

Aus der Klinik für Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Konfokale Mikroskopie zur Detektion
von Schäden an den Nervenfasern der
Kornea bei chronischer
inflammatorischer demyelinisierender
Polyneuropathie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jan-Hendrik Schipper

aus

Kassel

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. J. Schmidt

Ko-Betreuer: PD. Dr. med C. van Oterendorp

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. J. Schmidt

Ko-Referent: PD. Dr. med C. van Oterendorp

Drittreferent: Prof. Dr. med. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 20. April 2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Konfokale Mikroskopie zur Detektion von Schäden an den Nervenfasern der Kornea bei chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Köln, den 3. April 2023

Jan-Hendrik Schipper

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Pathogenese	1
1.1.3 Symptomatik	2
1.1.4 Varianten	3
1.1.5 Diagnostik	3
1.1.6 Therapie	4
1.1.7 Prognose	5
1.2 Konfokalmikroskopie der Kornea	5
1.3 Ziele der Arbeit	7
2 Material und Methoden	9
2.1 Allgemeines	9
2.2 Konfokalmikroskop Heidelberg Engineering HRT II	10
2.3 Ablauf der Konfokalmikroskopie	11
2.4 Auswahl und Bearbeiten der Bilder	12
2.5 Analyse der konfokalmikroskopischen Bilder	14
2.6 Klinisch-neurologische Untersuchung und klinische Skalen	16
2.7 Gehstreckentestung	18
2.8 Griffkraftmessung	18
2.9 Neurographien	18
2.10 Hautbiopsie	19
2.11 Quantitativ-sensorische Testung	19
2.12 Sudoscan	23
2.13 Fragebögen zur Detektion von neuropathischen Schmerzen	24
2.14 Allgemeine und statistische Methoden	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Analyse der Small-Fiber-Neuropathie bei CIDP-Patienten	26
3.1.1 Analyse des subbasalen Nervenplexus bei CIDP	26

3.1.2	Analyse der intraepidermalen Nervenfaserdichte bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen	29
3.1.3	Analyse der sudomotorischen Funktion bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen....	29
3.1.4	Analyse der quantitativ-sensorischen Testung bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen	30
3.1.5	Auswertung der Schmerzfragebögen NPSD und painDETECT.....	33
3.2	Korrelation der Kleinfaserparameter	33
3.2.1	Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und quantitativ-sensorischen Testung.....	34
3.2.2	Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und sudomotorischen Funktion.....	35
3.2.3	Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der intraepidermalen Nervenfaserdichte	35
3.3	Korrelation der Kleinfaserparameter mit klinischen Skalen und neuropathischem Schmerz.....	36
3.3.1	Korrelation der Kleinfaserparameter mit klinischen Skalen.....	37
3.3.2	Korrelation der Kleinfaserparameter mit dem neuropathischen Schmerz	39
3.4	Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter bei semiautomatischer und automatischer Auswertung	43
3.5	Reproduzierbarkeit der Analyse des subbasalen Nervenplexus.....	44
3.5.1	Reproduzierbarkeit der kornealen Nervenfaserverparameter.....	44
3.5.2	Reproduzierbarkeit der Erfassung der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus	46
3.6	Die korneale Konfokalmikroskopie als potentieller Verlaufsmarker bei CIDP.....	48
3.6.1	Longitudinale Auswertung der kornealen Nervenfaserverparameter.....	48
3.6.2	Longitudinale Auswertung der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus	50
3.6.3	Longitudinale Auswertung der klinischen Skalen, Gehstrecken- und Griffkraftmessungen.....	50
3.6.4	Korrelation der longitudinalen Änderungen der kornealen Nervenfaserverparameter und der etablierten diagnostischen Methoden.....	51
3.6.5	Korrelation der longitudinalen Änderungen der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus und der etablierten diagnostischen Methoden	52
4	Diskussion	54
4.1	Kein Nachweis einer Degeneration des kornealen Nervenfasergeflechts oder einer kornealen Inflammation bei CIDP	54
4.2	Gute Korrelation von semiautomatischer und automatischer Auswertung des subbasalen Nervenplexus.....	58
4.3	Gute Reproduzierbarkeit der kornealen Konfokalmikroskopie	59
4.4	Keine Eignung der kornealen Konfokalmikroskopie als Biomarker bei CIDP	60
4.5	Nachweis einer Small-Fiber-Neuropathie bei CIDP	61
4.6	Geringe Korrelation von QST, sudomotorischer Funktion, intraepidermalen Nervenfaserdichte und klinischen Skalen.....	67
4.7	Geringe Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der anderen Kleinfaseruntersuchungen	68
4.8	Gute Korrelation von Kleinfaserschäden und neuropathischen Schmerzen	69
5	Zusammenfassung.....	70

6	Anhang	71
6.1	Parameter der Ausgangsuntersuchung bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpatienten	71
6.2	RODS-Skala	72
6.3	INCAT-Skala	73
6.4	MRC-Skala.....	74
6.5	painDETECT-Fragebogen.....	75
6.6	NPSD-Fragebogen.....	77
7	Literaturverzeichnis	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konfokalmikroskop Heidelberg Engineering HRT II mit Rostock Cornea Module.	10
Abbildung 2: Versuchsaufbau der kornealen Konfokalmikroskopie.....	12
Abbildung 3: Auswahl der Bilder der kornealen Konfokalmikroskopie.....	13
Abbildung 4: Mosaik aus Bildern des subbasalen Nervenplexus	14
Abbildung 5: Semiautomatische und automatische Analyse des subbasalen Nervenplexus	15
Abbildung 6: Dendritische und nicht-dendritische Zellen des subbasalen Nervenplexus nach Stettner et al. 2016	16
Abbildung 7: Versuchsaufbau zur Messung der sudomotorischen Funktion mit dem Sudoscan®-Gerät.....	24
Abbildung 8: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter zwischen CIDP- Patienten und gesunden Kontrollen bei Auswertung mit CCMetrics	27
Abbildung 9: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter zwischen CIDP- Patienten und gesunden Kontrollen bei Auswertung mit ACCMetrics.....	27
Abbildung 10: Vergleich der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus zwischen CIDP- Patienten und gesunden Kontrollen	28
Abbildung 11: Vergleich der IENFD zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen	29
Abbildung 12: Vergleich der sudomotorischen Funktion zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpatienten	30
Abbildung 13: Vergleich der quantitativ-sensorischen Testung zwischen CIDP- Patienten und gesunden Kontrollpersonen.....	32
Abbildung 14: Auswertung der erreichten Punktzahlen der CIDP-Patienten beim painDETECT- und NPSD-Schmerzfragebogen	33
Abbildung 15: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der MPT.....	34
Abbildung 16: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der IENFD	36
Abbildung 17: Korrelation der quantitativ-sensorischen Testung und der klinischen Skalen.....	38
Abbildung 18: Korrelation der Punktzahlen der Schmerzfragebögen und Parametern der QST.....	41
Abbildung 19: Korrelation der Punktzahl des painDETECT-Fragebogens und der mittleren Leitfähigkeit der Haut der Hand.....	42
Abbildung 20: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter bei der Auswertung mit CCMetrics und ACCMetrics	44
Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramme für die kornealen Nervenfaserverparameter bei Auswertung mit CCMetrics	45
Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramme für die kornealen Nervenfaserverparameter bei Auswertung mit ACCMetrics	46
Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramme für die Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus	47
Abbildung 24: Longitudinale Änderung der kornealen Nervenfaserverparameter der CIDP-Patienten zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten bei Auswertung mit CCMetrics	49
Abbildung 25: Longitudinale Änderung der kornealen Nervenfaserverparameter der CIDP-Patienten zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten bei Auswertung mit ACCMetrics	49
Abbildung 26: Longitudinale Änderung der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten.....	50

Abbildung 27: Longitudinale Änderung der klinischen Skalen, Gehstrecken- und Griffkraftmessungen zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten	51
--	-----------

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MRC-Skala.....	17
Tabelle 2: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der quantitativ-sensorischen Testung	35
Tabelle 3: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der sudomotorischen Funktion.....	35
Tabelle 4: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der IENFD	36
Tabelle 5: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der klinischen Skalen	37
Tabelle 6: Korrelation der Parameter der quantitativ-sensorischen Testung und der klinischen Skalen	38
Tabelle 7: Korrelation der sudomotorischen Funktion und der klinischen Skalen	39
Tabelle 8: Korrelation der IENFD und der klinischen Skalen.....	39
Tabelle 9: Korrelation der Schmerzfragebögen und der kornealen Nervenfaserverparameter	40
Tabelle 10: Korrelation der Schmerzfragebögen und der quantitativ-sensorischen Testung	42
Tabelle 11: Korrelation der Schmerzfragebögen und der sudomotorischen Funktion	43
Tabelle 12: Korrelation der Schmerzfragebögen und der IENFD	43
Tabelle 13: ICC der kornealen Nervenfaserdichte, Nervenverzweigungsdichte, Nervenfaserverlänge und Nervenfaservertortuosität bei Auswertung mit CCMetrics.....	45
Tabelle 14: ICC der kornealen Nervenfaserdichte, Nervenverzweigungsdichte und Nervenfaserverlänge bei Auswertung mit ACCMetrics	46
Tabelle 15: ICC der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus	48
Tabelle 16: Korrelation der longitudinalen Änderungen der etablierten diagnostischen Methoden mit den kornealen Nervenfaserverparametern	52
Tabelle 17: Korrelation der longitudinalen Änderungen der etablierten diagnostischen Methoden mit den Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus	53
Tabelle 18: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter bisher durchgeführter Studien zur kornealen Konfokalmikroskopie bei CIDP	55
Tabelle 19: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter des Kontrollkollektivs mit publizierten Normwerten (Tavakoli et al. 2015).....	56
Tabelle 20: Ergebnisse der anderen Kleinfaseruntersuchungen bei CIDP-Patienten mit neuropathischen Schmerzen	65
Tabelle A1: Parameter der Ausgangsuntersuchung bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpatienten	71

Abkürzungsverzeichnis

CCM	<i>corneal confocal microscopy</i>
CDT	<i>cold detection threshold</i>
CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CNBD	<i>corneal nerve branch density</i>
CNFD	<i>corneal nerve fiber density</i>
CNFL	<i>corneal nerve fiber length</i>
CNFT	<i>corneal nerve fiber tortuosity</i>
CPT	<i>cold pain threshold</i>
DADS	<i>distal acquired demyelinating symmetric neuropathy</i>
DC	<i>dendritic cell</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EFNS	European Federation of Neurological Societies
HPT	<i>heat pain threshold</i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
ICC	<i>intra-class correlation coefficient</i>
IENFD	<i>intraepidermal nerve fiber density</i>
IL-2	Interleukin 2
INCAT	<i>inflammatory neuropathy cause and treatment</i>
IVIg	intravenöse Immunglobuline
MADSAM	<i>multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy</i>
MDT	<i>mechanical detection threshold</i>
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MPT	<i>mechanical pain threshold</i>
MRC	Medical research council
NDC	<i>non-dendritic cell</i>
NSSDE	<i>non-sjögren syndrome dry eye</i>
ODSS	<i>overall disability sum score</i>
PLP	Parajodat-Lysin-Paraformaldehyd

PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheral Nerve Society
PNS	Peripheres Nervensystem
PPT	<i>pressure pain threshold</i>
QST	quantitativ-sensorische Testung
RODS	<i>Rasch-built overall disability score</i>
SSDE	<i>sjögren syndrome dry eye</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TSL	<i>thermal sensory limen</i>
VPT	<i>vibration perception threshold</i>
WDT	<i>warm detection threshold</i>
WUR	<i>wind-up ratio</i>

1 Einleitung

1.1 Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

1.1.1 Epidemiologie

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine entzündliche, immunvermittelte Polyneuropathie, die das periphere Nervensystem (PNS) betrifft.

„Zum PNS gehören alle außerhalb des Zentralnervensystems gelegenen Teile der motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwann-Zellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen“ (DGN 2019).

Die Prävalenz der CIDP mit wahrscheinlich autoimmuner Genese (Köller et al. 2005) schwankt je nach Studie zwischen 1 bis 7,7 Erkrankten pro 100.000 Einwohner (Dimachkie und Barohn 2013). Der Median des Erkrankungsalters liegt bei 58 Jahren, wobei das Alter, in der sich die CIDP manifestiert, zwischen vier bis 83 Jahren liegt (Laughlin et al. 2009). Männer scheinen häufiger als Frauen betroffen zu sein (McCombe et al. 1987).

1.1.2 Pathogenese

Laut Mathey et al. 2015 wird die CIDP als eine Autoimmunerkrankung angesehen, bei der humorale und zelluläre Mechanismen gleichzeitig zur Affektion von Myelinscheiden peripherer Nervenfasern führen. Primär sei die Inflammation im Spinalganglion, den Nervenwurzeln und den Nervenplexus zu finden (Mathey et al. 2015). Bei einigen Patienten mit CIDP wurde beobachtet, dass vor Auftreten von neurologischen Symptomen eine Infektion bestand (Mathey et al. 2015). Doch trotzdem konnte bisher kein Antigen als Auslöser der Erkrankung identifiziert werden (Dimachkie und Barohn 2013). Auch die Wirksamkeit immunsuppressiver Therapien wie intravenöser Immunglobuline (IVIg) oder Prednisolon unterstütze die These, dass die CIDP eine Autoimmunerkrankung ist (Mathey et al. 2015).

