zwei Nerven > ein Monat	Symptome zu Beginn an oberen Extremitäten vorherrschend	Zeichen für Beteiligung des ersten Motoneurons
keine sensiblen Defizite, abgesehen von einer diskreten Pallhypästhesie der unteren Extremitäten	herabgesetzte oder erloschene Muskeleigenreflexe der betroffenen Regionen	ausgeprägte bulbäre Symptome
	keine Hirnnervenbeteiligung	sensible Defizite, die über eine leichte Pallhypästhesie hinaus gehen
	Krämpfe und Faszikulationen beteiligter Muskeln	symmetrische Paresen bei Krankheitsbeginn

*Aufzählung der klinischen Kriterien zur Diagnosestellung einer MMN. Diese werden unterteilt in Haupt-, unterstützende- und Ausschlusskriterien (van Schaik et al., 2010).*

**Tabelle 5: Elektrophysiologische Kriterien MMN**

Definitive MMN	Mögliche MMN	Ausschlusskriterien
Nachweis eines sicheren Leitungsblocks* an mindestens einem Nerv	Nachweis eines möglichen Leitungsblocks* an mindestens zwei Nerven	Beteiligung von sensiblen Nerven
Reduktion der Fläche der Amplitude des MSAPs proximal zu distal $\geq 50\%$	Reduktion der Fläche der Amplitude des MSAPs proximal zu distal $\geq 30\%$	
die Potentialdauer darf von proximal zu distal nicht um mehr als 30 % zunehmen		

*Elektrophysiologische Kriterien zur Differenzierung einer definitiven oder möglichen MMN sowie Ausschlusskriterien. \*Der Nachweis eines Leitungsblocks muss an Stellen erbracht werden, die nicht den üblichen Engpasssyndromen entsprechen (van Schaik et al., 2010).*

**Tabelle 6: Unterstützende Untersuchungen MMN**

Liquor	Serum	MRT	Klinik
erhöhtes Liquoreiweiß bis $< 1$ g/l, sonst normwertiger Befund	Nachweis von Anti-GM1-Antikörpern (IgM)	Verdickung und erhöhte Signalintensität in der T2-Wichtung des Plexus brachialis mit Gadolinium Anreicherung	Besserung der Symptome nach immunmodulatorischer Therapie

*Auflistung der unterstützenden Untersuchungsmöglichkeiten bei der Diagnostik einer MMN (van Schaik et al., 2010).*

## Therapie

Die Therapiemöglichkeiten sind im Vergleich zu denen der CIDP eingeschränkt. Mittel der ersten Wahl sind IVIG. Die Dosierung entspricht der CIDP-Therapie. Es werden initial 2 g/kg Körpergewicht über zwei bis fünf Tage verabreicht. Bei Therapieansprechen werden 1 g/kg Körpergewicht alle zwei bis vier Wochen als Erhaltungstherapie infundiert (van Schaik et al., 2010). Kortison und Plasmapherese zeigen keine Wirkung. Kortison kann sogar zu einer Verschlechterung führen. Bei einem Nichtansprechen auf IVIG kann eine Therapie mit Cyclophosphamid in Betracht gezogen werden (Briani et al., 2022; Umapathi, Hughes, Nobile-Orazio & Léger, 2015).

## 2.2 Körperliche Untersuchung

Die neurologische Untersuchung besitzt einen hohen Stellenwert zur Diagnosestellung der inflammatorischen Polyneuropathien. Daher ist eine vollständige neurologische Untersuchung obligat. Weiterhin wurde in dieser Arbeit die körperliche Untersuchung der Probanden jedes Jahr innerhalb des Beobachtungszeitraums erfasst, um so den Verlauf beurteilen zu können. Es folgt eine Beschreibung derjenigen Teile der neurologischen Untersuchung, die für die Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie von Bedeutung sind. Begonnen wird mit der Überprüfung der zwölf Hirnnerven. Als nächster Schritt wird die Motorik begutachtet. Hierbei wird zuerst eine Inspektion der Muskulatur durchgeführt, so können Atrophien oder Faszikulationen detektiert werden. Daran schließt sich die Beurteilung des Muskeltonus beim entspannten Patienten an. Sodann wird die Kraft überprüft. Dies erfolgt durch eine Einzelkraftprüfung der Muskulatur. Hierbei werden durch bestimmte Bewegungen Muskelgruppen getestet (z.B. Beugen und Strecken der Finger, Hüftbeugung und -streckung). Die Kraft wird in die Kraftgrade (KG) 0 bis 5 eingeteilt. Es handelt sich um eine semiquantitative Einteilung:

0 = keine Muskelaktivität; 1 = sichtbare Muskelkontraktion ohne Bewegungseffekt; 2 = Bewegung unter Ausschalten der Schwerkraft; 3 = Bewegung gegen die Schwerkraft; 4 = Bewegung gegen mäßigen Widerstand; 5 = normale Muskelkraft.

Darauf werden die Muskeleigenreflexe sowie pathologische Reflexe, wie der Babinski-Reflex getestet.

Anschließend wird die Sensibilität geprüft. Hierzu gehören das Berührungs-, Lage-, Temperatur- und Vibrationsempfinden sowie Nervendehnungszeichen. Danach erfolgt eine Koordinationsprüfung. Zum Schluss wird eine Gang- und Standprobe mit Fersen- und Hackenstand, Seiltänzerengang und monopodalem Hüpfen durchgeführt (Hacke, 2016).

## 2.3 Elektroneurographie

Die Elektroneurographie (ENG) dient der Untersuchung der Leitfunktion der motorischen und sensiblen Fasern peripherer Nerven. Hierbei werden elektrische Antwortpotentiale erfasst, die durch elektrische oder physiologische Reize eines peripheren Nervs ausgelöst werden. Dabei können die distal motorische Latenz, motorische und sensible Antwortpotentiale, Nervenleitgeschwindigkeiten sowie F-Wellen gemessen werden. Die Untersuchungsmethode dient dazu, neuromuskuläre Erkrankungen zu diagnostizieren und den Verlauf und Schweregrad zu evaluieren. Störungen der Nervenleitung können lokalisiert und die Pathophysiologie beurteilt werden, sodass eine Unterteilung in

axonale und demyelinisierende Prozesse möglich ist und die betroffenen Fasern herausgefiltert werden können, zum Beispiel sensibel, motorisch oder gemischt (Bischoff, 2018; Hacke, 2016).

### 3 Zielsetzung der Studie

Durch einheitliche Diagnosekriterien gelingt es immer besser, immunvermittelte Neuropathien richtig zu diagnostizieren. Bezüglich der Therapie gibt es bislang nur Empfehlungen, die Evidenzlage dazu ist gering. Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stehen als Erstlinientherapie für die CIDP Immunglobuline und Kortison zu Verfügung. Plasmapherese soll bei akuter Verschlechterung oder bei einem Nichtansprechen der beiden erst genannten Therapien eingesetzt werden. Bei therapierefraktären oder nicht ansprechenden Patienten kann laut Expertenkonsens ein Immunsuppressivum zum Einsatz kommen. Hierzu zählen beispielsweise Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Rituximab und Azathioprin. Bei einer MMN stehen als Erstlinientherapie nur Immunglobuline zu Verfügung und als Eskalation Immunsuppressiva.

Aktuell fehlen große Therapiestudien, die darüber Auskunft geben, wann eine Therapie fortgeführt, beendet oder eskaliert werden sollte. Einige Patienten werden über zehn Jahre mit einer immunmodulierenden Therapie behandelt, was mit gesundheitlichen Risiken einhergeht und beträchtliche wirtschaftliche und zeitliche Ressourcen benötigt. Es handelt sich zusammenfassend um seltene Erkrankungen, deren genaue Verläufe individuell unterschiedlich sein können und allgemein gültige Aussagen schwierig sind.

Ziel der Studie ist es, den Krankheitsverlauf von Patienten mit einer diagnostizierten immunvermittelten Polyneuropathie unter immunmodulierender Therapie zu beobachten, um so mögliche Algorithmen für eine Therapieentscheidung ableiten zu können. Dafür wurden die Patienten der universitären Infusionsambulanz des tertiären NMZs der Neurologischen Klinik des UKGMs am Standort Gießen über einen Zeitraum von fünf Jahren retrospektiv eingeschlossen. Folgende Parameter wurden unter anderem erfasst:

- Basisdaten der Patienten, wie Alter, Gewicht, Geschlecht, Erkrankungsdauer
- elektrophysiologische Messungen
- körperliche Untersuchungsbefunde
- Laboruntersuchungen
- immunmodulierende Therapie
- Heil- und Hilfsmittel
- Komorbiditäten und Komedikation.

Ziel ist es herauszufinden, ob es klinische oder elektrophysiologische Marker gibt, die den Verlauf beziehungsweise den Erfolg der Therapie widerspiegeln können. Des Weiteren dient die Studie dazu, mögliche Unterschiede zwischen Patientengruppen mit

einer CIDP oder MMN aufzudecken. Zum Schluss soll untersucht werden, ob demographische Faktoren eine Rolle bezüglich des Erkrankungsverlaufs spielen.

## 4 Methodik

### 4.1 Studiendesign

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um eine retrospektive-deskriptive Datenanalyse. Die Datenerhebung erfolgte 2023 und umfasst den Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2022, eine Datenbank wurde erstellt. Es wurden zwei Gruppen eingeschlossen mit insgesamt 49 Teilnehmern; Patienten mit einer CIDP oder mit einer MMN. Es wurden 40 Patienten mit einer CIDP und neun mit einer MMN eingeschlossen. Von den Patienten mit einer CIDP litten fünf an einer MADSAM und fünf hatten eine paraproteinämische Polyneuropathie. Letztere wurden der CIDP-Kohorte zugeteilt. Alle Teilnehmer der Studie waren oder sind Patienten in der universitären Infusionsambulanz des tertiären neuromuskulären Zentrums der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen.

#### 4.1.1 Erstellung der Datenbank

Die Datenbank dient dazu, Patienten mit zugehörigen Erkrankungen sowie den Krankheitsverlauf systematisch zu dokumentieren. Dazu wurde eine Exceltabelle mit Items angefertigt. Die Probanden wurden pseudonymisiert erfasst. Für den eingeschlossenen Zeitraum von fünf Jahren, 01.01.2018 bis 31.12.2022, wurde jedes Item jährlich erfasst. Therapieänderungen innerhalb eines Jahres wurden in der Tabelle mitaufgelistet. In den Sprechstundenvorstellungen erfolgten eine körperliche Untersuchung, eine Elektroneurographie, eine Anamnese sowie häufig laborchemische Kontrollen. Erhoben wurden diese Punkte durch einen Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Neurologie des UKGMs. Die Elektroneurographien wurden in einigen Fällen nicht jedes Jahr vollständig durchgeführt, wenige Patienten erhielten nur eine körperliche Untersuchung. Vereinzelt stellten sich Patienten über den Beobachtungszeitraum nicht jährlich vor. Innerhalb der fünf Jahre wurden neue Patienten im NMZ angebunden, andere verließen dieses. Die Datenerhebung erfolgte über eine systematische Recherche mit Hilfe der digitalen Patientenakten des Softwaresystems „Meona“ der Softwareentwicklerfirma Mesalvo GmbH. Dazu standen in der Akte Arztbriefe, Einträge in den ärztlichen oder pflegerischen Verlauf der digitalen Patientenkurve, elektrophysiologische Befunde, Laboruntersuchungen, Medikamentenrezepte, Heil- und Hilfsmittelverordnungen sowie Medikamentenpläne zur Verfügung.

### 4.1.2 Items

Die Datenbank in Form einer Exceltabelle umfasst insgesamt 119 Items. Diese wurden für jeden Probanden jährlich ab dem Jahr der Vorstellung in unserer Ambulanz aufgeführt. Die Items sind unterteilt in Basisinformationen, wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Grunderkrankung und Dauer der Erkrankung. Zusätzlich werden Komorbiditäten und Komedikationen, Heil- und Hilfsmittel sowie Noxen aufgelistet. Weiterhin beinhalten sie einzelne Parameter der elektrophysiologischen und körperlichen Untersuchungen und der immunmodulierenden Therapie. In den Tabellen 7 bis 13 sind die einzelnen Items aufgeführt.

**Tabelle 7: Items Basisdaten**

Item	Wert/ Einheit
Code	-
Alter	Jahre
Geburtsdatum	TT/MM/JJ
Geschlecht	0 = männlich; 1 = weiblich
Gewicht	kg
Diagnose	1 = CIDP; 2 = MMN; 3 = Paraproteinämische PNP; 4 = MADSAM
Diagnose Statistik	1 = CIDP; 2 = MMN
Dauer der Erkrankung	Jahre
Dauer der Therapie	Jahre

*Angabe der demographischen Daten sowie der Diagnose und Dauer der Erkrankung.*

**Tabelle 8: Items Elektroneurographie**

Item	Wert/ Einheit
Datum ENG	TT/MM/JJ
DML med	ms
mNLG med	m/s
MSAP med dist	mV
MSAP med prox	mV
DML uln	ms

Item	Wert/ Einheit
mNLG uln	m/s
MSAP uln dist	mV
MSAP uln prox	mV
DML per	ms
mNLG per	m/s
MSAP per dist	mV
MSAP per prox	mV
DML tib	ms
mNLG tib	m/s
MSAP tib dist	mV
MSAP tib prox	mV
F-Welle tib Persistenz	%
F-Welle tib Latenz	ms
F-Welle uln Persistenz	%
F-Welle uln Latenz	ms
sNLG med	m/s
SNAP med	$\mu$ V
sNLG uln	m/s
SNAP uln	$\mu$ V
sNLG sur	m/s
SNAP sur	$\mu$ V
Leitungsblock	0 = nein; 1 = ja
temp. Dispersion	0 = nein; 1 = ja

Aufgeführt werden die Parameter der elektrophysiologischen Untersuchungen sowie die zugehörigen Einheiten; med = medianus; dist = distal; prox = proximal; uln = ulnaris; per = peroneus; tib = tibialis; mNLG = motorische Nervenleitgeschwindigkeit, sNLG = sensible Nervenleitgeschwindigkeit; SNAP = sensibles Nervenaktionspotential; sur = suralis; temp. Dispersion = temporale Dispersion.

