

Aus dem  
Zentrum für Neurologie  
Neurologische Universitätsklinik Tübingen  
Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Retrospektive Studie zur Differenzierung des  
Guillain-Barré-Strohl-Syndroms (GBS) und  
der chronisch inflammatorisch demyelinisierenden  
Polyradikuloneuropathie (CIDP) mittels moderner  
Untersuchungsverfahren über einen Zeitraum von 6 Monaten**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Oertl, Hannah Maria**

**2025**

Dekan: Prof. Dr. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Grimm

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. M. Tatagiba

Tag der Disputation: 22.08.2025

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Die Polyneuropathie.....	1
1.2 Charakterisierung der Polyneuropathien.....	1
1.3 Ätiologie der Polyneuropathien.....	2
1.4 Autoimmun bedingte Formen der Polyneuropathie.....	4
1.5 Allgemeine Klinik der Polyneuropathien.....	6
1.6 Die akute Polyradikulitis - Guillain-Barré-Strohl-Syndrom.....	7
1.7 Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie .....	10
1.8 Diagnostischer Goldstandard.....	12
1.9 Elektrophysiologie.....	13
1.10 Liquordiagnostik.....	15
1.11 Antikörpernachweis.....	16
1.12 Bildgebung des Nervensystems.....	17
1.12.1 Nervenultraschall.....	17
1.13 Die Magnetresonanztomografie.....	21
1.14 Therapieformen.....	21
1.15 Zentrale Fragestellung.....	23
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Auswahl der Probanden und Vorgehensweise.....	25
2.2 Etablierte Scoringsysteme und der Ultrasound Pattern Sum Score.....	28
2.3 Klinische Diagnostiksysteme und EFNS/PNS-Kriterien.....	34
2.4 Statistische Methoden.....	36
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Ergebnisse aus CSF, MRT, INCAT/ODSS und MRCSS und NCSS.....	39
3.2 Ergebnisse der Antikörper-Analyse.....	41
3.3 Ergebnisse des NUS.....	41

3.4 Korrelation UPSS, MRCSS, INCAT/ODSS, NCSS.....	46
4. Diskussion.....	48
4.1 Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund aktueller Literatur.....	48
4.2 Diskussion der Methode und Limitationen.....	57
5. Zusammenfassung.....	59
6. Literaturverzeichnis.....	61
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	72
8. Liste der Veröffentlichungen.....	73
9. Danksagung.....	74

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AIDP	Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMAN	Akute motorische axonale Polyneuropathie
AMSAN	Akute motorisch-sensorische axonale Neuropathie
AUC	Area under the curve
CIDP	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
CMAP	Compound muscle action potential
CSF	Cerebrospinal Fluid
CMT	Charcot-Marie-Tooth-Polyneuropathie
CNTN-1	Contactin-1
CSA	Cross-sectional area
DADS	Distal-akquirierte-demyelinisierende sensible Neuropathie
EDx	Elektrophysiologische Untersuchung
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Societies
EMG	Elektromyografie
GBS	Guillain-Barré-Strohl-Syndrom
HMSN	Hereditäre motorische und sensible Polyneuropathie
HNPP	Hereditäre motorische Neuropathie mit Neigung zur Drucklähmung
I-RODS	Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group
INCAT/ODSS	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group /Overall Disability Sum Score
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LSS	Lewis-Summer-Syndrom
MFS	Miller Fisher Syndrom

MRCSS	Medical Research Sum Score
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
ms	Millisekunden
MMN	Multifokale motorische Neuropathie
NCS	Nerve Conduction Studies
NCSS	Nerve Conduction Studies Sum Score
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NUS	Nervultraschall
ODSS	Overall Disability Sum Score
PEx	Plasmapherese/Plasmaexchange
PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheres Nervensystem
ROC	Receiver Operating Characteristic
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotenzial
uSSP	Ultrasonic Sensory Sparing Pattern
UPSA	Ultrasound Pattern Score A
UPSB	Ultrasound Pattern Score B
UPSC	Ultrasound Pattern Score C
UPSS	Ultrasound Pattern Sum Score

## Verzeichnis der verwendeten Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Hirnnervenbeteiligung der autoimmunen Polyneuropathien, modifiziert nach: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2019, (Heuß et al., 2019).....	7
Tabelle 2: Gegenüberstellung von Polyneuropathien, sowie zugehöriger Antikörper, modifiziert nach: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie und Therapie in der Neurologie, 2019, (Heuß et al., 2019).....	16
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapien innerhalb der GBS-Gruppe.....	30
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapien innerhalb der CIDP-Gruppe.....	30
Tabelle 5: Diagnosekriterien der CIDP, modifiziert nach: EFNS/PNS-Kriterien European Federation of Neurological Societies/peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst, 2010 5.....	35
Tabelle 6: Vergleich der klinischen Basisdaten zwischen dem GBS und der CIDP mittels absoluter Zahlen und Medianen, sowie statistischer Auswertung inklusive Fisher's exact.....	37
Tabelle 7: Median der Ergebnisse hinsichtlich CSF, MRT, INCAT/ODSS und MRCSS.....	38
Tabelle 8: Numerische Auflistung der Antikörperklassen innerhalb der GBS- und CIDP-Gruppe.....	40
Tabelle 9: Vergleich des UPSA, UPSB und UPSC zwischen GBS und CIDP, angegeben als Median (Range).....	40
Tabelle 10: Darstellung des initialen UPSS, sowie UPSA, UPSB und UPSC als Median (Range), sowie des Verlaufs nach 3-6 Monaten als Mittelwerte.....	42
Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Polyneuropathien nach Ursache.....	4
Abbildung 2: Subklassifizierung der immunologischen Polyneuropathien, modifiziert nach: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2019 (Heuß et al., 2019).....	5
Abbildung 3: Nervus medianus mit normalen Durchmesser und typischem Querschnitt, keine pathologischen Veränderungen, Quelle: Prof. Dr. Alexander Grimm, Universitätsklinikum, Tübingen, 2025.....	19

Abbildung 4: Nervus medianus mit veränderter Echogenität, Strukturverlust und Schwellung beim GBS (A), sowie CIDP (B), Quelle: Prof. Dr. Alexander Grimm, Universitätsklinikum Tübingen, 2025.....	20
Abbildung 5: Darstellung des UPSS, sowie den spezifischen Messpunkten an den Extremitäten, Quelle: Winter, Grimm: Neurosonografie erleichtert Diagnostik von Polyneuropathien, 2019.....	29
Abbildung 6: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten der angewandten Therapieregime innerhalb der GBS-Gruppe.....	31
Abbildung 7: Balkendiagramme zur Darstellung der Häufigkeiten der angewandten Therapieregime innerhalb der CIDP-Gruppe.....	32
Abbildung 8: ROC-Kurven zur Unterscheidung von CIDP und GBS anhand von UPSA (durchgezogene Linie) und UPSC (gepunktete Linie). AUC: UPSA = 0,87, UPSC = 0,78. Quelle modifiziert nach Grimm et al., 2019.....	42
Abbildung 9: Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSS der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019).....	42
Abbildung 10: Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSA der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019). Die dargestellten UPSA-Werte basieren ausschließlich auf Patienten mit vollständigen Verlaufsdaten.....	43
Abbildung 11: Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSB der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019).....	44
Abbildung 12: Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSC der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019).....	44
Abbildung 13: Korrelation UPSS von MRCSS, INCAT und NCSS (Grimm et al., 2019).....	46
Abbildung 14: Algorithmus zur Anwendung des UPSS.....	51

## **1. Einleitung**

### **1.1 Die Polyneuropathie**

Polyneuropathien (PNP) sind komplexe Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS), die durch motorische, sensible und autonome Störungen gekennzeichnet sind (Wanschitz und Deisenhammer, 2004). In der westlichen Welt liegt die geschätzte jährliche Inzidenz bei 118 Fällen pro 100.000 Menschen, womit sich die Gesamthäufigkeit der PNP auf insgesamt 1 % beläuft (Löscher und Iglseider, 2017). Ab dem 55. Lebensjahr steigt die Prävalenz auf 3 % an (Löscher und Iglseider, 2017). Zahlreiche Risikofaktoren sind bekannt, darunter der Alkoholabusus, die Expositionen mit Toxinen oder systemische Erkrankungen, wie der Diabetes mellitus. Besonders auffällig ist der Einfluss des Alters, das sich als nicht veränderbarer, aber klinisch bedeutsamer Faktor zeigt. Je nach zugrundeliegendem Mechanismus manifestiert sich die Erkrankung an der Nervenzelle, dem Axon oder der Myelinscheide, was sich in unterschiedlichen klinischen Mustern widerspiegelt: Beispielsweise die Mononeuropathie, die einen einzelnen peripheren Nerv betrifft oder die asymmetrische Multiplexneuropathie, die multiple Nerven in einem Versorgungsgebiet involviert. Klinisch relevant sind insbesondere Formen, die durch distal aufsteigende Sensibilitäts- und Motorikstörungen oder fokale Nervenausfälle gekennzeichnet sind. Bei der Schwerpunkt-PNP können lokale Nervenläsionen mit symmetrischen sensomotorischen Defiziten kombiniert auftreten. Gerade diese Komplexität macht eine klare Einteilung nicht nur aus wissenschaftlicher, sondern auch aus diagnostischer Sicht umso wichtiger.

### **1.2 Charakterisierung der Polyneuropathien**

Die PNP ist eine klinische Diagnose. Eine Charakterisierung der Erkrankung kann anhand mehrerer Aspekte erfolgen. Hierbei dient die Anamnese als wichtigster Ausgangspunkt, um die Erkrankungsdauer zu identifizieren. Anhand dieser kann eine Einteilung in eine akute (bis 4 Wochen), subakute (4–8 Wochen) und chronische (> 8 Wochen) Verlaufsform erfolgen (Diener et al., 2008; Heuß, 2019). Die PNP wird darüber hinaus in symmetrische und asymmetrische Formen unterteilt. Während die symmetrische PNP der häufigere Verteilungstyp mit von distal nach

proximal fortschreitenden Symptomen ist, zeichnet sich die asymmetrische PNP durch eine unregelmäßige, fokale oder multifokale Nervenbeteiligung aus. Die Unterscheidung zwischen symmetrischen und asymmetrischen PNP-Formen ist vor allem klinisch bedeutsam, da sie Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie der PNP liefert, gewisse PNP-Formen mit spezifischen Schädigungstypen assoziiert sind. Auf die ätiologische Einordnung wird im nächsten Kapitel noch ausführlicher eingegangen. Neben dem zeitlichen Aspekt und dem Schädigungstyp wird die PNP auch nach der vorherrschenden Funktionsstörung in motorische, sensible und autonome Formen unterteilt. Elektrophysiologisch unterscheidet man zwischen axonalen und demyelinisierenden PNP-Formen: Bei axonalen PNP-Formen manifestiert sich die Erkrankung im Bereich des Axons, was zu einer distalen, symmetrischen Muskelschwäche sowie Sensibilitätsstörungen führt. Bei demyelinisierenden PNP-Formen ist vor allem die Myelinscheide betroffen, wodurch diese Form eher durch eine proximale Muskelschwäche und Areflexie gekennzeichnet ist. Akute PNP-Formen zeichnen sich in der Regel durch ihren demyelinisierenden Charakter aus.

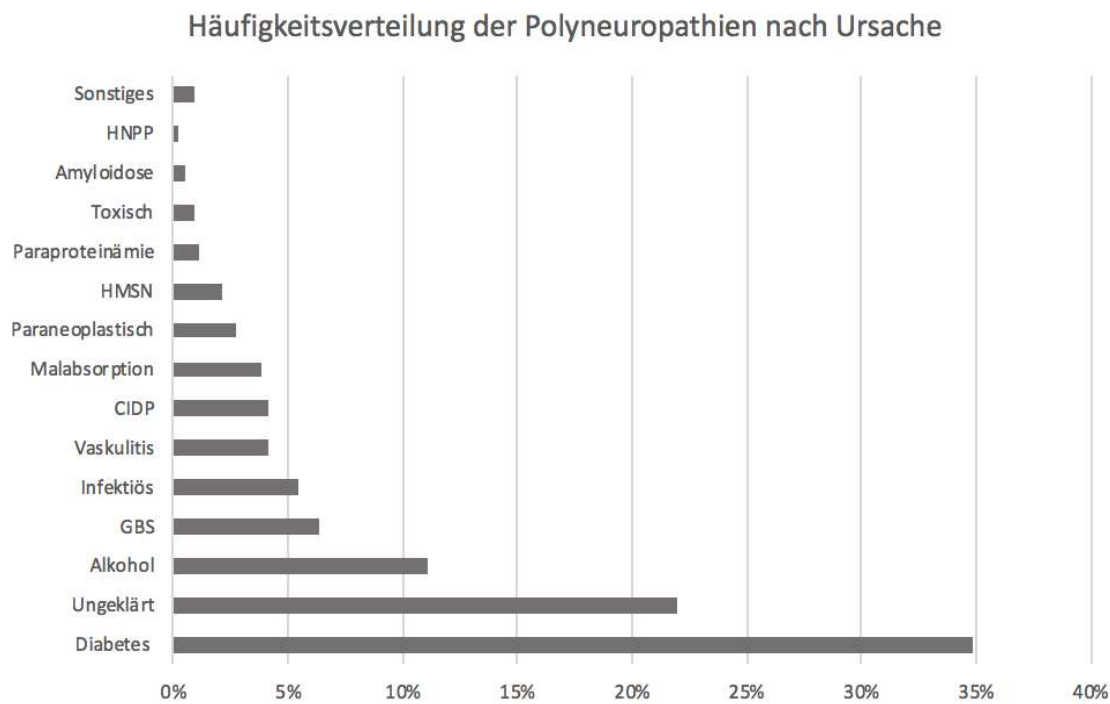
### **1.3 Ätiologie der Polyneuropathien**

Die Ätiologie der Polyneuropathien umfasst eine Bandbreite von auslösenden Faktoren. Da es sich bei der PNP oft um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, ist es nicht angemessen, die Entwicklung nur einem einzigen Faktor zuzuschreiben (Hanewinkel et al., 2017). Jedoch kann man verschiedene pathophysiologische Mechanismen unterscheiden. Eine PNP kann beispielsweise durch metabolische oder autoimmune, vaskuläre Störungen sowie durch Noxen oder Infektionen mit gewissen Erregern ausgelöst werden. Auch paraneoplastische oder idiopathische Formen sind beschrieben. Als führende metabolische Ursache ist vor allem der Diabetes mellitus zu nennen. Neben dem Diabetes können auch Mangelzustände der Vitamine B1, B6, B12 oder E sowie eine Urämie oder eine Hypothyreose zu einer PNP führen. Darüber hinaus geraten auch Speicherstörungen (lysosomal, z. B. Morbus Fabry, Morbus Krabbe) und Eiweißpathologien (hTTR-Amyloidose) zunehmend in den Fokus.

Entzündliche PNP-Formen sind durch eine entzündlich-autoimmune Schädigung peripherer Nerven gekennzeichnet. Autoimmunvermittelte Erkrankungen wie die

Sarkoidose, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa können mit einer sekundären immunologischen PNP einhergehen. Infektiöse PNP-Formen zeichnen sich durch eine direkte oder indirekte Schädigung peripherer Nerven durch Infektionserreger aus. Zu nennen sind hier vor allem folgende Erreger: Campylobacter jejuni, Borrelia burgdorferi, Epstein-Barr-Virus, Humane Immundefizienz-Virus, Herpes-simplex-Virus, Zika-Virus, Cytomegalievirus, Influenzavirus sowie die Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus. Obwohl die Pathogenese noch unklar ist, wurde auch über einen Zusammenhang zwischen COVID-19 und dem GBS berichtet (Bastug et al., 2021). Die bisher gemeldeten neurologischen Komplikationen bei Patienten, die von COVID-19 betroffen sind, deuten auf neurotrope Eigenschaften des Virus und seine potenzielle Fähigkeit, Autoimmunreaktionen auszulösen, hin (Manganotti et al., 2021).

Neben den erworbenen Polyneuropathien spielen auch die hereditären Formen eine große Rolle. Vererbte periphere Neuropathien gehören zu den häufigsten genetischen neuromuskulären Erkrankungen weltweit (Saporta, 2014). Die Charcot-Marie-Tooth-Polyneuropathie (CMT), die häufigste hereditäre Form, ist mit Mutationen oder Kopienzahlvariationen in über 70 neuronalen Genen assoziiert (Saporta, 2014). CMT-Patienten präsentieren sich, trotz der genetischen Heterogenität, typischerweise mit einer längenabhängigen, sensomotorischen Polyneuropathie (Morena et al., 2019). Darüber hinaus ist die hereditäre motorische Neuropathie mit Neigung zur Drucklähmung (HNPP) zu nennen.

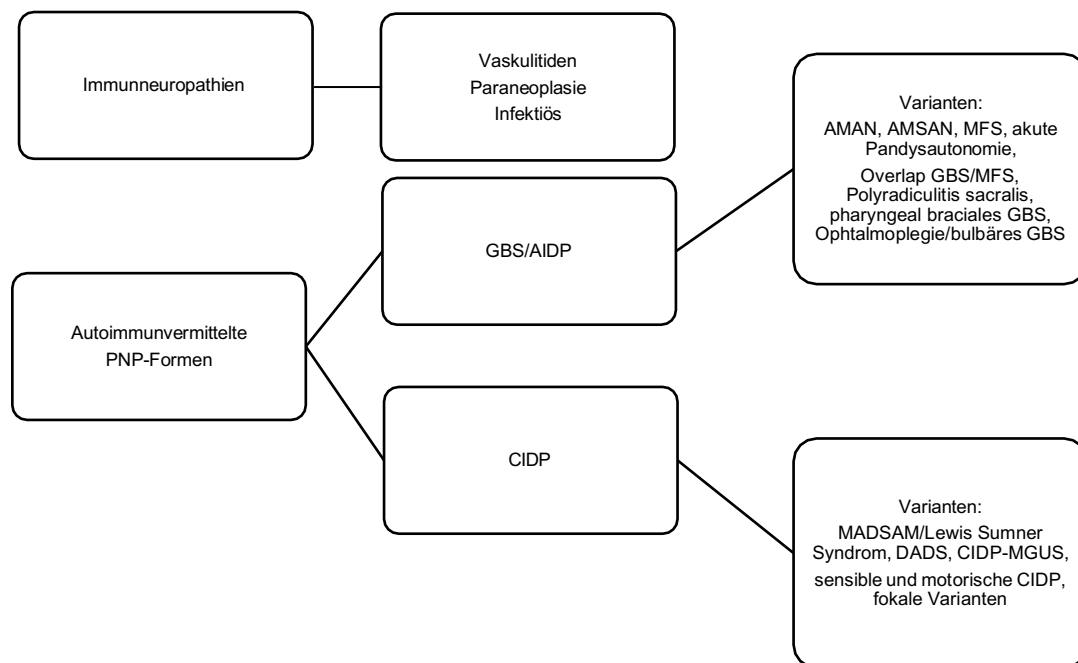


**Abbildung 1:** Häufigkeitsverteilung der Polyneuropathien nach Ursache

#### **1.4 Autoimmun bedingte Formen der Polyneuropathie**

Die vorangegangenen Kapitel der Dissertation haben sich mit der Analyse und dem Verständnis des generellen Krankheitsbildes der PNP befasst. Der Fokus dieser Arbeit liegt jedoch auf der detaillierten Untersuchung und Charakterisierung autoimmunbedingter Formen der PNP, deren Inzidenz bei etwa 6–8 Fällen pro 100.000 Menschen liegt (Grimm und Axer, 2018). Zu diesen zählen insbesondere das akut auftretende, klassischerweise mit aufsteigender schlaffer Tetraparese einhergehende Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBS) sowie die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP). Beide Krankheitsbilder werden in den folgenden Kapiteln im Detail erläutert. Sie umfassen jeweils mehrere Subformen, die sich sowohl in ihrer Symptomatik als auch in ihrem Verlauf unterscheiden und teilweise als eigenständige Krankheitsbilder gelten. Das GBS tritt in verschiedenen Varianten auf, darunter die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP), das Miller-Fisher-Syndrom (MFS), Overlap aus GBS und MFS (GBS/MFS), die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN), die akute motorisch-sensible axonale Neuropathie (AMSAN), das Elsberg-Syndrom sowie pharyngeale, brachiale und bulbäre Varianten. In Deutschland ist die AIDP die häufigste Form des GBS. Die CIDP wiederum lässt sich unterteilen in die klassische Verlaufsform, die multifokale erworbene demyelinisierende

sensorische und motorische Neuropathie bzw. Lewis-Sumner-Syndrom (MADSAM bzw. LSS), die distal erworbene demyelinisierende sensible Neuropathie (DADS) sowie sensible und motorische Mischformen (European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline, 2021). Zusätzlich werden relativ seltene fokale Varianten, meist im Bereich des Plexus brachialis oder lumbosacralis (Van den Bergh et al., 2021), sowie sogenannte Paranodopathien beschrieben, die definitionsgemäß jedoch nicht zu den klassischen CIDP-Formen zählen. Ob die Pathogenitätsmechanismen der klassischen CIDP und ihrer Varianten identisch sind, ist bislang nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass sich CIDP-Varianten im Verlauf zu einer typischen CIDP entwickeln können (Van den Bergh et al., 2021). Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) gilt trotz ihres schleichenden Verlaufs als eigenständige Erkrankung und wird von der CIDP abgegrenzt. Eine weitere Sonderform stellt die CIDP im Zusammenhang mit einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (CIDP-MGUS) dar, die klinisch und diagnostisch von besonderem Interesse ist, da sie einen anderen Verlauf nehmen und differenzierte therapeutische Überlegungen erfordern kann.



**Abbildung 2:** Subklassifizierung der immunologischen Polyneuropathien, modifiziert nach: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2019 (Heuß et al., 2019)

## 1.5 Allgemeine Klinik der Polyneuropathien

Eine pauschale Aussage zum zeitlichen Verlauf oder dem Auftreten erster Symptome einer PNP ist nicht möglich. Je nach Form können sich die Beschwerden innerhalb von Stunden, Tagen, Wochen, Monaten oder sogar Jahren entwickeln. Ebenso individuell präsentiert sich das klinische Bild. Dennoch lassen sich einige übergeordnete Symptome zusammenfassen, die prinzipiell bei allen PNP-Formen auftreten können. Typisch ist eine sogenannte Plus-Symptomatik mit Parästhesien, also gesteigerten Empfindungen wie Brennen, Kribbeln, Stechen oder dem Gefühl von „Ameisenlaufen“. Daneben stehen häufig Minussymptome im Vordergrund. Dazu zählen Taubheitsgefühle, Pelzigkeit sowie eine verminderte Wahrnehmung von Tiefen-, Schmerz-, Temperatur- und Oberflächensensibilität, insbesondere an Akren und Extremitäten. Viele Patienten berichten über strumpf- oder handschuhförmige Missempfindungen oder das Gefühl, auf „Watte zu gehen“. In der neurologischen Untersuchung imponieren frühzeitig ein reduziertes Empfinden von Vibration (Pallhypästhesie), Temperatur und taktilen Reizen sowie eine Abschwächung beziehungsweise ein Ausfall der Muskeldehnungsreflexe (insbesondere des Achillessehnenreflexes) (Grimm, 2015). Diese Veränderungen führen zu einer Abnahme der Muskelmasse (Sarkopenie) und zum Verlust von Muskelkraft (Löscher und Iglseder, 2017). Neben den zuvor genannten Symptomen kann es im Zuge einer PNP auch zu Defiziten des autonomen Nervensystems kommen. Diese können vielfältiger Natur sein und das kardiovaskuläre System, die Magen-Darm-Passage und die orthostatische Regulation betreffen. Bei einer Sonderform, der autonomen PNP, ist auch das autonome Nervensystem betroffen, sodass neben den zuvor genannten Symptomen auch eine Hypo-/Anhidrosis, Erektionsstörungen, trophische Störungen der Haut (Hyperkeratosen, brüchige, quergewölbte Nägel, vermehrtes oder vermindertes Haarwachstum) und eine beeinträchtigte Akkommodation der Augenlinse auftreten können (Buchner et al., 2018). Der Befall der Hirnnerven ist möglich und kann, je nach betroffenem Nerv, einen Hinweis auf die Art der zugrunde liegenden PNP liefern und dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen dienen. Schwerpunktmäßig befallen folgende Krankheitsbilder die aufgelisteten Hirnnerven:

VII: N. facialis	GBS, CIDP, Sarkoidose, Borreliose
IX, X: N. glossopharyngeus, N. vagus	GBS, Diphtherie
III, IV, VI: N. oculomotorius, N. trochlearis, N. abducens	Miller-Fisher-Syndrom
VIII: N. vestibulocochlearis	Hereditäre Polyneuropathien

**Tabelle 1:** Hirnnervenbeteiligung der autoimmunen Polyneuropathien, modifiziert nach: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2019, (Heuß et al., 2019)

Da eine PNP gleichzeitig symptomarm, aber mit fortschreitenden irreversiblen Nervenschädigungen verlaufen kann, ist eine zügige neurologische Anbindung solcher Patienten bereits bei geringen Hinweisen auf eine PNP anzustreben. Aufgrund der Heterogenität der auslösenden Faktoren ist gegebenenfalls auch frühzeitig eine interdisziplinäre Diagnostik erforderlich.