Die Präsentation eines Antigens durch eine antigenpräsentierende Zelle an autoreaktive T-Zellen löst eine klonale Expansion und Aktivierung dieser T-Helferzellen aus (Köller et al. 2003). Sie durchbrechen die Blut-Nerven-Schranke, dringen ins periphere Nervensystem ein und sorgen so durch Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) (Misawa et al. 2001) und Interleukin-2 (IL-2) (Hartung et

al. 1991) für einen Zusammenbruch der Blut-Nerven-Schranke (Mathey et al. 2015). Dies begünstigt die Einwanderung von Autoantikörpern (Mathey et al. 2015). Gleichzeitig werden durch eine Produktion von Zytokinen wie Interferon- γ und Interleukin-17 (Madia et al. 2009) durch die aktivierten Typ-4-T-Helferzellen Makrophagen aktiviert, die Schäden an den Myelinscheiden des peripheren Nervs hervorrufen (Mathey et al. 2015). Auch das Komplementsystem ist an der Affektion des Myelins beteiligt (Mathey et al. 2015).

Darüber hinaus unterstützen die zum Teil erhöhten Serumspiegel von TNF- α (Misawa et al. 2001) und IL-2 (Hartung et al. 1991), die beide als proinflammatorische Zytokine wirken, die These, dass es sich bei der CIDP um eine entzündliche, immunvermittelte Polyneuropathie handelt (Köller et al. 2003).

1.1.3 Symptomatik

Im Gegensatz zum Guillain-Barré-Syndrom, bei dem sich die Symptomatik meist nach spätestens 2 bis 4 Wochen abschwächt (Fokke et al. 2014) und das oft nach Infektionen aufgrund von molekularer Mimikry auftritt (Willison et al. 2016), ist die CIDP durch einen Verlauf über mehr als 8 Wochen gekennzeichnet (Vallat et al. 2010). Die typische CIDP verläuft chronisch-progressiv oder in Schüben. Die schubförmige Variante tritt bei jüngeren Patienten häufiger auf als im höheren Alter (Köller et al. 2005).

Die Symptomatik bei der CIDP ist heterogen und nicht jeder Patient leidet an sowohl sensiblen als auch motorischen Ausfällen, wie es für Polyneuropathien typisch ist. So klagen 10 % aller CIDP-Patienten über ausschließlich motorische Symptome, während 35 % aller Betroffenen ausschließlich sensible Ausfälle aufweisen (Viala et al. 2010). An sensiblen Ausfällen leiden insgesamt etwa 80 % der Patienten (Nobile-Orazio 2014).

Ein typisches Symptom für eine Beteiligung des motorischen Systems ist eine symmetrische Schwäche der distalen und proximalen Extremitäten, die teilweise auch die Gesichts- und Halsmuskulatur betrifft, jedoch selten auch auf die äußeren Augenmuskeln übergeht (Dimachkie und Barohn 2013). Die distale Schwäche der Extremitäten ist häufiger und meistens schwerer ausgeprägt (Nobile-Orazio 2014). Weiterhin leiden Patienten mit CIDP an Atrophien der Muskulatur. Die Muskeleigenreflexe können eingeschränkt sein oder ganz fehlen. Sensible Ausfälle äußern sich meistens in einer Taubheit der Füße und Hände. Schmerzen treten überwiegend in Form von brennenden Dysästhesien auf. (Gorson et al. 1997)

Eine milde Beteiligung des autonomen Nervensystems tritt bei der CIDP regelhaft auf (Stamboulis et al. 2006), während das Auftreten von respiratorischen Symptomen äußerst selten ist (van den Bergh und Piéret 2004). Eine Hirnnervenbeteiligung wurde bei 17 % der Patienten nachgewiesen (Viala et al. 2010). Weiterhin klagen viele Patienten über ein chronisches Fatigue-Syndrom (Merkies et al. 1999).

1.1.4 Varianten

Wie bereits erwähnt, gibt es viele verschiedene Phänotypen der CIDP, weshalb man laut Mathey et al. 2015 eher von einem Spektrum an Erkrankungen ausgehen sollte, statt von einer einzelnen Krankheitsentität. So existiert neben der sensorischen und motorischen CIDP (Nobile-Orazio 2014) als weitere Variante der CIDP das Lewis-Summer-Syndrom (MADSAM, *multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*), das durch einen asymmetrischen Befall vor allem der oberen Extremität gekennzeichnet ist (Rajabally und Chavada 2009). Elektrophysiologisch konnten Zeichen von Demyelinisierung und Leitungsblöcke nachgewiesen werden (Saperstein et al. 1999). Die MADSAM spricht ähnlich gut auf eine immunsuppressive Therapie mit IVIg an wie die CIDP (Viala et al. 2004).

Ein anderer Phänotyp der CIDP ist die DADS (*distal acquired demyelinating symmetric neuropathy*), die erstmals von Katz et al. 2000 beschrieben wurde. Bei den Betroffenen beschränken sich die Symptome auf die distalen Abschnitte der Extremitäten. Im Vergleich zur CIDP findet sich häufiger eine M-Proteinerhöhung. Die Kombination aus DADS und vorhandenen M-Proteinen im Serum ist ein negativ prognostischer Faktor für ein Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie (Katz et al. 2000).

In manchen Fällen ist die CIDP mit anderen Krankheiten wie HIV, der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), chronisch aktiven Hepatitiden, dem systemischen Lupus erythematodes oder der Sarkoidose vergesellschaftet. Allerdings ist noch nicht bekannt, inwiefern sich die idiopathische CIDP von der mit anderen Krankheitsbildern assoziierten CIDP unterscheidet (EFNS/PNS CIDP Guidelines 2010).

1.1.5 Diagnostik

Aus diagnostischer Sicht ist eine zytoalbuminäre Dissoziation mit erhöhten Proteinwerten ohne begleitende Zellerhöhung im Liquor ein Hinweis auf eine CIDP, die in circa 95 % der Fälle von CIDP vorhanden ist (Barohn et al. 1989). Diese zytoalbuminäre Dissoziation ist allerdings keineswegs beweisend für die CIDP, da sie auch beim Guillain-Barré-Syndrom vorkommen kann (Willison et al. 2016).

Weiterhin sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf CIDP und bereits diagnostizierten Patienten zur Verlaufsbeurteilung eine Neurographie durchgeführt werden. Laut Stoll und Reiners 2016 ist der „Nachweis einer generalisierten Demyelinisierung in motorischen und sensiblen Fasern“ ein wichtiger Hinweis auf die Erkrankung. Diese Demyelinisierung manifestiert sich durch „Summenaktionspotentialverbreiterung, distale Latenzverlängerung, Leitungsverlangsamung, Leitungsblock, F-Wellen-Ausfall und –Latenz-Verlängerung“.

Auch die Diagnosekriterien der European Federation of Neurological Societies von 2010 sehen vor, dass klinische, elektrophysiologische und laborchemische Parameter erhoben werden müssen, um die Diagnose einer CIDP zu stellen und andere Differenzialdiagnosen auszuschließen (EFNS/PNS CIDP Guidelines 2010). Mit einer Sensitivität von 73 % und

einer Spezifität von 90 % sind die Diagnosekriterien der EFNS und PNS den anderen Algorithmen überlegen (Nobile-Orazio 2014).

Weiterhin werden in der Diagnostik der CIDP Fragebögen eingesetzt. Sie evaluieren, inwieweit die Erkrankung fortschreitet und wie stark die Patienten im Alltag eingeschränkt sind. So werden zur Verlaufsbeobachtung die „*Rasch-built overall disability scale*“ (RODS (van Nes et al. 2011)), die MRC- (Medical Research Council 1943) und INCAT- (Hughes et al. 2001) Skala bei Patienten mit CIDP erhoben.

Invasive Untersuchungen sind in der Diagnostik der CIDP teilweise erforderlich. So kann eine Nervenbiopsie bei Verdacht auf eine CIDP notwendig werden, da laut der „Leitlinie Polyneuropathie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine Nervenbiopsie „indiziert ist, wenn bei hinreichend schwerer oder progredienter PNP die Ätiologie mit weniger invasiven Mitteln nicht geklärt werden kann und sich aus der Diagnose eine Behandlungskonsequenz für den Patienten ergibt“ (DGN 2019). In der Nervenbiopsie wäre der Nachweis von „segmentaler De- und Remyelinisierung“ typisch, auch ein „subperineurales oder endoneurales Ödem bzw. perivaskuläre T-Zell- und Makrophageninfiltrate“ würden den Verdacht auf CIDP weiter erhärten (Stoll und Reiners 2016). Der für die Biopsie verwendete Nerv sollte pathologische Neurographien aufweisen und auch klinisch betroffen sein (EFNS/PNS CIDP Guidelines 2010). Häufig wird der Nervus suralis biopsiert, aber auch der Nervus fibularis superficialis und Nervus radialis finden hier Verwendung (EFNS/PNS CIDP Guidelines 2010). Meistens sind positive biopsische Befunde allerdings nicht spezifisch, während eine negative Biopsie die Erkrankung nicht ausschließen kann (EFNS/PNS CIDP Guidelines 2010). Weiterhin ist eine Nervenbiopsie bei schlechtem Ansprechen auf die Therapie zu diskutieren, um mögliche Differenzialdiagnosen auszuschließen (Vallat et al. 2010).

Da die Diagnose insgesamt schwierig zu stellen ist, wird auch der Therapieversuch mit Immunsuppressiva häufig genutzt, um durch ein Ansprechen auf die Therapie die Erkrankung zu beweisen (Dyck et al. 1996).

1.1.6 Therapie

Aufgrund der vermuteten autoimmunen Genese der CIDP wird therapeutisch das Immunsystem supprimiert. Für die Therapie mit Kortikosteroiden (Hughes et al. 2017), intravenösen Immunglobulinen (IVIg) (Eftimov und van Schaik 2013; Hughes et al. 2008) und die Plasmapherese (Mehdiratta und Hughes 2012) wurde ein therapeutischer Nutzen für die Patienten nachgewiesen. Auch Cyclophosphamid und Methotrexat werden in der Behandlung eingesetzt, allerdings konnte in randomisierten Studien weder für Methotrexat (RMC Trial Group 2009) noch für Cyclophosphamid (Dyck et al. 1985) nachgewiesen werden, dass die Patienten von der jeweiligen Behandlung profitieren.

Als neuere Alternative bietet sich für Patienten mit CIDP die Therapie mit subkutanen Immunglobulinen an, die effektiv vor Schüben schützt (van Schaik et al. 2018). In einer

Studie aus Dänemark bevorzugten 20 von 29 eingeschlossenen Patienten eine Therapie mit subkutanen Immunglobulinen gegenüber der intravenösen IVIg-Therapie aufgrund einer größeren Flexibilität im Alltag und einer Zeitersparnis (Markvardsen et al. 2013).

1.1.7 Prognose

In einer Studie aus Island, in die innerhalb von 21 Jahren 19 Patienten mit CIDP, von denen 90 % mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt wurden, eingeschlossen wurden, war die Mortalität von Patienten mit CIDP gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht. Die Symptome waren zu Beginn der Erkrankung am stärksten ausgeprägt und nur bei zwei Patienten nahm die Stärke der Beschwerden mit Dauer der CIDP zu (Hafsteinsdottir und Olafsson 2016).

In einer italienischen Studie aus dem Jahre 2000 konnte ein Therapieansprechen von 69 % der Patienten mit typischer CIDP beobachtet werden, während Patienten mit MGUS-assoziiierter CIDP deutlich weniger von der Therapie profitierten. Nur 39 % der Patienten aus dieser Subgruppe zeigten eine Verbesserung der Symptomatik. Eine komplette Remission wurde in 13 % der Fälle erreicht. Die Autoren konnten vier Faktoren identifizieren, die mit einer besseren Prognose verknüpft sind: das weibliche Geschlecht, ein jüngeres Alter zu Beginn der Erkrankung, ein schubförmiger Verlauf und das Fehlen von axonalen Schädigungszeichen in den elektrophysiologischen Untersuchungen (Sghirlanzoni et al. 2000).

1.2 Konfokalmikroskopie der Kornea

Die Konfokalmikroskopie wurde 1955 von Marvin Minsky entwickelt und patentiert (Minsky 1988) und überzeugte mit einer deutlich besseren Bildqualität verglichen mit der konventionellen Lichtmikroskopie. Da bei Nutzung eines konventionellen Lichtmikroskops immer auch Teile des Gewebes belichtet werden, die nicht untersucht werden sollen, entsteht Hintergrundrauschen von Licht oberhalb und unterhalb der fokalen Ebene, das die Auflösung der Bilder deutlich herabsetzt (Nwaneshiudu et al. 2012). Bei der Konfokalmikroskopie fällt das Licht gebündelt auf einen gewünschten, kleinen Punkt des Gewebes, dessen Durchmesser fast so klein ist wie die Wellenlänge des Lichtes (ca. 0,5 μm) (Nwaneshiudu et al. 2012). Durch eine Lochblende im Konfokalmikroskop wird erreicht, dass primär das Licht, das vom erwünschten fokalen Punkt des Gewebes ausgesendet wird, detektiert wird (Smith CL 2011). Licht, das von außerhalb der fokalen Ebene ausgesendet wird, wird nur in geringen Mengen detektiert (Böhnke und Masters 1999). So wurde es durch die Einführung der Konfokalmikroskopie besser möglich, auch dickere Strukturen (wie zum Beispiel die Kornea) mikroskopisch zu untersuchen, weil gezielt einzelne, dünne Schichten belichtet werden konnten (Nwaneshiudu et al. 2012). Die Auflösung bei der Konfokalmikroskopie ist ungefähr 40% höher als bei konventioneller Lichtmikroskopie (Böhnke und Masters 1999).