**Tabelle 9: Items körperliche Untersuchung**

Item	Wert/ Einheit
BSR	0 bis 3
TSR	0 bis 3
RPR	0 bis 3
PSR	0 bis 3
ASR	0 bis 3
Ellenbogenflexion	Kraftgrade 0 bis 5
Ellenbogenextension	Kraftgrade 0 bis 5
Handgelenksflexion	Kraftgrade 0 bis 5
Handgelenksexension	Kraftgrade 0 bis 5
Fingerflexion	Kraftgrade 0 bis 5
Fingerextension	Kraftgrade 0 bis 5
Hüftflexion	Kraftgrade 0 bis 5
Knieextension	Kraftgrade 0 bis 5
Ischiocrurale Muskulatur	Kraftgrade 0 bis 5
Fußextension	Kraftgrade 0 bis 5
Fußflexion	Kraftgrade 0 bis 5
Zehenextension	Kraftgrade 0 bis 5
Zehenflexion	Kraftgrade 0 bis 5
Großzehenextension	Kraftgrade 0 bis 5
Großzehenflexion	Kraftgrade 0 bis 5
Ataxie	0 = nein; 1= ja
Hypästhesie strumpfförmig	0 = nein; 1 = Vorfuß; 2 = ganzer Fuß; 3 = Mitte Unterschenkel; 4 = bis Knie
Hypästhesie andere	0 = nein; 1 = ja
Pallhypästhesie Malleolus medialis	in Achteln: 1/8 bis 8/8
Schmerzen	0 = nein; 1 = ja

*Aufzählung der einzelnen Parameter der klinischen Untersuchung. Dabei werden die Motorik in Kraftgrade von 0 bis 5 angegeben, die Pallhypästhesie in Achteln (1/8 bis 8/8) und die Reflexe von 0 bis 3 unterteilt (0 = abwesend, 1 = abgeschwächt, 2 = normal, 3 = übermittlebhaft); BSR = Bizepssehnenreflex, TSR = Trizepssehnenreflex; RPR = Radiusperiostreflex; PSR = Patellasehnenreflex; ASR = Achillessehnenreflex.*

**Tabelle 10: Items Laboruntersuchungen**

Item	Wert/ Einheit
Liquor	0 = nein; 1 = ja
Zellzahl Liquor	Zellen/ $\mu$ l
Eiweiß Liquor	g/l
Lactat Liquor	mmol/l
Lymphozyten	G/l

*Aufgelistet werden die laborchemischen Parameter einer Liquoruntersuchung mit Zellzahl, Eiweiß und Lactat sowie die Bestimmung der Anzahl von Lymphozyten im Blut.*

**Tabelle 11: Items Immunmodulierende Therapie**

Item	Wert/ Einheit
Kortison	0 = nein; 1 = ja
Kortison Dosis	mg
Präparat Kortison	Methylprednisolon; Prednisolon
Kortison Stoßtherapie	0 = nein; 1 = ja
IVIG	0 = nein; 1 = ja
niedrigste Dosierung	g
höchste Dosierung	g
kürzester Abstand	Wochen
längster Abstand	Wochen
IVIG Pause	0 = nein; 1 = ja
Präparat IVIG	1 = Gamunex; 2 = Privigen; 3 = Intratect; 4 = Octagam; 5 = Kiovig; 6 = Hizentra
Prämedikation IVIG	0 = nein; 1 = ja
Prämedikation Fenistil	0 = nein; 1 = ja
Prämedikation sonstige	0 = nein; Methylprednisolon; Prednisolon
Azathioprin	0 = nein; 1 = ja
Azathioprin Dosis	mg
Methotrexat	0 = nein; 1 = ja

Item	Wert/ Einheit
Methotrexat Dosis	mg
Mycophenolatmofetil	0 = nein; 1 = ja
Mycophenolatmofetil Dosis	mg
Cyclophosphamid	0 = nein; 1 = ja
Cyclophosphamid Dosis	mg
Rituximab	0 = nein; 1 = ja
Rituximab Dosis	mg
Ciclosporin A	0 = nein; 1 = ja
Ciclosporin A Dosis	mg
Plasmapherese	0 = nein; 1 = ja
Plasmapherese Anzahl	Anzahl Zyklen

*Aufzählung der immunmodulierenden Präparate sowie zugehörige Dosierung und Angabe des Intervalls der Verabreichung. Weiterhin werden die Prämedikation vor einer Immunglobulingabe und Plasmapherese mit Anzahl der Zyklen erfasst.*

**Tabelle 12: Items Heil- und Hilfsmittel**

Item	Wert/ Einheit
Physiotherapie	0 = nein; 1 = ja
Anzahl Physiotherapie	Anzahl pro Woche
Ergotherapie	0 = nein; 1 = ja
Anzahl Ergotherapie	Anzahl pro Woche
Hilfsmittel	0 = nein; 1 = ja
Art des Hilfsmittels	0 = kein Hilfsmittel; 1 = Peroneusschiene; 2 = Gehstütze; 3 = Rollator; 4 = Rollstuhl; 5 = Elektromobil; 6 = Handgelenksorthese

*Aufgeführt werden Heilmittel, wie Physio- und Ergotherapie und das zugehörige Trainingsintervall sowie die einzelnen Hilfsmittel.*

**Tabelle 13: Items Begleiterkrankungen und -medikation**

Item	Wert/ Einheit
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0 = nein; 1 = ja
Herzrhythmusstörungen	0 = nein; 1 = ja
Arterielle Hypertonie	0 = nein; 1 = ja
Asthma Bronchiale	0 = nein; 1 = ja
COPD	0 = nein; 1 = ja
Tumorerkrankung	0 = nein; 1 = ja
Diabetes mellitus	0 = nein; 1 = ja
Hypothyreose	0 = nein; 1 = ja
Hyperlipidämie	0 = nein; 1 = ja
Rheumatische Erkrankungen	0 = nein; 1 = ja
weitere Erkrankungen	0 = nein; 1 = ja
Art der weiteren Erkrankung	0 = keine; Morbus Dupuytren; Spinalkanalstenose; zervikale Dys-tonie; Colitis ulcerosa; Akne inversa; Bandscheibenvorfall; Alpha-Galactosidase Mangel; Epilepsie; Struma multinodosa; Katarakt; Netzhautablösung; Glaukom; Schlafapnoe; Prostatahyperplasie; Aortenaneurysma; Hepatitis C; Panikstörung; Depression; Reizdarmsyndrom; Tiefe Beinvenenthrombose; Steatosis hepatis; Rezidivierende Thrombosen; Chronische Gastritis; Psoriasis; Exokrine Pankreasinsuffizienz; Essentieller Tremor
Komorbidität	0 = nein; 1 = ja
Nikotinabusus	0 = nein; 1 = ja
Drogenabusus	0 = nein; 1 = ja
Noxen	0 = nein; 1 = ja
Begleitmedikation	0 = keine; Plättchenhemmer; orale Antikoagulation; Antihyper-tensiva; Diuretika; Lipidsenker; Insulin; orale Diabetesmedika-mente; Schilddrüsenmedikamente; Asthmamedikamente; Schmerzmittel; Vitamine; Protonenpumpeninhibitoren; Immun-suppressiva; Tumormedikamente; Antikonvulsiva; Antidepres-siva; Tamsulosin; Medikamente gegen erhöhten Augeninnen-druck; Doxazosin; Allopurinol; Quetiapin; Lithium; Ranolazin

*Auflistung der einzelnen Begleiterkrankungen und -medikationen; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.*

## 4.2 Teilnehmerkollektiv

Die Patienten wurden aus der Infusionsambulanz sowie der Muskelsprechstunde des NMZs der Neurologischen Klinik des UKGMs am Standort Gießen retrospektiv rekrutiert. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen den Jahren 2018 bis 2022 mit der Diagnose einer immunvermittelten Neuropathie im NMZ Gießen in Behandlung waren. Es gab keine Ausschlusskriterien. Die Patienten waren über die Sprechstunde für neuromuskuläre Erkrankungen vorstellig geworden und bei einer Therapieindikation an die Infusionsambulanz des neuromuskulären Zentrums der neurologischen Klinik angebunden worden. Ermittelt wurden die Patienten durch das klinikinterne Softwaresystem „Meona“. Hierdurch erfolgte der Probandeneinschluss durch eine systematische Recherche innerhalb der Patienten der neuromuskulären Sprechstunde und der Infusionsambulanz.

## 4.3 Elektroneurographie

Die Elektroneurographien wurden alle mit einem mobilen Gerät (Keypoint, Natus Medical, Middleton, WI, USA) durchgeführt. Es wurden motorische und sensible Messungen vorgenommen. Motorisch wurden der N. medianus, N. ulnaris, N. peroneus und N. tibialis untersucht. Sensibel wurden der N. medianus, N. ulnaris und N. suralis gemessen. Zusätzlich wurden F-Wellen des N. ulnaris und N. tibialis erfasst. Die Ergebnisse wurden aus den Befunden der digitalen Patientenakten übernommen. Die Messungen erfolgten durch einen Assistenzarzt der Neurologie während seiner Rotation in der Funktionseinheit der Elektrophysiologie.

### Motorische Neurographie

Die Reizung eines Nervs erfolgt über Oberflächenelektroden. Die dabei ausgelöste elektrische Antwort wird als Muskelsummenaktionspotential (MSAP beziehungsweise M-Antwort) über einem vom Nerv versorgten Muskel abgeleitet. Das MSAP stellt die Summe der elektrischen Aktivität der erregten Muskelfasern dar und wird als Amplitude angezeigt. Die Amplitude wird von der negativen zur positiven Spitze gemessen. Weiterhin wird die Latenz angegeben. Die distal motorische Latenz bezeichnet die Zeit von Beginn des Reizes bis zur muskulären Antwort bei distaler Reizung eines Nervs. Die Nervenleitgeschwindigkeit wird durch Stimulation des Nervs an zwei Orten berechnet:  $v = \frac{\Delta s}{\Delta t}$ . Dazu wird der Abstand der beiden Messpunkte in cm durch die Differenz der beiden Latenzen dividiert. Die Aktionspotentiale werden über Oberflächenelektroden abgeleitet. Dabei wird die Ableitelektrode (Kathode) über der Endplattenregion positioniert. Die Referenzelektrode wird in einer elektrisch inaktiven

Region angebracht. Erfolgt dann eine Stimulation mit Hilfe eines bipolaren Stromreizes, kommt es zu einer negativen Potentialauslenkung. In der Regel beträgt die Stimulusdauer 0,2 ms, kann aber bis auf 1 ms verlängert werden, zum Beispiel bei tieferliegenden Nerven oder schwierigen anatomischen Verhältnissen. Der Schwellenwert für ein MSAP beträgt 5-10 mV. Es erfolgt eine supramaximale Reizung (10-20 % über der elektrischen Stromstärke für eine maximale Reizung). Eine maximale Reizung ist erreicht, wenn eine weitere Intensitätssteigerung zu keiner Amplitudenzunahme führt. Durch eine supramaximale Stimulation wird erzielt, dass alle Nervenfasern erregt und so alle Muskelfasern aktiviert werden. Weiterhin werden F-Wellen, der M-Antwort folgende Wellen, bestimmt. Dies sind Spätantworten, die durch periphere Stimulation eines gemischten oder motorischen Nervs auftreten. Zusätzlich wird noch die F-minus-M-Latenz bestimmt. Dies ist die Differenz zwischen der F-Wellen-Latenz und der DML. Bei Gesunden beträgt die Persistenz (Auslösbarkeit) der F-Wellen 60-100 % (Bischoff, 2018). In Tabelle 14 werden die Referenzwerte einer motorischen Neurographie aufgeführt.

**Tabelle 14: Referenzwerte der motorischen Neurographie**

Nerv	DML: Ableitdistanz [cm]	DML: obere Normgrenze [ms]	MSAP-Amplitude: untere Normgrenze [mV]	NLG: untere Normgrenze [m/s]
N. medianus	7	4,2	8	Unterarm: 48 proximal: 55
N. ulnaris	7	3,5	8	Unterarm: 50 proximal: 55
N. peroneus	8	5,6	5	42
N. tibialis	8-10	6,0	8	40

*Referenzwerte der distal motorischen Latenz (DML), der Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) und der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) einer motorischen Neurographie bei gesunden Erwachsenen, modifiziert nach (Bischoff, 2018).*

### Sensible Neurographie

Mit der sensiblen Neurographie werden sensible Nervenaktionspotentiale in anti- oder orthodromer Richtung abgeleitet. In diesem Kollektiv wurde die antidrome Technik genutzt, dabei wird der Nerv proximal gereizt und die Ableitung erfolgt in einem distalen

Nerv oder dem jeweiligen innervierenden Hautareal. Man beginnt mit einer Reizstärke von 3-4 mA, die Stimulationsdauer liegt bei 0,2 ms. Die Stromstärke wird erhöht, bis die Größe des SNAPs nicht weiter zunimmt. Wird die Intensität zu hoch, können motorische Fasern aktiviert werden und das SNAP ist nicht gut abgrenzbar. Die Amplitude des SNAPs wird vom negativen zum positiven Peak gemessen. Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wird ermittelt, indem die Strecke zwischen den Kathoden der Reiz- und Ableitelektrode durch die Zeitspanne zwischen Reiz und Potentialbeginn dividiert wird. Dabei werden nur die Nervenleitgeschwindigkeiten der am schnellsten leitenden sensiblen Fasern bestimmt (Bischoff, 2018). Die Referenzwerte einer sensiblen Neurographie werden in Tabelle 15 aufgelistet.