### **1.6 Die akute Polyradikulitis - Guillain-Barré-Strohl-Syndrom**

1916 wurde das GBS anhand des charakteristischen Liquorbefundes mit erhöhter Proteinkonzentration und normaler Zellzahl von den französischen Ärzten Guillain, Barré und Strohl beschrieben (Burns, 2008). Das GBS ist eine immunvermittelte Polyradikuloneuropathie, die durch eine schnell fortschreitende schlaaffe Parese gekennzeichnet ist (Hao et al., 2019). Das Krankheitsmaximum wird meist innerhalb von zwei bis vier Wochen erreicht (Raposo et al., 2019). Gegenwärtig ist das GBS in seiner maximalen klinischen Ausprägung die primäre Ursache einer akut generalisierten Lähmung in der westlichen Welt (Sindern, Malin, 1996) (Malek und Salameh, 2019). Neben der motorischen Symptomatik weisen viele GBS-Patienten eine Beteiligung des autonomen Nervensystems auf, beispielsweise eine respiratorische Insuffizienz, die in bis zu 20 % der Fälle zur Intubationspflichtigkeit führt (van der Meché et al., 1992), eine vagale Übererregbarkeit oder eine orthostatische Dysregulation (Flachenecker et al., 2001) (Grehl und Reinhardt, 2016). Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Folgen sollten GBS-Erkrankte in einer Klinik mit der Möglichkeit einer Intensivversorgung behandelt werden (Flachenecker et al., 2001). Vor allem in der Progressionsphase müssen die Vitalparameter engmaschig überwacht werden, um diejenigen Personen zu identifizieren, bei denen das Risiko einer Verschlechterung besteht (Esmail, 2019).

Klinisch unterscheidet man verschiedene Formen des GBS, die sich vor allem in den betroffenen Strukturen, in der Dauer und den Symptomen unterscheiden: Die am weitesten verbreitete Variante des GBS ist die AIDP (Malek und Salameh, 2019), welche die meisten GBS-Erkrankungen in Europa und Nordamerika ausmacht (Hughes und Cornblath, 2005). Die Hauptmerkmale des GBS bzw. der AIDP sind eine rasch fortschreitende bilaterale und relativ symmetrische Schwäche der Gliedmaßen, welche von den distalen zu den proximalen Muskelgruppen zunimmt, sowie verminderte oder fehlende Muskeleigenreflexe (Hersalis Eldar und Chapman, 2014). Die Muskelschwäche wird in der Regel von leichten sensiblen sowie erheblichen autonomen Defiziten begleitet. Nach der Progression geht das GBS bzw. die AIDP für einige Tage bis hin zu Wochen in ein Plateau über, mit anschließender Erholung der motorischen Funktion über mehrere Monate (Raposo et al., 2019) (Hersalis Eldar und Chapman, 2014).

Formen des GBS, wie die AMAN oder die AMSAN, eine zwar eher seltene, jedoch rasch progrediente und ausgeprägte Version des GBS (Malek und Salameh, 2019), sind primär axonaler Natur und treten vorwiegend in China, Japan und Ländern der Dritten Welt auf, in denen auch Infektionen mit *Campylobacter jejuni* häufig sind (Wanschitz und Deisenhammer, 2004). AMSAN und AMAN weisen klinische sowie elektrophysiologische Ähnlichkeiten auf, unterscheiden sich aber durch die sensorische Beteiligung (Gold und Toyka, 2008). Im Gegensatz zur AIDP ist die AMAN beispielsweise durch eine geringe lymphozytäre Infiltration und einen geringeren Befall der dorsalen Nervenwurzeln, Spinalganglien und peripheren sensorischen Nerven gekennzeichnet (Dimachkie und Barohn, 2013a). Das MFS, eine Variante des GBS, manifestiert sich in Form der Symptomtrias aus Ataxie, Ophthalmoplegie und Areflexie (Mori, 2002), wobei Kraft und Motorik der Extremitäten und des Rumpfes meist erhalten bleiben. Das MFS ist generell selbstlimitierend und hat eine gute Prognose, sodass selten eine intensivmedizinische Betreuung vonnöten ist (Gérard et al., 2007). Jedoch existieren Mischformen, wie das GBS/MFS-Overlap (Gérard et al., 2007). Dieses zeigt Charakteristika des MFS mit möglicher Gliederschwäche und respiratorischer Beteiligung (Hughes und Cornblath, 2005). Ferner sind auch pharyngeal-brachiale und bulbäre Verläufe des GBS sowie das Elsberg-Syndrom, eine lumbosakrale Radikulitis mit Myelitis nach vorausgegangenen Virusinfektionen, bekannt (Savoldi und Kaufmann, 2017). Die pharyngeal-zervikal-brachiale Variante des GBS ist sehr

selten (Taiwo et al., 2020). Patienten mit dieser Verlaufsform des GBS präsentieren sich typischerweise mit schnell fortschreitender oropharyngealer und zervikobrachialer Schwäche in Verbindung mit Areflexie der oberen Gliedmaßen (Malek und Salameh, 2019).

Das GBS sowie seine zuvor genannten Varianten werden durch eine kürzlich erfolgte Infektion ausgelöst (Malek und Salameh, 2019). Ein Netzwerk aus immunkompetenten Zellen sowie löslichen Faktoren hält die Integrität des Immunsystems der peripheren Nerven aufrecht (Köller et al., 2005). Zellmembranen, einschließlich der Nervenzellen, bestehen aus einer Lipiddoppelschicht, die Glykolipide wie Ganglioside enthält (Horn et al., 2019; Savas et al., 2020). Ganglioside, die Sialinsäurereste enthalten, modulieren die Signalübertragung durch Interaktion mit Membranrezeptoren, Adhäsionsmolekülen und Ionenkanälen (Sipione et al., 2020). Da Ganglioside auch in bakteriellen und viralen Membranen vorkommen, kann das Immunsystem Antikörper gegen diese Strukturen bilden, die mit körpereigenen Gangliosiden kreuzreagieren. Beispielsweise teilt die Lipopolysaccharidkapsel von *Campylobacter jejuni* Epitope mit GM1 und GD1a, was zu kreuzreagierenden Antikörpern führt (Dimachkie und Barohn, 2013a). Autoantikörper gegen Glykolipide sind mit verschiedenen immunvermittelten Neuropathien assoziiert (Heuß, 2019). Im Verlauf einer GBS-Erkrankung kommt es zu einer Zerstörung der Myelinscheide, was zu einer segmentalen Demyelinisierung führt (Engelhardt, 2018). Später kann auch eine axonale Degeneration auftreten, die dann, insbesondere bei der AMSAN und AMAN, die prominentere Rolle einnimmt (Engelhardt, 2018). Es wird angenommen, dass neben der zellulären Reaktion auch humorale Faktoren zur Pathogenese beitragen (Engelhardt, 2018). Den Langzeitverlauf und die Prognose des GBS bestimmen die primäre oder sekundäre axonale Schädigung (Wanschitz und Deisenhammer, 2004). Die Rückbildungstendenz scheint auch vom zunehmenden Lebensalter abhängig zu sein; in 20 % bleiben einschränkende Residuen (Schlotter-Weigel und Senderek, 2018). Aufgrund der strengen Definition des zeitlichen Verlaufs sind mehrere GBS-Schübe per Definition nicht möglich. Man spricht dann von einer schubförmigen chronischen immunvermittelten PNP. Unterschieden werden muss ein erneuter Schub eines GBS von einer sogenannten Treatment-related deterioration, welche klassischerweise 2 bis 3 Wochen nach dem ersten Therapiezyklus auftreten kann und nicht als neuer Schub fehlinterpretiert werden

darf. Aufgrund dieser komplexen Definition ist die Unterscheidung einer GBS-Verlaufsform von einer chronischen immunvermittelten Neuropathie essenziell, da letztere andere Therapieformen impliziert als erstgenannte.

### **1.7 Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie**

Die häufigste chronische immunmedierte entzündliche PNP ist die CIDP (Lehmann et al., 2019), welche einen Überbegriff für ein heterogenes Spektrum von chronischen immunbedingten Neuropathien darstellt (Rajabally und Goedee, 2020). Klinisch wurde die CIDP von der Joint Task Force der European Federation of Neurological Societies und der Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) in typische Formen sowie CIDP-Varianten unterteilt (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) (Van den Bergh et al., 2021; Feng et al., 2020). Die Diagnose der CIDP beruht auf einer Kombination von klinischen, elektrodiagnostischen und labortechnischen Merkmalen, wobei andere Erkrankungen, die eine CIDP imitieren können, ausgeschlossen werden müssen (Van den Bergh et al., 2021). Nach den Richtlinien wird im Falle eines progressiven Verlaufs über mindestens zwei Monate, dem Nachweis demyelinisierender elektrophysiologischer Korrelate sowie dem Ansprechen auf eine immunsuppressive oder immunmodulative Therapie die Diagnose CIDP gestellt (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010). Die Stufen der diagnostischen Sicherheit wurden von drei (definitive, wahrscheinliche CIDP) auf nur zwei Kriterien (mögliche CIDP) reduziert, da sich die diagnostische Genauigkeit der Kriterien für wahrscheinliche und definitive CIDP nicht signifikant unterscheidet (Van den Bergh et al., 2021). Die EFNS-Kriterien werden in Material und Methoden erläutert. Die typische CIDP ist eine symmetrische PNP, die proximalen und distalen Muskeln gleichermaßen betrifft (Köller et al., 2005). Die atypische CIDP kann in die asymmetrische, fokale, distale, rein motorische und rein sensorische Variante unterteilt werden (Van den Bergh et al., 2010). Sie umfasst die DADS und die MADSAM oder LSS (Lehmann et al., 2019). DADS ist eine symmetrische, sensorische oder sensomotorische Neuropathie, die häufig mit einem IgM-Paraprotein einhergeht (Lehmann et al., 2019). Darüber hinaus umfasst die Gruppe der erworbenen chronischen demyelinisierenden PNP die MMN, die

Neuropathie mit Autoantikörpern gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein und die PNP mit monoklonaler IgM-Gammopathie. Das POEMS-Syndrom, eine seltene Variante der CIDP, dessen Beginn häufig durch periphere nervale Symptome gekennzeichnet ist, setzt sich aus dem Akronym Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein und Hautveränderungen zusammen (Shishkina et al., 2020). Im Vordergrund dieser Erkrankung steht die progrediente sensomotorische PNP, die lange vor den anderen Symptomen bestehen kann (Shishkina et al., 2020). Gelegentlich kann sich eine CIDP auch im Rahmen einer anderen PNP entwickeln, wie z. B. auf dem Boden einer CMT (Ginsberg, 2004). Die typische CIDP zeichnet sich, ähnlich dem GBS, durch die Ausbildung von sensiblen und/oder motorischen Defiziten aus, deren Entwicklung jedoch einen wesentlich längeren Zeitraum (> 8 Wochen) in Anspruch nimmt (Sommer et al., 2018). In einigen Fällen kommt ein monophasischer, auch subakut beginnender Verlaufstyp vor, der mitunter schwierig von einem GBS zu unterscheiden ist, insbesondere bei Patienten, deren Symptomentwicklung zwischen 4 und 8 Wochen beträgt (Grimm und Axer, 2018; Winter und Grimm, 2019). Typische klinische Merkmale der klassischen CIDP sind von distal aufsteigende symmetrische Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, beinbetonte Paresen und verminderte oder fehlende Muskeleigenreflexe (Latov, 2014; Winter und Grimm, 2019). Verglichen mit dem GBS finden sich bei CIDP-Erkrankten jedoch seltener vorausgegangene bakterielle oder virale Infekte (Dimachkie und Barohn, 2013b). Weitere Abgrenzungsmerkmale sind das seltenere Auftreten einer autonomen Begleitsymptomatik, sowie das meist sporadische, remittierende Auftreten mit langsamer Progredienz. Hirnnerven sind mit Ausnahme der MADSAM nur selten betroffen (Claus et al., 1996). Die CIDP zeigt eine tendenziell höhere Prävalenz bei Männern, tritt im Durchschnitt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf und nimmt mit steigendem Lebensalter an Häufigkeit zu, wobei prinzipiell auch Kinder betroffen sein können (Hughes et al., 2006). Die CIDP führt zu einer allmählichen diffusen Demyelinisierung spinaler Wurzeln sowie sensibler, motorischer und gemischter peripherer Nerven und betrifft vornehmlich deren proximale Anteile (Wurzeln, Plexus, proximale Nervensegmente) (Grimm et al., 2019). In den letzten Jahren wurden bedeutende Fortschritte hinsichtlich der Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen der Erkrankung gemacht. Diverse Studien dienten der Evaluation von Antikörpern gegen nodale und paranodale Proteine bei verschiedenen Untergruppen von Patienten mit CIDP (Lehmann et al., 2019). Unklar bleibt jedoch,

gegen welche Epitope die postulierten Autoantikörper bei der CIDP gerichtet sind (Balke et al., 2016). Die kürzlich beschriebenen Paranodopathien, zurückzuführen auf unterschiedliche serologische Marker wie beispielsweise Antikörper gegen unter anderem Neurofascin und Contactin-1 (CNTN-1) (Doppler et al., 2015), gehören hier per definitionem nicht dazu (Sinnreich et al.). Diese serologischen Marker sind Proteine, die axonal sowie paranodal exprimiert werden. Bemerkenswert ist, dass Patienten mit Anti-CNTN1-positivem Status überwiegend an Schädigungen der motorischen Fasern sowie an axonalen Schäden leiden. DADS wiederum kann mit dem Vorliegen von IgM-Paraproteinen verknüpft sein. Ein Beispiel für eine weitere serologische Zuordnung sind IgM Anti-GM1-Antikörper, welche sich gehäuft bei MMN-Patienten finden (Pestronk und Choksi, 1997). Differentialdiagnostisch müssen aber bei Vorliegen dieser Antikörper auch an weitere rein motorische oder überwiegend motorische Erkrankungen (z. B. amyotrophe Lateralsklerose (ALS)), sowie andere chronisch entzündliche Neuropathien gedacht werden (Fischer et al., 2002). Während die ALS eine verheerende neurodegenerative Erkrankung mit schlechter Prognose ist, hat die MMN eine recht gute Prognose (Latov, 2014). Insgesamt lässt sich sagen, dass die Langzeitprognose der CIDP wesentlich vom Ausmaß des axonalen Verlusts abhängt (Köller et al., 2005).

## **1.8 Diagnostischer Goldstandard**

Auslöser und Pathomechanismus einer PNP bilden die zentrale Frage der Polyneuropathiediagnostik. Gerade die Immunneuropathien werden oft fälschlich als altersbedingte, metabolisch-toxische oder alkoholische Neuropathie verkannt (Gold et al., 2005), was zu einer verspäteten korrekten Diagnose oder Behandlung führen kann. Um weitere Folgeschäden im Rahmen der Progredienz der Erkrankung abzuwenden, ist daher eine zielführende Diagnostik fundamental (Grimm und Axer, 2018). Initial sollten laborchemisch häufige Ursachen einer PNP ausgeschlossen werden. Hierzu zählen die Bestimmung eines Differentialblutbilds, des Elektrolyt-, sowie des Vitaminstatus (Holotranscobalmin, Methymalonsäure), Vitamin E, Folsäure), der Transaminasen, der Retentions- und metabolischen Parameter (Cholesterin, Triglyceride, Nüchternzuckers, des HbA1c, Blutzuckertagesprofil), aller Schilddrüsenparameter, der Gerinnung und der Infektparameter (C-reaktives

Protein, Procalcitonin, Blutsenkungsgeschwindigkeit) (Heuß, 2019; Holbe, 2018). Darüber hinaus sind ein Nachweis des Rheumafaktoren, anti-nukleäre Antikörper, anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper, Antikörper gegen citrullinierte Antikörper durchzuführen (Heuß, 2019a, 2019b). Ergänzend sind eine Immunelektrophorese und eine Immunfixation (paraproteinämische Neuropathien, POEMS-Syndrom) sinnvoll (Grimm und Axer, 2018). In toxikologischer Hinsicht sollten Expositionen gegenüber Schwermetallen wie Blei, Thallium und Arsen ausgeschlossen werden. Auch eine infektiologische Abklärung mittels bakterieller und viraler Serologie, beispielsweise auf HIV, Hepatitis B und C sowie Borrelien, sollte in Betracht gezogen werden (Heuß, 2019; Holbe, 2018). Darüber hinaus ist eine Lumbalpunktion mit der Bestimmung der Basisparameter durchzuführen. Diese umfassen die Zellzahl sowie die Glukose-, Laktat- und Eiweißkonzentration im Punktat. Hinsichtlich der Liquoreiweißkonzentration galt lange der nun überholte Grenzwert von  $> 45$  mg/dl (Grimm et al., 2019). Neuere Literatur kommt jedoch zu dem Schluss, dass die oberen Referenzgrenzen für das Gesamtprotein nach Alter gestaffelt sein sollten (Breiner et al., 2019). Um Fehldiagnosen zu vermeiden, wurde kürzlich vorgeschlagen, den Cut-off-Wert für das Gesamtprotein bei Patienten  $> 50$  Jahren auf 60 mg/dl anzuheben (Breiner et al., 2019).

Wenn sich eine familiäre Häufung, ein Nicht-Ansprechen auf eine immunmodulatorische Therapie, Zeichen einer ubiquitären Demyelinisierung oder ein früher Krankheitsbeginn ( $< 55$  Jahre) zeigen, so ist eine weiterführende genetische Testung indiziert (Heuß, 2019). Eine untergeordnete Rolle spielt heutzutage die Nervenbiopsie. Diese dient dem weiterführenden diagnostischen Ausschluss einer Amyloidose, Sarkoidose oder eines Nervenscheidentumors und wird, aufgrund der iatrogenen Nervenschädigung, lediglich am Nervus suralis oder dem Nervus peroneus superficialis durchgeführt (Löscher und Iglseider, 2017).

## **1.9 Elektrophysiologie**

Neben laborchemischen Analysen ermöglicht die elektrophysiologische Untersuchung eine präzise Beurteilung der funktionellen Integrität und Schädigung peripherer Nerven und ist somit entscheidend für die korrekte Einordnung einer PNP (Buchner et al., 2018). Es werden hierbei motorische, sowie sensible Nerven an den oberen und unteren Extremitäten untersucht. Ziel der elektrophysiologischen

Diagnostik ist es, Pathologien zu identifizieren und einzuordnen (axonal vs. demyelinisierend) (Heuß, 2019).

Neben der Bestimmung der nervalen und muskulären Aktivität durch die invasive Elektromyographie (EMG) können auch nicht-invasive Elektroneurografien bzw. Nerve Conduction Studies (NCS) eingesetzt werden. Bei den NCS erfolgt die Stimulation peripherer Nerven mittels oberflächlicher Elektroden, um die Potentialänderungen am Axon zu messen. Diese Methode ermöglicht Aussagen über die motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) sowie das Vorliegen von F-Wellen. Die NLG gibt die Geschwindigkeit der elektrischen Impulsweiterleitung entlang der Nervenfasern an und variiert je nach Myelinisierungsgrad und Faserstärke zwischen 0,5 und 120 Meter pro Sekunde. Da ein Nerv aus vielen leitenden Axonen besteht, ist die NLG ein Korrelat der Geschwindigkeit der am schnellsten leitenden Fasern. Die NLG kann sowohl für motorische als auch für sensible Nerven bestimmt werden. An gemischten Nerven ist eine gleichzeitige Beurteilung von motorischen und sensiblen Fasern möglich. Die temporale Dispersion beschreibt die Variabilität der NLG innerhalb eines Nervenbündels (Bischoff et al., 2018). Die Latenz beschreibt die Zeit zwischen Reizimpuls und Reizantwort. Neben der motorischen und sensiblen NLG wird das evozierte Muskelsummenaktionspotential (MSAP), auch als Compound Muscle Action Potential (CMAP) bekannt, gemessen. Das MSAP stellt unter Normalbedingungen ein initial negatives, biphasisches Potenzial dar, welches für die Summation der elektrischen Aktivität aller erregten Muskelfasern steht (Bischoff et al., 2018). Gemessen wird neben der Amplitude des MSAP auch die distal motorische Latenz (DML), das heißt die Zeit zwischen dem Stimulus und dem Beginn des MSAP mit dem ersten negativen Ausschlag von der Nulllinie. Leitungsblöcke, bei denen die Weiterleitung von Aktionspotenzialen entlang eines peripheren Nervs gestört ist, weisen auf mögliche demyelinisierende Prozesse hin. Diese Blockaden können partiell oder vollständig sein und zu Muskelschwäche oder Parese führen. Zusätzlich geben F- und A-Wellen Hinweise auf Nervenläsionen: F-Wellen entstehen durch reine retrograde Erregung nach Stimulation, während A-Wellen pathologische Spätantworten darstellen, die häufig bei demyelinisierenden Schädigungen auftreten. Ein in diesem Zusammenhang diagnostisch relevantes Phänomen ist das sogenannte sural sparing pattern bei dem das sensible Nervenaktionspotenzial (sNAP) des Nervus suralis, welcher ein rein sensibler Nerv

ist, erhalten bleibt, während sensorische Potentiale z. B. des Nervus medianus oder Nervus ulnaris bereits reduziert ist. Dieses Muster ist insbesondere in der Frühphase des GBS typisch und kann elektrophysiologisch als Hinweis auf eine demyelinisierende Pathogenese gewertet werden (Buchner et al., 2018).

Verschiedene elektrophysiologische Befundkonstellationen können eher dem axonalen oder dem demyelinisierenden Schädigungstyp zugeordnet werden: Axonale PNP-Formen sind dadurch gekennzeichnet, dass sowohl die Amplitude als auch die NLG erniedrigt sind – Letztere jedoch nur leicht (Buchner et al., 2018). Hingegen spricht eine deutlich reduzierte NLG, das Vorhandensein von Leitungsblöcken oder einer temporalen Dispersion sowie eine verlängerte DML für eine überwiegende Demyelinisierung. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten mit PNP ist jedoch die elektrophysiologische Unterscheidung zwischen primär demyelinisierender oder axonaler Pathologie trotzdem nicht eindeutig (Tankisi et al., 2007).