Weil das Auge die einzige Stelle des menschlichen Körpers darstellt, an der man Nervenfasern *in vivo* und nicht-invasiv mikroskopisch beurteilen kann, und die Kornea gleichzeitig das am dichtesten sensibel innervierte Gewebe des menschlichen Körpers ist (Rózsa und Beuerman 1982), könnte sich die korneale konfokale Mikroskopie (CCM) in der Diagnostik der Polyneuropathien etablieren.

Mithilfe der kornealen Konfokalmikroskopie kann der aus A δ - und C-Fasern bestehende subbasale Nervenplexus der Kornea mit Fasern aus dem Nervus trigeminus dargestellt werden (Belmonte et al. 2004), der sich zwischen dem Epithel und Stroma der Kornea auf Höhe der Bowman-Membran befindet (Guthoff et al. 2006). Diese Nerven vermitteln die Oberflächensensibilität (Guthoff et al. 2005) und das Schmerzempfinden der Kornea gegenüber mechanischer Stimulation, Kälte, Wärme und chemischen Substanzen (Belmonte et al. 1997). Weiterhin steuern die kornealen Nerven auch die korneale Epithelintegrität, Wundheilung und Proliferation (Oliveira-Soto und Efron 2001).

So kann mit der kornealen Konfokalmikroskopie nicht-invasiv eine Aussage darüber getroffen werden, ob bei Patienten eine Schädigung der kleinsten Nervenfasern vorliegt, die sich bei der kornealen konfokalen Mikroskopie in einer Verminderung der Nervenfaserdichte (*corneal nerve fiber density*, CNFD), der absoluten Länge der Nervenfasern (*corneal nerve fiber length*, CNFL) und der Nervenverzweigungen (*corneal nerve branch density*, CNBD) äußern kann, während die Schlingelung (*corneal nerve fiber tortuosity*, CNFT) der Nervenfasern bei Patienten mit einer Polyneuropathie eher zunimmt. Dies wurde bereits in zahlreichen Studien gezeigt, die Veränderungen des kornealen subbasalen Nervenplexus bei Erkrankungen wie Morbus Fabry (Tavakoli et al. 2009), der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung, (Tavakoli et al. 2012) der diabetischen Polyneuropathie (Edwards et al. 2012), Morbus Wilson (Sturniolo et al. 2015), chronischer Migräne (Kinard et al. 2015), amyotropher Lateralsklerose (Ferrari et al. 2014) und der CIDP (Pitarokoili et al. 2019; Schneider et al. 2014; Stettner et al. 2016) nachweisen konnten.

2013 konnte gezeigt werden, dass die durch die korneale Konfokalmikroskopie erhobenen Werte der kornealen Nervenfaserverparameter glaubhaft und valide sind (Petropoulos et al. 2013). Dies ist auch dadurch zu erklären, dass es bei der konfokalen Mikroskopie möglich ist, immer dieselben Nervenfasern zu begutachten, da die Untersuchung im Gegensatz zur Haut- oder Nervenbiopsie, bei der eine Gewebeprobe entnommen wird, *in vivo* und nicht-invasiv stattfindet.

In einer weiteren Studie wurde versucht, mithilfe der kornealen Konfokalmikroskopie verschiedene Subtypen der CIDP voneinander zu unterscheiden. Das Ausmaß des Abfalls der kornealen Nervenfaserverlänge korrelierte hier mit dem Schweregrad der Neuropathie. Die Analyse der Zellen nahe des subbasalen Nervenplexus der Kornea (Einteilung in dendritische und nicht-dendritische Zellen) könnte helfen, die verschiedenen Subtypen der CIDP zu trennen, aber auch die Krankheitsaktivität festzustellen (Stettner et al. 2016).

1.3 Ziele der Arbeit

Die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Immunneuropathien gestalten sich häufig schwierig, da geeignete Parameter bisher fehlen. Die klinisch-neurologische Untersuchung ist nicht sehr sensitiv und nicht gut reproduzierbar. Neurographien und die Elektromyographie evaluieren eher den Status der großen Nervenfasern (Tavakoli et al. 2013a) und detektieren weniger die Schäden kleiner Nervenfasern (Løseth et al. 2008).

Diese kleinen Nervenfasern werden bei Patienten mit CIDP geschädigt. So zeigten sich bei CIDP-Patienten verringerte intraepidermale Nervenfaserdichten (IENFD) in Hautbiopsien (Chiang et al. 2002) und Veränderungen des subbasalen Nervenplexus der Kornea (Pitarokoili et al. 2019; Schneider et al. 2014; Stettner et al. 2016). Dementsprechend könnte die Evaluation der Morphologie kleiner Fasern in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Polyneuropathien eine wichtige Rolle einnehmen.

Die Morphologie kleiner Fasern kann prinzipiell auch durch Haut- oder Nervenbiopsien untersucht werden. Diese Untersuchungen bergen allerdings ein Risiko für Infektionen, sind invasiv, kostenintensiv und erfordern große Expertise bei der Auswertung (Tavakoli et al. 2013a). Weiterhin wird bei jeder Biopsie ein anderer Teil entweder der Haut oder des Nervens untersucht und niemals der exakt gleiche Abschnitt. Hier wäre eine nicht-invasive Technik wie die korneale Konfokalmikroskopie deutlich zielführender, da prinzipiell immer dieselben Nerven betrachtet werden können und so eine optimale Vergleichbarkeit gegeben sein könnte.

In der vorliegenden Dissertation soll der Stellenwert der kornealen konfokalen Mikroskopie in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der CIDP untersucht werden. Zu diesem Zweck wird analysiert, wie sensitiv die korneale Konfokalmikroskopie Veränderungen des Nervenfasergeflechts der Kornea longitudinal erfasst. Außerdem soll eine Korrelation von Veränderungen im Langzeitverlauf zwischen der kornealen Konfokalmikroskopie und Veränderungen in den Untersuchungsergebnissen etablierter diagnostischer Methoden bei CIDP untersucht werden.

Zu diesem Zweck werden alle Patienten bei Einschluss in diese Studie und bei einer Verlaufsuntersuchung klinisch-neurologisch untersucht und die RODS-, MRC- und INCAT-Skalen erhoben. Weiterhin werden bei Studieneinschluss und bei der Folgeuntersuchung Neurographien, Griffkraft- und Gehstreckenmessungen und eine korneale Konfokalmikroskopie durchgeführt.

Die korneale Konfokalmikroskopie ist grundsätzlich für die longitudinale Verlaufsbeurteilung von Kleinfaserschäden geeignet. Bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und entsprechenden Veränderungen des subbasalen Nervenplexus der Kornea konnten sich Teile des Nervenfasergeflechtes der Hornhaut nach einer Nieren- und Pankreastransplantation wieder regenerieren (Tavakoli et al. 2013b). Einen ähnlichen Effekt auf die kleinen Fasern könnte die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit CIDP

zeigen. So soll in der vorliegenden Studie bei den CIDP-Patienten der Therapieeffekt durch die Verlaufsuntersuchung mit dem Konfokalmikroskop abgeschätzt und somit untersucht werden, inwiefern die kleinen Nervenfasern durch die jeweilige Therapie zur Neogenese angeregt werden.

Darüber hinaus soll im Rahmen dieser Dissertation untersucht werden, ob die kornealen Nervenfaserverparameter mit dem klinischen Schweregrad der CIDP korrelieren.

Obwohl Kleinfaserschäden bei der CIDP nachgewiesen worden sind, sind die genauen Pathomechanismen und die beteiligten Fasertypen noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Deshalb soll der Status kleiner Nervenfasern bei CIDP-Patienten durch gezielte Untersuchungen besser untersucht werden. Bei der Verlaufsuntersuchung wurden quantitativ-sensorische Testungen durchgeführt und die sudomotorische Funktion evaluiert, Fragebögen zu neuropathischen Schmerzen ausgefüllt und die Nervenfaserdichte durch Hautbiopsien ermittelt. Die Ergebnisse sollen mit Normwerten aus der Literatur verglichen werden. Weiterhin werden Korrelationen zwischen diesen etablierten Kleinfaseruntersuchungen und der kornealen Konfokalmikroskopie untersucht. So könnte die korneale Konfokalmikroskopie einen besonderen Stellenwert neben der Haut- oder Nervenbiopsie für die morphologische Diagnostik bei Immunneuropathien einnehmen.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Die Studie mit der Antragsnummer 30/3/16 wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen bewertet. Diese trug keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des Projekts vor. Die Studie entsprach jederzeit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki für medizinische Forschung.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Zeitraum vom 15.06.2017 bis zum 23.10.2017 in der neurologischen Tagesklinik und auf neurologischen Stationen der Universitätsmedizin der Georg-August-Universität zu Göttingen rekrutiert.

In die Studie wurden einwilligungsfähige, über 18 Jahre alte Patienten aufgenommen, bei denen eine CIDP diagnostiziert wurde.

Insgesamt wurden 16 Patienten, davon fünf Frauen und elf Männer, mit einem Durchschnittsalter von $66,31 \pm 9,31$ Jahren mit CIDP in die Studie eingeschlossen. Von diesen erfüllten 15 die EFNS-Kriterien.

Die Nachuntersuchung fand im Schnitt $248,38 \pm 53,67$ Tage nach der Eingangsuntersuchung statt.

Zu den Ausschlusskriterien, die gegen die Teilnahme an der Studie sprach, gehörten Erkrankungen, bei denen in vorherigen Studien Veränderungen im subbasalen Nervenplexus der Kornea festgestellt wurden. So führen Morbus Fabry (Tavakoli et al. 2009), Charcot-Marie-Tooth Typ 1A (Tavakoli et al. 2012), chronische Migräne (Kinard et al. 2015), amyotrophe Lateralsklerose (Ferrari et al. 2014), Morbus Wilson (Sturniolo et al. 2015) und Diabetes mellitus Typ 2 (Ziegler et al. 2014) zu Modifikationen im Nervenfasergeflecht der Hornhaut.

Weiterhin wurden Patienten mit relevanter, aktiver Keratokonjunktivitis sicca, infektiösen Keratitiden oder Hornhautdystrophien aus der Studie ausgeschlossen, da eine Affektion der kornealen Nervenfasern nicht ausgeschlossen werden kann. Litten die Patienten an einem erhöhten Augeninnendruck, war die Teilnahme an der Studie nicht möglich. Patienten mit vorangegangenen Operationen oder Laserbehandlungen des Auges oder der Kornea wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, ebenso wie Patienten mit okulären Traumata in der Anamnese. Auch die Nutzung von Kontaktlinsen führte zum Ausschluss aus der Studie. Ebenfalls als Ausschlusskriterium galt die regelmäßige Nutzung von befeuchtenden Augentropfen bei *dry eye disease*. Außerdem wurden auch Patienten mit schädlichem Alkoholkonsum von der Studie ausgeschlossen, da eine Affektion der Nerven durch die Alkoholkrankheit nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Die Kontrollgruppe wurde alters- und geschlechtskorreliert in der Universitätsmedizin Göttingen rekrutiert. Insgesamt wurden 13 Patienten, davon zehn Männer und drei Frauen,

mit einem durchschnittlichen Alter von $60,54 \pm 8,89$ Jahren konfokal mikroskopiert. Für den Einschluss in die Studie mussten sie einwilligungsfähig und volljährig sein. Ausschlusskriterien waren eine vorhandene Polyneuropathie oder eine der oben genannten Erkrankungen, die zu kornealem Nervenfaserverlust führen können.

Für eine Wiederholbarkeits-Analyse der kornealen Nervenfaserverparameter (separat für CCMetrics und ACCMetrics) und der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus wurden 7 gesunde, männliche Kontrollprobanden mit einem Durchschnittsalter von $27 \pm 2,24$ Jahren zweimal im Abstand von durchschnittlich $17,86 \pm 21,81$ Tagen mit dem kornealen Konfokalmikroskop untersucht. In diesem kurzen Zeitraum sind bei gesunden Kontrollen keine Änderungen der Morphologie des Nervengeflechtes der Kornea zu erwarten, so dass optimal die Validität der Methode evaluiert werden kann. Im Vorfeld wurde sichergestellt, dass die untersuchten Probanden über keinerlei für eine Polyneuropathie typischen Beschwerden klagten und kein oben genanntes Ausschlusskriterium erfüllt war.

2.2 Konfokalmikroskop Heidelberg Engineering HRT II

Die Bilder vom subbasalen Nervenplexus der Kornea wurden mithilfe des Konfokalmikroskops Heidelberg Engineering HRT II mit Rostock Cornea Module (HRT-RCM II, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) angefertigt (Abbildung 1).