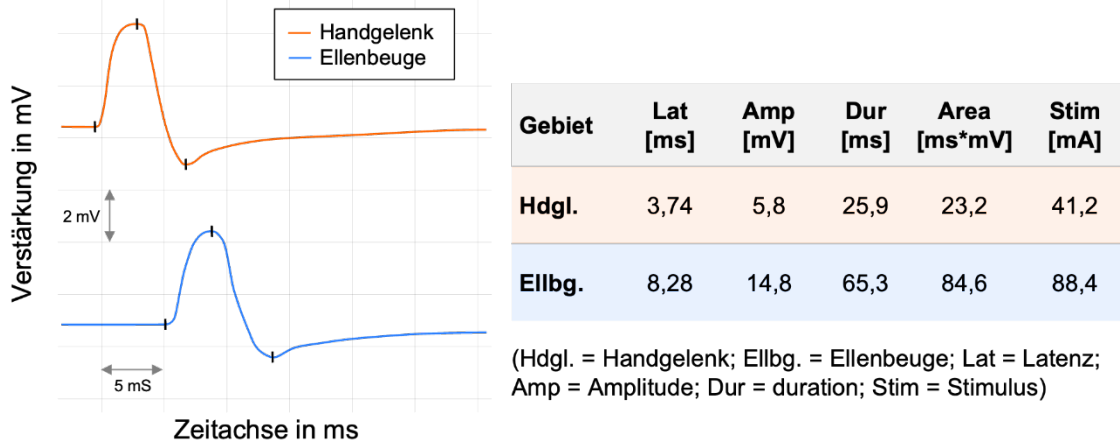
**Tabelle 15: Referenzwerte der sensiblen Neurographie**

Nerv	Ableitdistanz [cm]	NLG: untere Normgrenze [m/s]	SNAP-Amplitude: untere Normgrenze [ $\mu$ V]
N. medianus	7/14	45	12
N. ulnaris	7/14	50	15
N. suralis	14	42	10

*Referenzwerte der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) einer sensiblen Neurographie bei gesunden Erwachsenen, modifiziert nach (Bischoff, 2018).*

### **N. medianus**

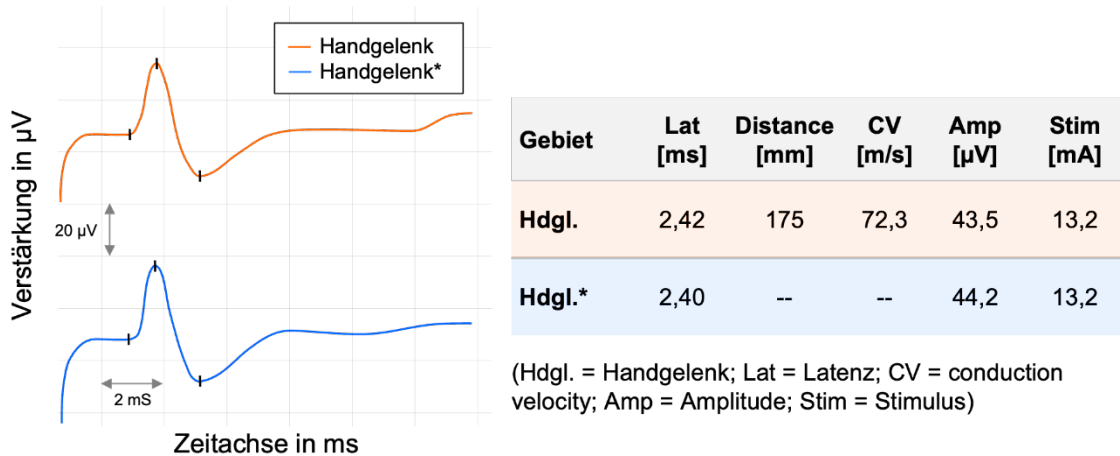
Motorische Ableitung: Die Ableitung erfolgt über dem Muskelbauch des Musculus (M.) abductor pollicis brevis zwischen Handgelenk und Daumengrundgelenk. Die Referenzelektrode wird am distalen Daumen positioniert. Die erste Stimulation erfolgt am Handgelenk zwischen den Sehnen des M. flexor carpi radialis und M. palmaris longus, 7 cm proximal der Ableitelektrode. Die zweite Stimulation erfolgt auf Höhe der Ellenbeuge medial der Bizepssehne (Bischoff, 2018). Abbildung 1 zeigt eine beispielhafte Untersuchung einer motorischen Messung des N. medianus eines gesunden Probanden aus dem NMZ des UKGMs am Standort Gießen.



**Abbildung 1: Beispielmessung eines motorischen Nervs (N. medianus)**

Darstellung eines Muskelsummenaktionspotentials des N. medianus rechts eines gesunden Mannes aus dem NMZ Gießen, gemessen am Handgelenk (orangene Kurve) und in der Ellenbeuge (blaue Kurve) mit den zugehörigen Messergebnissen an der jeweiligen Position.

Sensible Ableitung: Die Ableitelektrode wird am Fingergrundgelenk des Digni (Dig.) II platziert, die Referenzelektrode 3-4 cm distal davon. Die Stimulation erfolgt zwischen den Sehnen des M. flexor carpi radialis und M. palmaris longus proximal der Handgelenksfalte (Bischoff, 2018). Abbildung 2 zeigt eine beispielhafte Untersuchung einer sensiblen Messung des N. medianus eines gesunden Probanden aus dem NMZ des UKGMs am Standort Gießen.



**Abbildung 2: Beispielmessung eines sensiblen Nervs (N. medianus)**

Darstellung eines sensiblen Nervenaktionspotentials des N. medianus rechts eines gesunden Mannes aus dem NMZ Gießen, gemessen an der palmaren Seite des Handgelenks mit den zugehörigen Messergebnissen. Die Messung wurde an der gleichen Position des Handgelenks wiederholt (orangene und blaue Kurve).

**N. ulnaris**

Motorische Ableitung: Die Ableitelektrode wird auf dem M. abductor digiti minimi angebracht, die Referenzelektrode distal am Dig. V. Die erste Stimulation erfolgt am Handgelenk neben der Sehne des M. flexor carpi ulnaris 7 cm proximal der Ableitelektrode. Weiter proximal erfolgt die Reizung unterhalb des Ellbogens, 3-4 cm distal des Epicondylus lateralis (Bischoff, 2018).

Sensible Ableitung: Die Ableitung erfolgt am Fingergrundgelenk des Dig. V, die Referenzelektrode wird 3-4 cm distal davon aufgebracht. Stimuliert wird am Handgelenk neben der Sehne des M. flexor carpi ulnaris (Bischoff, 2018).

**N. peroneus**

Motorische Ableitung: Die Ableitung erfolgt über dem M. extensor digitorum brevis, die Referenzelektrode wird über dem Metatarsophalangealgelenk positioniert. Der erste Punkt der Stimulation erfolgt proximal des Sprunggelenkes, 8 cm über der Ableitelektrode, lateral der Sehne des M. tibialis anterior. Die zweite Stimulation erfolgt unterhalb des Fibulaköpfchens (Bischoff, 2018).

**N. tibialis**

Motorische Ableitung: Die Ableitelektrode wird am M. abductor hallucis brevis angebracht, die Referenzelektrode am Großzehengrundgelenk. Der erste Stimulationspunkt befindet sich 9 cm proximal der Ableitelektrode seitlich und oberhalb des Malleolus medialis. Die zweite Stimulation findet mittig in der Fossa poplitea statt (Bischoff, 2018).

**N. suralis**

Sensible Ableitung: Die Ableitelektrode wird zwischen Malleolus lateralis und der Achillessehne angebracht. Die Referenzelektrode 3-4 cm weiter distal. Die Stimulation erfolgt 14 cm proximal der Ableitung distal der Sehne des M. gastrocnemius (Bischoff, 2018).

**4.4 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software „SPSS Statistics“ (IBM, Version 29.0 für Windows) und Excel (Office 365, 2023). Zur statistischen Berechnung wurden die Patienten mit einer CIDP (Anzahl n = 30), MADSAM (n = 5) und paraproteinämischen PNP (n = 5) zu einer Gruppe, der CIDP (n = 40), zusammengefasst, da die Gruppen der MADSAM und paraproteinämischen PNP mit jeweils nur fünf Patienten eine geringe

Fallzahl aufwiesen. Die zweite Gruppe wurde von den Patienten mit einer MMN ( $n = 9$ ) repräsentiert.

Als erstes erfolgte eine deskriptive Statistik zur Ermittlung von Häufigkeiten. Hierbei wurden neben demographischen Variablen auch Parameter für die Therapie erfasst.

Es wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) durchgeführt, um Unterschiede zwischen der CIDP- und der MMN-Gruppe, bezogen auf die elektrophysiologischen Messungen sowie den körperlichen Untersuchungsergebnissen und IVIG-Dosierungen im zeitlichen Verlauf über die fünf Jahre, aufzudecken. Da Sphärizität nicht angenommen werden kann, wurde die Greenhouse Geisser Korrektur angewendet. Bei signifikanten Ergebnissen wurden Post-hoc Tests für die einzelnen Messzeitpunkte (einfaktorielle ANOVA) angeschlossen. Um Zusammenhänge zwischen der Dauer der Erkrankung, den elektrophysiologischen und klinischen Untersuchungsergebnissen, den IVIG Dosierungen und dem Intervall der IVIG Gaben zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt.

Alle Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Std. Fehler) angegeben. Das alpha-Niveau wurde auf 0,05 festgelegt, damit galt  $p < 0,05$  als statistisch signifikant.

#### **4.5 Ethikvotum**

Der durchgeführten Studie ging ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Fachbereichs 11 Medizin, Klinikstraße 29, D-35385 Gießen, der Justus-Liebig-Universität Gießen vom 05. Januar 2023 Aktenzeichen 188/22 voraus. Die Datenerhebung erfolgte kumuliert und anonymisiert, ohne mögliche Rückschlüsse auf einzelne Patienten. Die Studie ist angelehnt an die Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

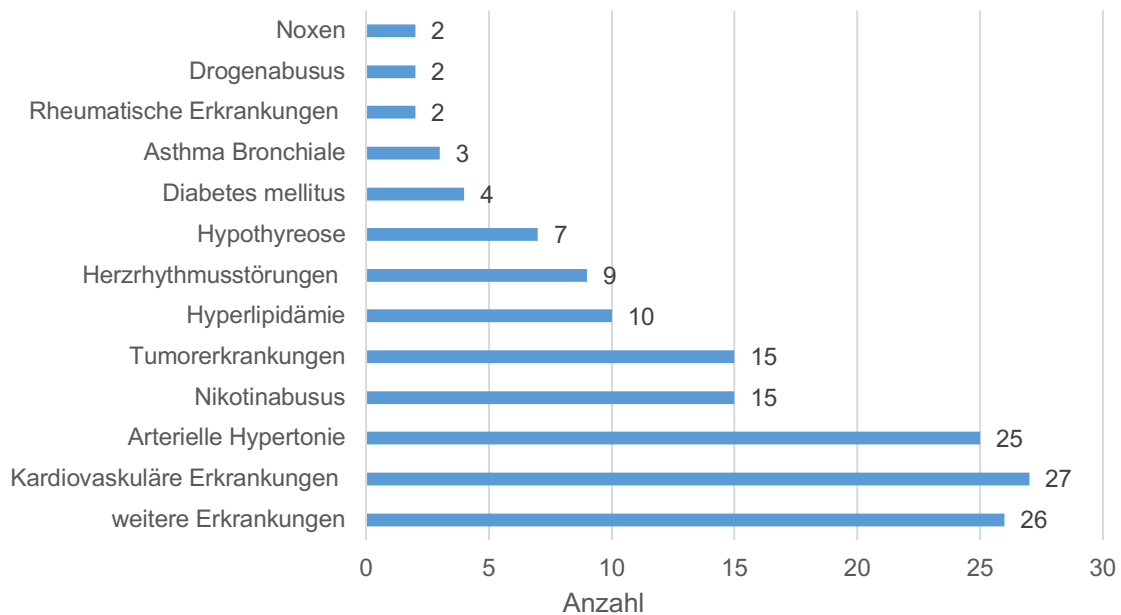
#### 5.1.1 Demographische Daten

Als Zeitpunkt für die Angaben wurden die Werte aus 2022 genommen.

Es wurden insgesamt 49 Patienten eingeschlossen, davon 14 Frauen und 35 Männer. Das durchschnittliche Alter lag bei 65,1 +/- 12,3 Jahren und das Durchschnittsgewicht bei 83,0 +/- 16,0 kg. 35 Patienten litten an einer CIDP, davon fünf an einer MADSAM, neun Patienten an einer MMN und fünf an einer paraproteinämischen Polyneuropathie. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung lag bei 8,8 +/- 6,8 Jahren. Die durchschnittlichen Jahre seit Therapiebeginn unterschieden sich mit 8,7 +/- 6,8 Jahren davon kaum. Bei 34 Patienten war bekannt, dass eine Liquorpunktion durchgeführt worden war. Hierbei lag die Zellzahl im Schnitt bei 2 +/- 2,5 Zellen/ $\mu$ l, das Eiweiß bei 0,69 +/- 0,3 g/l und das Lactat bei 1,8 +/- 0,3 mmol/l.

#### 5.1.2 Komorbiditäten

Bei der Erstellung der Datenbank wurden Komorbiditäten erfasst. Die Anzahl (n) wurde in absoluten Zahlen angegeben und umfasste weitere Erkrankungen, die neben den immunvermittelten Neuropathien vorlagen. In Abbildung 3 werden die einzelnen Erkrankungen aufgeführt, die bei mindestens zwei Patienten im Kollektiv vorkamen, nur einmalig vorkommende Erkrankungen wurden unter weitere Erkrankungen (n = 26) zusammengefasst. Die häufigsten Erkrankungen waren kardiovaskuläre Erkrankungen (n = 27), wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Koronare Herzkrankheit, Arterielle Hypertonien (n = 25) und Tumorerkrankungen (n = 15). An Tumorerkrankungen kamen das Prostatakarzinom (Prostata-Ca) dreimal vor, die anderen Krebserkrankungen jeweils einmal und umfassten ein Hodgkin-Lymphom, ein Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Waldenström, ein T-Zell-Lymphom, eine chronisch lymphatische Leukämie, ein Basaliom, ein Malignes Melanom, ein Eileiter-Ca, ein Mamma-Ca, ein Wangenschleimhaut-Ca und ein Barrett-Ca. Hinzu kam ein Leiomyom des Magens. Weiterhin litten die Patienten unter Hyperlipidämien (n = 10), Herzrhythmusstörungen (n = 9), Hypothyreose (n = 7), Diabetes mellitus (n = 4), Asthma Bronchiale (n = 3) und rheumatischen Erkrankungen (n = 2). Kein Patient litt an einer COPD. Bei 15 Patienten lag ein Nikotinabusus vor, zwei Patienten hatten in der Vergangenheit Drogen konsumiert und zwei Patienten waren in Kontakt mit Noxen, Lösungsmittel und Chemotherapeutika (Carboplatin und Paclitaxel), gekommen.