### **1.10 Liquordiagnostik**

Neben spezifischen elektrophysiologischen Pathologien treten im Rahmen eines GBS sowie einer CIDP ebenso spezifische Veränderungen des Liquors auf: Der Liquor zeigt typischerweise eine zytoalbuminäre Dissoziation, jedoch oft nicht vor der zweiten Woche nach Beginn der Symptomentwicklung (Kramer et al., 2021). Diese beruht auf einer deutlichen Erhöhung des Liquor-Eiweißgehalts (>45 mg/dl) bei fehlender bis nur geringer Zellzahlerhöhung (<10 Zellen/mm<sup>3</sup>) (Grimm et al., 2019). Tritt trotzdem eine Pleozytose auf, sollte bei einer Zellzahl von über 10 Zellen/mm<sup>3</sup> die Begleiterscheinung anderer Erkrankungen (HIV, Borreliose, Sarkoidose usw.) in Betracht gezogen werden (Raposo, 2019). Die Höhe der Liquor-Eiweißwerte korreliert dabei nicht mit der Schwere der Erkrankung (Sindern, Malin, 1996). Eine intrathekale Immunglobulinsynthese und isolierte oligoklonale Banden im Liquor sind beim GBS untypisch (Petereit et al., 2007). CIDP-Patienten weisen jedoch zum Teil intrathekal gebildete unspezifische oligoklonale Banden auf. Bei initial unauffälligem Liquorbefund muss die Liquoranalyse nicht unbedingt wiederholt werden, wenn die klinische Diagnose mit hinreichender Sicherheit gestellt werden kann (Burns, 2008).

## 1.11 Antikörpernachweis

Es bestehen gut dokumentierte Assoziationen zwischen spezifischen Autoantikörpern und bestimmten Subtypen immunvermittelter PNP-Formen. Beispielsweise kann die Diagnose einer CIDP durch die Bestimmung spezifischer Autoantikörper (IgG4), die gegen Isoformen von Neurofascin oder CNTN1 gerichtet sind, erleichtert werden (Delmont et al., 2020). Neue Leitlinien der European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society empfehlen auch die Testung auf nodale und paranodale Antikörper bei CIDP-Patienten, insofern ein ungewöhnlicher Verlauf (aggressiver Beginn, Tremor, Ataxie, Neuromyotonie, schwere neuropathische Schmerzen) vorliegt (Heuß D. et al., 2024) und eine Resistenz gegen die Standardtherapie mit IVIG und Kortikosteroiden besteht (Van den Bergh et al., 2021). Trotz dieser Erkenntnisse muss festgehalten werden, dass die Antikörpertestung bei der Diagnostik des GBS und der CIDP nur begrenzt hilfreich ist, da sie nicht spezifisch genug sind, um als alleinige diagnostische Marker in der Primärdiagnostik verwendet zu werden. Wie zuvor dargelegt, kann die Antikörpertestung jedoch in bestimmten Fällen nützlich sein, insbesondere zur Differenzierung von Subtypen oder speziellen klinischen Varianten. Im Folgenden findet sich eine Übersicht über die innerhalb der Studienpatienten gefundenen Gangliosid-Antikörper und denen zugeordneten Krankheitsbilder:

Syndrom	Antikörper
<b>GBS</b>	GM1 IgG, GM2 IgG/IgM, GD1a IgG, GT1b IgG
<b>MFS</b>	GQ1b IgG, GT1a IgG
<b>MMN</b>	GM1 IgM, GD1b IgM, GT1b IgG, GM2 IgG/IgM, GM3 IgG/IgM
<b>CIDP</b>	GM1 IgG, GD1a, GM2 IgG/IgM, GM3 IgG/IgM, MAG-IgM
<b>DADS</b>	Sulfatid IgM

**Tabelle 2:** Gegenüberstellung von Polyneuropathien, sowie zugehöriger Antikörper, modifiziert nach: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie und Therapie in der Neurologie, 2019, (Heuß et al., 2019)

## **1.12 Bildgebung des Nervensystems**

Fortschritte innerhalb der bildgebenden Medizin haben es möglich gemacht mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Magnetic Resonance Imaging (MRI), sowie dem Ultraschall einen immer größer werdenden und faszinierenden Einblick in Nervenpathologien zu gewinnen (Gasparotti et al., 2017).

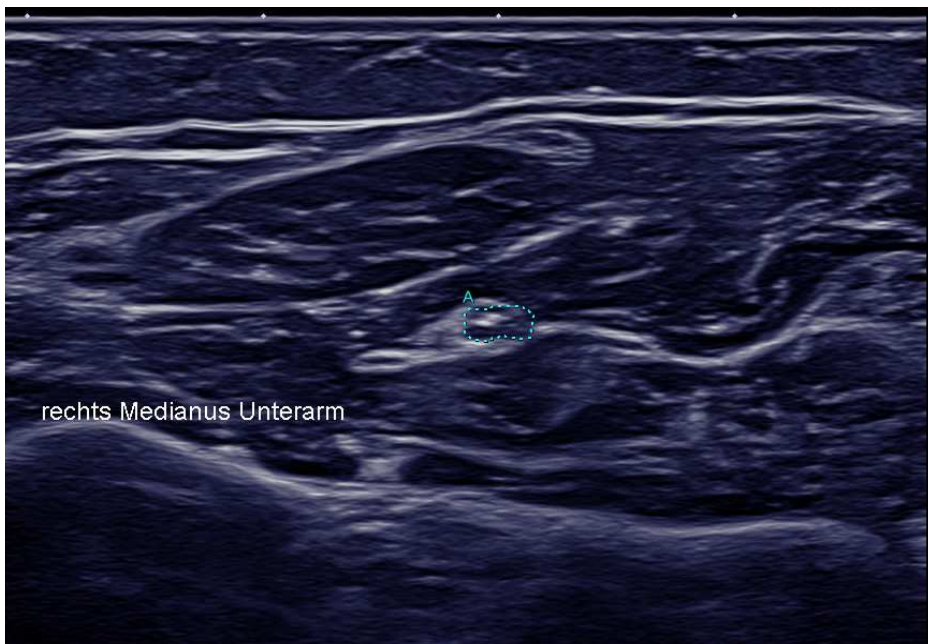
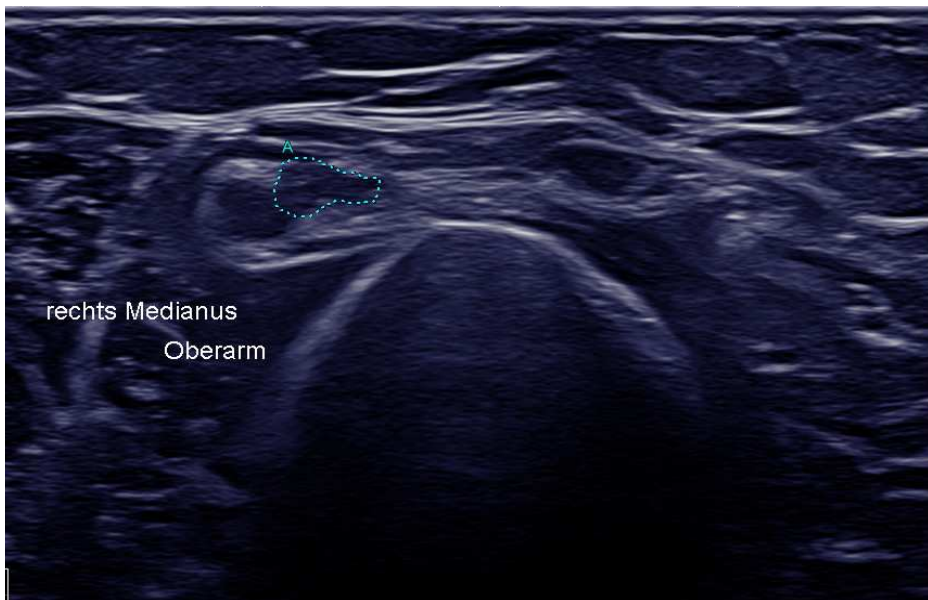
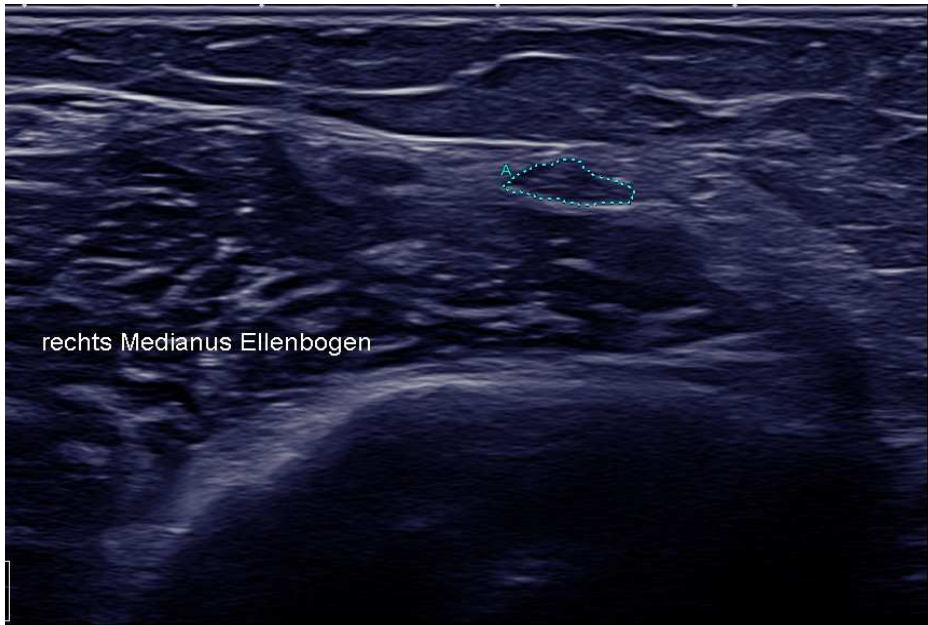
### **1.12.1 Nervenultraschall**

Ultraschall ist heutzutage ein fester Bestandteil jeglicher klinischen Aktivität. Darüber hinaus handelt es sich beim Ultraschall um eine rasch verfügbare, nicht invasive und kosteneffiziente Methode (Winter and Grimm, 2019). Vor allem die Sonografie peripherer Nerven (NUS) stellt mittlerweile ein etabliertes Verfahren innerhalb der Diagnostik von nervalen Erkrankungen dar (Schminke and von Sarnowski, 2018). Während die NUS in der Vergangenheit vor allem durch geringere technische Voraussetzungen limitiert war, hielt sie im Zuge der Verbesserung sonographischer Geräte Einzug in viele medizinische Fachdisziplinen. Durch die stetige Weiterentwicklung des Ultraschalls können mittlerweile auch kleinste nervale Veränderungen nachgewiesen werden. Zwar ist die NUS hinsichtlich des Auflösungsvermögens dem MRT unterlegen, jedoch handelt es sich beim NUS um eine einfach verfügbare, einfach durchführbare sowie den Patienten nicht belastende Methode (Müller-Vahl et al., 2020). Des Weiteren zeichnet sich die NUS durch ihre Reproduzierbarkeit sowie ihre Zuverlässigkeit aus (Telleman et al., 2021). Man muss aber beachten, dass der Ultraschall in tiefen Schichten, z. B. im lumbalen Plexus, den lumbalen Wurzeln und den tiefen, kleineren Nerven eingeschränkt ist (Kramer et al., 2021). Zwar waren Nervenhyperthrophien bei verschiedenen Formen der Neuropathien schon länger bekannt, jedoch ergibt sich aus dieser Technik die Möglichkeit der früheren Darstellung und Abgrenzung zueinander. Ein weiterer Vorteil ist, dass Auffälligkeiten im Bereich der Nervenmorphologie meist früher als elektrophysiologische Veränderungen auftreten.

Mittels eines Breitbandlinearschallkopfes mit mindestens 12 Megahertz Emissionsfrequenz gelingt eine sichere Darstellung peripherer Nerven. Nerven werden im Quer- und Längsschnitt untersucht, sodass die einzelnen Strukturen eines peripheren Nervs sichtbar werden. Gerade die Untersuchung im Querschnitt

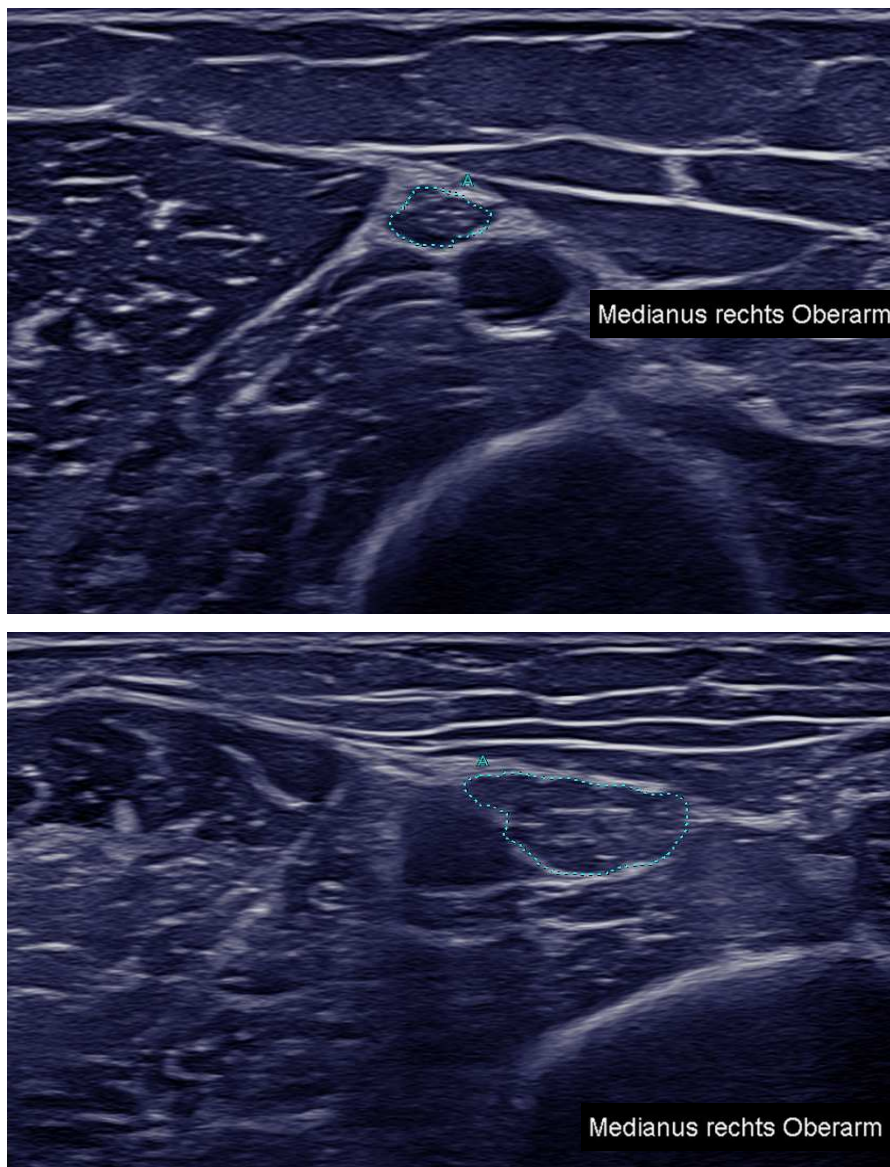
gewährleistet eine sichere Abgrenzung des Nervs zu umliegenden Strukturen. Jedoch hängt die Güte der NUS stark vom Ausbildungsstand und dem Wissen des Untersuchers ab (Schminke, 2016). Die sonographische Untersuchung peripherer Nerven wird im Brightness-Modus vorgenommen (Schminke, 2016). Der dargestellte gesunde Nerv besteht aus einer Vielzahl von Axonen. Ein einzelnes Axon ist zunächst vom Endoneurium umhüllt. Diese dünne Schicht aus Kollagen trennt die Axone mit ihren dazugehörigen Schwanzzellen voneinander. Außerdem ist die Versorgung des Nervs durch die im Endoneurium fließenden Blutkapillaren gewährleistet. Mehrere solcher umhüllten Axone werden zu Faszikeln zusammengefasst. Faszikel wiederum werden vom Perineurium, einer Fortsetzung der Arachnoidea, umhüllt und innerhalb der Nervenfasern septiert. Die lockere, fettreiche, lymphgefäß- und blutgefäßhaltende Bindegewebsschicht, die schließlich den kompletten peripheren Nerv umgibt, wird als Epineurium bezeichnet. Alle untersuchten peripheren Nerven waren als echogene, ovale bis runde Strukturen mit einer Wabenstruktur auf transversalen Scans zu sehen. Auf longitudinalen Scans bestanden die Nerven aus mehreren hypoechoischen und parallelen linearen Bereichen, die durch hyperechoische Bänder getrennt waren. Im Querschnitt lassen sich periphere Nerven als echogene, ovale bis runde Strukturen mit Wabenstruktur identifizieren (Stokvis et al., 2009). Die einzelnen Faszikel stellen sich stets echoarm dar, das umgebende Perineurium hingegen stets echoreich (Schminke, 2016). Häufig lässt sich zudem ein echoreicher Rand ausmachen, der dem Epineurium und dem umgebenden Fettgewebe entspricht. Im Längsschnitt weisen periphere Nerven meist parallel zueinander angeordnete, echoarme Areale auf, die den Faszikeln entsprechen. Bei sehr kleinen Nervenästen ist diese Schichtung jedoch nicht immer gut zu erkennen. Zur besseren Veranschaulichung dient Abbildung 3, welche exemplarisch einen unauffälligen Befund zeigt.

Wie bei anderen Ultraschalluntersuchungen kann darüberhinaus mittels Duplexsonografie auch die Durchblutung des Nervs bestimmt werden. Die NUS kann durch einen Ultraschall der zugehörigen Muskelgruppen ergänzt werden. Die durch die fehlerhafte Innervation veränderte Trophik und Struktur der Muskulatur (Muskelatrophie) kann das pathologische Gesamtbild komplementieren.



**Abbildung 3:**  
Nervus medianus  
mit normalem  
Durchmesser und  
typischem  
Querschnitt, keine  
pathologischen  
Veränderungen,  
Quelle: Prof. Dr.  
Alexander Grimm,  
Universitätsklinikum,  
Tübingen, 2025

Ergänzend zur CSA liefert auch die Echogenität wichtige diagnostische Hinweise, da sich diese bei vielen PNP-Formen verändert. Eine reduzierte Echogenität kann beispielsweise Ausdruck einer Ödembildung oder einer aktiven Entzündung sein. Im Gegensatz dazu spricht eine erhöhte Echogenität eher für chronische Veränderungen wie fibrotische Umbauprozesse. Solche echogenen Muster geben Aufschluss über die zugrunde liegenden strukturellen und pathophysiologischen Veränderungen und tragen, neben der Bestimmung der CSA, zu einer genaueren sonographischen Einschätzung bei. Ein anschauliches Beispiel dafür findet sich in Abbildung 4.



**Abbildung 4:** Nervus medianus mit veränderter Echogenität, Strukturverlust und Schwellung beim GBS (A), sowie CIDP (B), Quelle: Prof. Dr. Alexander Grimm, Universitätsklinikum Tübingen, 2025

### **1.13 Die Magnetresonanztomografie**

Die MRT erweist sich als überlegenes diagnostisches Mittel in der Darstellung von peripheren Nerven sowie deren umgebenden pathogenetisch bedeutsamen Strukturen (Müller-Vahl et al., 2020). Der Einsatz der MRT ist vor allem dann sinnvoll, falls große proximale Nerven sowie Plexus, die mit routinemäßigen elektrophysiologischen Techniken und der körperlichen Untersuchung nicht exakt untersucht werden können, beurteilt werden sollen (Filler, 2009). Neben dem bloßen Erkennen von bildmorphologischen Auffälligkeiten, wie verdickten Nervenwurzeln und -Plexusanteilen bei den immunvermittelten Neuropathien, können durch die Gabe von intravenösem Kontrastmittel akute Entzündungen demaskiert werden. Des Weiteren können Erkrankungen, die zu ähnlichen Symptomen führen, ausgeschlossen werden, wie z. B. eine Myelopathie oder infiltrative sowie kompressive Ursachen der Polyradikuloneuropathie (Burns, 2008). Entzündete Kompartimente sowie Nervenschädigungen sind durch ein erhöhtes Gadolinium-Enhancement charakterisiert (Müller-Vahl et al., 2020), was die Abgrenzung zum gesunden Nervengewebe vereinfacht. Gesunde periphere Nervenfaszikel erscheinen nur als leicht hyperintens in T2-Sequenzen (Kuntz et al., 1996). Die MRT-Bildgebung der Nervenwurzeln erhielt bereits Einzug in die EFNS-Guidelines 2010. Pathologien der Nervenwurzeln (KM-Aufnahme und T2-Hyperintensität) wurden hier als unterstützendes Kriterium benannt. Neben der Darstellung der Wurzeln gelang jedoch auch zunehmend die Darstellung peripherer Nerven mittels hochauflösender MRT-Neurographie. Hier wurden vor allem proximale Strukturen der Arm- und Beinnerven als Manifestationsort detektiert

### **1.14 Therapieformen**

Für die meisten PNP-Formen stehen nur begrenzt kausale Therapieoptionen zur Verfügung. Daher konzentriert sich die Behandlung primär auf eine symptomorientierte Vorgehensweise (Löscher & Iglseder, 2017). Dazu gehören insbesondere physiotherapeutische Maßnahmen (White et al., 2014) sowie die frühzeitige Bereitstellung von Hilfsmitteln zur Unterstützung der Mobilität und Lebensqualität (C. Sommer et al., 2018b). Ein zentrales Symptom, unter dem etwa die Hälfte der PNP-Betroffenen leidet, sind neuropathische Schmerzen (C. Sommer et al., 2018a). Diese entstehen unter anderem durch überaktive Natriumkanäle und

die Einwirkung von Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren auf geschädigte Axone (Sommer et al., 2018). Zur medikamentösen Erstlinientherapie des neuropathischen Schmerzes werden Pregabalin, Gabapentin, Duloxetin sowie trizyklische Antidepressiva empfohlen (Finnerup et al., 2015).

Bei entzündlich bedingten PNP-Formen wie der CIDP und dem GBS steht zusätzlich eine immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Therapie im Vordergrund. Zum Einsatz kommen hierbei unter anderem Glukokortikoide, intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Plasmapherese (PEx). IVIG kann sowohl als Akutmaßnahme als auch als Langzeittherapie verabreicht werden. Bei unzureichendem Ansprechen oder Fortschreiten der Erkrankung unter Initialtherapie wird auf PEx ausgewichen (Van den Bergh et al., 2021). Auch klassische Immunsuppressiva und Zytostatika wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Cyclosporin A, Cyclophosphamid oder Rituximab sind potenzielle Optionen, jedoch ist die Datenlage etwa für Azathioprin bislang unzureichend.

Für die Behandlung der CIDP liegt eine Evidenz der Klasse I für den Einsatz von IVIG und PEx vor (Grimm & Axer, 2018). Als Initialtherapie bei typischer CIDP und Varianten kommen IVIG oder Kortikosteroide infrage. Wenn sich diese Maßnahmen nicht als ausreichend erweisen, oder die Erkrankung weiter fortschreitet, wird ergänzend PEx eingesetzt. Gemäß aktuellen Leitlinien werden zur Erhaltungstherapie IVIG in einer Standarddosierung von 1,0 g/kg Körpergewicht alle drei Wochen empfohlen (Lehmann et al., 2019). Studien belegen, dass eine Behandlungsdauer von über 24 Wochen wirksam ist (Lehmann et al., 2019). Neben IVIG sind auch subkutane Immunglobuline oder Kortikosteroide zur Erhaltungstherapie etabliert. Bei sehr hohen Erhaltungsdosen kann eine Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva erwogen werden (Van den Bergh et al., 2021), obwohl für Zytostatika keine Klasse-I- oder II-Evidenz besteht (Sommer et al., 2018).

Für das GBS ist bei mittelschwerem bis schwerem Verlauf, etwa bei einer Gehstrecke unter 5 Metern oder Ateminsuffizienz, sowie bei rascher Krankheitsprogression eine Akuttherapie mit IVIG oder PEx angezeigt (Manganotti et al., 2021; Sommer et al., 2018). Beide Verfahren gelten hinsichtlich der Wirksamkeit als gleichwertig (Manganotti et al., 2021). IVIG wird jedoch in der Praxis

bevorzugt, da es besser verfügbar, weniger invasiv und nebenwirkungsärmer ist (Duning et al., 2009; van der Meché et al., 1992). Die Standarddosierung beträgt entweder 0,4 g/kg Körpergewicht über fünf Tage oder 1 g/kg über zwei Tage (Krämer, 2018; Sommer et al., 2018). Eine Behandlung mit Kortikosteroiden hat sich beim GBS hingegen als nicht wirksam erwiesen.