Abbildung 1: Konfokalmikroskop Heidelberg Engineering HRT II mit Rostock Cornea Module.

2.3 Ablauf der Konfokalmikroskopie

Vor der Untersuchung wurden auf die Kornea des zu untersuchenden Auges dreimal im Abstand von jeweils einer Minute Oxybuprocain-Augentropfen (Novesin® 0,4 %, OmniVision® GmbH, Puchheim, Deutschland) getropft. Das Lokalanästhetikum blockiert spannungsgesteuerte Natriumkanäle und hemmt die Erregungsweiterleitung der Nervenfasern. So wird der Kornealreflex unterdrückt und etwaige Schmerzen während der Untersuchung verhindert.

Auf die Linse des Konfokalmikroskops wurde vor der Untersuchung eine sterile Einmalkappe (TomoCap®, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) gesetzt, die die Kornea des Patienten während der Untersuchung leicht berührte. Um den Kontakt zwischen Linse und steriler Einmalkappe herzustellen, wurde Dexpanthenol-Augengel (Pan-Ophthal® Gel, Dr. Winzer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland) zwischen die beiden Komponenten appliziert.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde mit dem Konfokalmikroskop das rechte Auge des Patienten untersucht, wenn keine Pathologien an diesem Auge vorlagen. Sonst wurde stattdessen das linke Auge untersucht.

Das nicht untersuchte Auge fixierte während der Untersuchung ein blinkendes Fixationsobjekt, das an fünf verschiedenen, vorher definierten Punkten auf einem Bildschirm angezeigt wurde, der etwa zwei Meter vor dem Mikroskop aufgebaut wurde.

Das Mikroskop wurde vor der Untersuchung so ausgerichtet, dass die sterile Einmalkappe Kontakt mit der zentralen Kornea des zu untersuchenden Auges des Patienten hat. Die Position des zentralen Fixationstargets wurde so gewählt, dass bei Blick des nicht untersuchten Auges auf eben diesen zentralen Punkt der Mittelpunkt der Kornea des untersuchten Auges untersucht werden konnte.

Dafür wurde näherungsweise die nötige Blickachse des nicht untersuchten Auges mithilfe eines Laserpointers dargestellt, die einer Parallelen der Blickachse des untersuchten Auges entlang des Mikroskops entspricht.

Die anderen vier Fixationsobjekte auf dem Bildschirm gruppieren sich um das zentrale Ziel, so dass sich jeweils ein Objekt oberhalb, unterhalb, links und rechts des zentralen Punktes befand. Die Distanz vom zentralen Ziel zu den anderen Fixationsobjekten war stets gleich und wurde so gewählt, dass die untersuchten Bereiche der Hornhaut des Patienten direkt aneinandergrenzen. Ziel dieser Methode war es, die zentralen kornealen Nervenfasern des subbasalen Nervenplexus möglichst gut abzubilden.

Das nicht untersuchte Auge fixierte eines der fünf Fixationsobjekte auf dem Bildschirm, die in einer festen Reihenfolge nacheinander auf dem Bildschirm angezeigt wurden, während der Untersucher mit dem Konfokalmikroskop Bilder der Nervenfasern anfertigte. Veränderte der Untersucher nun durch einen Mausklick die Position des Fixationsobjekts auf dem Bildschirm, änderte sich gleichzeitig bei fixiertem Kopf die Stellung des nicht untersuchten

Auges. Aufgrund der Konjugationsbewegung folgte auch das untersuchte Auge und so änderte sich auch der Bereich der Hornhaut, der Kontakt zur sterilen Einmalkappe des Mikroskops hatte. Somit wurden durch Blick auf die fünf Fixationsobjekte fünf unterschiedliche Bereiche der zentralen Hornhaut des Patienten untersucht.

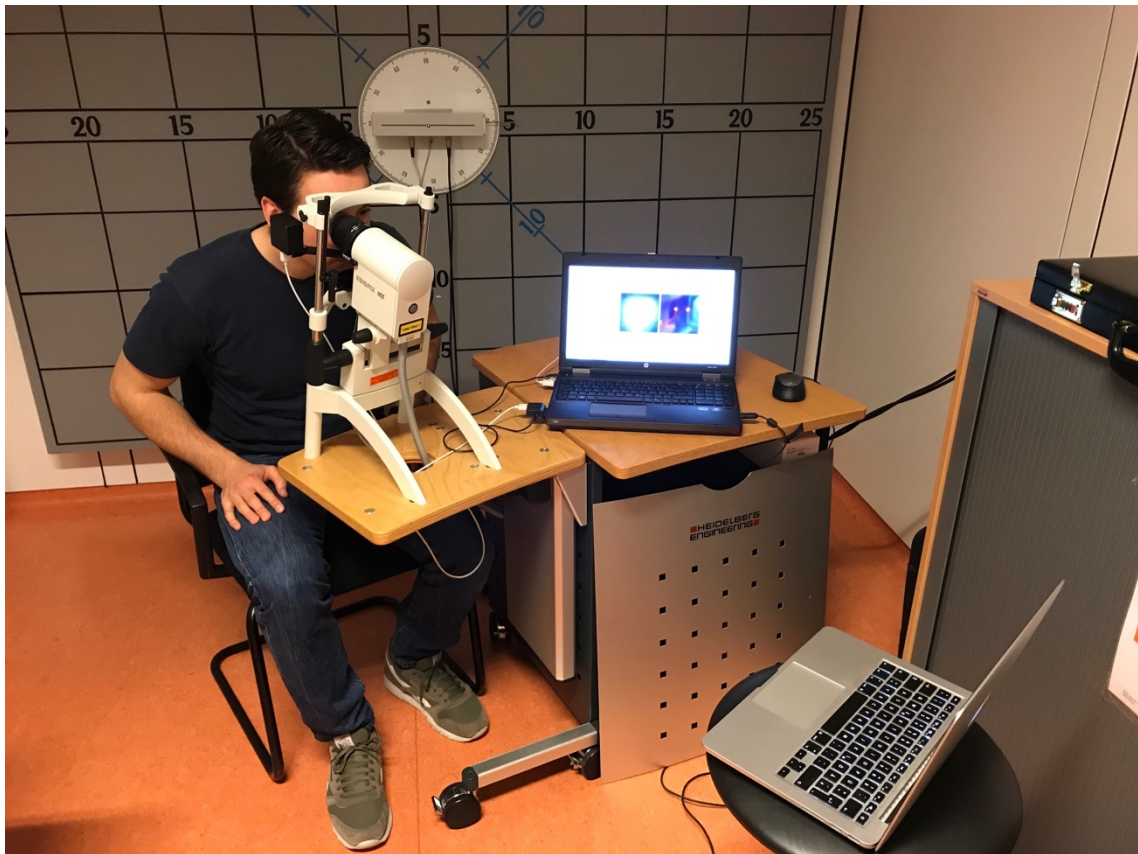


Abbildung 2: Versuchsaufbau der kornealen Konfokalmikroskopie. Der Patient fixiert mit dem linken Auge einen blinkenden Punkt, der auf dem Bildschirm des vor ihm stehenden Laptops angezeigt wird. Das rechte Auge wird untersucht. Die Hornhaut dieses rechten Auges hat Kontakt zu einer Plastikabdeckung, die auf das Objektiv des Mikroskops gesetzt wird.

Nach Ende der Untersuchung wurden zur Pflege der Hornhaut befeuchtende Natriumhyaluronat-Augentropfen (Hilo®-Gel, Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland) auf die Kornea beider Augen des Patienten getropft.

2.4 Auswahl und Bearbeiten der Bilder

Aus den konfokalmikroskopischen Bildern jedes Patienten wurden jene herausgesucht, auf denen die wenigsten Artefakte zu finden, die Belichtungsverhältnisse am besten, die Nervenfasern am deutlichsten zu erkennen und diese am ehesten in einer Ebene waren. Bilder des kornealen Epithels, des kornealen Stromas, mit Anschnitten mehrerer Schichten

der Kornea oder Bilder mit Druckartefakten wurden aussortiert (Smith AG et al. 2013) (Abbildung 3).

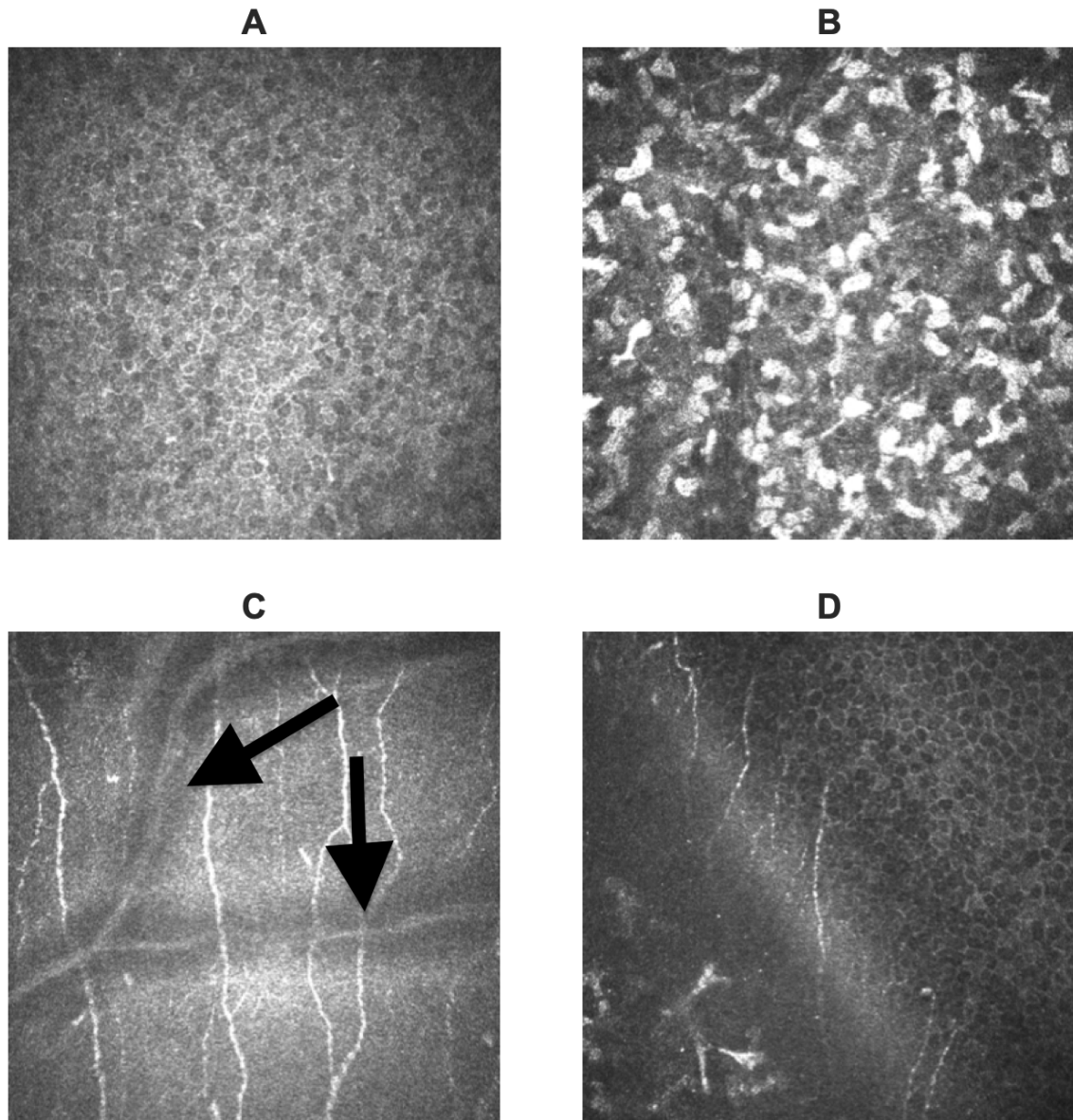


Abbildung 3: Auswahl der Bilder der kornealen Konfokalmikroskopie. Bilder des (A) kornealen Epithels, (B) des kornealen Stromas, (C) mit Druckartefakten (schwarze Pfeile) oder (D) mit Anschnitten mehrerer Schichten der Kornea wurden nicht analysiert. Die Bildgröße betrug $400 \times 400 \mu\text{m}$.

Die Bildgröße betrug $400 \times 400 \mu\text{m}$. So sollten möglichst mindestens 9 Bilder analysiert werden, was einer untersuchten Fläche von circa $1,5 \text{ mm}^2$ entspricht, um möglichst valide korneale Nervenfasernparameter zu berechnen (Allgeier et al. 2017). Im Durchschnitt wurden in dieser Studie $10,15 \pm 2,04$ Bilder des subbasalen Nervenplexus pro Patienten analysiert.

Gleichzeitig sollten sich die zu analysierenden Bilder nicht mehr als 20 % überlappen (Winter et al. 2017). Dies wurde mithilfe von MosaicJ (Philippe Thévenaz, Biomedical Imaging Group, Swiss Federal Institute of Technology Lausanne, Lausanne, Schweiz) sichergestellt. Mit dieser Software können Bilder übereinandergelegt und so bestimmt werden, welcher Anteil der konfokalmikroskopischen Bilder sich überlappen. Gab es zwischen Bildern eine Überlappung von mehr als 20 %, wurde nur eines der beiden Bilder in die Analyse miteinbezogen. Anschließend wurden die Bilder pseudonymisiert.