**Abbildung 3: Komorbiditäten des Patientenkollektivs**

*Erfassung der Komorbiditäten des Patientenkollektivs in absoluten Zahlen, in aufsteigender Reihenfolge nach Häufigkeit. Nur einmalig vorkommende Erkrankungen im Kollektiv wurden unter weitere Erkrankungen zusammengefasst.*

### 5.1.3 Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Männer zeigten signifikant höhere Paresen der Großzehenextension ( $F = 4,73$ ;  $p = 0,039$ ) im Vergleich zu den Frauen. Weitere signifikante Ergebnisse zwischen den Geschlechtern wurden in der körperlichen Untersuchung und Elektrophysiologie nicht gefunden.

Darüber hinaus erhielten Frauen signifikant seltener IVIG ( $F = 5,8$ ;  $p = 0,02$ ) und die Dosis war ebenfalls signifikant geringer ( $F = 4,5$ ;  $p = 0,04$ ) als bei männlichen Patienten. Dies ist bemerkenswert, weil hinsichtlich des Gewichts zwischen den Geschlechtern keine Unterschiede gefunden wurden. Bezüglich des Therapieintervalls, der Erkrankungs- oder Therapiedauer sowie des Alters fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

## 5.2 Therapie

### 5.2.1 Immunmodulierende Therapie

Über den gesamten Zeitraum von 2018 bis 2022 erhielten 48 von 49 Patienten IVIG, bei 13 Patienten konnte die Therapie mit Immunglobulinen pausiert werden. Bei drei dieser

Patienten kam es während der Therapiepause zu einer Progredienz der Beschwerden, sodass die IVIG-Therapie wieder aufgenommen wurde. Bezogen auf die Applikationsmenge von IVIG pro Jahr lag die höchste durchschnittliche IVIG-Dosis, die in einem Zyklus verabreicht wurde, bei 63,8 +/- 41,5 g, die niedrigste lag bei 60,5 +/- 36,0 g. Der kürzeste Abstand des Dosis-Intervalls der IVIG-Gaben innerhalb eines Jahres war 4,3 +/- 2,8 Wochen, der längste Abstand betrug 4,7 +/- 4,0 Wochen. Zusätzlich wurden über den Zeitraum von fünf Jahren bei den Patienten Kortison (n = 9), Cyclophosphamid (n = 4), Rituximab (n = 4), Azathioprin (n = 3) und Methotrexat (n = 1) vorübergehend rezeptiert. Keiner der Patienten erhielt in diesem Zeitraum eine Plasmaseparation.

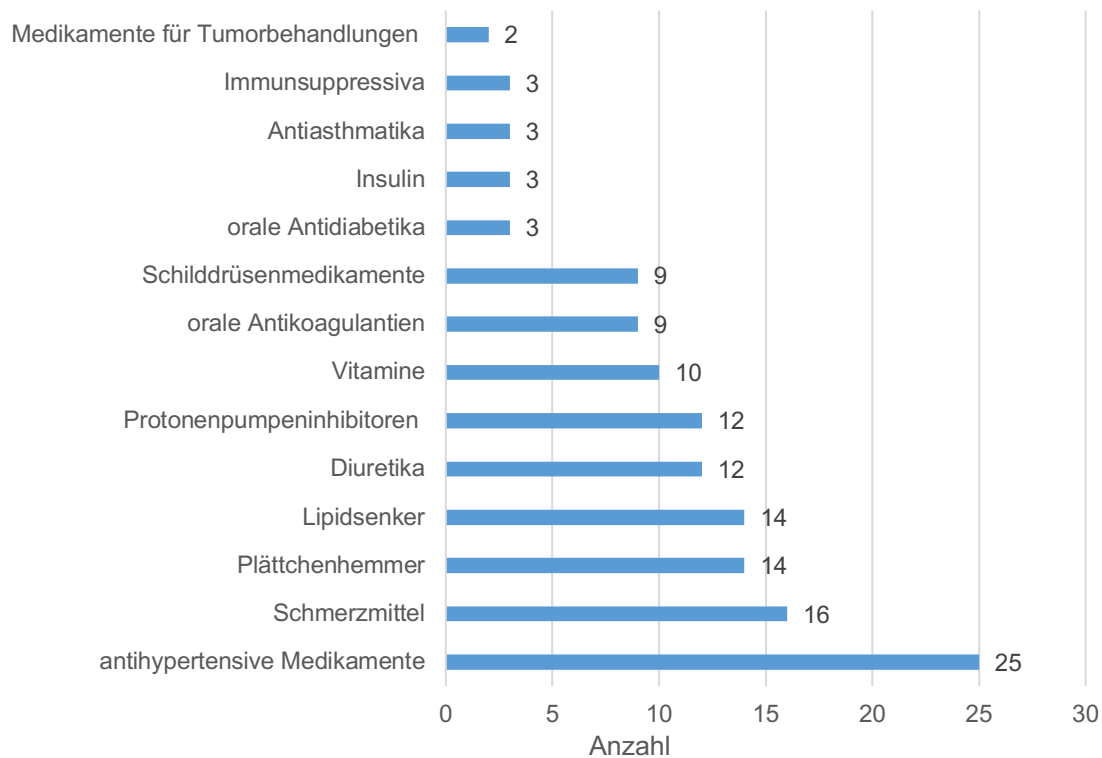
Für das gesamte Patientenkollektiv wurde keine signifikante Zunahme der IVIG-Dosierungen von 2018 zu 2022 gefunden. In einer anschließend durchgeführten MANOVA zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der IVIG-Dosierungen zwischen der CIDP- und MMN-Gruppe. Die Dosierungen der MMN-Patienten waren tendenziell höher, jedoch mit  $F = 0,136$  und  $p = 0,89$  nicht signifikant (n.s.).

### 5.2.2 Supportive Therapie

2022 bekamen 29 Patienten Krankengymnastik und 12 Ergotherapie. Hilfsmittel wurden von 19 Patienten benötigt, davon hatten neun Patienten sogar zwei Hilfsmittel. Zwölf Patienten benutzten einen Rollator, jeweils sieben Patienten eine Fußheberorthese und eine Gehstütze und je ein Patient einen Rollstuhl und eine Handgelenksorthese. Es kam zu keiner signifikanten Zunahme der Hilfsmittelverordnungen von 2018 zu 2022.

### 5.2.3 Komedikation

Neben der immunmodulierenden Therapie erhielten viele der Patienten eine Dauermedikation zur Behandlung der oben aufgeführten Komorbiditäten. Die häufigsten Komedikationen umfassten antihypertensive Medikamente (n = 25), gefolgt von Schmerzmitteln (n = 16), Plättchenhemmern (n = 14), Lipidsenkern (n = 14), Diuretika (n = 12) und Protonenpumpeninhibitoren (n = 12). Weiterhin wurden Vitamine (n = 10), orale Antikoagulantien (n = 9), Schilddrüsenmedikamente (n = 9), orale Antidiabetika (n = 3), Insulin (n = 3), Antiasthmatica (n = 3) und Medikamente zur Tumorbehandlung (n = 2) verordnet. Darüber hinaus benötigten drei Patienten eine Immunsuppression, die nicht auf die Neuropathie zurückzuführen war. Neun Patienten nahmen keine Komedikation ein. Einen Überblick der einzelnen Medikamentengruppen gibt Abbildung 4.



**Abbildung 4: Komedikation des Patientenkollektivs**

*Auflistung der Komedikation des Patientenkollektivs in absoluten Zahlen, in aufsteigender Reihenfolge nach Häufigkeit. Die Komedikation wurde in Medikamentengruppen zusammengefasst.*

### 5.3 Elektroneurographie

Der zeitliche Verlauf von 2018 bis 2022 der motorischen NLG des N. medianus ( $F = 4,008$ ;  $p = 0,005$ ), siehe Abbildung 5, Tabelle 16 und Tabelle 17, sowie des N. tibialis ( $F = 2,815$ ;  $p = 0,03$ ), siehe Abbildung 6, Tabelle 16 und Tabelle 17, zeigten signifikant unterschiedliche Verläufe zwischen den beiden Patientengruppen. Für die anderen elektrophysiologischen Items konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen detektiert werden. In Tabelle 16 werden die signifikanten Ergebnisse der Varianzanalysen der motorischen NLG des N. medianus und N. tibialis sowie die weiteren nicht signifikanten Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen dargestellt.

**Tabelle 16: ANOVA der elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse**

		F	Signifikanz (p)
mNLG med	Zwischen den Gruppen	4,008	0,005**
mNLG tib	Zwischen den Gruppen	2,815	0,03*
DML med	Zwischen den Gruppen	1,239	0,301 (n.s.)
MSAP med dist	Zwischen den Gruppen	0,322	0,862 (n.s.)
MSAP med prox	Zwischen den Gruppen	0,759	0,555 (n.s.)
DML uln	Zwischen den Gruppen	1,245	0,296 (n.s.)
mNLG uln	Zwischen den Gruppen	1,081	0,370 (n.s.)
MSAP uln dist	Zwischen den Gruppen	0,857	0,492 (n.s.)
MSAP uln prox	Zwischen den Gruppen	1,133	0,345 (n.s.)
DML per	Zwischen den Gruppen	1,325	0,266 (n.s.)
mNLG per	Zwischen den Gruppen	1,494	0,210 (n.s.)
MSAP per dist	Zwischen den Gruppen	0,469	0,759 (n.s.)
MSAP per prox	Zwischen den Gruppen	0,459	0,766 (n.s.)
DML tib	Zwischen den Gruppen	1,638	0,171 (n.s.)
MSAP tib dist	Zwischen den Gruppen	1,626	0,174 (n.s.)
MSAP tib prox	Zwischen den Gruppen	1,752	0,145 (n.s.)
sNLG med	Zwischen den Gruppen	0,977	0,425 (n.s.)
SNAP med	Zwischen den Gruppen	2,003	0,103 (n.s.)
sNLG uln	Zwischen den Gruppen	1,434	0,229 (n.s.)
SNAP uln	Zwischen den Gruppen	0,806	0,524 (n.s.)
sNLG sur	Zwischen den Gruppen	1,464	0,220 (n.s.)
SNAP sur	Zwischen den Gruppen	1,695	0,158 (n.s.)
Temporale Dispersion	Zwischen den Gruppen	0,652	0,626 (n.s.)
F-Wellen uln Latenz	Zwischen den Gruppen	0,097	0,983 (n.s.)
Leitungsblock	Zwischen den Gruppen	1,052	0,384 (n.s.)

Vergleich der einzelnen elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse zwischen der CIDP- und MMN-Gruppe. \*Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0,05 signifikant; \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0,01 signifikant.

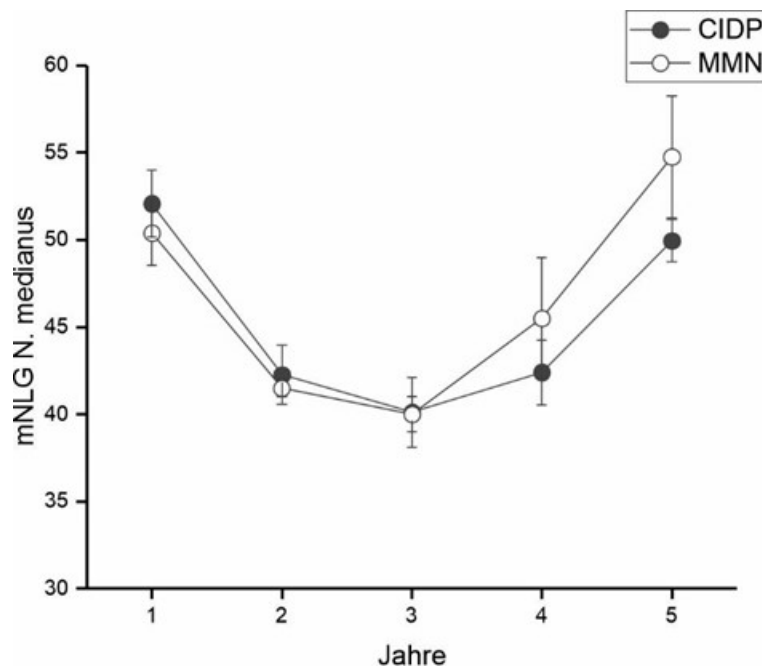
Post-hoc Tests zeigten eine signifikante Abnahme der motorischen NLG des N. medianus von 2018 zu 2019 (MD = 9,39;  $p = 0,009$ ), 2020 (MD = 11,79;  $p = 0,007$ ) und 2021 (MD = 8,30;  $p = 0,034$ ) und des N. tibialis von 2018 zu 2019 (MD = 11,74,  $p = 0,01$ ) und 2020 (MD = 10,91;  $p = 0,021$ ). Aufgrund der Aufnahme neuer Patienten waren beim N. medianus im Jahr 2022 und beim N. tibialis bereits im Jahr 2021 kein signifikanter Unterschied mehr zu sehen. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 17 aufgeführt.

**Tabelle 17: Post-hoc Testung der NLG des N. medianus und N. tibialis**

Abhängige Variable	(I) Jahr	(J) Jahr	Mittelwertdifferenz (I-J) (MD)	Std. Fehler	Signifikanz (p)
mNLG med	1	2	9,39	3,52	0,009**
		3	11,79	4,25	0,007**
		4	8,30	3,85	0,034*
		5	0,81	3,41	0,814 (n.s.)
mNLG tib	1	2	11,74	4,47	0,01*
		3	10,91	4,65	0,021*
		4	8,62	4,37	0,051 (n.s.)
		5	2,96	4,13	0,474 (n.s.)