### **1.15 Zentrale Fragestellung**

Angesichts der Tatsache, dass frühere Forschungsarbeiten zum NUS in der Diagnostik entzündlicher PNP-Formen häufig entweder nur wenige Nervenregionen untersuchten oder sich auf spezifische Unterformen beschränkten, verfolgt die der Dissertation zugrundeliegende Studie einen umfassenderen Ansatz. Bei Patienten mit CIDP und GBS wurde eine größere Anzahl peripherer Nerven an mehr Messpunkten untersucht, als dies in bisherigen Studien beschrieben wurde. Die Ergebnisse wurden anschließend in einem etablierten semiquantitativen Score analysiert. Hierbei wurden folgende Fragestellungen genauer beleuchtet:

- Inwieweit eignet sich der NUS zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen dem GBS und der CIDP?
- Ist eine Frühdiagnose beider Erkrankungen anhand sonographischer Kriterien möglich?
- Wie gut korrelieren die NUS-Befunde mit elektrophysiologischen Parametern und klinischen Scores?
- Können diese Verfahren auch zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle herangezogen werden?
- Inwiefern liefern zusätzliche diagnostische Verfahren, wie die MRT-Bildgebung, Liquoranalyse oder der Nachweis von Gangliosid-Antikörpern, weitere entscheidende Hinweise zur Abgrenzung oder Bewertung des Verlaufs?

Zentrales Ziel dieser Arbeit war es daher, die diagnostische und prognostische Aussagekraft des NUS mittels Ultrasound Pattern Sum Score (UPSS) beim GBS und der CIDP zu untersuchen und dessen klinischen Nutzen im Vergleich zu etablierten Verfahren wie NCS, MRT, Liquordiagnostik und serologischen Antikörperprofilen zu bewerten.

Neben der Auswertung der Studiendaten basiert diese Arbeit auf einer systematischen Literaturrecherche zu vergleichbaren Forschungsprojekten. Teilergebnisse der zugrundeliegenden Studie wurden bereits im Jahr 2019 in der Zeitschrift *Neurotherapeutics* publiziert (Grimm et al., 2019).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Auswahl der Probanden und Vorgehensweise**

In die der Dissertation zugrundeliegende Fall-Kontroll-Studie wurden Patienten mit kürzlich diagnostizierter akuter oder chronischer immunvermittelter PNP eingeschlossen. Unter der Kategorie GBS wurden sowohl die AIDP als auch die AMSAN und AMAN subsumiert. Das MFS und GBS/MFS wurden als separate Subgruppen erhoben, aber aufgrund der geringen Fallzahl für die statistische Auswertung in die GBS-Gruppe integriert. Unter der Diagnose einer CIDP wurden MADSAM/LSS und DADS zusammengefasst. Es konnten zwischen Mai 2015 und Dezember 2017 67 Patienten eingeschlossen werden. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen eines einheitlichen Untersuchungsprotokolls. Die vorliegende Dissertation basiert auf der retrospektiven Auswertung der erhobenen Daten.

Bei den Patienten handelte sich um 33 GBS- (26 AIDP, 3 GBS/MFS, 3 AMSAN, 1 MFS) sowie 34 CIDP-Patienten (28 CIDP, 5 MADSAM/LSS, 1 DADS), die in der Neurologie des Universitätsklinikums Tübingen diagnostiziert wurden (Grimm et al., 2019). Lag der Symptombeginn länger als 9 Monate zurück, wurden die Patienten nicht eingeschlossen. Auch bei nicht eindeutigen Ergebnissen innerhalb der sonographischen oder elektrophysiologischen Untersuchung erfolgte der Ausschluss. Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 10 und 83 Jahren alt. Auch die Geschlechterverteilung sowie das Gewicht und die Größe wurden erfasst. Die Teilnahme erfolgte freiwillig. Sämtliche Patienten wurden standardisiert aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Zur Datenerhebung wurden alle Patienten pseudonymisiert. Die erhobenen Daten wurden unter Verwendung von Microsoft Excel dokumentiert und mittels SPSS-Version 24 und 25, IBM Chicago, Illinois, USA, ausgewertet. Die Studie wurde vom lokalen Ethikausschuss (Tübingen 702/2015BO2) genehmigt. Die erhobenen Daten werden für die nächsten 15 Jahre im Archiv des Universitätsklinikums Tübingen aufbewahrt.

Zu Beginn der Studie wurde jeder Patient ausführlich neurologisch untersucht. Zur Sicherung der Diagnose wurden die EFNS/PNS-Kriterien und die Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group (INCAT) verwendet. Zur Erfassung der motorischen Beeinträchtigung kam der Medical Research Council Sum Score (MRCSS) zum Einsatz, ein standardisiertes System zur Bewertung der Muskelkraft

in unterschiedlichen Muskelgruppen, welches ebenso wie der INCAT und der Overall Disability Sum Score (ODSS) im Methodenteil ausführlich beschrieben wird. Bei allen Patienten wurden laborchemisch mögliche Infektionen, wie Borreliose oder HIV, sowie Vitaminmangelzustände ausgeschlossen. Eine Testung auf das Vorliegen von antineuronalen Antikörpern wurde zudem eingeleitet. Die laborchemische Diagnostik erfolgte über das Zentrallabor oder das Neurologische Labor der Universitätsklinik Tübingen. In Fällen, bei denen die Ergebnisse inkonklusiv waren, erfolgte die Weiterleitung der Probe an das Referenzlabor „Stöcker“ in Lübeck. Zudem erfolgte die laborchemische Analyse des CSF, welche die Bestimmung der Zellzahl sowie des Protein-/Albumin- und Glukosegehalts im Liquor umfasste. Eine Proteinerhöhung von >50 mg/dl und/oder eine Zellzahl von >5 Zellen/ $\mu$ l wurden als pathologisch gewertet.

Die für diese Dissertation durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen orientierten sich an den zur PNP-Diagnostik vorgeschlagenen EFNS-Leitlinien (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010). Sowohl bei Erstkontakt als auch nach dem 3- bis 6-monatigen Intervall wurden die DML und die sensible Latenz in Millisekunden (ms) sowie die Amplitude des MSAP in Millivolt und des sNAP in Mikrovolt gemessen. Es wurden Untersuchungen der oberen sowie der unteren Extremität an bestimmten peripheren Nerven durchgeführt, welche für die Untersuchungsmethode einerseits leicht zugänglich sind und bei einer PNP elektrophysiologische Auffälligkeiten zeigen können. Hierbei wurden folgende periphere Nerven untersucht:

- **Obere Extremität:**

gemischt motorisch-sensibel: Nervus medianus (Stimulation am Handgelenk, in der Ellenbeuge mit Ableitung am Musculus abductor pollicis brevis)

gemischt motorisch-sensibel: Nervus ulnaris (Stimulation am Handgelenk, oberhalb und unterhalb des Sulcus ulnaris mit Ableitung am Musculus abductor digiti minimi)

sensibel: Nervus medianus (Stimulation mit Ringelektroden am Finger 3, Ableitung am Handgelenk)

- **Untere Extremität:**

Gemischt motorisch-sensibel: Nervus tibialis (Stimulation am Malleolus medialis und in der Poplitea, Ableitung am Musculus abductor hallucis longus)

gemischt motorisch-sensibel: Nervus fibularis (Stimulation an der distalen Tibiakante, oberhalb und unterhalb des Fibulaköpfchens mit Ableitung am Musculus extensor digitorum brevis)

sensibel: Nervus suralis

Zur Vereinfachung der via NCS gewonnenen Daten wurde der Nerve Conduction Study Score (NCSS) angewandt, der von Härtig et al. beschrieben wurde und in der Summe 16 Punkte annehmen kann (Härtig et al., 2018). Jeder motorische Nerv wurde bei Vorliegen eines der folgenden elektrophysiologischen Charakteristika mit Punkten bewertet: 1 Punkt für eine herabgesetzte NLG, verlängerte DML, verlängerte Latenz der F-Wellen oder das Auftreten eines Leitungsblockes; 1 Punkt bei einer reduzierten Amplitude des MSAP; 1 Punkt bei Vorliegen eines EFNS/PNS-Kriteriums. 3 Punkte wurden beim gänzlichen Fehlen einer motorischen Antwort vergeben (Härtig et al., 2018). Die sensiblen Nerven wurden mit 2 Punkten bewertet, wenn folgende Auffälligkeiten vorlagen: 1 Punkt für eine herabgesetzte NLG und 1 Punkt für eine reduzierte Amplitude des SNAP. Innerhalb der Studie wurde die Bewertung mittels NCSS sowie dessen Interpretation in Hinblick auf die Erfüllung der EFNS/PNS-Kriterien von zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen (Härtig et al., 2018).

Bei einem Teil der Patienten wurde ergänzend auch eine Bildgebung mittels MRT durchgeführt, jeweils unter Verwendung von Gadolinium-Kontrastmittel zur Detektion entzündlicher Veränderungen. Die Befundung der MRT-Bilder erfolgte durch die Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikum Tübingen.

## 2.2 Etablierte Scoringssysteme und der Ultrasound Pattern Sum Score

Der diagnostische Nutzen des hochauflösenden Nervenultraschalls bei der Differenzierung peripherer Neuropathien wurde in zahlreichen klinischen Studien belegt. Als ergänzendes Verfahren zur neurophysiologischen Diagnostik erlaubt der NUS die strukturelle Darstellung peripherer Nerven sowie deren Kompartimente.

In jüngerer Zeit wurde vermehrt die Notwendigkeit eines standardisierten Scoring-Systems innerhalb der sonografischen Diagnostik diverser PNP-Formen betont (Grimm et al., 2017). Verschiedene Bewertungssysteme wurden seither vorgeschlagen. Ein Beispiel hierfür ist die Padua-Klassifikation (Padua et al., 2014), die speziell auf die Beschreibung des Musters der Nervenbeteiligung bei CIDP fokussiert. Dabei unterscheidet sie drei Klassen: Klasse 1 beschreibt vergrößerte, hypoechoische Nerven, Klasse 2 zeigt hypo- und hyperechogene Faszikel, während Klasse 3 nicht vergrößerte, jedoch hyperechogene Faszikelstrukturen darstellt (Grimm et al., 2017).

Zudem wurden weitere spezifische Scoring-Systeme entwickelt, wie etwa der Bochum Ultrasound Score (BUS), der insbesondere bei der sonografischen Abgrenzung von CIDP gegenüber der MMN und MADSAM hilfreich ist (Kerasnoudis et al., 2015). Ergänzend dazu wurde ein Nervenultraschallprotokoll zur Beurteilung immunvermittelter Neuritiden nach Kerasnoudis etabliert, das unter anderem durch die systematische Anwendung eines Homogenitätsscores ergänzt wird.

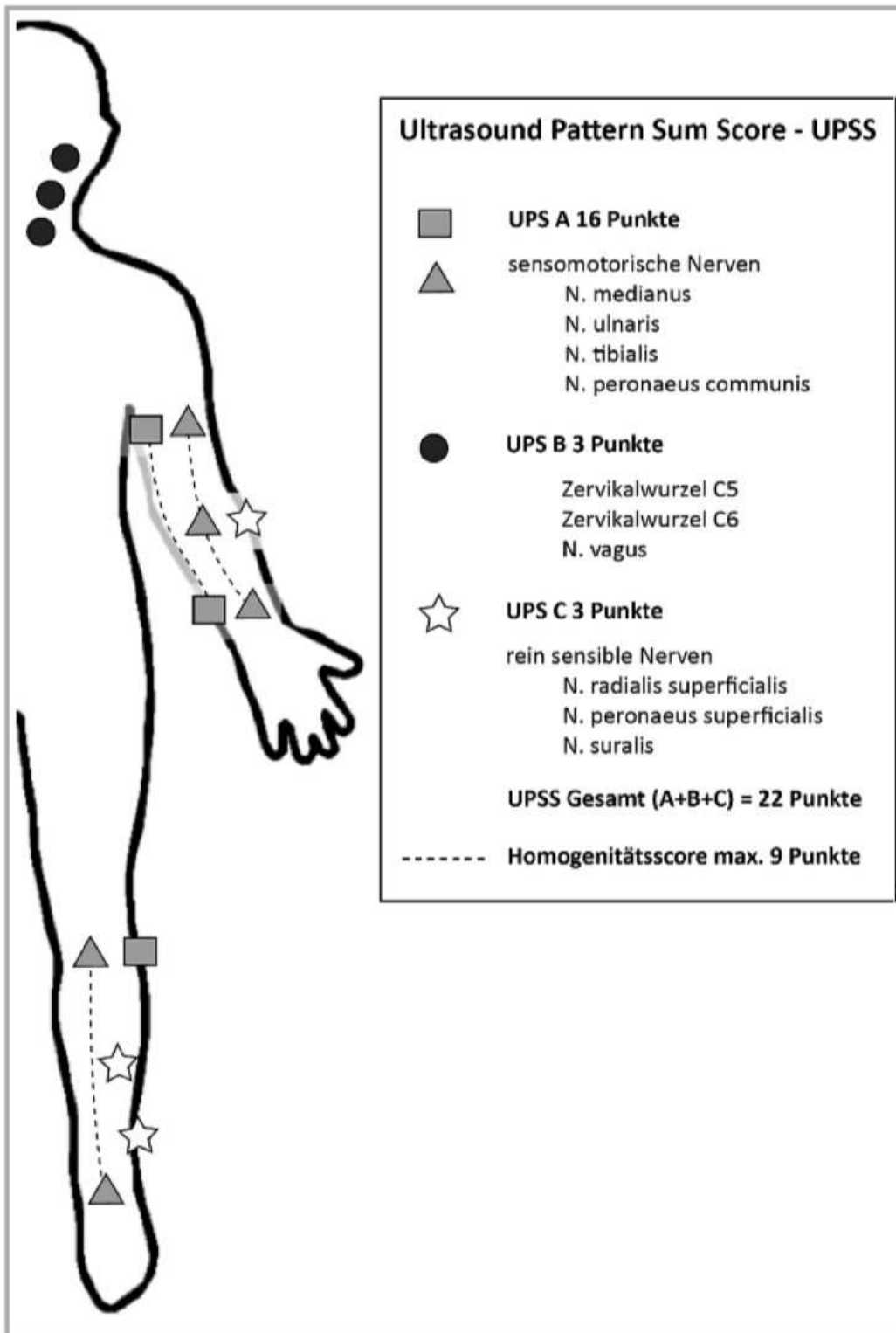
Zur semiquantitativen Analyse der erhobenen sonografischen Befunde haben sich insbesondere der BUS und der UPSS als etablierte Instrumente durchgesetzt. Während der BUS eine punktuelle Bewertung der Querschnittsfläche (cross-sectional area, CSA) einzelner Nerven an definierten Messstellen erlaubt, integriert der UPSS eine systematische Erfassung multipler Regionen, einschließlich proximaler Anteile (z. B. Plexus brachialis, zervikale Nervenwurzeln) und sensibler Nerven. Darüber hinaus gliedert sich der UPSS in mehrere Subskalen (UPS-A: sensomotorische Nerven, UPS-B: zervikale Wurzeln und N. vagus, UPS-C: sensible Nerven), was eine differenzierte Bewertung sonografischer Muster bei entzündlichen Neuropathien ermöglicht. Im Rahmen dieser Dissertation wurde ausschließlich der UPSS genutzt.

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte standardisiert mit einer hochfrequenten 14-Megahertz-Breitbandsonde (Mindray TE7, 14 MHz). Untersucht wurden die motorisch-sensiblen Nerven Nervus medianus, Nervus ulnaris, Nervus tibialis und Nervus fibularis communis., die sensiblen Nerven Nervus suralis, Nervus radialis superficialis und Nervus fibularis superficialis sowie der Nervus vagus und die Nervenwurzeln C5 und C6. Alle Nerven wurden hierbei über den gesamten Verlauf untersucht. Dabei wurde die CSA des Nervus medianus am Oberarm, in der Ellenbeuge direkt vor dem Eintritt unter den Musculus pronator teres sowie am Unterarm vermessen. Die Messpunkte für den Nervus ulnaris waren mittig am Ober- und Unterarm, der Nervus fibularis communis wurde in der Fossa poplitea, und der Nervus tibialis in der Fossa poplitea sowie am Malleolus medialis gemessen. Der Nervus suralis wurde mittig an der Achillessehne, der Nervus fibularis superficialis am lateralen Malleolus, der Nervus radialis superficialis in der Ellenbeuge und der Nervus vagus am Karotisdreieck vermessen. Die Nervenwurzeln C5 und C6 wurden längs am Abgang untersucht. Hierbei wurde der Durchschnitt der Nervenwurzel in Millimetern angegeben. Anatomische Engpässe, beispielsweise am Karpaltunnel oder am Kubitaltunnel, wurden nicht beachtet.

Die Bewertung der CSA erfolgte gemäß den Kriterien von Winter und Grimm (Winter und Grimm, 2019). Eine Vergrößerung > 100 % im Vergleich zu Referenzwerten wurde mit einem Punkt, eine Vergrößerung > 150 % mit zwei Punkten bewertet. Die maximale erreichbare Punktzahl im UPSS beträgt 22.

Ergänzend zum UPSS wurde die strukturelle Homogenität der Nerven Nervus medianus, Nervus ulnaris und Nervus tibialis beurteilt. Dabei wurde erfasst, ob die Schwellungen homogen, inhomogen, segmental oder nicht vorhanden waren. Der Homogenitätsscore bewertet das gleichzeitige Vorliegen von inhomogenen Schwellungen mit > 150 % CSA in allen drei Nerven mit einem Maximalwert von 9 Punkten.

Copyright: Natalie Winter



**Abbildung 5:** Darstellung des UPSS, sowie den spezifischen Messpunkten an den Extremitäten, Quelle: Winter, Grimm: Neurosonografie erleichtert Diagnostik von Polyneuropathien, 2019

Neben der Erhebung des UPSS wurden alle Patienten nach ihrem vorliegenden sonographischen Echogenitätsmuster in Kombination mit dem UPSS in Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 (verminderte Echogenität), Gruppe 2 (erhöhte Echogenität mit UPSS > 5 Punkten), Gruppe 3 (UPSS < 5 Punkte).

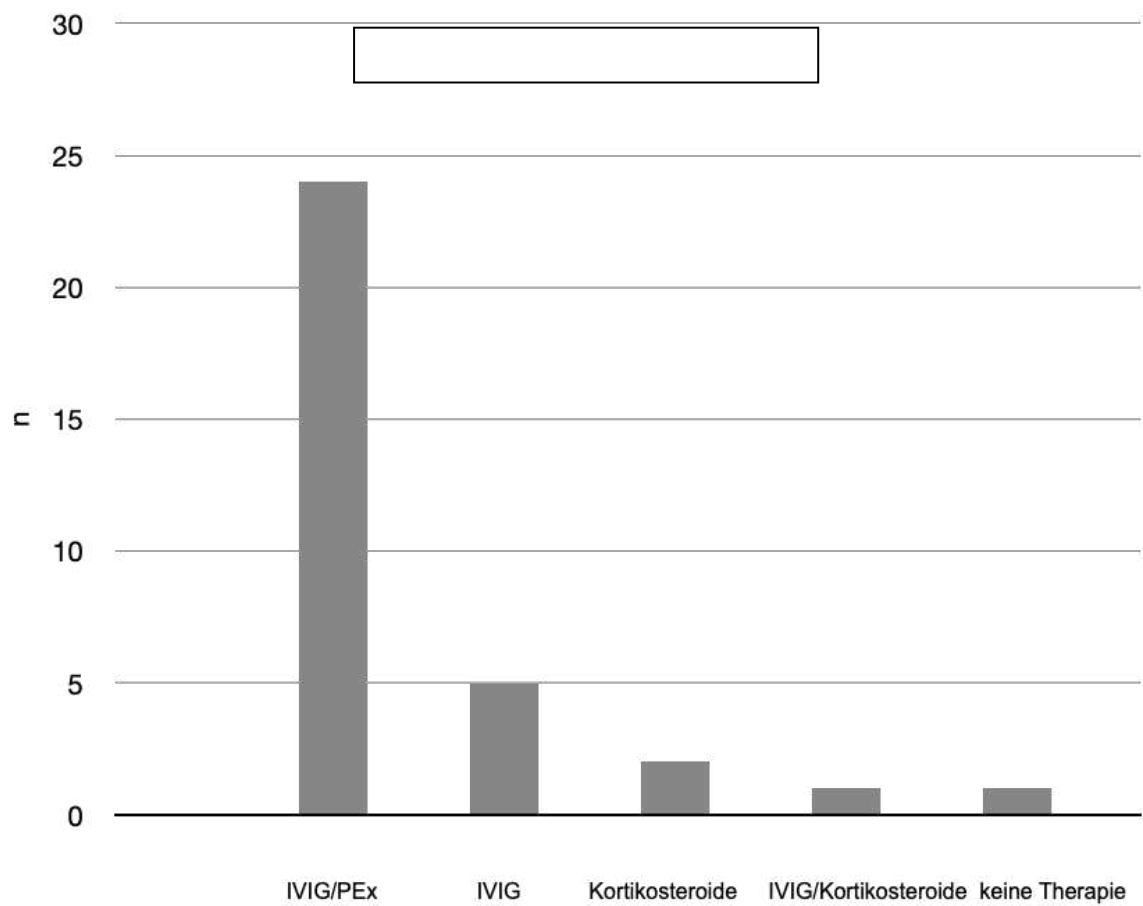
Danach wurde eine individuelle Therapie begonnen. Die in der Studie verwendeten Therapieregime sind im Folgenden aufgelistet sowie deren Anzahl grafisch veranschaulicht: Keine Therapie, IVIG, Kortikosteroide, PEx, Immunsuppressiva/Immunmodulatoren (IM) und verschiedene Kombinationen.