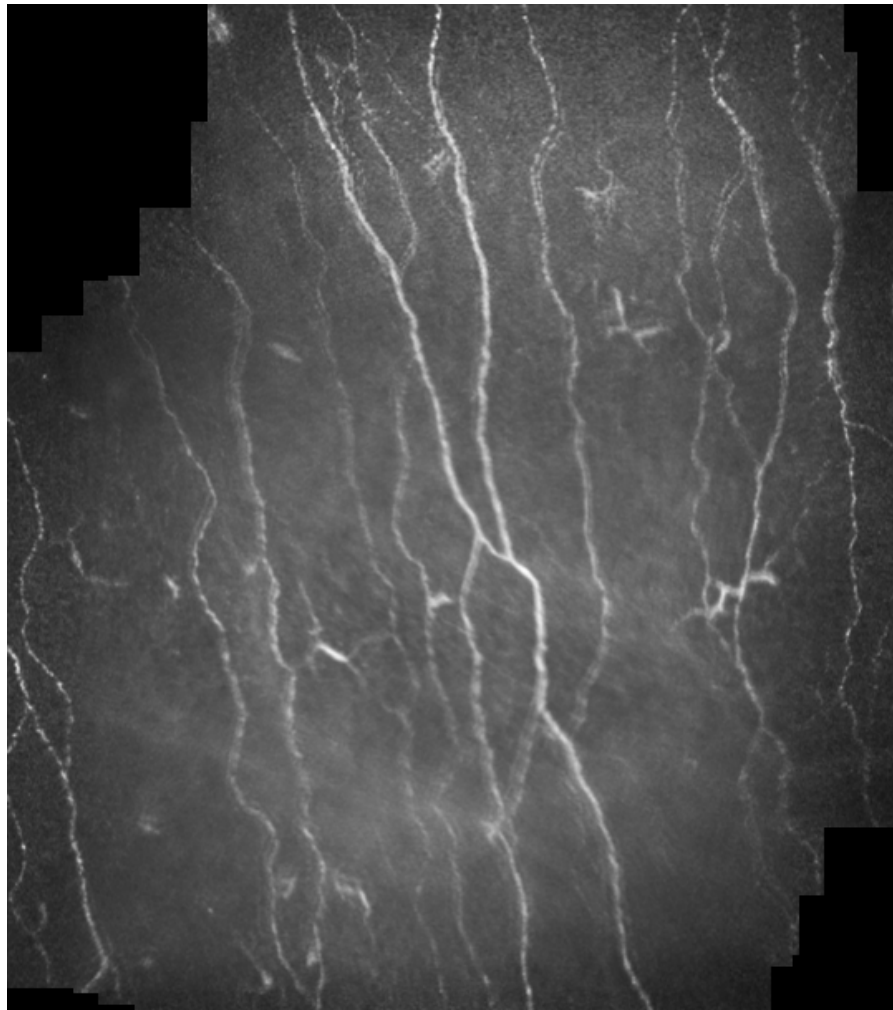


Abbildung 4: Mosaik aus Bildern des subbasalen Nervenplexus. Erstellt mit MosaicJ (Philippe Thévenaz, Biomedical Imaging Group, Swiss Federal Institute of Technology Lausanne, Lausanne, Switzerland).

2.5 Analyse der konfokalmikroskopischen Bilder

Die konfokalmikroskopischen Bilder des subbasalen Nervenplexus wurden mit der Software CCMetrics (Rayaz Malik, University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich) verblindet ausgewertet. Für die Analyse wurden Hauptnervenäste, Nebennervenäste und Nervenverzweigungen markiert. Hauptnervenäste wurden als Nerven definiert, die

mindestens 75 % der Länge bzw. Breite eines Bildausschnittes einnehmen. Nerven, die diese Definition nicht erfüllten, wurden als Nebennervenäste eingestuft. Nervenverzweigungen wurden markiert, wenn sich Nebennervenäste von den Hauptnervenästen abzweigten.

Mithilfe von CCMetrics wurde die *corneal nerve fiber density* (CNFD) (in Anzahl/mm²) und *corneal nerve fiber tortuosity* (CNFT) aus den markierten Hauptnervenästen, die *corneal nerve fiber length* (CNFL) (in mm/mm²) aus der Länge von Haupt- und Nebennervenästen und die *corneal nerve branch density* (CNBD) (in Anzahl/mm²) aus der Anzahl an Nervenverzweigungen berechnet.

Weiterhin wurden alle Bilder ebenfalls mit der Software ACCMetrics ausgewertet. ACCMetrics (Rayaz Malik, University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich) ist im Gegensatz zu CCMetrics ein vollautomatisches Programm zur Analyse der kornealen Nerven des subbasalen Nervenplexus. Hier mussten keine Fasern oder Verzweigungen durch den Untersucher markiert werden. Die kornealen Nervenfasernparameter werden anhand von Algorithmen automatisch berechnet. Bei Analyse des subbasalen Nervenplexus mittels ACCMetrics wurde keine CNFT berechnet.

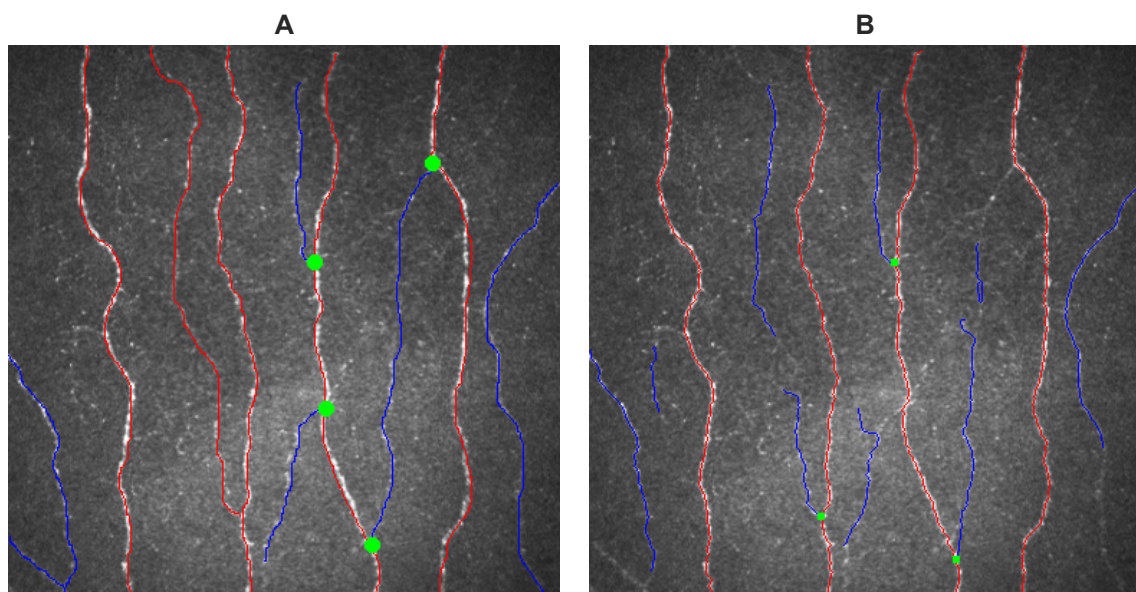


Abbildung 5: Semiautomatische und automatische Analyse des subbasalen Nervenplexus. Hauptnervenfasern sind rot, Nebenfaser blau markiert. Grüne Punkte zeigen Nervenverzweigungen. **(A)** Semiautomatische Auswertung mit CCMetrics. **(B)** Automatische Auswertung mit ACCMetrics.

Zusätzlich wurden durch den Untersucher dendritische und nicht-dendritische Zellen nach dem Schema von Stettner et al. 2016 auf den Bildern des subbasalen Nervenplexus gezählt. Unterschieden wurde hier weiterhin zwischen Zellen, die Kontakt zu Nervenfasern hatten, und Zellen, die diesen Kontakt nicht aufwiesen. Zellen wurden als dendritische Zellen

gezählt, wenn Zellausläufer erkennbar waren. Konnten keine Zellausläufer detektiert werden, wurde die Zelle als nicht-dendritische Zellen markiert.

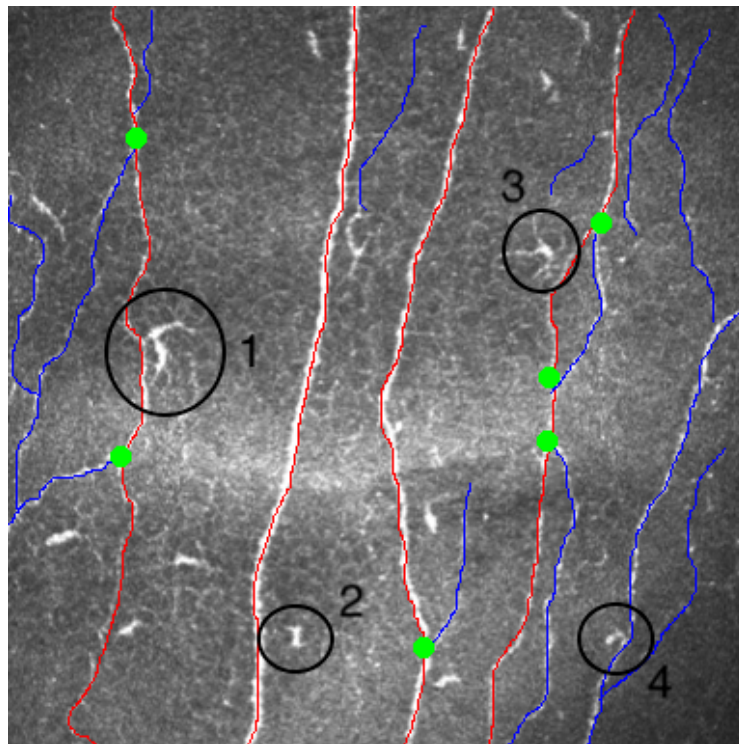


Abbildung 6: Dendritische und nicht-dendritische Zellen des subbasalen Nervenplexus nach Stettner et al. 2016 (1) Dendritische Zelle mit Nervenkontakt. (2) Nicht-dendritische Zelle ohne Nervenkontakt. (3) Dendritische Zelle ohne Nervenkontakt. (4) Nicht-dendritische Zelle mit Nervenkontakt.

Die kornealen Nervenfasernparameter und Zellzahlen wurden separat für jedes analysierte Bild erhoben und dann der Durchschnittswert für jeden Parameter errechnet.

2.6 Klinisch-neurologische Untersuchung und klinische Skalen

Sowohl bei Einschluss in die Studie als auch bei der Nachuntersuchung wurden die Patienten klinisch-neurologisch untersucht und Skalen erhoben, um einschätzen zu können, wie stark die CIDP die Patienten im täglichen Leben behindert. Diese Untersuchungen dienen der Verlaufsbeobachtung der CIDP.

So wird zur Verlaufsbeobachtung die „*Rasch-built overall disability scale*“ (RODS) bei Patienten mit CIDP erhoben. Gleichzeitig dient die RODS-Skala aber auch als Verlaufsparemeter beim Guillain-Barré-Syndrom und der MGUS-assoziierten Polyneuropathie. Die Patienten bewerteten 24 Alltagsaktivitäten wie das Lesen einer Zeitung oder das Ankleiden des Oberkörpers mit einer Zahl von null bis zwei. Die Null steht dabei für eine nicht durchführbare Tätigkeit, die Eins für eine nur schwer durchführbare Aktivität, während bei

einer Punktzahl von zwei keine Schwierigkeiten bei der Durchführung bestehen. Die Punkte der einzelnen Aktivitäten werden addiert und ergeben die RODS-Skala des jeweiligen Patienten. So ist 0 die niedrigste (stark eingeschränkte Alltagsaktivität) und 48 die höchste Punktzahl (normale, uneingeschränkte Alltagsaktivität), die erreicht werden kann (van Nes et al. 2011).

Die MRC-Skala ist ein auf der klinisch-neurologischen Untersuchung basierender Wert, der die Muskelkraft des Patienten evaluiert. So werden sechs vorher definierte Muskelbewegungen pro Seite mit einem Punktwert von 0 bis 5 bewertet (Medical Research Council 1943). Bei der Bestimmung der MRC-Skala werden die Schulterabduktion, die Armbeugung, die Handstreckung, die Hüftbeugung, die Kniestreckung und die Fußhebung untersucht und die erreichten Punkte anschließend zum MRC *sum score* addiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: MRC-Skala. Nach: Medical Research Council (1943): Aids to the examination of the peripheral nervous system. Her Majesty's Stationery Office, London

0	Keine Muskelkontraktion
1	Muskelzucken oder Zeichen einer Kontraktion
2	Aktive Bewegung mit aufgehobener Schwerkraft
3	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
4	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft und Widerstand
5	Normale Muskelkraft

Weiterhin wird routinemäßig in der Diagnostik der CIDP die INCAT-Skala bestimmt, der die Auswirkung der Erkrankung auf Körperfunktionen der oberen Extremität und auf das Laufen untersucht.