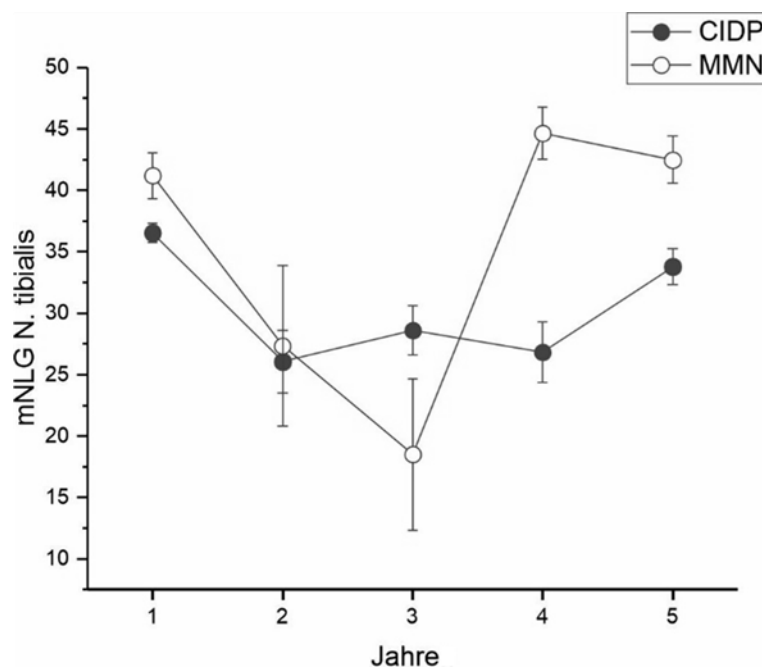
*Dargestellt sind post-hoc Tests der mNLG des N. medianus und N. tibialis im zeitlichen Verlauf. \*Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0,05 signifikant; \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0,01 signifikant.*

Die folgenden Abbildungen geben einen graphischen Überblick über den zeitlichen Verlauf von 2018 bis 2022 der motorischen NLG des N. medianus (Abbildung 5) und der motorischen NLG des N. tibialis (Abbildung 6), aufgegliedert in die CIDP- und MMN-Gruppe.



**Abbildung 5: zeitlicher Verlauf der motorischen NLG des N. medianus**

Dargestellt wird der zeitliche Verlauf in Jahren der Messergebnisse der motorischen NLG des N. medianus in m/s der CIDP- (schwarze Kreise) und MMN-Gruppe (weiße Kreise). Es zeigten sich signifikante Unterschiede der Messungen im Jahr 2018 zu 2019 ( $MD = 9,39$ ;  $p = 0,009$ ), 2020 ( $MD = 11,79$ ;  $p = 0,007$ ) und 2021 ( $MD = 8,3$ ;  $p = 0,034$ ).



**Abbildung 6: zeitlicher Verlauf der motorischen NLG des N. tibialis**

Dargestellt wird der zeitliche Verlauf in Jahren der Messergebnisse der motorischen NLG des N. tibialis in m/s der CIDP- (schwarze Kreise) und MMN-Gruppe (weiße Kreise). Es zeigten sich signifikante Unterschiede der Messungen im Jahr 2018 zu 2019 ( $MD = 11,74$ ,  $p = 0,01$ ) und 2020 ( $MD = 10,91$ ;  $p = 0,021$ ).

## 5.4 Klinische Untersuchung

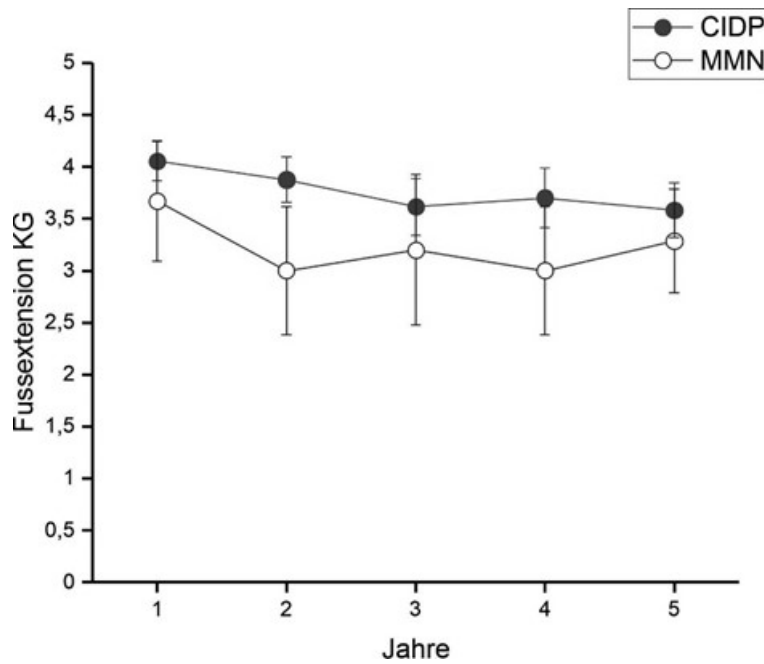
Als nächstes wurde die Klinik betrachtet. In den oberen Extremitäten konnten keine signifikanten Abnahmen der Kraftgrade im zeitlichen Verlauf oder Unterschiede zwischen den Patienten mit einer CIDP oder MMN dargestellt werden (MANOVA, n.s.). In den unteren Extremitäten konnten signifikante Unterschiede aufgezeigt werden. Es fanden sich signifikante Verschlechterungen der Zehen- ( $F = 3,304$ ;  $p = 0,017$ ) und Großzehenheberparesen ( $F = 3,729$ ;  $p = 0,009$ ) für das gesamte Patientenkollektiv, siehe Abbildung 8 und Abbildung 9. Zwischen der CIDP- und MMN-Gruppe konnten keine signifikanten Abweichungen detektiert werden. Die Fußheberparesen nahmen tendenziell ebenfalls im zeitlichen Verlauf zu, doch konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden ( $F = 3,06$ ;  $p = 0,063$ ), siehe Abbildung 7. Ataxie, Hypästhesie und Pallhypästhesie änderten sich nicht signifikant. Bei Untersuchung der Reflexe konnte ein signifikanter Unterschied des Patellasehnenreflexes zwischen den Gruppen ermittelt werden ( $F = 2,935$ ;  $p = 0,028$ ). Die Werte der zugehörigen Ergebnisse sind in Tabelle 18 aufgeführt.

**Tabelle 18: MANOVA der unteren Extremitäten**

Abhängige Variable	F	Signifikanz (p)
Fußextension	3,06	0,063 (n.s.)
Zehenextension	3,304	0,017*
Großzehenextension	3,729	0,009**
PSR	2,935	0,028*

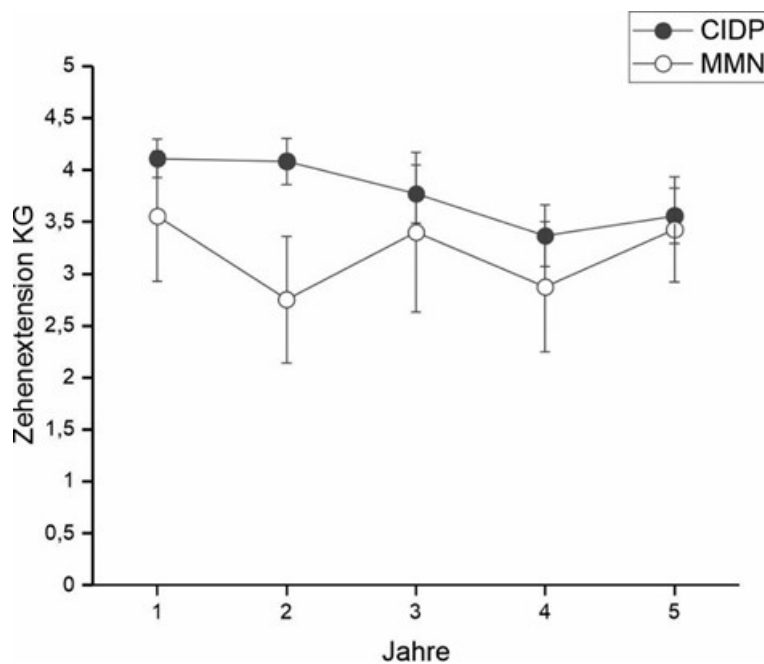
*Multivariate Varianzanalyse der Kraftgrade der unteren Extremitäten sowie des PSR des gesamten Patientenkollektivs im zeitlichen Verlauf. \*Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0,05 signifikant; \*\*die Mittelwertdifferenz ist in Stufe < 0,01 signifikant.*

In den unten aufgeführten Abbildungen 7 bis 9 wird der zeitliche Verlauf der Kraftgrade der Fuß-, Zehen- und Großzehenextension jeweils für die CIDP- und MMN-Gruppe visualisiert dargestellt.



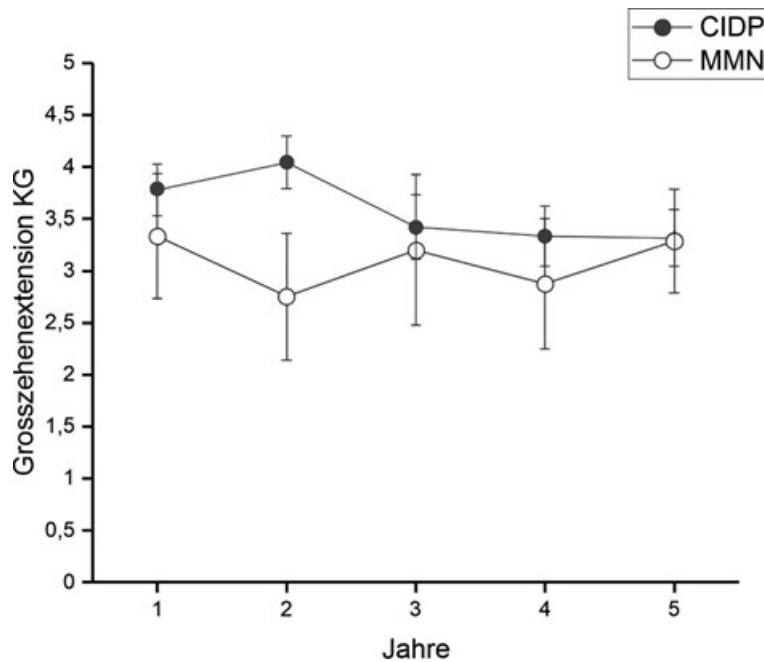
**Abbildung 7: zeitlicher Verlauf der Kraftgrade der Fußextension**

Zeitlicher Verlauf in Jahren der Kraftgrade 0 bis 5 der Fußextension der CIDP- (schwarze Kreise) und MMN-Gruppe (weiße Kreise). Die Kraftgrade der Fußextension nehmen nicht signifikant ab ( $F = 3,06$ ;  $p = 0,063$ ).



**Abbildung 8: zeitlicher Verlauf der Kraftgrade der Zehenextension**

Zeitlicher Verlauf in Jahren der Kraftgrade 0 bis 5 der Zehenextension der CIDP- (schwarze Kreise) und MMN-Gruppe (weiße Kreise). Die Kraftgrade der Zehenextension nehmen signifikant ab ( $F = 3,304$ ;  $p = 0,017$ ).



**Abbildung 9: zeitlicher Verlauf der Kraftgrade der Großzehenextension**

Zeitlicher Verlauf in Jahren der Kraftgrade 0 bis 5 der Großzehenextension der CIDP- (schwarze Kreise) und MMN-Gruppe (weiße Kreise). Die Kraftgrade der Großzehenextension nehmen signifikant ab ( $F = 3,729$ ;  $p = 0,009$ ).

## 5.5 Korrelationen

Es zeigte sich eine positive Korrelation für die Dauer der Erkrankung im Jahr 2022 und der DML des N. ulnaris 2022 (Korrelationskoeffizient ( $r$ ) = 0,470;  $p$  = 0,013). Negative Korrelationen zeigten sich für die Dauer der Erkrankung und den Kraftgraden der oberen Extremitäten, Ellenbogenflexion ( $r$  = -0,075;  $p$  = 0,631), Ellenbogenextension ( $r$  = -0,309;  $p$  = 0,044), Handgelenksexension ( $r$  = -0,353;  $p$  = 0,020), Handgelenksflexion ( $r$  = -0,30;  $p$  = 0,050), Fingerextension ( $r$  = -0,421;  $p$  = 0,005), Fingerflexion ( $r$  = -0,303;  $p$  = 0,048) und der Zehenflexion ( $r$  = -0,340;  $p$  = 0,030) im Jahr 2022. Das bedeutet, dass mit zunehmender Zeit auch die oben aufgeführten Paresen zunahmen. Für detaillierte Angaben siehe Tabelle 19.

Tabelle 19: Korrelationen der Erkrankungsdauer mit der klinischen Untersuchung

Klinische Untersuchung		Krankheitsdauer
Ellenbogenflexion	r	-0,075
	p	0,631 (n.s.)
Ellenbogenextension	r	-0,309
	p	0,044*
Handgelenksexension	r	-0,353
	p	0,020*
Handgelenksflexion	r	-0,30
	p	0,050*
Fingerextension	r	-0,421
	p	0,005**
Fingerflexion	r	-0,303
	p	0,048*
Zehenflexion	r	-0,340
	p	0,030*

*Korrelationsdaten der Erkrankungsdauer im Jahr 2022 zu den Kraftgraden der Ellenbogenflexion und -extension, der Handgelenksflexion und -extension, der Fingerflexion und -extension und der Zehenflexion 2022; \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ ; r = Korrelationskoeffizient.*

Zwischen der Erkrankungsdauer und der IVIG-Dosis oder dem Intervall der IVIG-Gaben konnten keine statistisch signifikanten positiven oder negativen Korrelationen gefunden werden.