<b>n</b>	<b>GBS</b>
24	IVIG/PEx
5	IVIG
2	Kortikosteroide
1	IVIG/Kortikosteroide
1	Keine Therapie

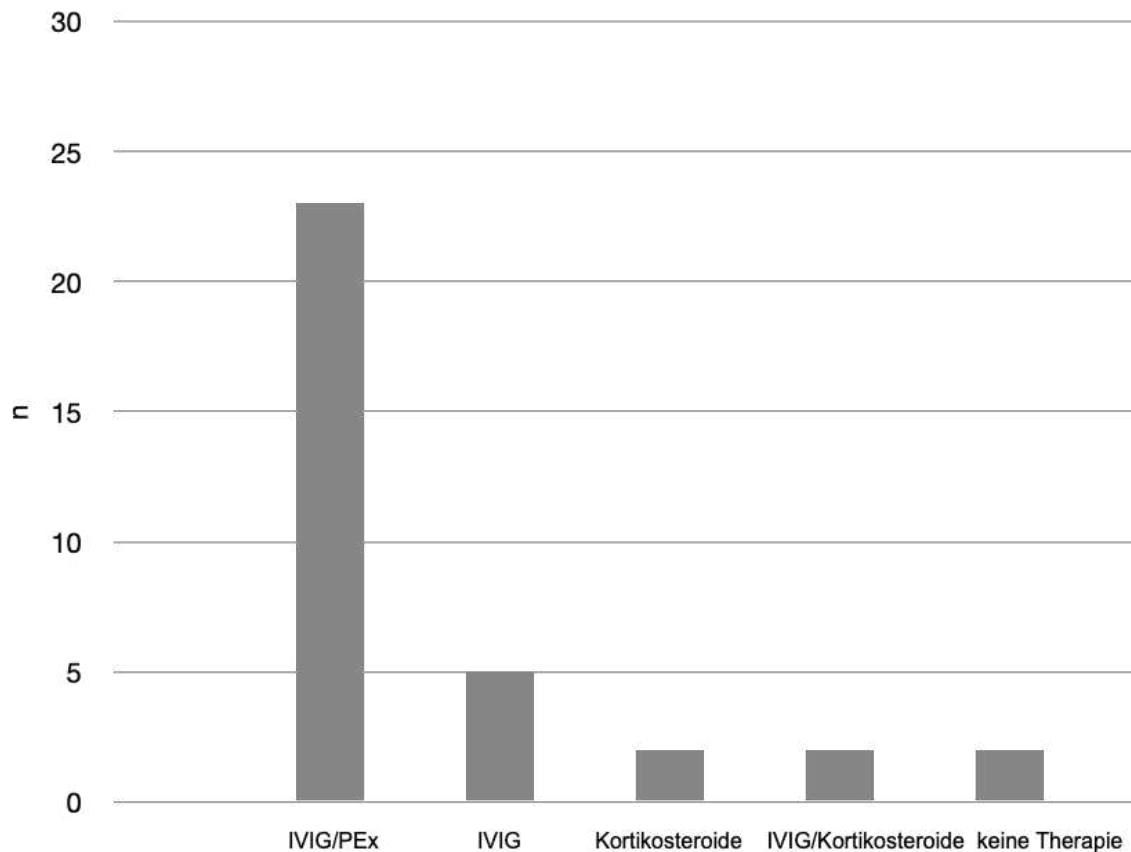
**Tabelle 3:** Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapien innerhalb der GBS-Gruppe

<b>n</b>	<b>CIDP</b>
23	IVIG
5	IVIG/PEx
2	IVIG/Kortikosteroide
2	Kortikosteroide
2	IVIG + IM

**Tabelle 4:** Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapien innerhalb der CIDP-Gruppe



**Abbildung 6:** Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten der angewandten Therapieregime innerhalb der GBS-Gruppe



**Abbildung 7:** Balkendiagramme zur Darstellung der Häufigkeiten der angewandten Therapieregime innerhalb der CIDP-Gruppe

Nach 3 bis 6 Monaten wurden die Untersuchungsbefunde reevaluiert. 12 Probanden (n = 9 GBS, n = 3 CIDP) konnten nach der genannten Zeitspanne aufgrund ihres Todes oder wegen eines Nichterscheinens oder Ablehnung einer erneuten Vorstellung nicht untersucht werden.  $\Delta$ UPSS sowie  $\Delta$ NCSS wurden mittels der Formeln  $\Delta$ UPSS = UPSS<sup>follow-up</sup> - UPSS<sup>onset</sup> und NCSS<sup>follow-up</sup> - NCSS<sup>onset</sup> berechnet. Eine Abnahme von >1 Punkt sowie negative Werte des  $\Delta$ UPSS,  $\Delta$ NCSS/ODSS,  $\Delta$ INCAT wurden dabei als Regress der Erkrankung gewertet, eine Zunahme von >1 Punkt als Progress. Eine Abnahme des  $\Delta$ MRCSS hingegen wurde als eine Zunahme der Muskelparesen gedeutet.

### **2.3 Klinische Diagnostiksysteme und EFNS/PNS-Kriterien**

Etablierte klinische Bewertungssysteme vereinfachen und systematisieren die Herangehensweise an die komplexen neurologischen Krankheitsbilder. Einer der am häufigsten verwendeten Beeinträchtigungsskalen ist die MRCSS, die auf dem Grading-System des Medical Research Council (MRC) basiert (Medical Research Council, 1943) (Paternostro-Sluga et al., 2008). Der MRCSS dient der Quantifizierung der Muskelkraft definierter Körperpartien. Der Patient wird aufgefordert, nacheinander definierte Bewegungen auszuführen: Abduktion der Schulter, Flexion des Ellenbogens, Extension des Handgelenks, Flexion der Hüfte, Extension des Knies, Dorsalflexion des Sprunggelenks. Die Bewertung der Muskelkraft erfolgt bilateral, d. h. für jeden getesteten Muskel wird auch der gleiche Muskel auf der gegenüberliegenden Körperseite getestet. Der MRCSS wird schließlich durch Addition der Werte der einzelnen getesteten Muskeln berechnet.

Neben dem MRCSS bietet sich auch der Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) an, welcher im Jahr 2011 entwickelt wurde. Dieser dient der Abbildung der Einschränkungen der Aktivität und der sozialen Teilhabe bei Patienten mit entzündlichen PNP-Formen. Es handelt sich um eine patientenbezogene Ergebnismessung, was bedeutet, dass die Bewertung von der eigenen Einschätzung des Patienten abhängig ist.

Darüber hinaus kann zur Erfassung der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der ODSS verwendet werden, welcher neben dem MRCSS in dieser Studie verwendet wurde. Dieser kann Werte zwischen 0 Punkten (keine Beeinträchtigung) bis hin zu 10 Punkten (schwere Beeinträchtigung, keine Bewältigung des alltäglichen Lebens) annehmen.

Der INCAT-Score wird verwendet, um die funktionelle Beeinträchtigung bei Patienten mit entzündlicher demyelinisierender PNP zu bewerten. Der Score hilft sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei der Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf die Therapie. Die Funktionsstörung der Arme und Beine wird jeweils mit 0 bis 5 Punkten bewertet. Daraus ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 10 Punkten.

Die EFNS/PNS-Kriterien dienen der CIDP-Diagnostik und setzen sich aus folgenden klinischen, laborchemischen und elektrophysiologischen Parametern zusammen:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Nebenkriterien
<p><b>Typische CIDP:</b></p> <p>chronisch                    progressiv            oder schubartig</p> <p>symmetrische                proximale            und distale Schwäche</p> <p>sensible                    Symptome            aller Extremitäten</p> <p>Entwicklung &gt;2 Monate</p> <p>fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe</p> <p><b>Atypische CIDP:</b></p> <p>vorwiegend distal (DADS) oder asymmetrisch (MADSAM) oder fokal rein motorisch oder rein sensibel</p> <p><b>Elektrophysiologie (mind. 1 der folgenden Kriterien in mind. 2 Nerven):</b></p>	<p><b>PNP bedingt durch:</b></p> <p>Medikamente Drogen Gifte Hereditäre PNP Andere immunvermittelte PNP</p>	<p>Zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor MRT-Befund Auffälligkeiten im Bereich des Plexus/Wurzeln</p>

DML $\geq 50$ % über dem OG außer Nervus medianus F-Wellen-Latenz $\geq 30$ % über OG oder fehlend (wenn MSAP- Ampl. $\geq 1$ mV) NLG-Reduktion $\geq 30$ % des unteren Grenzwerts temporale Dispersion ( $\geq 30$ % verlängerte MSAP-Dauer proximal versus distal) distale MSAP-Dauer signifikant verlängert inkompletter Leitungsblock ( $> 50$ % Amplitudenreduktion proximal versus distal) oder ein weiteres demyelinisierendes Zeichen, wenn nur in 1 Nerv einen Leitungsblock aufweist,		
--	--	--

**Tabelle 5:** Diagnosekriterien der CIDP, modifiziert nach: EFNS/PNS-Kriterien European Federation of Neurological Societies/peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst, 2010 5

## 2.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden verschiedene Tests und Analyseverfahren verwendet, abhängig vom Datentyp, der Verteilung und der Fragestellung. Ein t-Test mit Bonferroni-Korrektur wurde zur Analyse metrischer Variablen angewendet, um Unterschiede zwischen der GBS- und CIDP-Gruppen, hinsichtlich MRCSS, INCAT, ODSS und elektrophysiologischen Parametern zu analysieren. Bei nicht normalverteilten oder ordinalskalierten Daten, wie den epidemiologischen Daten, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen den klinischen Verlaufparametern ( $\Delta$ UPSS,  $\Delta$ MRCSS,  $\Delta$ INCAT/ODSS,  $\Delta$ NCSS) wurde eine Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rangkorrelation durchgeführt, da nicht in allen Fällen eine

Normalverteilung der Daten vorlag und es sich teilweise um ordinalskalierte Scores handelte.

Zur Untersuchung kategorialer Zusammenhänge zwischen Variablen wie UPSS-Klassen, NCSS, Geschlecht und Verlaufsdynamik wurden Kreuztabellen mit Fisher's Exact Test analysiert. Zusätzlich wurde eine lineare Regressionsanalyse eingesetzt, um den Zusammenhang zwischen UPSS, NCSS, INCAT/ODSS, MRCSS und den Echoklassen in Bezug auf lineare Abhängigkeitsstrukturen zu untersuchen. Die diagnostische Trennschärfe des UPSS sowie seiner Subscores (UPSA, UPSB, UPSC) wurde mittels Receiver Operating Characteristic-Kurvenanalyse (ROC) ermittelt. Dabei wurden Sensitivität, Spezifität, Cut-off-Werte und der Area Under the Curve (AUC) berechnet, um geeignete Schwellenwerte für die Differenzierung von GBS und CIDP zu bestimmen. Die Untersucher waren nicht verblindet und über die jeweilige Verdachtsdiagnose informiert. Alle Untersuchungen, einschließlich des NUS, wurden unter Kenntnis der klinischen Ausgangsbefunde durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 19 (Chicago, Illinois, USA).

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden sind die probandenbezogenen Daten der Studienpatienten aufgeführt. Dargestellt sind Medianwerte sowie absolute Häufigkeiten.

Insgesamt konnten 67 Patienten eingeschlossen werden: Bei den Patienten handelte sich um 33 GBS- (26 AIDP, 3 GBS/MFS, 3 AMSAN, 1 MFS) sowie 34 CIDP-Patienten (28 CIDP, 5 MADSAM/LSS, 1 DADS). Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 10 und 83 Jahren alt. Die Dauer der Erkrankung bis zur Vorstellung bezieht sich auf das Intervall zwischen Symptombeginn und erster klinischer Untersuchung.

	<b>GBS (GBS, GBS-MF, MF, AMSAN) n = 33</b>	<b>CIDP (CIDP, MADSAM/ LSS/DADS) n = 34</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre, Median)	52	56	0,054
Geschlecht (m/w)	20 / 13	23 / 11	0,104 (Fisher's exact)
Gewicht (kg, Median)	74	77	0,10
Größe (cm, Median)	172	175	0,092
Dauer der Erkrankung bis zur Vorstellung (Median)	1 Woche (Range 1–12)	5 Wochen (Range 1–48)	< 0,001
Patienten ohne Follow-up (n)	9	3	–

**Tabelle 6:** Vergleich der klinischen Basisdaten zwischen dem GBS und der CIDP mittels absoluter Zahlen und Medianen, sowie statistischer Auswertung inklusive Fisher's exact

Die initiale Vorstellung erwies sich im Falle der CIDP-Patienten mit einer Dauer von 5 Wochen signifikant erhöht gegenüber den GBS-Patienten ( $p < 0,001$ ). 50 % der CIDP-Patienten wiesen ein Krankheitsbestehen von über einem Monat auf, 50 % waren weniger als einen Monat erkrankt. Auffällig ist die höhere Anzahl

männlicher Probanden und dass das Alter in der GBS-Gruppe breiter gestreut war; jedoch wiesen das Geschlecht ( $p = 0,104$ ), das Alter, die Größe sowie das Gewicht ( $p = 0,054$ ) statistisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen GBS- und CIDP-Patienten auf. 12 Patienten ( $n = 9$  GBS,  $n = 3$  CIDP) schieden nach 3–6 Monaten aus der Studie aus und flossen nicht in die Ergebnisse ein. Einerseits verstarben 2 der Patienten, andererseits wurde von 10 Patienten eine zweite Untersuchung abgelehnt oder nicht wahrgenommen.

### 3.1 Ergebnisse aus CSF, MRT, INCAT/ODSS und MRCSS und NCSS

	<b>GBS (GBS, GBS/MFS, MFS, AMSAN)</b>	<b>CIDP (CIDP, (MADSAM/LSS/DADS)</b>
<b>CSF-Protein (mg/dl)</b>	n=31 67 (32-205)	n=30 71,5 (34-126)
<b>INCAT/ODSS</b>	n=33 4 (1-10)	n=34 3 (1-10)
<b>MRT</b>	n=19 8/19 Gadoliniumaufnahme positiv	n=21 7/21 Gadoliniumaufnahme positiv
<b>MRCSS</b>	n=33 52 (11-60)	n=34 57 (36-60)

**Tabelle 7:** Median der Ergebnisse hinsichtlich CSF, MRT, INCAT/ODSS und MRCSS

#### **CSF:**

Der Proteingehalt des Liquors unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,631$ ); jedoch war die Häufigkeit pathologischer Liquorproteine bei den CIDP-Patienten (27 von 30 Patienten) signifikant höher als bei den 19 von 31 Patienten mit GBS ( $p = 0,016$ ).

#### **MRT:**

Eine MRT-Diagnostik der lumbalen Wurzeln sowie der Spinalnerven wurde für n

= 21 CIDP- und n = 19 GBS-Patienten evaluiert: 8 der 19 GBS-Patienten, sowie 7 der 21 CIDP-Patienten zeigten eine vermehrte Aufnahme von Gadolinium im Bereich der lumbosakralen Wurzeln sowie der dazugehörigen Spinalnerven. Obwohl die GBS-Patienten prozentual eine höhere Aufnahme von Gadolinium zeigten, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen GBS und CIDP festgestellt werden ( $p = 0,432$ ).

### **INCAT/ODSS und MRCSS:**

Die GBS-Patienten zeigten hinsichtlich des MRCSS sowie des INCAT/ODSS eine signifikant höhere klinische Behinderung ( $p = 0,01$  und  $p = 0,002$ ) beim initialen Kontakt. In beiden Gruppen blieben die meisten Patienten nach sechs Monaten stabil oder verbesserten sich (Verbesserungsrate: 50 % bei CIDP und 62,9 % bei GBS für MRC-Anstieg und 58,2 % bzw. 85,7 % für INCAT-Abnahme). Der Anteil der Patienten mit einer signifikanten Verbesserung war in der GBS- Gruppe größer ( $p < 0,0001$  für INCAT und  $p = 0,048$  für MRCSS). Die mediane Verbesserung war folglich bei GBS signifikant höher als bei CIDP, aber das Ausmaß der Verbesserung unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Therapiegruppen.

### **NCSS<sup>onset</sup>:**

Alle Patienten wurden elektrophysiologisch untersucht. Elektrophysiologische Zeichen der Demyelinisierung wurden dabei in allen Patienten nachgewiesen. Der NCSS<sup>onset</sup> betrug in beiden Gruppen im Mittel 8 Punkte. Ein elektrophysiologischer Unterschied konnte jedoch im Bereich der A-Wellen detektiert werden, deren Auftreten bei 19 GBS-Patienten beobachtet wurde ( $p = 0,001$ ). Nur 6 der CIDP-Patienten wiesen A-Wellen in der Elektrophysiologie auf. Ebenfalls konnte das Auftreten des sural sparring patterns vor allem bei 24 GBS- und 17 CIDP-Patienten festgehalten werden.

### **NCSS<sup>follow-up</sup>:**

Die GBS-Gruppe zeigte einen signifikanten Rückgang der elektrophysiologischen Auffälligkeiten ( $p = 0,002$ ). Die CIDP-Patienten wiesen persistierende Pathologien auf, die statistisch gesehen keinen Rückgang nach der 3- bis 6-monatigen Periode zeigten ( $p = 0,909$ ).

### 3.2 Ergebnisse der Antikörper-Analyse

	<b>GBS (GBS, GBS/MFS, MFS, AMSAN)</b>	<b>CIDP (CIDP, MADSAM/LSS, DADS)</b>
<b>Antikörper</b>	n=15	n=6
	3 GM1-IgG	2 GM1-IgG
	2 GM4-IgG	1 GM1-IgM
	2 GQ1b-IgG	1 GM2-IgM
	1 GD3-IgE	1 GQ1b-IgM
	7 andere	1 GDA1-IgG

**Tabelle 8:** Numerische Auflistung der Antikörperklassen innerhalb der GBS- und CIDP-Gruppe

#### Antikörpernachweis:

Bei 44 Patienten wurde eine Antikörperanalyse durchgeführt, bei 23 konnte eine eindeutige Zuordnung zum GBS oder der CIDP erfolgen. Neben dem einmaligen Vorliegen von Anti-NDMA-IgG, das in der statistischen Analyse keine Beachtung fand, sowie von Sulfatid-IgM konnten für n = 15 GBS-Patienten und für n = 6 CIDP-Patienten passende Antikörper gefunden werden. Ein Signifikanzniveau konnte nicht berechnet werden. n = 21 Patienten erhielten keine Antikörperanalyse und wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

### 3.3 Ergebnisse des NUS

	<b>GBS (GBS, GBS/MFS, MFS, AMSAN)</b>	<b>CIDP (CIDP, MADSAM/LSS/ DADS)</b>
	<b>n=33</b>	<b>n=34</b>
	4 (1-9)	8 (1-22)
<b>UPSA</b>	2 (0-5)	5 (0-16)
<b>UPSB</b>	2 (0-3)	2 (0-3)
<b>UPSC</b>	0 (0-2)	1 (0-3)

**Tabelle 9:** Vergleich des UPSA, UPSB und UPSC zwischen GBS und CIDP, angegeben als Median (Range)

### **UPSS<sup>onset</sup>:**

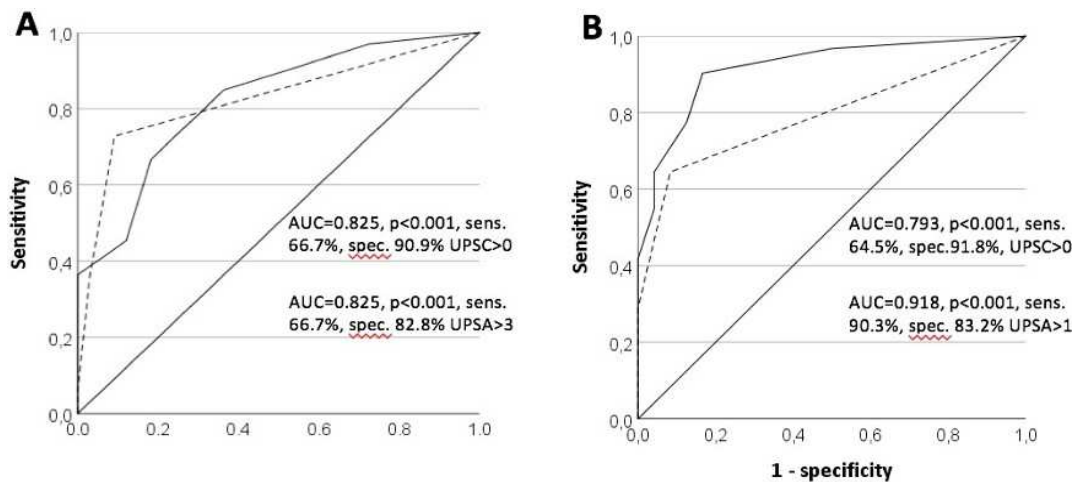
Sowohl das GBS als auch die CIDP zeigten innerhalb der initialen sonographischen Untersuchung einen erhöhten UPSS<sup>onset</sup>. Die GBS-Patienten wiesen Werte < 9 Punkte im UPSS auf, die CIDP-Patienten > 9 Punkte. Es fanden sich vor allem Unterschiede im Bereich der Unterscores, die die Erhöhung des UPSS zur Folge hatten. Verglichen mit den 33 GBS-Patienten zeigten die 34 eingeschlossenen CIDP-Patienten Nervenschwellungen im Bereich der gemischt sensiblen und motorischen Nerven, vor allem der oberen Extremität ( $p < 0,001$ ), welche weniger die Wurzeln betrafen. Dementsprechend zeigten vor allem die CIDP-Erkrankten signifikante Erhöhungen des UPSA sowie des UPSC. Über ROC-Berechnungen konnten mit hoher Sensitivität und Spezifität Diagnosekriterien der CIDP ermittelt werden: Ein UPSA > 3 sowie ein UPSC > 0 erwiesen sich als signifikant für die Diagnose CIDP. 32 der 33 GBS-Patienten zeigten Erhöhungen im Bereich des UPSB (Nervus vagus, Wurzeln C5, C6). Für die anderen peripheren Nerven war die Wertigkeit deutlich geringer; für den Nervus suralis wurde sogar, passend zum sural sparing pattern, keine Aussagekraft hinsichtlich des GBS festgestellt. Neben der Bestimmung des UPSS konnten bei GBS-Patienten bildmorphologisch eher fokale sowie bei der CIDP sowohl fokale als auch inhomogene, diffuse Nervenschwellungen detektiert werden. Innerhalb der bezüglich der Echogenität zusammengefassten Gruppen konnten 33,3 % der GBS-Patienten der Gruppe 1 (verminderte Echogenität) sowie 66,6 % der Gruppe 3 (UPSS < 5 Punkte) zugeordnet werden. Die CIDP-Patienten wurden mit 53 % der Gruppe 1, 20,6 % der Gruppe 2 (erhöhte Echogenität mit UPSS > 5 Punkten) sowie 26,5 % der Gruppe 3 (UPSS < 5 Punkte) zugeteilt

### **UPSS<sup>follow-up</sup>:**

Der UPSS, der vor allem bei der CIDP initial hohe sowie beim GBS mäßig erhöhte Punktzahlen aufwies, zeigt bei der erneuten Untersuchung eine Erniedrigung der erreichten Punktzahl und somit eine Abnahme der sonographisch detektierbaren Schwellungen. Dieses Phänomen kam besonders innerhalb der GBS-Gruppe zum Tragen. Der UPSA konnte im Verlauf nicht bei allen Patienten dokumentiert werden und ist daher in der folgenden Tabelle nicht separat aufgeführt. Falls der UPSA fehlte, wurde der UPSS nur aus den restlichen Komponenten berechnet.