So wird der oberen Extremität eine Punktzahl von null bis fünf zugeordnet. Der Patient soll angeben, ob er Schwierigkeiten beim Haarewaschen oder Kämmen, Auf- und Zumachen von Reißverschlüssen oder Knöpfen, Benutzen von Messer, Gabel oder von kleinen Münzen hat. Werden keinerlei Symptome angegeben, ist die „Armskala“ des INCAT gleich null. Je größer die Einschränkung der genannten Aktivitäten ist, desto höher ist die „Armskala“. Die maximal erreichbaren fünf Punkte erhält der Patient, wenn er nicht mehr in der Lage ist, seinen Arm zielgerichtet zu bewegen.

Auch der unteren Extremität werden null bis fünf Punkte zugeteilt. Hat der Patient keinerlei Probleme zu gehen, erhält er null Punkte. Je größer die Probleme beim Gehen sind, desto höher ist die „Beinskala“. Die maximal erreichbaren fünf Punkte erhält er, wenn er einen Rollstuhl benötigt und unfähig ist, zu stehen oder wenige Schritte zu gehen. Die Punkte der

oberen und unteren Extremität werden addiert und ergeben die INCAT-Skala (Hughes et al. 2001).

2.7 Gehstreckentestung

Bei den CIDP-Patienten wurde bei der Eingangs- und der Verlaufsuntersuchung die 2-, 3- und 6-Minuten-Gehstrecke gemessen und ein Timed-Up-And-Go-Test durchgeführt.

Bei der Gehstreckenmessung wurde gemessen, welche Distanz (in m) die Patienten in einer vorgegebenen Zeit maximal gehen können. So sollten die Patienten bei der Gehstreckentestung eine Geschwindigkeit wählen, mit der sie sich sechs Minuten fortbewegen können, ohne eine Pause machen zu müssen. Gleichzeitig sollten sie aber auch versuchen, so viel Strecke wie möglich in der Zeitspanne zurückzulegen. Mussten die Patienten aufgrund von Schmerzen, Luftnot oder Ähnlichem eine Pause einlegen, wurde die Gehstreckentestung abgebrochen. Hilfsmittel wie Gehstöcke oder Rollatoren waren erlaubt.

Der Timed-Up-And-Go-Test ist eine Untersuchung, bei der die Patienten auf einem Stuhl mit einer Armlehne sitzen und nun möglichst schnell aufstehen, drei Meter zurücklegen, sich umdrehen, zurück zum Stuhl gehen und sich wieder hinsetzen sollten. Der Untersucher stoppte die Zeit (in s). Auch beim Timed-Up-And-Go-Test waren Hilfsmittel erlaubt.

2.8 Griffkraftmessung

Mithilfe eines Vigorimeters (Gebrüder Martin GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) wurde bei den Patienten bei Einschluss in die Studie und bei der Nachuntersuchung die Griffkraft gemessen. Bei jeder Erhebung der Griffkraft der Patienten wurden drei Messungen jeder Hand durchgeführt und der Mittelwert errechnet. Hierfür drückten die Patienten mit maximaler Kraft auf den Ball des Vigorimeters. Die aufgebrachte Kraft (in kPa) konnte vom Manometer des Vigorimeters abgelesen werden. Wichtig war hierbei, dass die Patienten nicht mit den Fingerkuppen auf den Ball des Vigorimeters drückten, da die Muskelkraft der Mittelhand gemessen werden sollte.

2.9 Neurographien

Bei den Patienten mit CIDP wurden am Tag des Einschlusses in die Studie und bei der Nachuntersuchung elektrophysiologische Messungen durchgeführt.

Es wurden motorische Neurographien des Nervus medianus, des Nervus peroneus und des Nervus tibialis durchgeführt und die distal motorische Latenz (in ms), die distale Amplitude (in mV), die distale Nervenleitgeschwindigkeit (in m/s) und die temperaturkorrigierte Nervenleitgeschwindigkeit (in m/s) ermittelt. Die distale motorische Latenz und distale Amplitude wurden beim Nervus tibialis am Malleolus medialis, beim Nervus peroneus am Malleolus lateralis und beim Nervus medianus am Handgelenk abgeleitet. Die distale

Nervenleitgeschwindigkeit wurde beim Nervus tibialis von der Kniekehle zum Malleolus medialis, beim Nervus peroneus vom Fibulaköpfchen bis zum Malleolus lateralis und beim Nervus medianus von der Ellenbeuge bis zum Handgelenk gemessen.

Sensible Neurographien wurden vom Nervus medianus und Nervus suralis angefertigt. Hier wurde ein besonderes Augenmerk auf die Amplitude (in mV), bei der der Mittelwert aus mehreren Versuchen ermittelt wurde, und die Nervenleitgeschwindigkeit (in m/s) gelegt. Weiterhin wurden die F-Wellen des Nervus tibialis, Nervus peroneus und Nervus medianus untersucht und die minimale F-Wellen-Latenz (in ms) des jeweiligen Nervens und die F-Wellen-Häufigkeit (in %) analysiert.

2.10 Hautbiopsie

Bei der Verlaufsuntersuchung wurde bei den Patienten, die für die Untersuchung schriftlich und mündlich eingewilligt hatten, eine Hautbiopsie durchgeführt, um die IENFD zu bestimmen. Das ungefähr 3-4 mm² große Hautareal wurde lateral am Unterschenkel circa 10 cm oberhalb des Malleolus lateralis entnommen. Zuvor wurde die Entnahmezone desinfiziert und durch eine Mepivacainhydrochlorid-Injektion (Scandicain®, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) lokal betäubt. Die Haut wurde mit einer Biopsie-Stanze (pfm medical ag, Köln, Deutschland) entnommen und sofort in PLP (Perjodat-Lysin-Paraformaldehyd) fixiert.

Um eine zweiprozentige PLP-Fixierlösung herzustellen, werden 30 ml Lysin-Pufferlösung, 10 ml 8 %-ige Paraformaldehyd-Lösung und 0,085 g Natriumperjodat angesetzt und mit einem Magnetrührer vermischt.

Anschließend wurden die Hautbiopsien durch die Kollegen der Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen kryoprotectiert, auf Korkplättchen aufgefroren, geschnitten und frei flottierend immunhistochemisch mit einem Antikörper gegen PGP9.5 untersucht. Die Faserdichte von PGP9.5-positiven Nervenfasern wurde pro Millimeter bestimmt.

2.11 Quantitativ-sensorische Testung

12 Patienten mit CIDP unterzogen sich bei der Verlaufsuntersuchung einer quantitativ-sensorischen Testung (QST). Mithilfe dieser circa 90-minütigen Untersuchung können neuropathische Schmerzen genauer differenziert und definiert werden. Der Versuchsablauf war standardisiert, die Auswertung erfolgte anhand einer standardisierten Handlungsanweisung (Rolke et al. 2010).

Der Patient wurde nach einer Asymmetrie seiner Beschwerden befragt. Die schwächer betroffene Körperseite diente als Kontroll-Areal und wurde zuerst untersucht. Erst danach folgte die Untersuchung der stärker in Mitleidenschaft gezogenen Körperseite (= Test-

Areal). Im Rahmen dieser Studie wurden bei allen Patienten eine quantitativ-sensorische Testung der Füße durchgeführt.

Falls regelmäßig Co-Analgetika wie Pregabalin oder Gabapentin zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingenommen wurden, wurden die Patienten gebeten, die Medikation zwei Tage vor der quantitativ-sensorischen Testung nicht mehr einzunehmen und damit erst wieder nach der Untersuchung anzufangen. Durch besagte Co-Analgetika kann das Ergebnis der QST beeinflusst werden (Bouwense et al. 2012).

Zuerst wurde das Temperaturempfinden des Patienten getestet. Dazu befestigte der Untersucher eine Thermoderme, die computergesteuerte Temperaturreize (Thermal Sensory Analyzer TSA II, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Isreal) (WinTSA S.32, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Isreal) erzeugt, auf dem lateralen Fußrücken des Patienten. Zunächst wurde die Wahrnehmungsschwelle für Kälte (CDT) und Wärme (WDT) untersucht. Die Thermoderme übertrug eine Ausgangstemperatur von 32°C auf den dorsalen lateralen Fuß des Patienten und kühlte sich ausgehend von dieser Temperatur ab zur Untersuchung der Kälte-Detektionsschwelle oder erwärmte sich, wenn es um die Feststellung der Wahrnehmungsschwelle für Wärme ging. Der Patient hielt eine Computer-Maus in einer seiner Hände und drückte eine Taste, sobald er einen Kälte- bzw. Wärmereiz wahrnahm. Die Temperatur, bei der der Patient eine Temperaturverschiebung (also einen warmen oder kalten Reiz) bemerkte, wurde vom Untersucher notiert. Dieses Prozedere wurde jeweils dreimal für die Kälte- und dreimal für die Wärmedetektionsschwelle wiederholt, um einen aussagekräftigen Mittelwert zu bilden.

Als nächstes wurde die Fähigkeit, wechselnde kalte und warme Reize voneinander zu unterscheiden (TSL, Thermisch-sensorisches Limen), getestet. Hierfür wurden computergesteuert abwechselnd kalte und warme Temperaturen durch die Thermoderme erzeugt. Wieder sollte der Patient eine Taste der Computer-Maus drücken, wenn er einen Reiz wahrnahm. Gleichzeitig sollte er angeben, ob er einen Wärme- oder Kältereiz wahrgenommen hatte. So wurde gleichzeitig auch das Auftreten von paradoxen Hitzeempfindungen untersucht. Paradoxe Hitzeempfindungen beschreiben das Phänomen, bei dem der Patient einen Hitzereiz wahrnimmt, obwohl es sich eigentlich um einen Kältereiz handelt. Die TSL wurde aus der Differenz der während der TSL-Messung erhobenen Mittelwerte für Kälte- und Hitzedetektionsschwelle berechnet.

Weiterhin wurde untersucht, ab welcher Temperatur der Patient Kälte- und Hitzeschmerzen verspürt (CPT und HPT). Auch hier wurden pro Parameter drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet.

Mithilfe von von-Frey-Filamenten (v. Frey Filaments OptiHair₂, MARSTOCKnervtest, Marburg, Deutschland) wurde die mechanische Detektionsschwelle (MDT), also die Wahrnehmungsschwelle für Berührungen, am lateralen Fußrücken des Patienten getestet. Von-Frey-Filamente sind eine Reihe von feinen Nylon-Haaren, die eine definierte Kraft auf die Haut des untersuchten Patienten ausüben. So befinden sich in einem von-Frey-

Filamente-Set 12 Filamente, die alle jeweils standardisiert eine bestimmte Kraft übertragen (0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32; 64; 128; 256; 512 mN).

Zusammenfassend sollte untersucht werden, ab welcher Kraft der Patient keinen Berührungseiz verspürt und ab welcher er gerade wieder eine Berührung wahrnimmt. Der Patient wurde gebeten, die Augen zu schließen und sollte dem Untersucher Bescheid geben, sobald er eine Berührung am seitlichen Fußrücken empfand.

Gestartet wurde die Untersuchung mit dem von-Frey-Haar, das eine Kraft von 32 mN übertrug. Nahm der Patient die Berührung wahr, wurde das von-Frey-Haar mit der nächstkleineren Kraft (16 mN) aufgesetzt. Dieses Vorgehen wurde so lange wiederholt, bis der Patient eine von einem von-Frey-Haar übertragene Kraft nicht mehr spürte und diese Kraft vom Untersucher dokumentiert.

Wenn der Patient allerdings das von-Frey-Haar mit der Kraft von 32 mN zu Beginn der Untersuchung nicht wahrnahm, wurde das nächststärkere (64 mN) Filament benutzt und so lange die Kraft der Filamente gesteigert, bis der Patient eine Berührung erkannte. Ausgehend von dieser Kraft wurde die Kraft der von-Frey-Filamente wieder reduziert, bis ein Haar nicht wahrgenommen wurde und die entsprechende Kraft des Filaments protokolliert.

Hatte der Untersucher einen ersten Wert für die nicht gespürte Kraft ermittelt, wurde ausgehend von der Kraft von eben diesem nicht wahrgenommenen von-Frey-Filament wieder das nächststärkere von-Frey-Filament gewählt. Dies wurde so lange wiederholt, bis der Patient wieder eine Berührung empfand. Die dafür nötige Kraft wurde ebenfalls auf dem QST-Bogen dokumentiert.

Die mechanische Detektionsschwelle wurde als „geometrischer Mittelwert der jeweils fünf gerade über- und unterschwelligen Reizstärken“ definiert (Rolke et al. 2010).

Um die mechanische Schmerzschwelle (MPT) zu bestimmen, wurden Pinpricks (PinPrick Stimulator Set, MRC Systems, Heidelberg, Deutschland) eingesetzt. Diese übertragen über eine Metallspitze eine definierte Kraft auf die Haut des Patienten. So befinden sich in einem Pinprick-Set sieben Pinpricks, die alle standardisiert jeweils eine bestimmte Kraft übertragen (8; 16; 32; 64; 128; 256; 512 mN).

Zusammenfassend sollte untersucht werden, ab welcher Kraft der Patient einen stumpfen Sinneseindruck vernahm und ab welcher Kraft es zu einem spitzen Empfinden kam. Der Patient wurde gebeten, die Augen zu schließen und sollte dem Untersucher Bescheid geben, ob sich das Aufsetzen des Pinpricks am seitlichen Fußrücken spitz oder stumpf anfühlte.