## 6 Diskussion

Ziel der Studie war es, den Krankheitsverlauf von Patienten mit einer immunvermittelten Polyneuropathie unter einer immunmodulierenden Therapie zu beobachten, um so Rückschlüsse auf die Effizienz der Therapien festhalten zu können. Hierzu wurden Patienten retrospektiv in einer Datenbank eingeschlossen. Insgesamt war die Gruppe sehr heterogen und die CIDP-Gruppe war deutlich größer als die der MMN, was den tatsächlichen Inzidenz- und Prävalenzzahlen entspricht (Allen et al., 2018; Nobile-Orazio, 2001). Auch war das Geschlechterverhältnis nicht ausgeglichen, da Männer häufiger von den Erkrankungen betroffen sind (Kieseier et al., 2018). Überdies gab es neben langjährig Erkrankten ebenso neu diagnostizierte Patienten, die eine Therapieinitiation erhielten, sodass insbesondere die Erkrankungsdauer in dem Kollektiv deutlich variierte. Somit wurden Patienten in sehr unterschiedlichen Stadien der Erkrankung erfasst. Neben der immunvermittelten Neuropathie war die Anzahl der Begleiterkrankungen und -medikation hoch. Dabei nahmen kardiovaskuläre Erkrankungen und die Arterielle Hypertonie einen hohen Stellenwert ein. Körperliche Einschränkungen durch diese Begleiterkrankungen, wie beispielsweise die Leistungsfähigkeit bei einer körperlichen Untersuchung oder bei Belastung im Alltag, könnten ein Bias darstellen. Zusammenfassend zeigte sich allerdings unter Therapie in einem NMZ ein weitgehend stabiler Krankheitsverlauf. Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz der spezialisierten und individualisierten Therapie dieser Patientengruppe in einem tertiären Zentrum mit entsprechender Expertise, um den Grad der Behinderung zu minimieren.

CIDP und MMN sind autoimmune Erkrankungen, die durch zelluläre und humorale Prozesse ausgelöst werden (Dalakas, 2013; Kieseier et al., 2018). Bei der CIDP kommt es zu einer komplementvermittelten Makrophagenaktivierung und damit zu einer Schädigung der Myelinscheide, betroffen sind vor allem proximale Nervenabschnitte. Proinflammatorische Zellen konnten in Nervenbiopsien nachgewiesen werden. Des Weiteren konnten unterschiedliche Autoantikörper detektiert werden, deren Rolle bei der Entstehung der Erkrankung aktuell erforscht wird (Dziadkowiak, Nowakowska-Kotas, Rałowska-Gmoch, Budrewicz & Koszewicz, 2023; Querol et al., 2022). Auch bei der MMN wird angenommen, dass die Schädigung von Myelinscheide und Axon durch eine Makrophagen- und Komplementaktivierung verursacht wird. Charakteristischerweise entstehen dabei Leitungsblöcke. Zusätzlich werden bei 45 – 85 % der Erkrankten Antikörper gegen Gangliosid-GM1 nachgewiesen (Kieseier et al., 2018). Die genauen Pathomechanismen für die Entstehung der CIDP und MMN sind nicht abschließend

geklärt und es fehlen eindeutige Biomarker, weshalb die klinische und elektrophysiologische Untersuchung einen hohen Stellenwert besitzen. Dies spiegelt sich in dieser Studie in der Item Auswahl der Datenbank wider. Zentrale Rolle zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes spielt hier die Erfassung der körperlichen und elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse.

In der Auswertung der elektrophysiologischen Untersuchungen wurde ein signifikanter Unterschied der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus und N. tibialis zwischen CIDP und MMN gefunden. Dies ist damit zu erklären, dass die MMN asymmetrisch auftreten kann (Grimm & Axer, 2018). Jedoch zeigte sich bei Betrachtung im gesamten Verlauf keine zunehmende Verschlechterung. Das kann Ausdruck einer erfolgreichen Therapie mit Verhinderung eines Progresses sein, auch wenn es zum jetzigen Zeitpunkt innerhalb der Forschung noch nicht klar ist, inwieweit elektrophysiologische Messergebnisse mit der Krankheitsaktivität und der klinischen Ausprägung während der Therapie korrelieren. Langzeitstudien fehlen dazu (Khoo, Frasca & Schultz, 2019). Beide Nerven zeigen sich jedoch in der Regel als gut ableitbar und sollten von daher als Verlaufsparemeter genutzt werden. Eine objektive Verschlechterung der Messwerte kann dann eine klinische Progredienz untermauern und eine Therapieeskalation rechtfertigen. Stabile Werte bei stabiler Klinik sprechen für eine unveränderte Fortführung der Therapie.

Klinisch wurden signifikante Zunahmen der Zehen- und Großzehenheberparesen in der gesamten Kohorte gefunden. Für die Fußheberparese zeigte sich zwar eine nicht signifikante Verschlechterung, allerdings ist anhand der Datenanalyse ein Trend in Richtung einer Paresenzunahme erkennbar. Die MMN-Patienten waren tendenziell schwerer betroffen. Jedoch waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant. Für die Paresen der oberen Extremitäten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Insgesamt betrachtet ist die klinische Untersuchung ein einfach zu handhabendes und jederzeit verfügbares Tool und nimmt damit einen hohen Stellenwert, sowohl in der Diagnosestellung als auch in der Beurteilung des Erkrankungsverlaufes, ein (van den Bergh et al., 2021; van Schaik et al., 2010). Jedoch ist zu beachten, dass die körperliche Untersuchung mit Bestimmung der Kraftgrade eine semiquantitative Methode ist (Hacke, 2016) und dadurch kleine Unterschiede je nach Untersucher möglich sind.

Dennoch lassen obige Ergebnisse darauf schließen, dass insbesondere die distalen Muskeln der unteren Extremitäten von einem Progress betroffen waren und eine ausführliche Einzelkraftprüfung mit besonderer Aufmerksamkeit auf die unteren Extremitäten erfolgen sollte (Briani et al., 2022; Stino et al., 2021). Auch können durch

diese Ergebnisse Patienten aktiv befragt werden, ob zum Beispiel beim längeren Gehen eine Verschlechterung aufgefallen ist. Dies kann helfen, einen frühzeitigen Progress zu bemerken, der sich noch nicht in den Kraftgraden der körperlichen Untersuchung detektieren lässt, aber im Alltag bei längerer Belastung für den Patienten bereits einschränkend ist.

Neben den Kraftgraden zeigte der Patellarsehnenreflex einen signifikanten Unterschied und war in der CIDP-Gruppe abgeschwächt. In beiden Gruppen nahm er aber im zeitlichen Verlauf nicht weiter signifikant ab. Somit sollte auch dieser Reflex ein besonderes Augenmerk während der klinischen Untersuchung erhalten und kann als Verlaufsmarker genutzt werden (van den Bergh et al., 2021).

Zusammenfassend konnten mehrere Parameter herausgefiltert werden, die sich im zeitlichen Verlauf verändern. Eine vollständige körperliche Untersuchung ist dennoch als wichtig anzusehen (Fisse et al., 2020; Nobile-Orazio et al., 2020), wobei gerade die oben aufgeführten Punkte explizit überprüft und mit Vorwerten verglichen werden sollten. So können frühzeitige und bereits minimale Veränderungen bemerkt und die Therapie individuell moduliert werden.

Bei der Untersuchung, ob es zwischen den Geschlechtern Abweichungen gab, konnten in der Kohorte keine Unterschiede bezüglich Alter, Therapiedauer oder Therapieintervall gefunden werden. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Großzehenextension. Diese war bei den Männern signifikant schlechter. Weiterhin erhielten im Verhältnis mehr Männer IVIG und die niedrigste verordnete Dosis an IVIG in einem Jahr war bei Frauen signifikant niedriger. Bezogen auf das Körpergewicht zeigten sich keine signifikanten Differenzen. Daraus lässt sich möglicherweise schließen, dass bei weiblichen Patienten häufiger Dosisreduktionen erfolgten als bei Männern oder die Männer insgesamt schwerer betroffen waren. In den elektrophysiologischen Untersuchungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Die Menge an Immunglobulinen nahm im Verlauf in beiden Gruppen nicht zu, Patienten mit einer MMN erhielten insgesamt etwas höhere Dosierungen, ein signifikanter Unterschied bestand nicht. Eine Erklärung dafür könnten die limitierten Therapieoptionen bei dieser Erkrankung sein. Allerdings könnte auch eine Verzerrung aufgrund der kleineren Fallzahl gegenüber der CIDP-Gruppe vorliegen. Obwohl in der Literatur bei der Behandlung der CIDP IVIG gegenüber der Kortisontherapie nicht überlegen sind (Dalakas, 2011; Rajabally, 2024), erhielten in unserem Patientenkollektiv nur wenige Patienten Kortison und nur zusätzlich, nicht anstatt einer IVIG-Therapie.

Grund hierfür sind die unerwünschten Nebenwirkungen einer Kortisontherapie, die vor allem mit einer Langzeittherapie einhergehen (Briani et al., 2022). Der Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen war in dieser Studie hoch, diese Erkrankungen könnten sich durch eine Kortison-Langzeittherapie zusätzlich verschlechtern. Und auch ohne die bereits bestehenden Risiken kann sich eine Langzeittherapie mit Kortison insbesondere auf den Blutdruck und Stoffwechsel negativ auswirken.

Bezüglich der weiteren Immunsuppressiva ließ sich lediglich eine beschreibende Aussage treffen, da die Dauer der jeweiligen Therapien nur kurz war, oft innerhalb eines Jahres wieder abgesetzt wurden und insgesamt die Anzahl der verordneten Medikamente niedrig war. Häufig wurden diese laut Patientenakte abgesetzt, da unerwünschte Nebenwirkungen im Vordergrund standen und subjektiv keine Besserung wahrgenommen wurde. Die geringe Verordnungsrate deckt sich mit Therapieempfehlungen bisheriger Studien. Hier zeigt sich häufig ein nur diskreter Nutzen und es fehlen große randomisierte, kontrollierte Therapiestudien (Kieseier et al., 2018; Rajabally, 2024). In der vorliegenden Arbeit konnten keine Rückschlüsse auf den Nutzen dieser Medikamente bezogen auf elektrophysiologische Messungen oder körperliche Einschränkungen getroffen werden.

Insgesamt zeigte sich zu großen Teilen ein stabiler Verlauf der Erkrankten über den Beobachtungszeitraum. Eine Plasmaseparation war bei keinem der Patienten erforderlich und die Anzahl der Patienten, die über den gesamten zeitlichen Abschnitt betrachtet additiv Immunsuppressiva erhielten, war gering. Die Befunde sprechen für eine adäquate Immuntherapie durch die Immunglobuline sowie ein wirksames Therapiemanagement. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Menge an Hilfsmitteln im Verlauf nicht signifikant angestiegen ist, woraus sich schließen lässt, dass auch die Einschränkungen im Alltag nicht deutlich oder nur diskret zugenommen haben.

Allerdings zeigte sich auch keine deutliche Verbesserung von Paresen oder elektrophysiologischen Messungen, somit blieb die Erkrankung, betrachtet auf den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren, auf einem gewissen Niveau stabil, ohne fulminante Verschlechterung oder deutliche Verbesserung.

Pausiert werden sollte die Therapie, wenn sich anhand der klinischen und elektrophysiologischen Befunde über einen längeren Zeitraum ein konstanter Verlauf abzeichnet. Auslassversuche sind wichtig, da schwerwiegende Nebenwirkungen, wie vaskuläre Ereignisse, zum Beispiel Embolien, auftreten können, regelmäßige Immunglobulingaben einen hohen zeitlichen Aufwand für die Patienten mit großen

Einschränkungen im beruflichen und privaten Leben bedeuten und ebenfalls einen wirtschaftlichen Aspekt haben, bei hohen Therapiekosten in der Langzeittherapie. Daher sollte bei einem Nichtansprechen die Diagnose und weitere Therapie kritisch evaluiert werden (Allen & Lewis, 2015; Lehmann et al., 2019).

Anfang des Jahres 2020 kam es zu einer weltweiten Pandemie, verursacht durch das Coronavirus SARS-CoV-2. Eine Mitbeteiligung des peripheren Nervensystems und der Muskulatur wurden berichtet (Ahmad, Feigen, Vazquez, Kobets & Altschul, 2022; Dalakas, 2020). Daher wäre eine Verschlechterung der körperlichen Untersuchungsergebnisse, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Coronapandemie stehen, denkbar. Dies konnte in unserer Kohorte aber erfreulicherweise nicht beobachtet werden, bei einem überwiegend stabilen Krankheitsverlauf. Auch kam es zu keiner signifikanten Verlängerung der Intervalle der Immunglobulingaben oder einem Abbruch der Therapien. Insgesamt zeigte sich im NMZ des UKGMs am Standort Gießen ein stabiles Therapieangebot während der Pandemie. Ein erhöhtes Infektionsrisiko unter einer immunmodulierenden Therapie wurde nicht nachgewiesen (Dalakas, 2020).

Zusammenfassend stellt diese Datenbank eine wichtige Informationsquelle dar, um Therapieverläufe weiter zu erfassen, Auffälligkeiten zu detektieren und so die immunvermittelten Neuropathien mit spezifischen Therapieangeboten individualisierter behandeln zu können.

## 7 Limitationen der Studie

Insgesamt betrachtet, ist die Patientenzahl im Vergleich zu anderen Studien klein und die Studie wurde monozentrisch und retrospektiv durchgeführt. Dennoch ist für eine monozentrische Studie im Bereich der immunvermittelten Neuropathien und damit seltenen Erkrankungen die Patientenzahl groß und vergleichbar mit Teilnehmerzahlen anderer Studien auf diesem Forschungsgebiet (Hughes et al., 2001; Markvardsen et al., 2013; Nobile-Orazio et al., 2020). Auch unterschieden sich die Gruppengrößen zwischen CIDP und MMN deutlich.