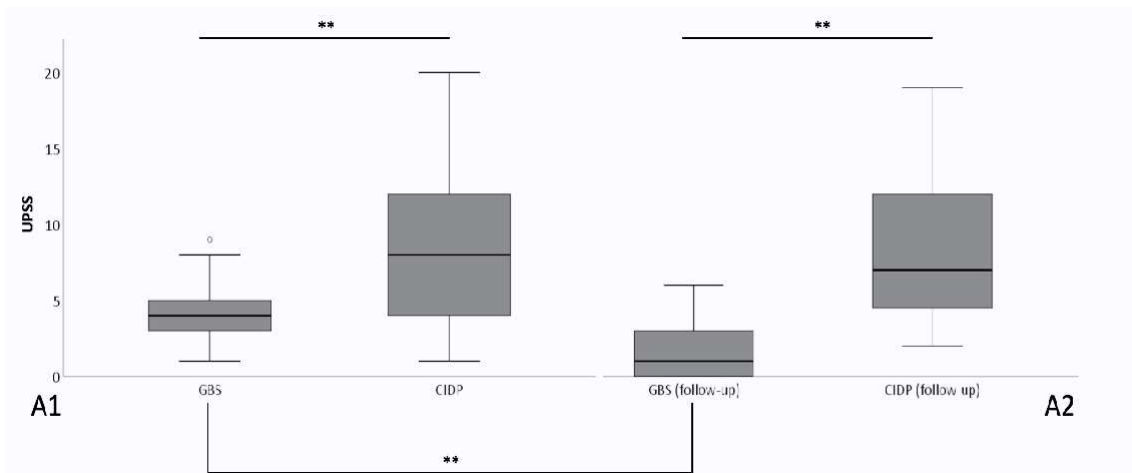
	Mittelwert CIDP initial	Mittelwert CIDP nach 3-6 Monaten	Mittelwert GBS initial	Mittelwert GBS nach 3-6 Monaten
UPSS	8 (1-22)	6	4 (1-9)	1
UPSA	5 (0-16)	-	2 (0-5)	-
UPSB	2 (0-3)	1	2 (0-3)	0
UPSC	1 (0-3)	0	0 (0-2)	0

**Tabelle 10:** UPSS und Unterscores zu Beginn (Median, Range) und nach 3-6 Monaten (Mittelwert). Nur Patienten mit vollständigem Follow-up



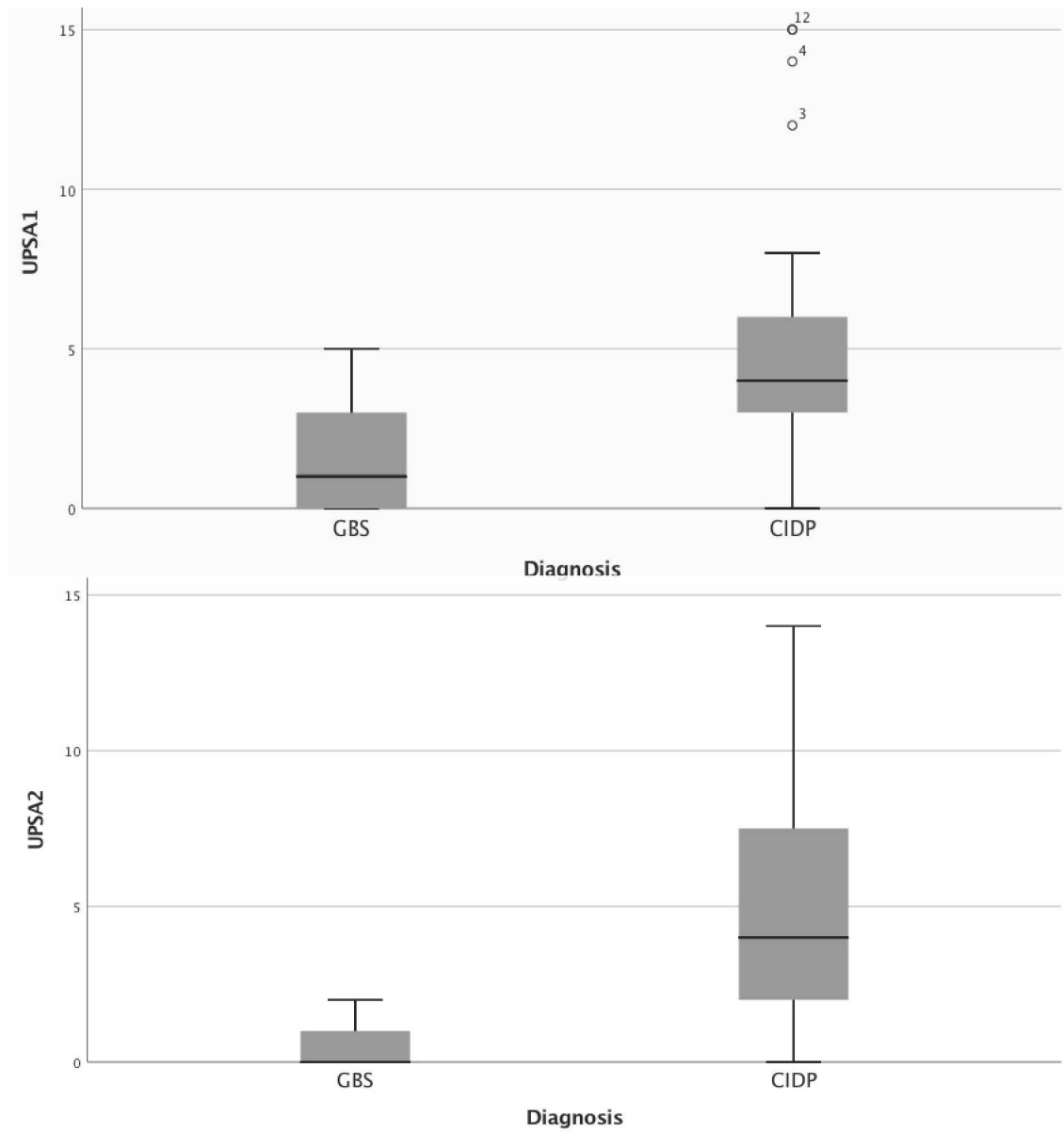
**Abbildung 8:** ROC-Kurven zur Unterscheidung von CIDP und GBS anhand von UPSA (durchgezogene Linie) und UPSC (gepunktete Linie). AUC: UPSA = 0,87, UPSC = 0,78. Quelle modifiziert nach (Grimm et al., 2019)

### UPSS<sub>onset</sub>, UPSS<sub>follow-up</sub>



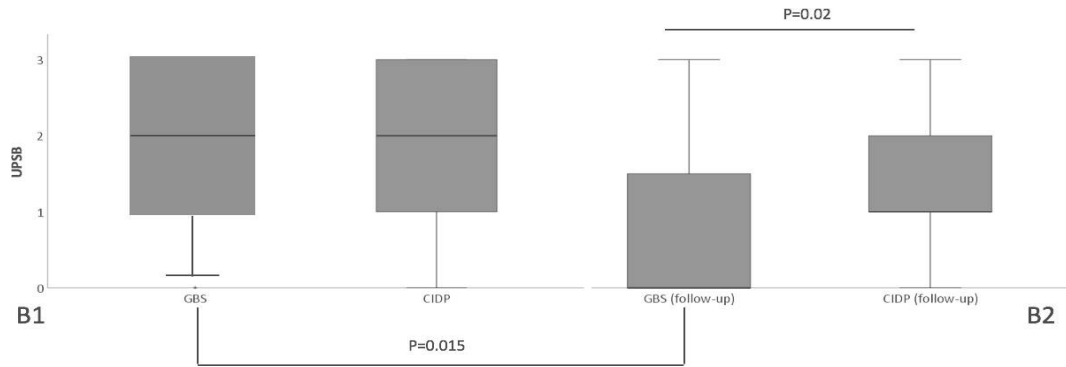
**Abbildung 9:** Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSS der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019)

### UPSA<sub>onset</sub>, UPSA<sub>follow-up</sub>



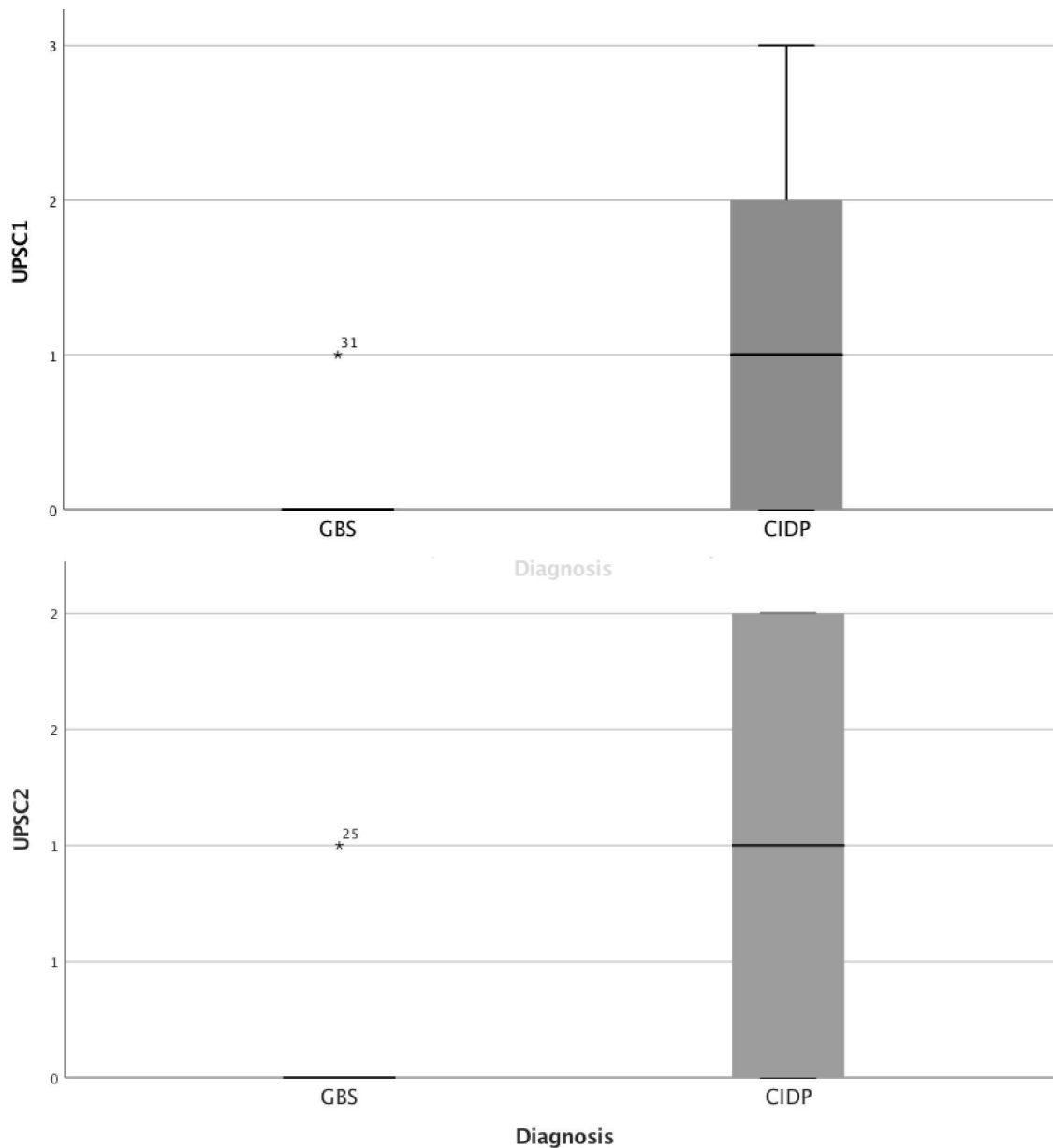
**Abbildung 10:** Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSA der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019). Die dargestellten UPSA-Werte basieren ausschließlich auf Patienten mit vollständigen Verlaufsdaten

### UPSB<sub>onset</sub>, UPSB<sub>follow-up</sub>



**Abbildung 11:** Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSB der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019)

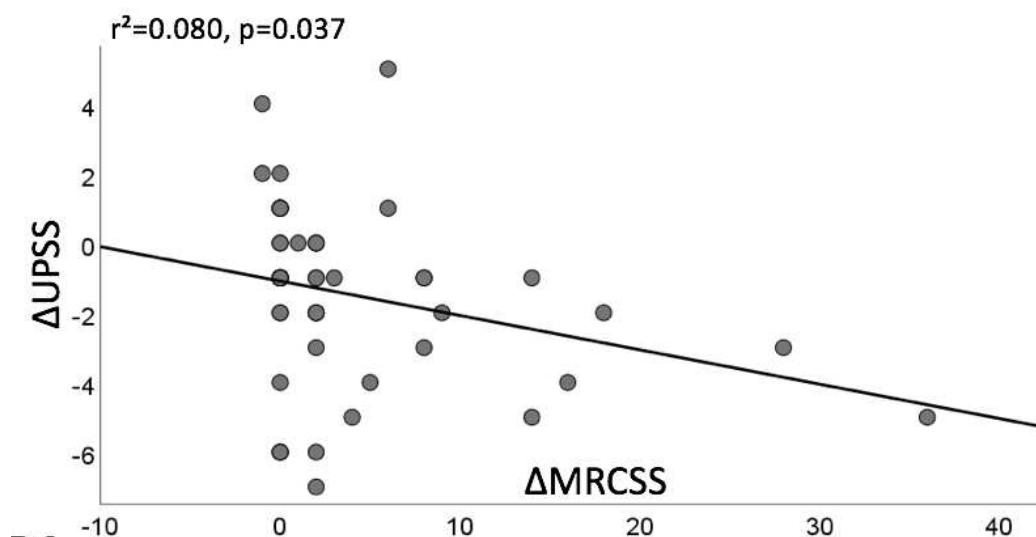
### UPSC<sub>onset</sub>, UPSC<sub>follow-up</sub>

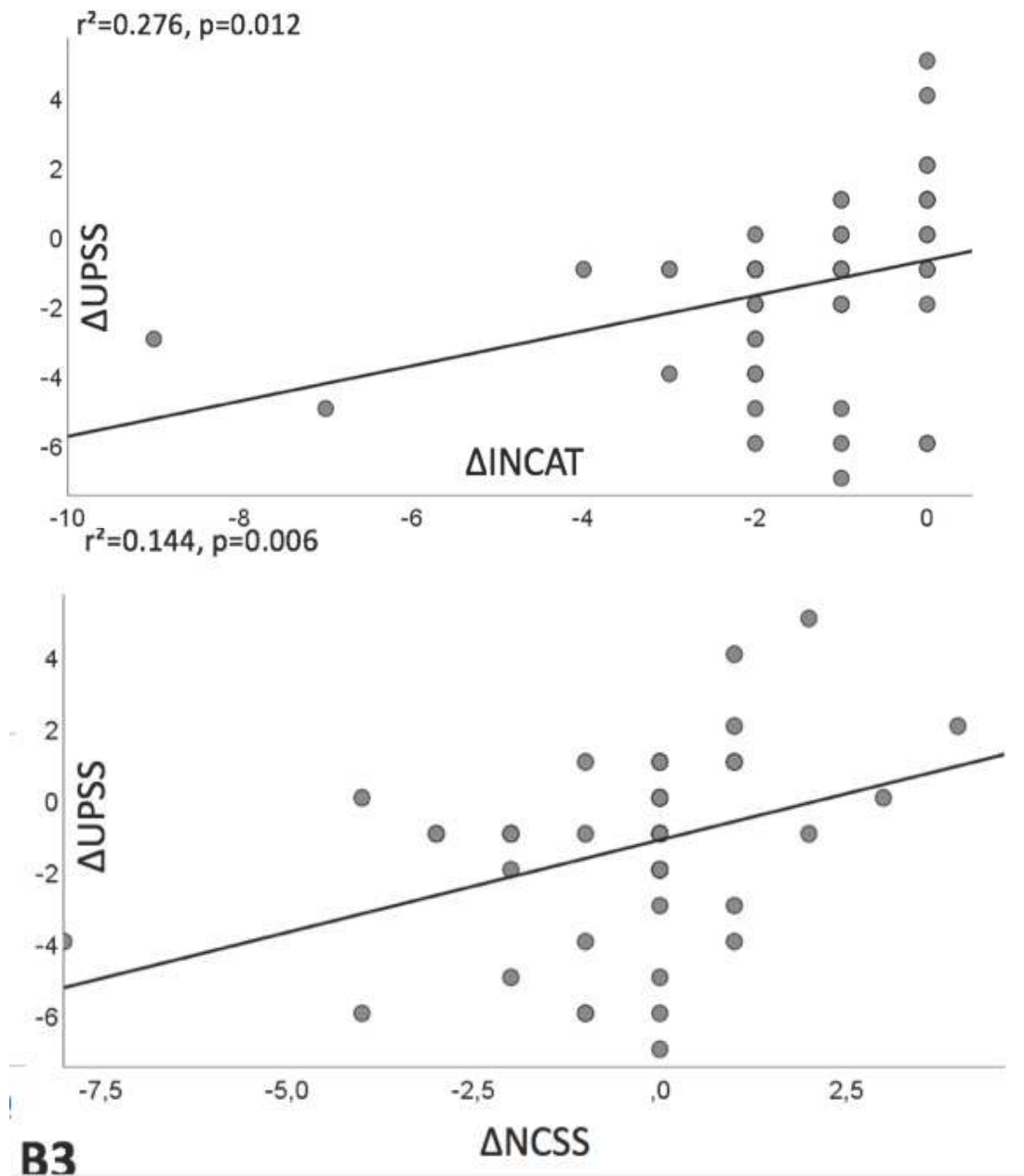


**Abbildung 12:** Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Mediane des UPSC der GBS- und CIDP-Patienten vor und nach 3-6 Monaten (Grimm et al., 2019)

### 3.4 Korrelation UPSS, MRCSS, INCAT/ODSS, NCSS

Wie im Methodenteil beschrieben, wurden zur Analyse der Zusammenhänge zwischen klinischen und sonographischen Verlaufsparemtern Spearman-Rangkorrelationen berechnet. Dabei wurden insbesondere  $\Delta$ UPSS,  $\Delta$ MRCSS,  $\Delta$ INCAT/ODSS und  $\Delta$ NCSS miteinander in Beziehung gesetzt. Eine signifikante Korrelation zeigt eine enge Verbindung zwischen der Verbesserung oder Verschlechterung klinischer Befunde und sonographisch messbaren Veränderungen. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen  $\Delta$ MRCSS und  $\Delta$ UPSS ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ), was darauf hinweist, dass eine Verbesserung der Muskelkraft (höherer MRCSS) mit einer Reduktion der sonographisch detektierbaren Nervenschwellungen (niedriger UPSS) einhergeht. Zwischen  $\Delta$ INCAT/ODSS und  $\Delta$ UPSS bestand eine signifikante positive Korrelation ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), sodass eine klinische Besserung mit einem Rückgang der Nervenschwellungen assoziiert war. Ebenso zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen  $\Delta$ NCSS und  $\Delta$ UPSS ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,003$ ), was auf einen Zusammenhang zwischen elektrophysiologischen und sonographischen Veränderungen hindeutet. Die Korrelationsanalysen wurden auf Grundlage der Gesamtkohorte durchgeführt, also ohne eine Unterteilung der GBS- und der CIDP-Patienten. Der Grund dafür war die begrenzte Fallzahl in den beiden Gruppen. Eine separate Berechnung hätte statistisch wenig aussagekräftige Ergebnisse geliefert, da die kleine Gruppengröße die Verlässlichkeit der Korrelation beeinträchtigen könnte. Aus diesem Grund wurde auf die getrennte Analyse verzichtet





**B3**

**Abbildung 13:** Korrelation UPSS von MRCSS, INCAT und NCSS (Grimm et al., 2019)

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund aktueller Literatur**

Da innerhalb der PNP-Diagnostik einheitliche Biomarker fehlen, gestaltet sich die Diagnosestellung und das Monitoring des Therapieerfolgs als herausfordernd (Härtig et al., 2018). Aus diesem Grund stehen standardisierte diagnostische Tools im Zentrum der aktuellen PNP-Forschung:

Sonographische Nervenvergrößerungen sind ein bereits häufig beschriebenes Ergebnis bei immunvermittelten Neuropathien mit einem heterogenen Muster, sodass bereits zur besseren Einschätzung dieser Scores wie der UPSS oder der Bochumer Ultraschall-Score definiert wurden (Kerasnoudis et al., 2015a). Der UPSS, entwickelt von Grimm et al., basiert auf der Punktvergabe für CSA-Zunahmen an ausgewählten peripheren Nerven sowie den Wurzeln C5/C6. Er dient zur objektiven Beurteilung des Schweregrads und Verlaufs entzündlicher demyelinisierender PNP. Darüber hinaus dient diese standardisierte Messung an ausgewählten Nervensegmenten der Verkürzung der Untersuchungsdauer, ist kostengünstig, nicht-invasiv und im Gegensatz zum MRT frei von Kontraindikationen.

Zu Beginn der Datenerhebung lagen bereits wissenschaftliche Erkenntnisse und die kombinierte Anwendung dieser vor. Dennoch fehlten umfassende Informationen über seltene Neuropathien und langwierige Erkrankungen. Frühere Studien von Härtig et al. konzentrierten sich unter anderem auf die Anwendung des UPSS, NCSS, MRCSS und INCAT/ODSS sowie deren Korrelation zu Beginn einer CIDP-Erkrankung und nach 12 Monaten Therapie (Härtig et al., 2018). Es konnte bereits postuliert werden, dass langfristige Veränderungen der klinischen Scores signifikant mit dem UPSS korrelierten, was die Bedeutung des NUS sowie der Anwendung des UPSS als vielversprechende Methode zur Überwachung und Bewertung des therapeutischen Ansprechens bei CIDP-Patienten unterstrich (Härtig et al., 2018). Auch verschiedene Studien von Grimm et al. fokussierten sich auf die Verbindung von Ultraschall, Elektrophysiologie und Klinik als Schlüssel einer standardisierten und operationalisierten Diagnose der CIDP, der MMN, des GBS und der CMT mit ähnlich vielversprechenden Ergebnissen (Grimm et al., 2016b; Grimm et al., 2017).

Im Gegensatz zu früheren Publikationen untersucht die vorliegende Studie den

Nutzen des NUS bzw. des UPSS als Tool zur Frühdiagnose des GBS und der CIDP, sowie die Kombination von NUS, NCS und klinischen Scoring-Systemen als mögliche längerfristige Kontrolle beider Erkrankungen. Im Zuge dessen konnten umfassende Erkenntnisse zu den diagnostischen und prognostischen Unterschieden zwischen der CIDP und dem GBS gewonnen werden, die im Folgenden diskutiert werden:

In der Studie wurden 33 GBS- sowie 34 CIDP-Patienten rekrutiert. Bekannt ist, dass 16 Prozent aller CIDP-Erkrankten sich initial wie eine AIDP präsentieren, jedoch nach mehr als zwei Monaten chronifizieren, was berechtigte Fragen hinsichtlich möglicher Fehldiagnosen aufwirft (Mansour et al., 2020). Dies trifft auf 50 % aller CIDP-Probanden der Studie zu, die einen Krankheitsbeginn von < 4 Wochen aufwiesen. Insgesamt zeigte sich bei den CIDP-Probanden jedoch eine signifikant längere initiale Vorstellungsdauer, was im Kontext des langsameren Progresses der CIDP zu interpretieren ist.

Auch Variablen wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße, sowie deren Auswirkungen auf die CSA-Messungen sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Innerhalb dieser Studie konnte jedoch für das Alter, das Gewicht und die Körpergröße keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p = 0,054$ ). Ebenso verhielt es sich mit der Geschlechterverteilung ( $p = 0,104$ ), sodass sämtliche weiteren Betrachtungen der Studie nicht nach Geschlechtern getrennt erfolgten. Diese Erkenntnisse reihen sich bereits in die Ergebnisse bisheriger Studien ein, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen beispielsweise dem Alter und der CSA peripherer Nerven bei Erwachsenen zeigten.

Insgesamt weisen sowohl CIDP- als auch GBS-Erkrankte, im Vergleich zu nicht betroffenen Probanden, einen erhöhten UPSS auf (Grimm et al., 2018).

Bereits aus Studien von Härtig et al. war bekannt, dass bei etwa 90 % der unbehandelten und behandelten CIDP-Varianten multifokale Nerven- und Faszikelvergrößerungen nachweisbar sind, die jedoch nicht immer mit dem klinischen Befund korrelieren (Härtig et al., 2018). Innerhalb dieser Studie zeichnete sich die CIDP vor allem durch Vergrößerungen der peripheren Nervensegmente, insbesondere der sensomotorischen und reinen sensorischen Nerven, zum Beispiel

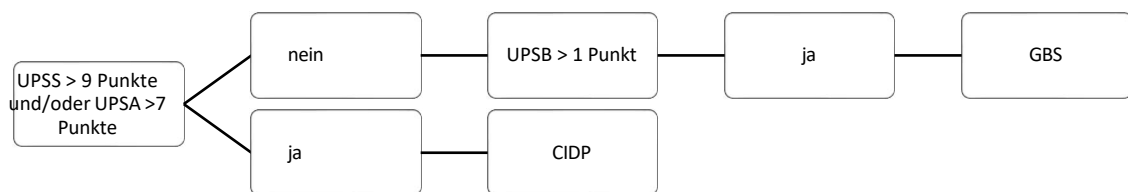
des Nervus suralis (UPSA + UPSC,  $p < 0,001$ ), aus. Als signifikante diagnostische Kriterien einer CIDP erwiesen sich ein UPSS  $> 9$  sowie ein UPSA  $> 3$  und ein UPSC  $> 0$ . Der UPSC  $> 0$  zeigte in der ROC-Kurvenanalyse eine hohe Spezifität (90,9 %) und einen hohen PPV von 88,9 % für die CIDP (AUC = 0,825,  $p < 0,001$ , Sensitivität 66,7 %). Ebenso war der UPSA  $> 3$  signifikant mit der CIDP korreliert (AUC = 0,825, Sensitivität 66,7 %, Spezifität 82,8 %, PPV 78,8 %). Diese Referenzwerte konnten nicht nur für die CIDP-Patienten mit einer Krankheitsdauer von  $> 8$  Wochen, sondern auch für die akuten Verlaufsformen validiert werden ( $p < 0,001$  für UPSA, UPSC und UPSS). Zu Beginn der Erkrankung ließ sich kein signifikanter Unterschied im UPSB zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen ( $p = 0,313$ ). Typischerweise zeigte sich bei CIDP-Erkrankten eine multilokuläre Zunahme der CSA mit erhöhter Echogenität, die sich bei  $> 20\%$  aller Studienprobanden zeigte, während die Echogenität im NUS bei allen GBS-Patienten reduziert war. Diese Erkenntnis lässt Rückschlüsse auf die akute Entzündung mit Ödembildung beim GBS sowie auf die chronische Demyelinisierung mit axonalem Schaden und Fibrosierung bei der CIDP zu. Diese Punkte stehen im Einklang mit den bereits erwähnten Erkenntnissen von Härtig et al., decken sich aber auch mit früher veröffentlichten Studien von Grimm et al. und Kerasnoudis et al. (Grimm et al., 2017) (Kerasnoudis et al., 2015b). Es gilt jedoch zu beachten, dass die in dieser Studie untersuchten CIDP-Patienten im Durchschnitt älter waren als die GBS-Patienten. Im Alter treten physiologisch bedingte Vergrößerungen der Nervenquerschnitte auf, was bei der Bewertung berücksichtigt werden muss. Signifikante Unterschiede wurden jedoch nur für wenige Stellen des UPSS beschrieben (Grimm et al., 2019). Nach 3–6 Monaten zeigte mehr als die Hälfte der Patienten weiterhin einen UPSS von  $> 6$  Punkten. Kein Patient zeigte eine vollständige Normalisierung des UPSS. Der mediane UPSS blieb bei CIDP-Patienten im Vergleich zum Ausgangswert unverändert ( $p = 0,909$ ), allerdings war der mediane UPSS nach 6 Monaten immer noch signifikant höher als in der GBS- Gruppe ( $p < 0,001$ ). Neben den sonographischen Befunden wurden innerhalb der CIDP-Gruppe in den elektrophysiologischen Untersuchungen Demyelinisierungsmerkmale festgestellt. Dazu zählen eine verlangsamte motorische NLG, eine verlängerte DML, eine verzögerte F-Wellen-Latenz und ein partieller motorischer Leitungsblock. Diese Befunde erwiesen sich jedoch als nicht signifikant ( $p=0,293$ ). Darüber hinaus entsprechen die elektrophysiologischen Merkmale nicht der klassischen Demyelinisierung, wie sie in der Nervenbiopsie gefunden wird, sondern sind vielmehr Marker für eine funktionelle Störung oder eine

Verlangsamung der saltatorischen Leitung der myelinisierten Axone.