Zuerst wurde standardisiert das Pinprick mit einer Kraft von 32 mN gewählt, dieses auf die Haut des Patienten aufgesetzt und der Patient gefragt, ob dies einen stumpfen oder spitzen Sinneseindruck hervorgerufen habe. Nahm der Patient das Pinprick als spitz dar, wurde das nächstschwächere Pinprick mit 16 mN genutzt und ebenfalls nach einem spitzen oder stumpfen Empfinden gefragt. Die Kraft der Pinpricks wurde so lange reduziert, bis ein Pinprick einen stumpfen Sinneseindruck hervorrief und diese Kraft notiert. Wurde die Kraft

von 32 mN allerdings initial als stumpf empfunden, wurde das nächststärkere Pinprick benutzt und wieder nach dem Empfinden gefragt. Die Kraft des Pinpricks wurde so lange gesteigert, bis es zu einem spitzen Sinneseindruck kam. Dann wurde ausgehend von diesem Pinprick die Kraft wieder reduziert, bis es zu einem stumpfen Empfinden kam und die dafür nötige Kraft notiert.

Nun wurde ausgehend von der notierten Kraft für einen stumpfen Sinneseindruck die durch die Pinpricks übertragene Kraft so lange gesteigert, bis es zu einem spitzen Sinneseindruck kam und auch hier die dafür nötige Kraft notiert.

Die mechanische Schmerzschwelle wurde als „geometrischer Mittelwert der jeweils fünf gerade über- und unterschwelligen Reizstärken“ bestimmt (Rolke et al. 2010).

Weiterhin wird im Rahmen der QST die Schmerzsensitivität und Allodynie quantitativ ausgewertet. Hierfür nutzte der Untersucher ebenfalls die Pinpricks. Das Pinprick, das die größte Kraft überträgt, (512 mN) wurde genutzt, um einen oberen Schmerzreferenzpunkt zu definieren. Dafür wurde dieses Pinprick auf die Haut des Patienten aufgesetzt und der Patient sollte den Schmerz, den er durch diese Prozedur verspürte, auf einer Skala von 0 bis 100 angeben. Alle nun im weiteren Verlauf eintretenden Schmerzen sollte er von 0 bis zu diesem oberen Schmerzreferenzpunkt einordnen.

Die Schmerzintensität eines Patienten wurde als geometrisches Mittel aller angegebener Schmerzintensitäten bei Einsatz der Pinpricks definiert (Rolke et al. 2010).

Nun wurden in vorher standardisierter Reihenfolge, aber ohne erkennbares Muster, wiederkehrend die einzelnen Pinpricks auf die Haut des lateralen Fußrückens des Patienten aufgesetzt und der Patient nannte den Zahlenwert, der dem subjektiv entstandenen Schmerz am ehesten entsprach. Zusätzlich zu den Pinpricks kamen ein Wattebausch, ein Q-Tip und ein Pinsel zum Einsatz, die normalerweise zu keinerlei Schmerz führen sollten.

So wurde die Allodynie des Patienten als geometrisches Mittel aller angegebener Schmerzintensitäten bei Einsatz von Wattebausch, Q-Tip und Pinsel definiert (Rolke et al. 2010).

Für die Berechnung der *wind-up-Ratio* (WUR) wurde das Pinprick mit einer Kraft von 256 mN gewählt und auf den lateralen Fußrücken des Patienten aufgesetzt. Der Patient sollte den resultierenden Schmerz auf einer Skala von 0 bis zum Zahlenwert angeben, den er vorher für den Schmerz definiert hatte, der sich bei einem Pinprick mit einer Kraft von 512 mN ergibt. Danach wurde das 256 mN übertragende Pinprick innerhalb weniger Sekunden rasch zehnmal hintereinander auf den lateralen Fußrücken aufgesetzt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt.

Die WUR wird durch den Quotienten zwischen dem Mittelwert aller Schmerzintensitäten bei Serienreizung und dem Mittelwert aller Schmerzintensitäten bei Einzelreizung definiert.

Weiterhin wurde die Vibrationsdetektionsschwelle (VPT) des Patienten im Rahmen der QST analysiert. Eine Stimmgabel nach Rydel-Seiffer (c-128 Stimmgabel, MEDICON eG, Tuttlingen, Deutschland) wurde angeschlagen und auf den Malleolus medialis gesetzt. Wichtig hierbei war, dass der Patient die initiale von der Stimmgabel ausgehende Vibration spürte. Nun wurde die Stimmgabel so lange an den Innenknöchel gehalten, bis der Patient kein Vibrieren mehr wahrnahm. Der Untersucher las die entsprechende Vibrationsstärke auf der skalierten Stimmgabel ab. Diese Skala war wie üblich in 8 Felder unterteilt. So bedeutete ein Wert von 1/8, dass der Patient über eine hohe Vibrationsdetektionsschwelle klagte, also Vibrationen nur sehr schwer wahrnahm. Ein Vibrationsdetektionsschwelle von 8/8 zeigte hingegen an, dass der Patient bereits geringste Vibrationen wahrnahm. Schließlich wurde der Mittelwert von drei Messungen errechnet.

Mit einem Druckalgometer (Wagner Instruments, Connecticut, USA) mit einer Kontaktfläche von 1cm^2 wurde so lange am lateralen Fußrücken des Patienten Druck ausgeübt, bis dies Schmerzen beim Patienten hervorrief. Die dafür nötige Kraft (in kPa) wurde protokolliert, um die PPT (*pressure pain threshold*) zu bestimmen. Der Mittelwert dreier Messungen wurde errechnet.

2.12 Sudoscan

Die sudomotorische Funktion wurde bei der Verlaufsuntersuchung durch das Sudoscan®-Gerät (impeto medical, Paris, Frankreich) evaluiert. Die Leitfähigkeit der Haut, die von der Schweißproduktion abhängig ist, welche wiederum durch die Funktion kleiner C-Fasern gesteuert wird (Raisanen et al. 2014), wurde separat für Arme und Beine des Patienten ermittelt und in μS angegeben.

Die Patienten wurden gebeten, ihre Hände und Füße auf die Glasplatten des Gerätes zu legen und für die Dauer der Untersuchung still sitzen zu bleiben.



Abbildung 7: Versuchsaufbau zur Messung der sudomotorischen Funktion mit dem Sudoscan®-Gerät.

2.13 Fragebögen zur Detektion von neuropathischen Schmerzen

Mithilfe des NPSD- (Sommer et al. 2011) und painDETECT®-Fragebogens (Freynhagen et al. 2006) wurde erhoben, inwiefern die Patienten mit Immunneuropathien an neuropathischen Schmerzen im Rahmen ihrer Erkrankung leiden (siehe Anhang).

2.14 Allgemeine und statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). SPSS (IBM, New York, USA) wurde für die Berechnung des ICC (*intra-class correlation coefficient, two-way mixed average measure*) genutzt.

Mit dem D'Agostino-Pearson-Test oder Shapiro-Wilk-Test (bei $n < 10$) wurde geprüft, ob die Daten normalverteilt waren. Unterschiede zwischen CIDP-Patienten und Kontrollen wurden bei Normalverteilung der Daten mit dem t-Test überprüft. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Korrelationen zwischen zwei Parametern wurden bei Normalverteilung mit dem Pearson-Test überprüft, bei nicht normalverteilten Daten wurde der Spearman-Test angewendet. Der Korrelationskoeffizient kann einen Wert von -1 bis 1 annehmen. Bei einem Wert von -1 bzw. 1 würde ein „optimaler“ negativer bzw. positiver Zusammenhang zwischen zwei Variablen bestehen. Ein

Korrelationskoeffizient 0 zeigt an, dass die beiden gemessenen Werte nicht korrelieren. Allgemein galt $p < 0,05$ als statistisch signifikant.

Für die Literaturverwaltung wurde EndNote X9 verwendet (Clarivate Analytics, Boston, Massachusetts, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Small-Fiber-Neuropathie bei CIDP-Patienten

Obwohl der Pathomechanismus der Small-Fiber-Neuropathie bei CIDP weitestgehend unklar ist, ist eine Schädigung der kleinsten Nervenfasern bei der Erkrankung unumstritten. In dieser Dissertation sollte die Small-Fiber-Neuropathie bei CIDP genauer charakterisiert werden. Zu diesem Zweck wurde der Status der kleinsten Nervenfasern des CIDP-Patientenkollektivs durch eine korneale Konfokalmikroskopie, eine quantitativ-sensorische Testung, einen Sudoscan® zur Messung der sudomotorischen Funktion und eine Hautbiopsie zur Bestimmung der IENFD evaluiert.

3.1.1 Analyse des subbasalen Nervenplexus bei CIDP

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Dissertation war es, herauszufinden, ob es Modifikationen des subbasalen Nervenplexus in Form von Veränderungen der Morphologie der kornealen Nervenfasern (CNFD, CNBD, CNFL, CNFT) oder vermehrter Infiltration von dendritischen und nicht-dendritischen Zellen im untersuchten CIDP-Patientenkollektiv gibt.

3.1.1.1 Analyse der kornealen Nervenfaserverparameter bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen

Die kornealen Nervenfaserverparameter *corneal nerve fiber density* (CNFD), *corneal nerve branch density* (CNBD), *corneal nerve fiber length* (CNFL) und *corneal nerve fiber tortuosity* (CNFT) bei Auswertung mit CCMetrics (Abbildung 8) und ACCMetrics (Abbildung 9) von 16 CIDP-Patienten und 13 gesunden Kontrollpatienten wurden miteinander verglichen. Die CNFT wurde nur durch CCMetrics analysiert. Für die semiautomatische und automatische Analyse wurden jeweils dieselben konfokalmikroskopischen Bilder verwendet.

In dem CIDP-Patientenkollektiv zeigen sich bei semiautomatischer (CCMetrics) Auswertung keine Unterschiede der CNFD ($19,09 \pm 7,15$ Fasern / mm^2 bei CIDP und $18,90 \pm 5,25$ Fasern / mm^2 im Kontrollkollektiv), CNBD ($42,49 \pm 25,81$ Aufzweigungen / mm^2 bei CIDP und $40,80 \pm 15,07$ Aufzweigungen / mm^2 im Kontrollkollektiv), CNFL ($19,05 \pm 6,83$ mm / mm^2 bei CIDP und $20,10 \pm 3,30$ mm / mm^2 im Kontrollkollektiv) und CNFT ($15,95 \pm 3,63$ bei CIDP und $17,46 \pm 2,98$) zwischen CIDP-Patienten und nicht-polyneuropathisch erkrankten Kontrollen.

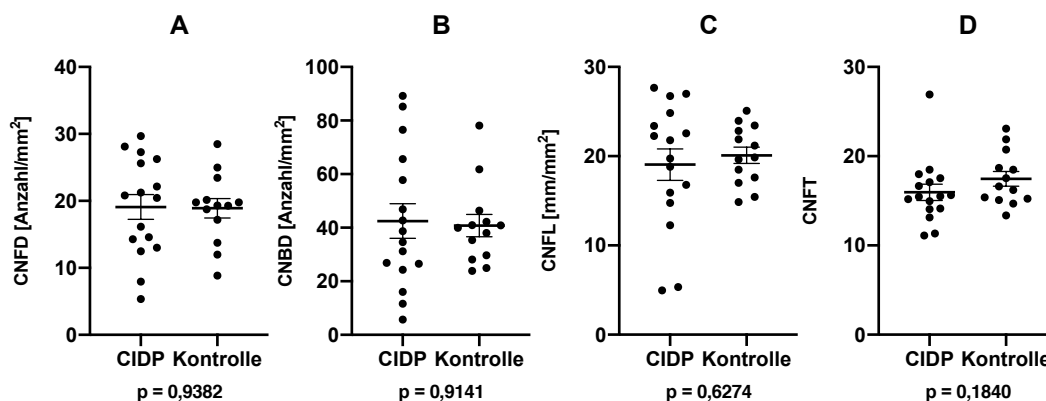


Abbildung 8: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter zwischen CIDP-Patienten (n = 16) und gesunden Kontrollen (n = 13) bei Auswertung mit CCMetrics. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der **(A)** CNFD, **(B)** CNBD, **(C)** CNFL und **(D)** CNFT zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen bei semiautomatischer Auswertung. Dargestellt ist der Mittelwert mit zugehörigem Standardfehler des Mittelwertes (SEM, *standard error of mean*).

Auch bei der automatischen Auswertung mit ACCMetrics ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der CNFD ($23,19 \pm 8,73$ Fasern / mm² bei CIDP und $24,92 \pm 4,58$ Fasern / mm² im Kontrollkollektiv), CNBD ($35,39 \pm 20,26$ Aufzweigungen / mm² bei CIDP und $39,87 \pm 17,39$ Aufzweigungen / mm² im Kontrollkollektiv) und CNFL ($14,67 \pm 5,3$ mm / mm² bei CIDP und $15,98 \pm 2,94$ mm / mm² im Kontrollkollektiv).