Zusätzlich waren Daten oft nicht vollständig über den gesamten Zeitraum vorhanden. Manche Nerven waren aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung nicht mehr ableitbar. Die Untersuchungen erfolgten durch einen Arzt in Weiterbildung für das Fach Neurologie während der elektrophysiologischen Rotation. Somit wechselten die Untersucher regelmäßig. Jedoch wurden alle elektrophysiologischen Untersuchungen durch einen erfahrenen Oberarzt mit Zusatzqualifikationen in der Elektromyographie und Elektroneurographie supervidiert, um einen hohen Standard zu erreichen.

2020 bis 2022 herrschte weltweit die Coronapandemie. Auswirkungen davon waren teilweise in der Ambulanz zu bemerken, da Patienten nicht zu Kontrollterminen erschienen und klinische und therapeutische Ressourcen möglicherweise eingeschränkt waren.

Insgesamt liegt eine heterogene Patientengruppe vor in verschiedenen Erkrankungsstadien. Zusätzlich handelt es sich beim neuromuskulären Zentrum um ein tertiäres Zentrum einer Spezialambulanz eines Maximalversorgers. Dadurch kann es zu einer Vorabselektion kommen, bei der vor allem schwer betroffene Patienten vorgestellt und angebunden werden.

## 8 Fazit und Ausblick

Diese Studie ist eine retrospektive-deskriptive Datenanalyse von Patienten mit einer immunvermittelten Neuropathie, die an die Infusionsambulanz des NMZs der Neurologischen Klinik des UKGMs am Standort Gießen angebunden sind.

Die Daten zeigen einen überwiegend stabilen Verlauf über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren. Es wurden keine signifikanten Dosissteigerungen der Immunglobuline detektiert. Des Weiteren kam es lediglich zu einem leichten Progress der klinischen Parameter. Die elektrophysiologischen Untersuchungen zeigten keine signifikante Verschlechterung. Eine Therapieeskalation im Sinne einer invasiven Plasmapherese war bei keinem Patienten notwendig. Auch die Verschreibungsrate von zusätzlichen Immunsuppressiva war insgesamt gering. Dementsprechend können für die Patienten, im Rahmen der intensiven Betreuung in einem neuromuskulären Zentrum, stabile Befunde erreicht werden.

In unserem Kollektiv konnten signifikante Verschlechterungen der distalen Paresen der Beine detektiert werden, inwieweit sie jedoch bezogen auf die Kraftgrade klinisch relevant sind, bleibt derzeit unklar. Dennoch sollte auf die Kraftprüfung der distalen unteren Extremitäten bei klinischen Verlaufskontrollen ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen der mNLG des N. medianus und N. tibialis unterschieden sich in der MMN- und CIDP-Gruppe. Oft ist gerade zu Beginn der Erkrankung die Erfüllung der geforderten Diagnosekriterien schwer, die Ergebnisse der Studie könnten daher helfen, in Zukunft die Erkrankungen früher zu identifizieren, um eine adäquate Therapie einzuleiten.

Zusammenfassend zeigt sich in dem Kollektiv über den Beobachtungszeitraum eine leitliniengerechte und vor allem zufriedenstellende Therapie der Patienten, ohne kontinuierliche Dosissteigerungen oder fulminante klinische Verschlechterungen. Allerdings muss auch angemerkt werden, dass es nicht zu signifikanten Verbesserungen der Paresen kam.

Aus unserer Sicht ist es sinnvoll, die Datenbank weiterzuführen, um mehr Daten bezüglich des Therapieverlaufes zu erfassen. Auch eine Vernetzung mit anderen neuromuskulären Zentren wäre denkbar, da es sich um seltene Erkrankungen handelt und somit mehr Patienten eingeschlossen und damit aussagekräftigere Daten über den Erkrankungsverlauf gesammelt werden könnten. Ebenfalls sind die genauen pathophysiologischen Mechanismen, welche die Erkrankungen auslösen, nicht geklärt

(Dziadkowiak et al., 2021; Kieseier et al., 2018). Auch hier kann eine Datenbank helfen, neue Biomarker oder Besonderheiten bestimmter Patientengruppen zu identifizieren.

Aktuell sind neue Medikamente und deren Zulassung Gegenstand der Forschung, beispielsweise der neonatale Fc-Rezeptor Inhibitor Efgartigimod oder Komplementinhibitoren, wie zum Beispiel SAR445088 (Rajabally, 2024). Mittels einer Datenbank wären Patienten identifizierbar, die für neue Medikamente infrage kommen und davon profitieren könnten. Vor allem, da bei der CIDP das Therapieansprechen je nach Variante sehr unterschiedlich ist, wären hier Therapiealternativen von besonderer Bedeutung.

## 9 Zusammenfassung und Summary

### 9.1 Zusammenfassung

Immunvermittelte Neuropathien sind seltene Erkrankungen, jedoch bei richtiger Diagnosestellung gut behandelbar. Sie können mit schwerwiegenden, alltagsrelevanten Einschränkungen für die Patienten einhergehen. Eine individuelle und frühzeitige Therapie ist daher entscheidend. Während aktuelle Diagnosekriterien eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, fehlen bislang große Therapiestudien.

Ziel der Studie war es, Patienten mit immunvermittelten Neuropathien des neuromuskulären Zentrums der Neurologischen Klinik des UKGMs am Standort Gießen über fünf Jahre bezüglich des klinischen und elektrophysiologischen Verlaufs unter immunmodulierender Therapie zu beurteilen und so mögliche Algorithmen für eine Therapieentscheidung ableiten und Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen aufdecken zu können. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob es Marker gibt, an denen man Erfolg oder Progress der Erkrankung erkennen kann. Dafür wurde eine retrospektive Analyse dieser Patienten für die Jahre 2018 bis 2022 durchgeführt und eine Datenbank erstellt.

Es wurden insgesamt 49 Patienten eingeschlossen, 14 Frauen und 35 Männer. 2022 lag das durchschnittliche Alter bei 65,1 Jahren, mit einem Durchschnittsgewicht von 83,0 kg. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 8,8 Jahren und die durchschnittliche maximale IVIG-Dosis lag bei 63,8 g pro Zyklus. 40 Patienten hatten eine CIDP, davon fünf mit einer paraproteinämischen PNP. Neun Patienten litten an einer MMN. Über den Untersuchungszeitraum von 5 Jahren erhielten insgesamt 48 Patienten IVIG, zusätzlich wurden weitere Immunsuppressiva vorübergehend rezeptiert. Keiner der Patienten benötigte in diesem Zeitraum eine Plasmaseparation. Bei 13 Patienten kam es innerhalb der fünf Studienjahre zu einer Therapiepause der Immunglobuline, bei drei Patienten davon wurde die Therapie aufgrund einer erneuten Progredienz wieder begonnen. Die Dosis an IVIG änderte sich im Zeitverlauf nicht signifikant, ein Unterschied der Dosismengen zwischen den Gruppen konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Elektroneurographisch konnte gezeigt werden, dass die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten des Nervus medianus und Nervus tibialis die CIDP- und MMN-Gruppe 2022 am besten trennten. Weitere signifikante Unterschiede konnten in den neurophysiologischen Messungen nicht detektiert werden. In den klinischen Untersuchungen wurden signifikante Zunahmen der Zehen- und Großzehenheberparesen beobachtet. Inwieweit dies jedoch im Alltag eine Relevanz hat, bleibt derzeit unklar. Zwischen den Geschlechtern zeigten sich keine Unterschiede

bezüglich der Elektrophysiologie. Die Großzehenheberparesen waren bei den Männern signifikant stärker ausgeprägt, weitere Unterschiede in der körperlichen Untersuchung zeigten sich zwischen Männern und Frauen nicht.

Abschließend ist über fünf Jahre ein überwiegend stabiler Krankheitsverlauf ohne signifikante Dosissteigerung der IVIG festzustellen, bei einem nur leichten klinischen Progress. Bei Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich um eine sehr heterogene Patientengruppe handelt mit zum Teil langjährig Erkrankten neben neu diagnostizierten Patienten. Eine Fortführung der Datenbank und Vernetzung mit anderen Zentren ist zu empfehlen, da so mögliche Unterschiede zwischen den CIDP- und MMN-Gruppen weiter detektiert und spezifische Biomarker herausgefiltert werden könnten. Diese sind von besonderer Relevanz hinsichtlich weitergehender Erforschung der Pathogenese, daraus ableitbarer individualisierter Medizin und damit neuen und spezifischeren Therapieoptionen.

## 9.2 Summary

Immune-mediated neuropathies are rare diseases but can be treated well if diagnosed correctly. They can be accompanied by serious, everyday restrictions for patients. Individualised and early treatment is therefore crucial. While current diagnostic criteria have a high sensitivity and specificity, there has been a lack of large-scale therapy studies to date.

For this study, patients with immune-mediated neuropathies were assessed over the course of five years at the Neuromuscular Centre of the Neurological Clinic of the UKGM in Giessen. The collected data was then evaluated regarding the clinical and electrophysiological progression under immunomodulatory therapy with the aim of deriving possible algorithms for a therapy decision as well as being able to detect differences between distinct groups. Furthermore, the goal was to examine whether there are markers that can be used to recognise the outcome or progression of the disease. To this end, a retrospective analysis of these patients was carried out for the years 2018 to 2022 and a database was created.

A total of 49 patients were included, 14 women and 35 men. In 2022, the average age was 65.1 years, with an average weight of 83.0 kg. The mean duration of the disease was 8.8 years and the mean maximum IVIG dose was 63.8 g per cycle. 40 patients had CIDP, five of whom had paraproteinemic PNP. Nine patients suffered from MMN. Over the study period of 5 years, a total of 48 patients received IVIG; in addition, other immunosuppressants were prescribed temporarily. None of the patients required plasma separation during this period. In 13 patients, immunoglobulin therapy was discontinued during the five years of the study; in three patients, therapy was restarted due to renewed progression. The dose of IVIG did not change significantly over time, nor was there any difference in the doses between the groups. Electroneurography showed that the motor nerve conduction velocities of the median and tibial nerves best separated the CIDP and MMN groups in 2022. No other significant differences could be detected in the neurophysiological measurements. Significant increases in toe and big toe lift paresis were observed in the clinical examinations. However, the extent to which this is relevant in everyday life remains unclear at present. There were no differences between the sexes in terms of electrophysiology. The big toe extensor paresis was significantly more pronounced in men, but there were no other differences in the physical examination between men and women.

Finally, a predominantly stable course of the disease was observed over five years without a significant increase in the dose of IVIG, with only slight clinical progression.

When interpreting the results, it should be noted that this is a very heterogeneous group of patients, some of whom have had the disease for many years alongside newly diagnosed patients. Continuation of the database and networking with other centres is recommended, as this would allow possible differences between the CIDP and MMN groups to be further detected and specific biomarkers to be filtered out. These are of particular relevance with regard to further research into pathogenesis, the individualised medicine that can be derived from this and thus new and more specific treatment options.

## 10 Abkürzungsverzeichnis

Amp	Amplitude
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
Anti-MAG-AK	Antikörper gegen Myelin assoziiertes Glykoprotein
ASR	Achillessehnenreflex
BSR	Bizepssehnenreflex
Ca	Karzinom
CIDP	Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CV	conduction velocity
DADS	Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy
Dig.	Digiti
dist	distal
DML	distal motorische Latenz
Dur	duration
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
Ellbg.	Ellenbeuge
ENG	Elektroneurographie
F-Wellen	following-Wellen
Hdgl.	Handgelenk
i.v.	intravenös
Ig	Immunglobulin
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KG	Kraftgrade
Lat	Latenz
M.	Musculus

---

MADSAM	Multifokal erworbene demyelinisierende sensible und motorische Neuropathie
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
M-Antwort	Muskelsummenaktionspotential
MD	Mittelwertdifferenz
med	medianus
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MMN	Multifokale motorische Neuropathie
mNLG	motorische Nervenleitgeschwindigkeit
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
n	Anzahl
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NMZ	neuromuskuläres Zentrum
n.s.	nicht signifikant
per	peroneus
PNP	Polyneuropathie
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient, skin lesions
prox	proximal
PSR	Patellasehnenreflex
r	Korrelationskoeffizient
RPR	Radiusperiostreflex
SNAP	sensibles Nervenaktionspotential
sNLG	sensible Nervenleitgeschwindigkeit
Std. Fehler	Standardfehler
Stim	Stimulus
sur	suralis

---

temp. Dispersion	temporale Dispersion
tib	tibialis
TSR	Trizepssehnenreflex
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
uln	ulnaris

## 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielmessung eines motorischen Nervs (N. medianus) .....	29
Abbildung 2: Beispielmessung eines sensiblen Nervs (N. medianus).....	29
Abbildung 3: Komorbiditäten des Patientenkollektivs .....	33
Abbildung 4: Komedikation des Patientenkollektivs .....	35
Abbildung 5: zeitlicher Verlauf der motorischen NLG des N. medianus .....	38
Abbildung 6: zeitlicher Verlauf der motorischen NLG des N. tibialis.....	38
Abbildung 7: zeitlicher Verlauf der Kraftgrade der Fußextension .....	40
Abbildung 8: zeitlicher Verlauf der Kraftgrade der Zehenextension .....	40
Abbildung 9: zeitlicher Verlauf der Kraftgrade der Großzehenextension.....	41

## 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Kriterien CIDP .....	6
Tabelle 2: Elektrophysiologische Kriterien CIDP .....	7
Tabelle 3: Unterstützende Untersuchungen CIDP .....	8
Tabelle 4: Klinische Kriterien MMN .....	13
Tabelle 5: Elektrophysiologische Kriterien MMN .....	14
Tabelle 6: Unterstützende Untersuchungen MMN .....	14
Tabelle 7: Items Basisdaten .....	20
Tabelle 8: Items Elektroneurographie .....	20
Tabelle 9: Items körperliche Untersuchung .....	22
Tabelle 10: Items Laboruntersuchungen .....	23
Tabelle 11: Items Immunmodulierende Therapie .....	23
Tabelle 12: Items Heil- und Hilfsmittel .....	24
Tabelle 13: Items Begleiterkrankungen und -medikation .....	25
Tabelle 14: Referenzwerte der motorischen Neurographie .....	27
Tabelle 15: Referenzwerte der sensiblen Neurographie .....	28
Tabelle 16: ANOVA der elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse .....	36
Tabelle 17: Post-hoc Testung der NLG des N. medianus und N. tibialis .....	37
Tabelle 18: MANOVA der unteren Extremitäten .....	39
Tabelle 19: Korrelationen der Erkrankungsdauer mit der klinischen Untersuchung .....	42