Auch für das GBS fehlte lange eine einheitliche sonographische Datenlage, sowie regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Bisherige Ultraschalluntersuchungen zeigten eine diffuse und heterogene Nervenschwellung sowie eine fokale Vergrößerung einzelner nervaler Faszikel (Almeida et al., 2012). Dieses Wissen konnte in den Studien der letzten Jahre ausgebaut werden: Beispielsweise konnte eine Vergrößerung der zervikalen Spinalnerven in der Frühphase eines GBS festgehalten werden (Grimm et al., 2016). Außerdem konnten CSA-Vergrößerungen auch an den peripheren Extremitätennerven gefunden werden, wobei rein sensible Nerven wie der Nervus suralis bei GBS-Erkrankten signifikant weniger betroffen waren (Grimm et al., 2016). Daher spricht man vom ultrasonic sensory sparing pattern (uSSP), welches auch auf 30 von 33 Patienten (91 %) dieser Studie zutraf. Insgesamt erreichte keiner der GBS-Probanden mehr als 6 Punkte im UPSS. Die Grundlage für die Erhöhung des UPSS in dieser Gruppe beruhte auf der Zunahme des UPSB, welcher bei 32 von 33 GBS-Patienten festgehalten werden konnte. Nach 3–6 Monaten zeigte sich innerhalb der GBS-Gruppe eine bemerkenswerte und statistisch signifikante Abnahme des UPSB ( $p = 0,002$ ). Im Kontext vorheriger Studien, die ebenso eine frühzeitige Zunahme der CSA zervikaler Spinalnerven und des Nervus vagus bei GBS-Patienten beschrieben, kann hier diskutiert werden, inwiefern dieser Nachweis als diagnostischer Frühindikator des GBS dient (Grimm et al., 2016a). Hinsichtlich der klinischen Entwicklung zeigten die GBS-Patienten eine deutliche Verbesserung. Vor dem Hintergrund der klinischen Entwicklung sowie der Abnahme des UPSB im weiteren Krankheitsverlauf könnte dieser nicht nur als Frühindikator, sondern auch als Marker für den Therapieerfolg des GBS dienen, anhand dessen gegebenenfalls auch eine Anpassung der Therapie erfolgen kann. Hinsichtlich der NCS zeigte sich in der GBS-Gruppe ein deutlich höheres Auftreten von A-Wellen (GBS 19/33, CIDP 6/34,  $p = 0,001$ ). Das sural sparing pattern wurde bei 24 von 34 GBS-Patienten beobachtet, hingegen nur bei 17 von 34 CIDP-Patienten ( $p = 0,048$ ). Dies bedeutet, dass die beobachtete Verteilung der A-Wellen sowie des sural sparing pattern zwischen GBS und CIDP statistisch signifikant ist. ( $p=0.001$ ) ( $p=0.048$ ). Diese elektrophysiologischen Unterschiede zeigen sich in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien und Fallstudien, die ebenso auf ihre diagnostische Bedeutung hinweisen (Uncini und Kuwabara, 2012). Auf der Basis dieser Ergebnisse interpretierten wir

das Auftreten multipler A-Wellen, das sural sparing pattern, das uSSP und eine Erhöhung des UPSB als diagnostische Merkmale eines GBS. Gerade die Kombination aus Erhöhung des UPSB und dem uSSP wies eine hohe diagnostische Genauigkeit innerhalb der GBS-Diagnostik auf (Sensitivität 87,8 %, Spezifität 85,3 %). Nach dem Beobachtungszeitraum zeigte sich eine signifikante Abnahme des medianen UPSS ( $p < 0,001$ ). 14 Patienten (58,3 %) zeigten einen UPSS von weniger als 2 Punkten. 9 Patienten (> 30 %) wiesen bereits vollständig morphologisch unauffällige Nerven auf (UPSS = 0), während kein Patient mehr einen UPSS von über 6 Punkten zeigte.

Um die erhobenen Befunde weiter zu strukturieren und leichter anwendbar zu gestalten, dient das folgende Flowchart als Entscheidungsunterstützung, um anhand eines spezifischen UPSS sowie der Unterscores die Zuordnung zur CIDP oder dem GBS zu erleichtern.



**Abbildung 14:** Algorithmus zur Anwendung des UPSS

Hinsichtlich der klinischen Entwicklung lässt sich festhalten, dass die GBS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Vergleich zu den CIDP-Patienten eine signifikant höhere klinische Beeinträchtigung aufwiesen, wie mittels MRCSS und INCAT/ODSS belegt wurde ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$ ). Dies interpretierten wir im Rahmen der akuten und fulminanten Natur des GBS, welche, verglichen mit der CIDP, häufig zu einer schnellen und schweren Verschlechterung führt. Nach 6 Monaten zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten, unabhängig von der Diagnose, stabil blieb oder sich klinisch verbesserte. Dabei war der Anteil an Patienten mit signifikanter Verbesserung in der GBS-Gruppe größer als in der CIDP-Gruppe ( $p$ -Werte  $< 0,0001$  für INCAT/ODSS,  $p = 0,048$  für MRCSS). Insgesamt zeigte sich der klinische Verlauf der GBS-Patienten bei adäquater Therapie günstiger als bei den CIDP-Patienten. Diese Unterschiede in der Krankheitsprogression und -erholung weisen auf die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen und das unterschiedliche klinische Ansprechen hin, was wiederum verschiedene therapeutische Anforderungen mit sich bringt. CIDP-Patienten benötigen meist eine kontinuierliche Therapie mit IVIG oder Steroiden, während beim GBS, aufgrund des meist monophasischen Verlaufs, häufig die einmalige Anwendung von IVIG ausreicht und die regelmäßige Gabe von Steroiden nicht hilft (Grimm et al., 2019). Diese Erkenntnis ist besonders relevant, da sie darauf hindeutet, dass trotz eines schwereren initialen Verlaufs die Prognose der GBS-Patienten bei adäquater Therapie oft günstiger ist als die der CIDP-Patienten. Ein Punkt, der bislang nicht im Fokus dieser Arbeit stand, aber für zukünftige Forschung besonders relevant erscheint, ist die Frage, ob sich die verwendeten Untersuchungsverfahren nicht nur zur Differenzierung zwischen GBS und CIDP, sondern auch zur Abschätzung des Krankheitsverlaufs und des Outcomes innerhalb einer Patientengruppe eignen. Gerade beim GBS wäre es denkbar, dass ein hoher UPSS zu Beginn auf einen schwereren Verlauf oder eine verzögerte Erholung hinweist. Gleiches gilt für CIDP, wo sich anhand des persistierenden hohen UPSS Rückschlüsse auf chronische Krankheitsverläufe mit schlechtem therapeutischem Ansprechen ziehen lassen könnten. In der vorliegenden Studie wurde das klinische Langzeit-Outcome nicht systematisch dokumentiert. Angesichts der Tatsache, dass die Datenerhebung bereits zwischen 2015 und 2017 stattfand und die Publikation 2019 erfolgte, wäre eine retrospektive Auswertung der Verlaufsdaten jedoch denkbar und wertvoll. So könnten sonographische Merkmale in der Frühphase mit späteren funktionellen Verläufen korreliert und prädiktive Marker für den Krankheitsverlauf identifiziert

werden. Die Ergebnisse legen zumindest nahe, dass sich der UPSS potenziell nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur prognostischen Einschätzung eignen könnte. In der vorliegenden Arbeit konnte zudem wie bereits erwähnt gezeigt werden, dass GBS-Patienten mit schwerer initialer Klinik oftmals einen hohen UPSB aufwiesen, welcher sich im weiteren Verlauf bei klinischer Besserung ebenso reduzierte. Dies spricht dafür, dass insbesondere der UPSB auf die Krankheitsaktivität reagiert und auch zur Einschätzung des Therapieverlaufs genutzt werden kann. Bei der CIDP hingegen zeigten sich bei einem Teil der Patienten persistierend hohe UPSS-Werte trotz durchgeführter Therapie, was mit dem chronischen Verlauf und dem eingeschränkten Therapieansprechen verbunden ist. Diese Befunde deuten darauf hin, dass sonographische Veränderungen, Hinweise auf den weiteren Krankheitsverlauf geben können. Da keine Langzeitdaten vorlagen, konnte keine Korrelation mit dem weiteren Krankheitsverlauf vorgenommen werden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten jedoch bereits auf ein mögliches Potenzial hin, sonographische Veränderungen zukünftig als prognostische Marker zur Langzeitbeurteilung zu nutzen.

Auch stellt sich die Frage, ob verschiedene bildgebende Verfahren, insbesondere MRT und NUS, ähnliche Ergebnisse liefern. In der vorliegenden Studie zeigten 19 GBS- und 7 CIDP-Patienten eine Gadolinium-Aufnahme der lumbalen oder zervikalen Wurzeln, was jedoch statistisch nicht signifikant war ( $p=0,432$ ). Frühere Studien zeigen, dass sich Hyperintensitäten der lumbosakralen Wurzeln, sowie Auffälligkeiten des Plexus brachialis mit unregelmäßiger Schwellung und erhöhter Signalintensität bei etwa 45–50 % der Patienten mit CIDP oder MMN im MRT finden lassen (Bosboom et al., 2001; Jongbloed et al., 2017). Allerdings variierten die Ergebnisse je nach Gerätetyp, Protokoll und Untersucher, was eine einheitliche Interpretation erschwerte. Ein auffälliges MRT sagte weder den Krankheitsverlauf in Bezug auf Sensibilitätsstörungen, noch das Ansprechen auf die Behandlung voraus (Jongbloed et al., 2017). Im Vergleich dazu zeigt der NUS, insbesondere durch die Erfassung der CSA und der Echogenitätsveränderungen, eine hohe Sensitivität für frühzeitige morphologische Veränderungen peripherer Nerven (Grimm et al., 2016). Gerade durch seine gute Verfügbarkeit, Reproduzierbarkeit und Handhabung bietet er viele Vorteile. Beide Methoden liefern also unterschiedliche, aber sich ergänzende Informationen. Der NUS eignet sich gut, um typische Veränderungen entlang der peripheren Nerven darzustellen, während die

MRT ihre Stärken vor allem bei der Beurteilung von tiefen gelegenen Strukturen hat. Statt sich gegenseitig zu ersetzen, könnten beide Verfahren je nach Fragestellung kombiniert werden, besonders bei komplexeren Verläufen oder wenn ein Verfahren allein keine eindeutige Aussage zulässt. So wird deutlich, dass die Übereinstimmung der Befunde beider Verfahren nicht in jedem Fall gegeben ist. Vielmehr handelt es sich um komplementäre Methoden, die verschiedene Aspekte der Erkrankungen erfassen. Die Frage nach der Übereinstimmung kann daher nicht pauschal beantwortet werden, sondern ist von der Lokalisation, dem Erkrankungsstadium und die technischen Voraussetzungen abhängig. Dennoch lassen sich bei vielen Patienten ähnliche pathologische Muster in beiden Verfahren nachweisen, was die kombinierte Anwendung im klinischen Alltag sinnvoll macht.

Auch die Bestimmung von Gangliosid-Antikörpern zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen dem GBS und der CIDP auf. Innerhalb der Studie konnte zwar gezeigt werden, dass beide Erkrankungen charakteristische, jedoch auch sehr heterogene Antikörperprofile aufweisen, die auf den unterschiedlichen immunologischen Spektren mit verschiedenen Angriffspunkten der Autoantikörper beruhen. Diese Vielfalt erschwert aber insgesamt die Identifikation spezifischer Antikörper, was erneut die Notwendigkeit der Entwicklung neuer diagnostischer Ansätze unterstreicht. Diese Ergebnisse stimmen mit der Erkenntnis überein, dass es in der Diagnostik von Gangliosid- Antikörpern, ähnlich wie in anderen Bereichen der Labordiagnostik seltener Erkrankungen, noch keine international einheitlichen Richtlinien gibt (Wanschitz und Deisenhammer, 2004). Jedoch beschäftigt sich die aktuelle Forschung intensiv mit der Integration von Antikörpertests in die klinische Praxis, unter anderem bei CIDP-Patienten, die nicht auf die herkömmliche Therapie ansprechen und atypische Symptome wie einen subakuten Beginn, Ataxie oder Tremor aufweisen (Eftimov et al., 2020).

Insgesamt lässt sich anhand unserer Studienergebnisse sagen, dass weder die Bestimmung der Gangliosid-Antikörper noch MRT-Untersuchungen alleine zur Diagnostik ausreichen, um zwischen dem GBS und der CIDP zu unterscheiden. Vielmehr sollten sie nur zur weiteren Untermauerung herangezogen werden, insbesondere dann, wenn auffällige NCS- und NUS- Befunde vorliegen. Darüber hinaus kann angenommen werden, dass gerade wegen der Heterogenität der Gangliosid-Antikörperprofile zukünftig weitere detaillierte Forschung erforderlich ist,

um mögliche klinisch relevante Unterschiede zu identifizieren, die die Diagnose und Therapie von Patienten mit GBS und CIDP verbessern können, insbesondere bei denen, die auf Standardtherapien nicht ansprechen.

Die CIDP-Gruppe zeigte insgesamt häufiger Liquorveränderungen, jedoch unterschied sich das mittlere Liquorprotein nicht signifikant vom GBS. Bekannt ist, dass ein erhöhtes Gesamtprotein bei normalen Leukozytenzahlen bei bis zu 90 % der Patienten mit typischer CIDP gefunden wird und als eines der charakteristischen Merkmale der Krankheit gilt (Eftimov et al., 2020). Bei atypischen CIDP-Varianten, wie dem asymmetrischen Subtyp, kann die Erhöhung des Proteins weniger stark ausgeprägt sein oder ganz fehlen (Rajabally et al., 2009).

Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass das GBS und die CIDP nicht einfach nur einen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf aufweisen, sondern dass unterschiedliche Schädigungsmechanismen zu unterschiedlichen sonographischen Veränderungen verschiedener Nerven führen. Gemäß diesen Erkenntnissen ist daher eine frühzeitige und aggressive immunmodulatorische Therapie bei GBS-Patienten mit günstigeren Ergebnissen assoziiert (Willison et al., 2016). Im Gegensatz dazu könnten bei CIDP-Patienten langfristige immunsuppressive Behandlungsregime erforderlich sein, um eine Remission zu erreichen (Dalakas, 2011).

Die Erkenntnisse zeigen die Bedeutung standardisierter diagnostischer Ansätze des NUS bzw. UPSS auf, welche zu verlässlicheren und vergleichbaren Ergebnissen führen, die wiederum dabei helfen, Fehldiagnosen zwischen beiden Erkrankungen zu minimieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die UPSS-Befunde das GBS und die CIDP mit hoher Genauigkeit frühzeitig voneinander abgrenzen können. Darüber hinaus ermöglicht der UPSS die Verlaufsbeobachtung beider Erkrankungen, indem die Veränderungen der CSA über die Zeit beurteilt werden können. Obwohl die bisherigen Ergebnisse schon sehr erfreulich sind, besteht die Notwendigkeit weiterer Forschung.

## 4.2 Diskussion der Methode und Limitationen

Wie bereits erwähnt, basiert die Arbeit auf der retrospektiven Auswertung eines Datensatzes, der im klinischen Alltag nach einem einheitlichen Untersuchungsschema erhoben wurde. Die Auswertung beruht auf einer Fall-Kontroll-Studie, die durch eine hohe Standardisierung der Untersuchungen gekennzeichnet ist und die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten gewährleistet. Der UPSS sowie die NCS wurden zur Minimierung möglicher Störfaktoren von demselben Untersucher unter Verwendung derselben Geräte und Protokolle durchgeführt.

Neben den Stärken weist die Studie jedoch auch Einschränkungen auf, die unter anderem in der kurzen Beobachtungszeit begründet sind. 3 bis 6 Monate waren zwar ausreichend, um Kriterien zur Früherkennung des GBS und der CIDP zu erfassen, reichen jedoch wahrscheinlich nicht aus, um längerfristige Aussagen über die Entwicklung des UPSS zu treffen. Beispielsweise konnte im Vergleich zu Studien von Härtig et al., die eine Abnahme des UPSS über die Zeit bei CIDP-Patienten beschrieben (Härtig et al., 2018) dieser Befund in der Studie nicht erhoben werden. Es ist bekannt, dass bei der CIDP eine signifikante Korrelation zwischen dem UPSS und dem klinischen Verlauf über 12 Monate besteht (Härtig et al., 2018; Grimm et al., 2016b; Antonios Kerasnoudis et al., 2015).

Neben dem bereits erwähnten kurzen Beobachtungszeitraum muss auch erwähnt werden, dass die Daten lediglich in einem Zentrum erhoben wurden. Dadurch können mögliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientengruppen, in den diagnostischen Vorgehensweisen sowie in den therapeutischen Ansätzen anderer Kliniken nicht erfasst werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Einrichtungen ist daher nur bedingt gegeben. Zusätzlich schränkt die geringe Fallzahl die statistische Aussagekraft ein und erhöht das Risiko zufälliger Effekte. Wie bereits zuvor dargelegt, wurden zum Beispiel die Korrelationsanalysen aus diesem Grund auf die Gesamtkohorte beschränkt. Aufgrund der kleinen Gruppen wurde auf eine gesonderte Auswertung, für die GBS- und die CIDP-Patienten verzichtet, da hierbei keine sicheren Ergebnisse zu erwarten gewesen wären. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass es sich beim GBS und der CIDP um seltene Erkrankungen handelt, die typischerweise in spezialisierten Zentren diagnostiziert und behandelt werden. Daher spiegelt die unizentrische

Datenerhebung die klinische Realität wider. Ein weiterer methodischer Nachteil ist die fehlende Verblindung der Untersucher bei der Durchführung und Auswertung des NUS sowie der klinischen Scores. Dies ermöglicht, dass die subjektiven Einschätzungen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Die aufgenommenen Patienten waren klinisch eher eindeutig zuzuordnen, wodurch Grenzfälle oder atypische Verläufe eher weniger berücksichtigt wurden.

Darüber hinaus lagen nicht bei allen Patienten ein vollständiger Datensatz aus MRT, Liquoranalytik oder Antikörperdiagnostik vor. In einzelnen Fällen konnte dadurch keine vollständige Einordnung erfolgen. Diese heterogene Datenlage kann die Aussagekraft einzelner Analysen mindern.

Die erhobenen Daten stellen daher eine erste Einschätzung dar und geben Hinweise auf das kurzzeitige Therapieansprechen beider Erkrankungen. Für eine zuverlässige Aussage über die langfristige Entwicklung von UPSS, NCS oder klinischen Scores sind aber deutlich längere Beobachtungszeiträume notwendig. Die Ergebnisse dieser Arbeit bilden daher eine Grundlage für weiterführende Langzeitstudien, erlauben aber noch keine sichere Bewertung hinsichtlich der Langzeitprognose. Um in der PNP-Forschung weitere Ergebnisse zu erlangen, sollten daher zukünftige Studien durch eine längere Beobachtungsdauer und eine multizentrische Datenerhebung gekennzeichnet sein. Darüber hinaus kann auch eine größere Patientenzahl die statistische Signifikanz der Ergebnisse erhöhen. Die vorliegenden Ergebnisse sind daher als erste Erkenntnisse zu interpretieren und sollten in weiterführenden Studien überprüft und ausgebaut werden.

## 5. Zusammenfassung

Das Erkennen und die Abgrenzung eines GBS von einer CIDP und andersherum erweisen sich als komplex. Da beide Erkrankungen zu überlappenden klinischen Bildern mit variablen zeitlichen Verläufen führen können, stellt sich die Frage, inwiefern GBS und CIDP teilweise fehldiagnostiziert werden, was sich negativ auf die Therapieentscheidung und die Langzeitprognose auswirken kann. Das Fehlen eindeutiger Biomarker, die mit der Krankheitsaktivität korrelieren, erschwert zudem das Therapie-Monitoring. Vor diesem Hintergrund hat die Wertigkeit moderner Bildgebungsverfahren in der Diagnostik diverser PNP-Formen, allen voran bei der CIDP und dem GBS, deutlich an Bedeutung gewonnen. Zu nennen sind hier vor allem der NUS, sowie der UPSS.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Wertigkeit des UPSS bezogen auf die initiale Diagnosestellung des GBS und der CIDP, sowie der Korrelation des UPSS mit NCS und weiteren klinischen Scores hinsichtlich des Langzeitverlaufs beider Erkrankungen. Dazu wurde eine Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 67 Patienten durchgeführt. Im Folgenden werden die wesentlichen Schlussfolgerungen noch einmal kurz und prägnant zusammengefasst:

In der Summe lässt sich sagen, dass Schwellungen verschiedener peripherer Nerven ein sicheres sonographisches Zeichen vieler akuter und chronischer PNP-Formen sind. Während GBS-Patienten zu Beginn Vergrößerungen im Bereich der Wurzeln und des Nervus vagus in Kombination mit A-Wellen, einem UPSS und einem sural sparing pattern aufwiesen, scheinen bei der CIDP multifokale periphere Nervenvergrößerungen und Vergrößerungen rein sensorischer Nerven charakteristisch zu sein. Eine multilokuläre Zunahme der CSA mit erhöhter Echointensität wurde ausschließlich bei der CIDP festgestellt und blieb trotz Therapie häufig dauerhaft bestehen. Bezogen auf das GBS konnte nach der 3- bis 6-monatigen Therapieperiode einerseits ein Rückgang der sonographischen Pathologien, andererseits auch eine deutliche klinische Besserung dokumentiert werden. Eine Kategorisierung von NUS-Befunden zur Diagnosestellung der CIDP und des GBS anhand typischer sonographischer Muster erscheint somit möglich. Weder die MRT noch das serologische Antikörperprofil konnten relevante Unterschiede zwischen der CIDP und dem GBS aufzeigen. Die CIDP zeigte im Vergleich frühere Veränderungen des Liquors, die beim GBS, insbesondere zu

Krankheitsbeginn ausblieben. Trotz dieser Beobachtungen unterschied sich die Proteinerhöhung im Liquor im Mittel nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Vor diesem Hintergrund erscheint die MRT ebenso wie die Antikörperanalyse weniger als primäres Diagnostikum geeignet und sollte nur zur weiteren Untermauerung bei pathologischen NCS- oder NUS-Befunden hinzugezogen werden.

Die Frage, inwieweit der NUS zur klinischen Routinekontrolle eingesetzt werden kann, lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für beide Entitäten klar bejahen. Der NUS zeigt sich insbesondere bei chronischen Verlaufsformen wie der CIDP als verlässliches Instrument zur Therapiekontrolle. Diese Arbeit belegt, dass moderne diagnostische Verfahren wie der NUS und der UPSS sowohl für die frühzeitige Diagnosestellung als auch für die langfristige Therapiebegleitung einen realen klinischen Mehrwert bieten.

## 6. Literaturverzeichnis

- Allen, J.A., Lewis, R.A., 2015. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 85, 498–504. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001833>
- Almeida, V., Mariotti, P., Veltri, S., Erra, C., Padua, L., 2012. Nerve ultrasound follow-up in a child with Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 46, 270–275. <https://doi.org/10.1002/mus.23325>
- Balke, M., Wunderlich, G., Brunn, A., Fink, G., Lehmann, H., 2016. Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie. *Fortschritte Neurol. Psychiatr.* 84, 756–769. <https://doi.org/10.1055/s-0042-120226>
- Bartl, M., Stassart, R.M., Fledrich, R., Sereda, M.W., 2019. Aktuelles zur Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung. *Nervenheilkunde* 38, 389–396. <https://doi.org/10.1055/a-0883-9906>
- Bastug, A., Bektas, H., Buyuktarakci, C., Bodur, H., 2021. Parainfectious Guillain Barre Syndrome in a Patients Diagnosed with COVID-19 (preprint). In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-215097/v1>
- Baumann, Sturzenegger, 2007. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) – eine behandelbare Polyneuropathie mit vielen klinischen Facetten 6.
- Bischoff, C., Dengler, R., Deuschl, G., Hellriegel, H., Schulte-Mattler, W.J., Urban, P.P., Hopf, H.C. (Eds.), 2018. EMG, NLG: Elektromyografie, Elektroneurografie, 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. ed, RRN Referenz- Reihe Neurologie Methoden. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- Breiner, A., Bourque, P.R., Allen, J.A., 2019. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle Nerve* 60, 180–183. <https://doi.org/10.1002/mus.26488>
- Buchner, H., Schönlaub, L., Ferbert, A., 2018. Neurografie des N. Suralis. *Klin. Neurophysiol.* 49, 188–207. <https://doi.org/10.1055/a-0734-5609>
- Burns, T., 2008. Guillain-Barré Syndrome. *Semin. Neurol.* 28, 152–167. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1062261>

Claus et al., 1996. Immunvermittelte Polyneuropathien: Diagnostik therapierbarer Nervenkrankheiten.

Dalakas, M.C., 2011. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 507–517. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.121>

Diener, Putzki, Berlit, Deuschl, Elger, Gold, Hacke, Hufschmidt, Mattle, Meier, Oertel, Reichmann, Schmutzhard, Wallesch, Weller (Eds.), 2008. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-002-19458>

Dimachkie, M.M., Barohn, R.J., 2013a. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol. Clin.* 31, 491–510. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.01.005>

Dimachkie, M.M., Barohn, R.J., 2013b. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 15, 350–366. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0229-6>

Doppler, K., Appeltshauser, L., Wilhelmi, K., Villmann, C., Dib-Hajj, S.D., Waxman, S.G., Mäurer, M., Weishaupt, A., Sommer, C., 2015. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-165 autoantibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 720–728. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309916>

Duggins, A.J., McLeod, J.G., Pollard, J.D., Davies, L., Yang, F., Thompson, E.O., Soper, J.R., 1999. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 122, 1383–1390. <https://doi.org/10.1093/brain/122.7.1383>

Duning, T., Kraus, J., Schäbitz, W.-R., 2009. Akute Polyneuritiden und Polyradikuloneuritiden: Ungewöhnliche Ursachen und deren Pathomechanismen. *Fortschritte Neurol. · Psychiatr.* 77, 218–227. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109131>

Eftimov, F., Lucke, I.M., Querol, L.A., Rajabally, Y.A., Verhamme, C., 2020. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* 143, 3214–3224. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa265>

Engelhardt, A., 2018. Entzündliche Polyneuropathien (Polyneuritiden), in: Berlit, P. (Ed.), *Klinische Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1–9. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-44768-0\\_60-1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44768-0_60-1)

Esmail, S., 2019. An Overview of Guillain-Barré Syndrome. *Neurophysiol. Rehabil.*

42–46. <https://doi.org/10.33805/2641-8991.113>

Feng, Zhang, Y., Su, X., Feng, Zhang, C., 2020. OPEN The comparison of MRN, 8.

Filler, A., 2009. MAGNETIC RESONANCE NEUROGRAPHY AND DIFFUSION TENSOR IMAGING. *Neurosurgery* 65, A29–A43.

<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000351279.78110.00>

Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Kamerman, P.R.,

Lund, K., Moore, A., Raja, S.N., Rice, A.S.C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B.H., Wallace, M., 2015. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 14, 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)

Fischer, D., Reimann, J., Schröder, R., Schmidt, St., 2002. Die multifokale motorische Neuropathie. *Nervenarzt* 73, 1153–1159.

<https://doi.org/10.1007/s00115-002-1440-y>

Flachenecker, P., Toyka, K.V., Reiners, K., 2001. Herzrhythmusstörungen beim Guillain-Barré-Syndrom. *Nervenarzt* 72, 610–617.

<https://doi.org/10.1007/s001150170060>

Gasparotti, R., Padua, L., Briani, C., Lauria, G., 2017. New technologies for the assessment of neuropathies. *Nat. Rev. Neurol.* 13, 203–216.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.31>

Geber, C., Boehmerle, W., Lehmann, H., Hagenacker, T., 2016. Diagnostik und Therapie Chemotherapie-induzierter Polyneuropathien: Update 2016. *Aktuelle Neurol.* 43, 171–178. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569271>

Gérard, O., Dive, Ossemann, M., Dive, A., 2007. Miller Fisher variant syndrome, an unusual and severe clinical presentation: a case report: *Eur. J. Emerg. Med.* 14, 239–240. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e3280bef955>

Ginsberg, L., 2004. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain* 127, 193–202. <https://doi.org/10.1093/brain/awh017>

Goedee, H.S., Brekelmans, G.J.F., Visser, L.H., 2014. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: A pilot study. *Clin. Neurophysiol.* 125, 154–159.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.025>

Gold, R., Bayas, A., Toyka, K.V., 2005. Immunneuropathien — Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt* 76, 1009–1023.

<https://doi.org/10.1007/s00115-005-1942-5>

Gold, R., Toyka, K.V., 2008. Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, and Axonal Degeneration and Regeneration.

Grehl, H., Reinhardt, F. (Eds.), 2016. Checkliste Neurologie, 6th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-003-129347>

Grimm, A., Axer, H., 2018. Chronisch immunvermittelte Neuropathien – Diagnostik und Therapie. Fortschritte Neurol. Psychiatr. 86, 439–452. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101831>

Grimm, A., Axer, H., Heiling, B., Winter, N., 2018. Nerve ultrasound normal values – Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. Clin.

Neurophysiol. 129, 1403–1409. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.03.036>

Grimm, A., Décard, B.F., Axer, H., 2014. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barré syndrome: Grimm et al. J. Peripher. Nerv. Syst. 19, 234–241. <https://doi.org/10.1111/jns.12091>

Grimm, A., Décard, B.F., Schramm, A., Pröbstel, A.-K., Rasenack, M., Axer, H., Fuhr, P., 2016a. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. Clin. Neurophysiol. 127, 1657–1663. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.032>

Grimm, A., Oertl, H., Auffenberg, E., Schubert, V., Ruschil, C., Axer, H., Winter, N., 2019. Differentiation Between Guillain-Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis—a Prospective

Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. Neurotherapeutics 16, 838–847. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00716-5>

Grimm, A., Rattay, T.W., Winter, N., Axer, H., 2017. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. J. Neurol. 264, 243–253. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8305-y>

Grimm, A., Vittore, D., Schubert, V., Lipski, C., Heiling, B., Décard, B.F., Axer, H., 2016b. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. Clin. Neurophysiol. 127, 2618–2624. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.009>

Gwathmey, K.G., Pearson, K.T., 2019. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. BMJ 11108. <https://doi.org/10.1136/bmj.11108>

Hanewinckel, R., Doorn, P.A. van, Ikram, M.A., 2017. Prevalence, Risk Factors and Consequences of Chronic Polyneuropathy. The Rotterdam Study = Prevalentie, risicofactoren en gevolgen van chronische polyneuropathie. De Rotterdam Studie. Erasmus University Rotterdam, Rotterdam.

Hao, Y., Wang, W., Jacobs, B.C., Qiao, B., Chen, M., Liu, D., Feng, X., Wang, Y., 2019. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 6, 2510–2517. <https://doi.org/10.1002/acn3.50946>

Härtig, F., Ross, M., Dammeier, N.M., Fedtke, N., Heiling, B., Axer, H., Décard, B.F., Auffenberg, E., Koch, M., Rattay, T.W., Krumbholz, M., Bornemann, A., Lerche, H., Winter, N., Grimm, A., 2018. Nerve Ultrasound Predicts Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy—a Prospective Follow-Up. *Neurotherapeutics* 15, 439–451. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0609-4>

Hersalis Eldar, A., Chapman, J., 2014. Guillain Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: Diagnosis and classification. *Autoimmun. Rev.* 13, 525–530. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.033>

Heuß D. et al., 2024. Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie, 2024; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).

Heuß, D.D., 2019. Diagnostik bei Polyneuropathien. *Leitlinien Für Diagn. Ther. Neurol.* 64.

Horn, F., Armbruster, M., Berghold, S., Blaeschke, F., Grillhösl, C., Harrasser, S., Koch, D., Moc, I., Nassrallah, J., Nassrallah, L., Otte, B., Pritsch, M., Schneider, N., Ziegler, P., 2019. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*, 7th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-006-160377>

Hughes, R.A., Cornblath, D.R., 2005. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* 366, 1653–1666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67665-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67665-9)

Hughes, R.A., Mehndiratta, M.M., Rajabally, Y.A., 2017. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002062.pub4>

Hughes, R.A.C., Allen, D., Makowska, A., Gregson, N.A., 2006. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 17.

Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 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. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 15, 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x>

Kerasnoudis, A., Pitarokoili, K., Gold, R., Yoon, M.-S., 2015. Bochum ultrasound score allows distinction of chronic inflammatory from multifocal acquired demyelinating polyneuropathies. *J. Neurol. Sci.* 348, 211–215. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.010>

Kerasnoudis, A., Pitarokoili, K., Yoon, M.-S., 2014. Role of the neuromuscular ultrasound in the diagnostic of the multifocal motor neuropathy. *Neuroimmunol. Neuroinflammation* 1, 103. <https://doi.org/10.4103/2347-8659.143657>

Kes, P., Bašić-Kes, V., Bašić-Jukić, N., Demarin, V., 2012. Therapeutic Plasma Exchange in the Neurologic Intensive Care Setting RECOMMENDATION FOR CLINICAL PRACTICE. *Acta Clin Croat* 51, 19.

Köller, H., Kieseier, B.C., Jander, S., Hartung, H.-P., 2005. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *N. Engl. J. Med.* 352, 1343–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041347>

Königshoff, M., Brandenburger, T., 2018. *Kurzlehrbuch Biochemie, 4., vollständig überarbeitete Auflage.* ed, Kurzlehrbuch. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 68

Kornhuber, 2005. Supramaximal stimulierte A-Wellen beim N. tibialis. Krämer, M., 2018. SOP Intravenöse Immunglobuline, in: *SOPs Neurologie.* Kramer, M., Grimm, A., Winter, N., Dörner, M., Grundmann-Hauser, K., Stahl, J.-H., Wittlinger, J., Kegele, J., Kronlage, C., Willikens, S., 2021. Nerve Ultrasound as Helpful Tool in Polyneuropathies. *Diagnostics* 11, 211. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020211>

Kuntz, C., Blake, L., Britz, G., Filler, A., Hayes, C.E., Goodkin, R., Tsuruda, J., Maravilla, K., Kliot, M., 1996. Magnetic Resonance Neurography of Peripheral Nerve Lesions in the Lower Extremity. *Neurosurgery* 39, 750–756. <https://doi.org/10.1097/00006123-199610000-00021>

Latov, N., 2014. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 435–446.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.117>

Lehmann, H.C., Burke, D., Kuwabara, S., 2019. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90, 981–987. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320314>

Löscher, W., Iglseider, B., 2017. Polyneuropathie im Alter. *Z. Für Gerontol. Geriatr.* 50, 347–361. <https://doi.org/10.1007/s00391-017-1233-3>

Malek, E., Salameh, J., 2019. Guillain–Barre Syndrome. *Semin. Neurol.* 39, 589–595. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693005>

Manganotti, P., Bellavita, G., D’Acunto, L., Tommasini, V., Fabris, M., Sartori, A., Bonzi, L., Buoite Stella, A., Pesavento, V., 2021. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J. Med. Virol.* 93, 766–774. <https://doi.org/10.1002/jmv.26289>

Mansour, M., Ouerdiene, A., Bedoui, I., Kacem, A., Zaouali, J., Mrissa, R., 2020. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cranial nerves and respiratory tract involvement: A case report. *Clin. Case Rep.* 8, 2199–2203. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3087>

Medical Research Council, 1943. Aids to the investigation of the peripheral nervous system.

Merkies, I.S.J., Schmitz, P.I.M., Samijn, J.P.A., van der Meche, F.G.A., van Doorn, P.A., 1999. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology* 53, 1648–1648. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.8.1648>

Morena, J., Gupta, A., Hoyle, J.C., 2019. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 3419. <https://doi.org/10.3390/ijms20143419>

Mori, M., 2002. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 680–680. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.680>

Müller-Vahl, H., Tegenthoff, M., Mumenthaler\* (†), M., Schliack\* (†), H., Stöhr\*,

M. (Eds.), 2020. Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome, 11th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b000000026>

Padua, L., Granata, G., Sabatelli, M., Inghilleri, M., Lucchetta, M., Luigetti, M., Coraci, D., Martinoli, C., Briani, C., 2014. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin. Neurophysiol.* 125, 160–165.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.023>

Paternostro-Sluga, T., Grim-Stieger, M., Posch, M., Schuhfried, O., Vacariu, G., Mittermaier, C., Bittner, C., Fialka-Moser, V., 2008. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J. Rehabil. Med.* 40, 665–671. <https://doi.org/10.2340/16501977-0235>

Pestronk, A., Choksi, R., 1997. Multifocal motor neuropathy: Serum IgM anti- GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent linkage of GM1 to ELISA plates. *Neurology* 49, 1289–1292. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.5.1289>

Petereit, H.-F., Sindern, E., Wick, M. (Eds.), 2007. Leitlinien der Liquordiagnostik und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-39018-3>

Rajabally, Y.A., Goedee, H.S., 2020. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, in: *Dysimmune Neuropathies*. Elsevier, pp. 31–83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814572-2.00003-0>

Rajabally, Y.A., Nicolas, G., Pieret, F., Bouche, P., Van Den Bergh, P.Y.K., 2009. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 1364–1368. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.179358>

Raposo, A.J.L., Freire, E.G., de Farias, C.R.F., Serquiz e, P.R., Pinheiro, F.I., Guzen, F.P., Rêgo, A.C.M., Araújo-Filho, I., 2019. Guillain-Barre syndrome. *GSC Biol. Pharm. Sci.* 9, 098–103. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.9.1.0198>

Rees, J.H., Soudain, S.E., Gregson, N.A., Hughes, R.A.C., 1995. *Campylobacter jejuni* Infection and Guillain–Barré Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 333, 1374–1379. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511233332102>

Saporta, M.A., 2014. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Inherited Neuropathies: Contin. Lifelong Learn. *Neurol.* 20, 1208–1225. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455885.37169.4c>

Savas, B., Astarita, G., Aureli, M., Sahali, D., Ollero, M., 2020. Gangliosides in Podocyte Biology and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 9645. <https://doi.org/10.3390/ijms21249645>

Savoldi, F., Kaufmann, T.J., 2017. Elsberg syndrome 9.

Schaublin, G.A., Michet, C.J., Dyck, P.J.B., Burns, T.M., 2005. An update on the

classification and treatment of vasculitic neuropathy. *Lancet Neurol.* 4, 853– 865. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70249-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70249-0)

Schlotter-Weigel, B., Senderek, J., 2018. Immunvermittelte / inflammatorische und hereditäre Neuropathien – Übersicht und diagnostischer Algorithmus. *Fortschritte Neurol. · Psychiatr.* 86, 566–574. <https://doi.org/10.1055/a-0655-7659>

Schminke, U., 2016. Sonografie peripherer Nerven: Relevante Indikationen für die klinische Praxis. *Klin. Neurophysiol.* 47, 173–179. <https://doi.org/10.1055/s-0042-118965>

Schminke, U., von Sarnowski, B., 2018. Sonografie peripherer Nerven: Sonografische Anatomie. *Klin. Neurophysiol.* 49, 165–174. <https://doi.org/10.1055/a-0640-4906>

Shishkina, E.S., Muhacheva, M.V., Baidina, T.V., 2020. Polyneuropathy in POEMS Syndrome. *Russ. Neurol. J.* 25, 38–44. <https://doi.org/10.30629/2658-707947-2020-25-4-38-44>

Sindern, Malin, 1996. Das akute Guillain-Barré-Syndrom.

Sipione, S., Monyror, J., Galleguillos, D., Steinberg, N., Kadam, V., 2020. Gangliosides in the Brain: Physiology, Pathophysiology and Therapeutic Applications. *Front. Neurosci.* 14, 572965. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.572965>

Sommer, C., Geber, C., Young, P., Forst, R., Birklein, F., Schoser, B., 2018a. Polyneuropathies. *Dtsch. Aerzteblatt Online.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0083>

Sommer, C., Geber, C., Young, P., Forst, R., Birklein, F., Schoser, B., 2018b. Etiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 11.

Sommer et al., 2018. Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden.

Stokvis, A., Van Neck, J.W., Van Dijke, C.F., Van Wamel, A., Coert, J.H., 2009. High-resolution ultrasonography of the cutaneous nerve branches in the hand and wrist. *J. Hand Surg. Eur. Vol.* 34, 766–771. <https://doi.org/10.1177/1753193409102268>

Taiwo, F.T., Ezuduemoih, D.E., Adebayo, P.B., 2020. Post-Vaccination Pharyngeal-Cervical-Brachial Variant of Guillain-Barré Syndrome. *Cureus.* <https://doi.org/10.7759/cureus.9804>

Tankisi, H., Pugdahl, K., Fuglsang-Frederiksen, A., Johnsen, B., de Carvalho, M., Fawcett, P.R.W., Labarre-Vila, A., Liguori, R., Nix, W.A., Schofield, I.S., 2005.

Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies. Suggested guidelines. *Clin. Neurophysiol.* 116, 1571–1580. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.003>

Tankisi, H., Pugdahl, K., Johnsen, B., Fuglsang-Frederiksen, A., 2007. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2383–2392. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.027>

Telleman, J.A., Herraets, I.J., Goedee, H.S., van Asseldonk, J.T., Visser, L.H., 2021. Ultrasound scanning in the diagnosis of peripheral neuropathies. *Pract.*

*Neurol.* [practneurol-2020-002645](https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002645). <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002645>

Uncini, A., Kuwabara, S., 2012. Electrodiagnostic criteria for Guillain–Barré syndrome: A critical revision and the need for an update. *Clin. Neurophysiol.* 123, 1487–1495. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.025>

Van den Bergh, P.Y.K., Doorn, P.A., Hadden, R.D.M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J.A., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P.H., Cornblath, D.R., Eftimov, F., Goedee, H.S., Harbo, T., Kuwabara, S., Lewis, R.A., Lunn, M.P., Nobile-Orazio, E., Querol, L., Rajabally, Y.A., Sommer, C., Topaloglu, H.A., 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. *J. Peripher. Nerv. Syst.* [jns.12455](https://doi.org/10.1111/jns.12455). <https://doi.org/10.1111/jns.12455> Van den Bergh, P.Y.K., Hadden, R.D.M., Bouche, P., Cornblath, D.R., Hahn, A.,

Illa, I., Koski, C.L., Léger, J.-M., Nobile-Orazio, E., Pollard, J., Sommer, C., Van Doorn, P.A., Van Schaik, I.N., 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 Peripher: EFNS/PNS CIDP guideline - first revision. *Eur. J. Neurol.* 17, 356–363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>

van der Meché, F.G.A., Schmitz, P.I.M., the Dutch Guillain–Barré Study Group\*, 1992. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain–Barré Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 326, 1123–1129. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261705>

Wakerley, B.R., Yuki, N., 2014. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-

- Barre syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 339–344. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305397>
- Walgaard, C., Lingsma, H.F., Ruts, L., Drenthen, J., Koningsveld, R. van, Garssen, M.J.P., van Doorn, P.A., Steyerberg, E.W., Jacobs, B.C., 2010. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol. NA-NA*. <https://doi.org/10.1002/ana.21976>
- Wanschitz, J., Deisenhammer, F., 2004. Anti-Glykolipid-Antikörper in der Diagnostik von Immunneuropathien / Anti-glycolipid antibodies in the diagnosis of immunoneuropathies. *LaboratoriumsMedizin* 28, 439–446. <https://doi.org/10.1515/LabMed.2004.059>
- White, C.M., van Doorn, P.A., Garssen, M.P., Stockley, R.C., 2014. Interventions for fatigue in peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008146.pub2>
- Willison, H.J., Jacobs, B.C., van Doorn, P.A., 2016. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* 388, 717–727. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1)
- Winter, N., Grimm, A., 2019. Neurosonografie erleichtert Diagnostik von Polyneuropathien. *DNP - Neurol. Psychiater* 20, 24–30. <https://doi.org/10.1007/s15202-019-2138-3>
- Yoon, M.-S., Chan, A., Gold, R., 2011. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 4, 193–200. <https://doi.org/10.1177/1756285611405564>
- Yuki, N., Kuwabara, S., Koga, M., Hirata, K., 1999. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile. *J. Neurol. Sci.* 168, 121–126. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00180-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00180-X)

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Dissertation wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Alexander Grimm durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und die Durchführung der zugrundeliegenden Untersuchungen erfolgten durch Prof. Dr. med. Alexander Grimm. Ich war an der Zusammenstellung der für die Studie relevanten Patientendaten aus der klinischen Datenbank beteiligt und habe diese für die spätere Auswertung vorbereitet.

Die statistische Auswertung wurde von Prof. Dr. med. Alexander Grimm und mir durchgeführt. Ich habe dazu selbst eine Beratung beim Institut für Biometrie der Universität Tübingen eingeholt.

Ich habe das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Alexander Grimm verfasst. Dr. med. Katharina Kneer hat mich bei der Korrektur des Textes unterstützt. Weitere Quellen, als die von mir angegebenen, wurden nicht verwendet.

Ort, Datum

Unterschrift

## 8. Liste der Veröffentlichungen

Neurotherapeutics, 2019 July

Grimm, A., Oertl, H., Auffenberg, E., Schubert, V., Ruschil, C., Axer, H., Winter, N., 2019. Differentiation Between Guillain–Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis—a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements.

Neurotherapeutics 16, S. 838–847. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00716-59>

## **9. Danksagung**

Ich danke in erster Linie meinen Eltern, Rita und Anton, für ihre unermüdliche Unterstützung auf all meinen Lebenswegen und während meines gesamten Studiums.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Alexander Grimm für die Überlassung der Thematik, sowie die stets engagierte und fachlich herausragende Betreuung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitenden der Klinik und Poliklinik für Neurologie in Tübingen, insbesondere Frau Dr. med. Katharina Kneer, die mich bei der Korrektur des Manuskripts unterstützt hat. Darüber hinaus war Frau Dr. Kneer beratend beteiligt, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Datenerhebung, -auswertung oder Texterstellung.