## 13 Literaturverzeichnis

- Ahmad, S. J., Feigen, C. M., Vazquez, J. P., Kobets, A. J. & Altschul, D. J. (2022). Neurological Sequelae of COVID-19. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(3), 77. <https://doi.org/10.31083/j.jin2103077>.
- Allen, J. A., Gorson, K. C. & Gelinas, D. F. (2018). Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain and Behavior*, 8(3), e00932. <https://doi.org/10.1002/brb3.932>.
- Allen, J. A. & Lewis, R. A. (2015). CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*, 85(6), 498–504. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001833>.
- Austin, J. H. (1958). Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain : a Journal of Neurology*, 81(2), 157–192. <https://doi.org/10.1093/brain/81.2.157>.
- Bischoff, C. (Hrsg.). (2018). *EMG, NLG, Elektromyografie, Elektroneurografie* (Referenz-Reihe Neurologie : Methoden, 4., aktualisierte und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Breiner, A. & Brannagan, T. H. (2014). Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, 50(1), 40–46. <https://doi.org/10.1002/mus.24088>.
- Briani, C., Cocito, D., Campagnolo, M., Doneddu, P. E. & Nobile-Orazio, E. (2022). Update on therapy of chronic immune-mediated neuropathies. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(Suppl 2), 605–614. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04998-y>.
- Broers, M. C., Bunschoten, C., Drenthen, J., Beck, T. A. O., Brusse, E., Lingsma, H. F. et al. (2021). Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology*, 28(6), 2065–2073. <https://doi.org/10.1111/ene.14796>.
- Bunschoten, C., Jacobs, B. C., van den Bergh, P. Y. K., Cornblath, D. R. [D. R.] & van Doorn, P. A. (2019). Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Lancet. Neurology*, 18(8), 784–794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9).
- Chaudhary, U. J. & Rajabally, Y. A. (2021). Underdiagnosis and diagnostic delay in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neurology*, 268(4), 1366–1373. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10287-7>.

- Dalakas, M. C. (2011). Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nature Reviews. Neurology*, 7(9), 507–517.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.121>.
- Dalakas, M. C. (2013). Pathophysiology of autoimmune polyneuropathies. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, 42(6 Pt 2), e181-92.  
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.01.058>.
- Dalakas, M. C. (2020). Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(5).  
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000781>.
- Dyck, P. J., Daube, J., O'Brien, P., Pineda, A., Low, P. A., Windebank, A. J. et al. (1986). Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The New England Journal of Medicine*, 314(8), 461–465.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198602203140801>.
- Dyck, P. J., O'Brien, P., Swanson, C., Low, P. & Daube, J. (1985). Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 35(8), 1173–1176. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.8.1173>.
- Dziadkowiak, E., Nowakowska-Kotas, M., Budrewicz, S. & Koszewicz, M. (2022). Pathology of Initial Axon Segments in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Related Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21). <https://doi.org/10.3390/ijms232113621>.
- Dziadkowiak, E., Nowakowska-Kotas, M., Rałowska-Gmoch, W., Budrewicz, S. & Koszewicz, M. (2023). Molecular, Electrophysiological, and Ultrasonographic Differences in Selected Immune-Mediated Neuropathies with Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11).  
<https://doi.org/10.3390/ijms24119180>.
- Dziadkowiak, E., Waliszewska-Prośół, M., Nowakowska-Kotas, M., Budrewicz, S., Koszewicz, Z. & Koszewicz, M. (2021). Pathophysiology of the Different Clinical Phenotypes of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP). *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1).  
<https://doi.org/10.3390/ijms23010179>.
- Ferbert, A. & Roth, C. (2020). Hereditäre Polyneuropathien. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* [Hereditary Polyneuropathies], 88(3), 198–209.  
<https://doi.org/10.1055/a-1009-2270>.
- Fisse, A. L., Motte, J., Grüter, T., Sgodzai, M., Pitarokoili, K. & Gold, R. (2020). Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring and treatment of chronic

- inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurological Research and Practice*, 2, 42. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00088-8>.
- Garg, N., Park, S. B., Howells, J., Vucic, S., Yiannikas, C., Mathey, E. K. et al. (2019). Conduction block in immune-mediated neuropathy: paranodopathy versus axonopathy. *European Journal of Neurology*, 26(8), 1121–1129. <https://doi.org/10.1111/ene.13953>.
- Gorson, K. C. & Gooch, C. L. (2015). The (mis)diagnosis of CIDP: The high price of missing the mark. *Neurology*, 85(6), 488–489. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001838>.
- Grimm, A. & Axer, H. (2018). Chronisch immunvermittelte Neuropathien – Diagnostik und Therapie. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 86(7), 439–452. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101831>
- Hacke, W. (2016). *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0>
- Hanewinkel, R., Ikram, M. A. & van Doorn, P. A. (2016). Peripheral neuropathies. *Handbook of Clinical Neurology*, 138, 263–282. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X>.
- Hu, J., Sun, C., Lu, J., Zhao, C. & Lin, J. (2022). Efficacy of rituximab treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 269(3), 1250–1263. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10646-y>.
- Hughes, R. A. C., Bensa, S., Willison, H., van den Bergh, P. Y. K., Comi, G., Illa, I. et al. (2001). Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology*, 50(2), 195–201. <https://doi.org/10.1002/ana.1088>.
- Hughes, R. A. C., Donofrio, P., Bril, V., Dalakas, M. C., Deng, C., Hanna, K. et al. (2008). Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 7(2), 136–144. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70329-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70329-0).
- Khoo, A., Frasca, J. & Schultz, D. (2019). Measuring disease activity and predicting response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Biomarker Research*, 7, 3. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0154-2>.
- Kiefer, R., Kieseier, B. C., Stoll, G. & Hartung, H. P. (2001). The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. *Progress in Neurobiology*, 64(2), 109–127. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00060-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00060-5).

- Kieseier, B. C., Mathey, E. K., Sommer, C. & Hartung, H. P. (2018). Immune-mediated neuropathies. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4(1), 31.  
<https://doi.org/10.1038/s41572-018-0027-2>.
- Koike, H. & Katsuno, M. (2020). Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurology and Therapy*, 9(2), 213–227. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00190-8>.
- Latov, N. (2014). Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nature Reviews. Neurology*, 10(8), 435–446.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.117>.
- Le Forestier, N., Chassande, B., Moulonguet, A., Maisonobe, T., Schaeffer, S., Birouk, N. et al. (1997). Neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction. 39 cas [Multifocal motor neuropathies with conduction blocks. 39 cases]. *Revue neurologique*, 153(10), 579–586.
- Lehmann, H. C., Burke, D. & Kuwabara, S. (2019). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(9), 981–987.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320314>.
- Lewis, R. A. (2017). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 30(5), 508–512.  
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000481>.
- Mahattanakul, W., Crawford, T. O., Griffin, J. W., Goldstein, J. M. & Cornblath, D. R. [D. R.]. (1996). Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 60(2), 185–187. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.2.185>.
- Markvardsen, L. H., Debost, J.-C., Harbo, T. [T.], Sindrup, S. H., Andersen, H., Christiansen, I. et al. (2013). Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology*, 20(5), 836–842.  
<https://doi.org/10.1111/ene.12080>.
- Markvardsen, L. H., Sindrup, S. H., Christiansen, I., Olsen, N. K., Jakobsen, J. & Andersen, H. (2017). Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *European Journal of Neurology*, 24(2), 412–418.  
<https://doi.org/10.1111/ene.13218>.
- Mathey, E. K., Park, S. B., Hughes, R. A. C., Pollard, J. D., Armati, P. J., Barnett, M. H. et al. (2015). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from

- pathology to phenotype. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(9), 973–985. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697>.
- Mauermann, M. L. (2014). Paraproteinemic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 20(5 Peripheral Nervous System Disorders), 1307–1322. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455879.99050.26>.
- Meuth, S. G. & Kleinschnitz, C. (2010). Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *European Neurology*, 63(4), 193–204. <https://doi.org/10.1159/000282734>.
- Nobile-Orazio, E. (2001). Multifocal motor neuropathy. *Journal of Neuroimmunology*, 115(1-2), 4–18. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(01\)00266-1](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(01)00266-1).
- Nobile-Orazio, E. (2014). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 19(1), 2–13. <https://doi.org/10.1111/jns5.12053>.
- Nobile-Orazio, E., Cocito, D., Jann, S., Uncini, A., Beghi, E., Messina, P. et al. (2012). Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 11(6), 493–502. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70093-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70093-5).
- Nobile-Orazio, E., Pujol, S., Kasiborski, F., Ouaja, R., Della Corte, G., Bonek, R. et al. (2020). An international multicenter efficacy and safety study of IqYmune in initial and maintenance treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: PRISM study. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 25(4), 356–365. <https://doi.org/10.1111/jns.12408>.
- Oaklander, A. L., Lunn, M. P., Hughes, R. A. C., van Schaik, I. N., Frost, C. & Chalk, C. H. (2017). Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD010369. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010369.pub2>.
- Querol, L. A., Crabtree, M., Herepath, M., Priedane, E., Viejo Viejo, I., Agush, S. et al. (2021). Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Journal of Neurology*, 268(10), 3706–3716. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09998-8>.
- Querol, L. A., Hartung, H. P., Lewis, R. A., van Doorn, P. A., Hammond, T. R., Atassi, N. et al. (2022). The Role of the Complement System in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Implications for Complement-Targeted Therapies. *Neurotherapeutics : the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 19(3), 864–873. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01221-y>.

- Querol, L. A. & Lleixà, C. (2021). Novel Immunological and Therapeutic Insights in Guillain-Barré Syndrome and CIDP. *Neurotherapeutics : the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 18(4), 2222–2235. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01117-3>.
- Rajabally, Y. A. (2024). Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Current Therapeutic Approaches and Future Outlooks. *ImmunoTargets and Therapy*, 13, 99–110. <https://doi.org/10.2147/ITT.S388151>.
- RMC Trial Group. (2009). Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *The Lancet. Neurology*, 8(2), 158–164. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70299-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70299-0).
- Rodríguez, Y., Vatti, N., Ramírez-Santana, C., Chang, C., Mancera-Páez, O., Gershwin, M. E. et al. (2019). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity*, 102, 8–37. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.021>.
- Roth, G., Rohr, J., Magistris, M. R. & Ochsner, F. (1986). Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *European Neurology*, 25(6), 416–423. <https://doi.org/10.1159/000116045>.
- Said, G. & Krarup, C. (2013). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 115, 403–413. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00022-9>.
- Shimizu, F., Sawai, S., Sano, Y., Beppu, M., Misawa, S., Nishihara, H. et al. (2014). Severity and patterns of blood-nerve barrier breakdown in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: correlations with clinical subtypes. *PloS One*, 9(8), e104205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104205>.
- Stino, A. M., Naddaf, E. & Dyck, P. J. (2021). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle & Nerve*, 63(2), 157–169. <https://doi.org/10.1002/mus.27046>.
- Umapathi, T., Hughes, R. A. C., Nobile-Orazio, E. & Léger, J. M. (2015). Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3), CD003217. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003217.pub5>.
- Van den Bergh, P. Y. K., Hadden, R. D. M., Bouche, P., Cornblath, D. R. [D. R.], Hahn, A., Illa, I. et al. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of

- the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *European Journal of Neurology*, 17(3), 356–363.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.
- Van den Bergh, P. Y. K., van Doorn, P. A., Hadden, R. D. M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A. et al. (2021). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 26(3), 242–268.  
<https://doi.org/10.1111/jns.12455>.
- Van Schaik, I. N., Bril, V., van Geloven, N., Hartung, H.-P., Lewis, R. A., Sobue, G. et al. (2018). Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 17(1), 35–46.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30378-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30378-2).
- Van Schaik, I. N., Léger, J. M., Nobile-Orazio, E., Cornblath, D. R. [D. R.], Hadden, R. D. M., Koski, C. L. et al. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 15(4), 295–301. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x>.
- Zakin, E., Abrams, R. & Simpson, D. M. (2019). Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology*, 39(5), 560–569. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688978>.

## Publikationsverzeichnis

Teile dieser Arbeit wurden auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung 2024 als Poster veröffentlicht.

Real-world Daten von Patienten mit einer immunvermittelten Neuropathie in einer universitären Infusionsambulanz - eine retrospektive Analyse

S.M. Genau, A. Mück, L. Olbricht, Z. Akgöl, J. Emde, H.H. Krämer-Best

## Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während der Promotionsarbeit unterstützt, begleitet und mir ermöglicht haben, diese Arbeit fertig zu stellen.

Ich danke allen Patienten des neuromuskulären Zentrums der Universitätsklinik Gießen, die Teil der Studie sind. Erst durch sie war dieses Projekt realisierbar.

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Professor Dr. med. Heidrun H. Krämer-Best. Danke, dass Sie mich ermutigt haben, einen Neuanfang zu wagen und mir dieses interessante Thema übertragen haben. Auch möchte ich mich herzlich für die angenehme Zusammenarbeit mit vielen Hilfestellungen, motivierenden Treffen und dem Zugang zum wissenschaftlichen Arbeiten bedanken.

Bei Herrn Professor Dr. Dr. med. Hagen B. Huttner bedanke ich mich herzlich für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik und für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Ich bedanke mich bei meinen Arbeitskollegen, die mich bekräftigt haben, neben dem Klinikalltag meine wissenschaftliche Arbeit voranzubringen. Danke Omar für die Hilfe beim Einstieg ins Thema.

Meinen Freunden danke ich für ihr Verständnis sowie erheiternde Momente außerhalb des Krankenhauses.

Ich danke meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und Geschwistern sowie meinem Partner. Danke für kritische Anmerkungen während des Schreibprozesses sowie dem Teaching zur Verbesserung meiner Excel und Word Fähigkeiten. Danke, dass ihr jederzeit für mich da seid und mich unterstützt.