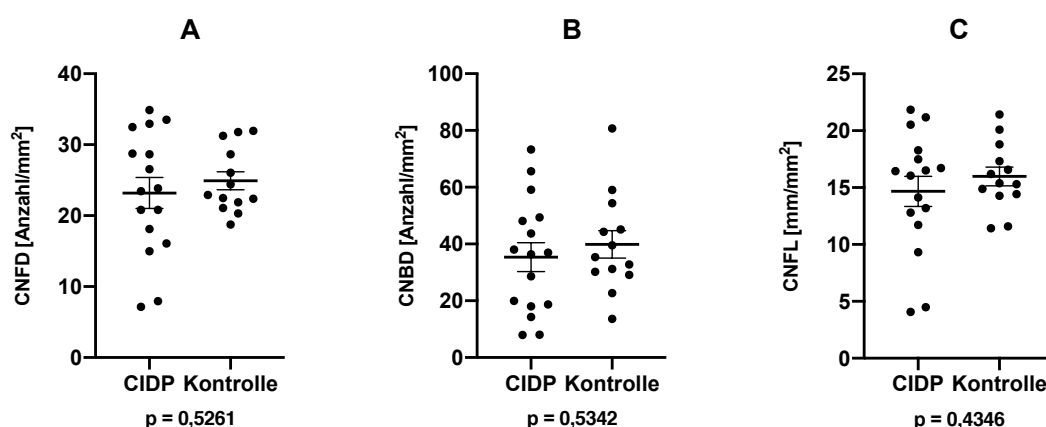


Abbildung 9: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter zwischen CIDP-Patienten (n = 16) und gesunden Kontrollen (n = 13) bei Auswertung mit ACCMetrics. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der **(A)** CNFD, **(B)** CNBD und **(C)** CNFL zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen bei automatischer Auswertung. Dargestellt ist der Mittelwert mit zugehörigem Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

3.1.1.2 Analyse der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen

Die durchschnittliche Anzahl dendritischer Zellen mit und ohne Nervenkontakt und nicht-dendritischer Zellen mit und ohne Nervenkontakt pro ausgewertetem konfokalmikroskopischen Bild wurden von 16 CIDP-Patienten und 13 gesunden Kontrollpersonen verglichen (Abbildung 10). Die Anzahl der Zellen wurde mit einem Faktor von 6,25 multipliziert, um die Anzahl der Zellen pro mm^2 zu berechnen (die Größe eines mit dem Konfokalmikroskop erstellten Bildes des subbasalen Nervenplexus beträgt $400 \times 400 \mu\text{m}$).

Weder die dendritischen Zellen mit Nervenkontakt ($4,68 \pm 7,36$ Zellen / mm^2 bei CIDP und $5,36 \pm 6,28$ Zellen / mm^2 im Kontrollkollektiv) und ohne Nervenkontakt ($6,14 \pm 7,28$ Zellen / mm^2 bei CIDP und $5,52 \pm 4,32$ Zellen / mm^2 im Kontrollkollektiv), noch die nicht-dendritischen Zellen mit Nervenkontakt ($6,41 \pm 5,37$ Zellen / mm^2 bei CIDP und $7,51 \pm 9,12$ Zellen / mm^2 im Kontrollkollektiv) und ohne Nervenkontakt ($22,49 \pm 22,55$ Zellen / mm^2 bei CIDP und $31,86 \pm 37,36$ Zellen / mm^2 im Kontrollkollektiv) zeigen signifikante Unterschiede bei CIDP-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

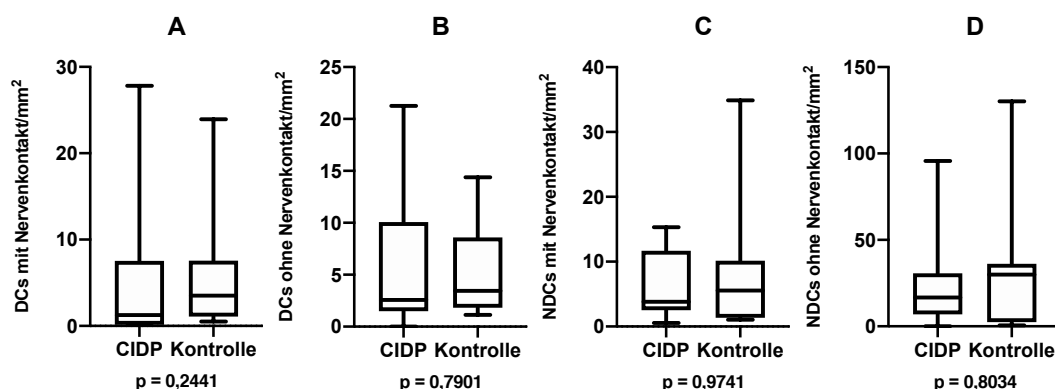


Abbildung 10: Vergleich der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus zwischen CIDP-Patienten (n = 16) und gesunden Kontrollen (n = 13). Dargestellt ist ein Box-Whisker-Plot der (A) dendritischen Zellen mit Nervenkontakt, (B) dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt, (C) nicht-dendritischen Zellen mit Nervenkontakt und (D) nicht-dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Der Median wird als durchgezogene Linie innerhalb der Box, das untere Quartil als unteres Ende der Box, das obere Quartil als oberes Ende der Box, das Minimum als Ende des unteren Whiskers und das Maximum als oberes Ende des Whiskers dargestellt.

3.1.2 Analyse der intraepidermalen Nervenfaserdichte bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen

Die Bestimmung der IENFD (durchgeführt von den Kollegen der Neuropathologie, UMG) von PGP9.5-positiven Nervenfasern in Hautbiopsien oberhalb des Malleolus lateralis von 13 in der Universitätsmedizin Göttingen rekrutierten CIDP-Patienten mit einem Durchschnittsalter von $66,15 \pm 9,76$ Jahren wurden mit publizierten Normwerten für die IENFD (McArthur et al. 1998) ($n = 9$) von Patienten mit einem Durchschnittsalter von $65 \pm 2,2$ Jahren verglichen (Abbildung 11).

In der Analyse zeigte sich eine signifikante Reduktion ($p < 0,0001$) von PGP9.5-positiven Nervenfasern in Hautbiopsien von CIDP-Patienten ($1,72 \pm 0,94$ Nervenfasern / mm) verglichen mit einer gesunden Normalpopulation ($13,3 \pm 6,5$ Nervenfasern / mm).

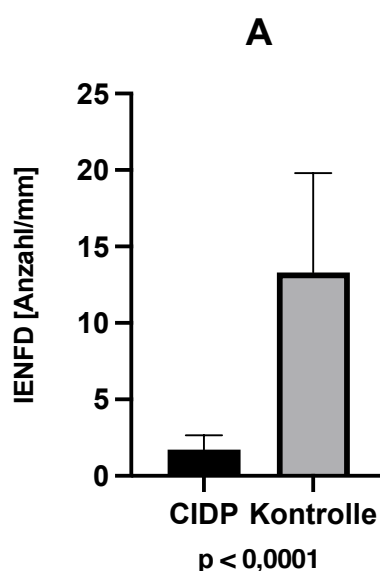


Abbildung 11: Vergleich der IENFD zwischen CIDP-Patienten ($n = 13$) und gesunden Kontrollpersonen ($n = 9$: (McArthur et al. 1998)). Die IENFD ist bei CIDP im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant reduziert. Die Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

3.1.3 Analyse der sudomotorischen Funktion bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen

Die sudomotorische Funktion von 15 CIDP-Patienten der Universitätsmedizin Göttingen mit einem Durchschnittsalter von $66,33 \pm 9,44$ Jahren wurde durch die Messung der mittleren Leitfähigkeit von Händen und Füßen mit publizierten Normwerten für die sudomotorische Funktion (Hupin et al. 2015) ($n = 326$) von gesunden Kontrollen mit einem Durchschnittsalter von 75 ± 1 Jahren verglichen (Abbildung 12).

In dem CIDP-Patientenkollektiv ist die mittlere Leitfähigkeit der Fußsohlen ($59,67 \pm 15,9 \mu\text{S}$) im Vergleich zu nicht-polyneuropathisch erkrankten Kontrollpersonen ($76 \pm 10 \mu\text{S}$) signifikant reduziert ($p < 0,0001$). Die mittlere Leitfähigkeit der Hände ist hingegen bei CIDP-Patienten eher gesteigert ($71,67 \pm 9,5 \mu\text{S}$ bei CIDP; $68 \pm 13 \mu\text{S}$ beim Kontrollkollektiv). Diese erhöhte Leitfähigkeit erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,2811$).

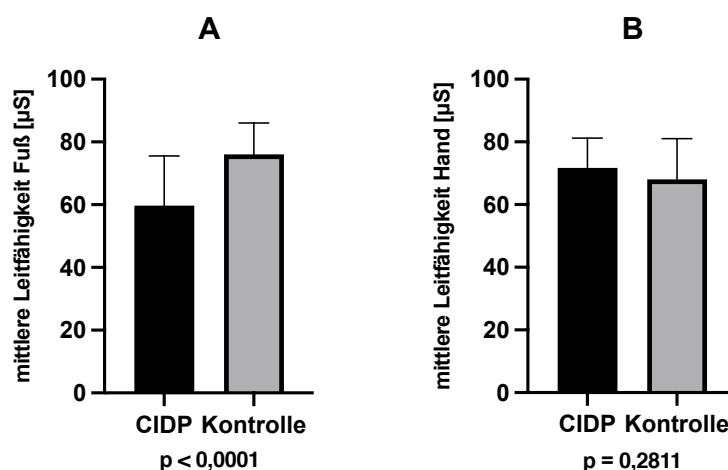


Abbildung 12: Vergleich der sudomotorischen Funktion zwischen CIDP-Patienten ($n = 15$) und gesunden Kontrollpatienten ($n = 326$: (Hupin et al. 2015)). (A) Die mittlere Leitfähigkeit der Fußsohlen ist bei CIDP-Patienten signifikant reduziert, (B) während sich keine signifikanten Unterschiede der mittleren Leitfähigkeit der Hände zwischen CIDP-Patienten und Kontrollen finden. Die Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

3.1.4 Analyse der quantitativ-sensorischen Testung bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen

Die Parameter der quantitativ-sensorischen Testung von CIDP-Patienten der neurologischen Klinik ($n = 12$) mit einem Durchschnittsalter von $66,92 \pm 9,35$ Jahren wurden mit publizierten Normwerten aus einer nicht-polyneuropathisch erkrankten Kohorte (Rolke et al. 2006a) von 18 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $38,1 \pm 14,2$ Jahren verglichen (Abbildung 13).

Die Temperatur, bei denen die CIDP-Patienten ausgehend von einer Ausgangstemperatur von 32°C Kälte empfanden ($-11,75 \pm 5,36^\circ\text{C}$) (CDT), war signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als beim gesunden Kontrollkollektiv ($-1,71 \pm 1,47^\circ\text{C}$). Wärme wurde von den Patienten mit CIDP ($10,98 \pm 3,26^\circ\text{C}$) erst bei einer signifikant erhöhten Temperatur ($p < 0,0001$) ausgehend von einer Ausgangstemperatur von 32°C im Vergleich zu den Kontrollpatienten ($4,57 \pm 2,3^\circ\text{C}$) (WDT) verspürt. Der thermisch-sensorische Limen (TSL) war im CIDP-

Patientenkollektiv ($27,28 \pm 11,05^\circ\text{C}$) verglichen mit der Kontrollgruppe ($6,8 \pm 2,71^\circ\text{C}$) signifikant erhöht ($p < 0,0001$). Kälteschmerz (CPT) wurde von den CIDP-Patienten ($3,95 \pm 6,98^\circ\text{C}$) erst bei einer niedrigeren Temperatur als von den Kontrollpersonen ($5,96 \pm 7,74^\circ\text{C}$) empfunden, hier zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz. Die Hitzeschmerzschwelle (HPT; $48,07 \pm 1,63^\circ\text{C}$ bei CIDP und $45,8 \pm 2,61^\circ\text{C}$ beim Kontrollkollektiv; $p = 0,0125$) zeigte sich ebenso wie die mechanische Detektionsschwelle (MDT; $95,76 \pm 162,08$ mN bei CIDP und $3,52 \pm 3,46$ mN in der Kontrollgruppe; $p = 0,0215$) bei CIDP signifikant erhöht. Mechanischer Schmerz (MPT) wurde bei den CIDP-Patienten ($129,07 \pm 113,96$ mN) erst bei einer stärkeren Kraft als bei den Kontrollen ($88,2 \pm 74,4$ mN) ausgelöst, hier zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz. Schmerzsensitivität und Allodynie waren bei CIDP-Patienten ($4,35 \pm 8,4$ bzw. $0,315 \pm 0,961$) im Vergleich zur Normalpopulation ($0,94 \pm 1,11$ bzw. $0,001 \pm 0,003$) ohne statistische Signifikanz erhöht. Die WUR war bei den CIDP-Patienten ($2,07 \pm 1,07$) ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten ($3,2 \pm 2,14$) erniedrigt. Statistische Signifikanz ($p < 0,0001$) erreichte allerdings die herabgesetzte Vibrationsdetektion (VPT) der CIDP-Patienten ($4,95 \pm 1,11$) im Vergleich zu gesunden Kontrollen ($7,25 \pm 0,86$). Die Schmerzwahrnehmungsschwelle (PPT) war bei CIDP-Patienten nicht statistisch signifikant reduziert ($439,09 \pm 122,27$ kPa bei CIDP und $572 \pm 199,8$ kPa beim Kontrollkollektiv).

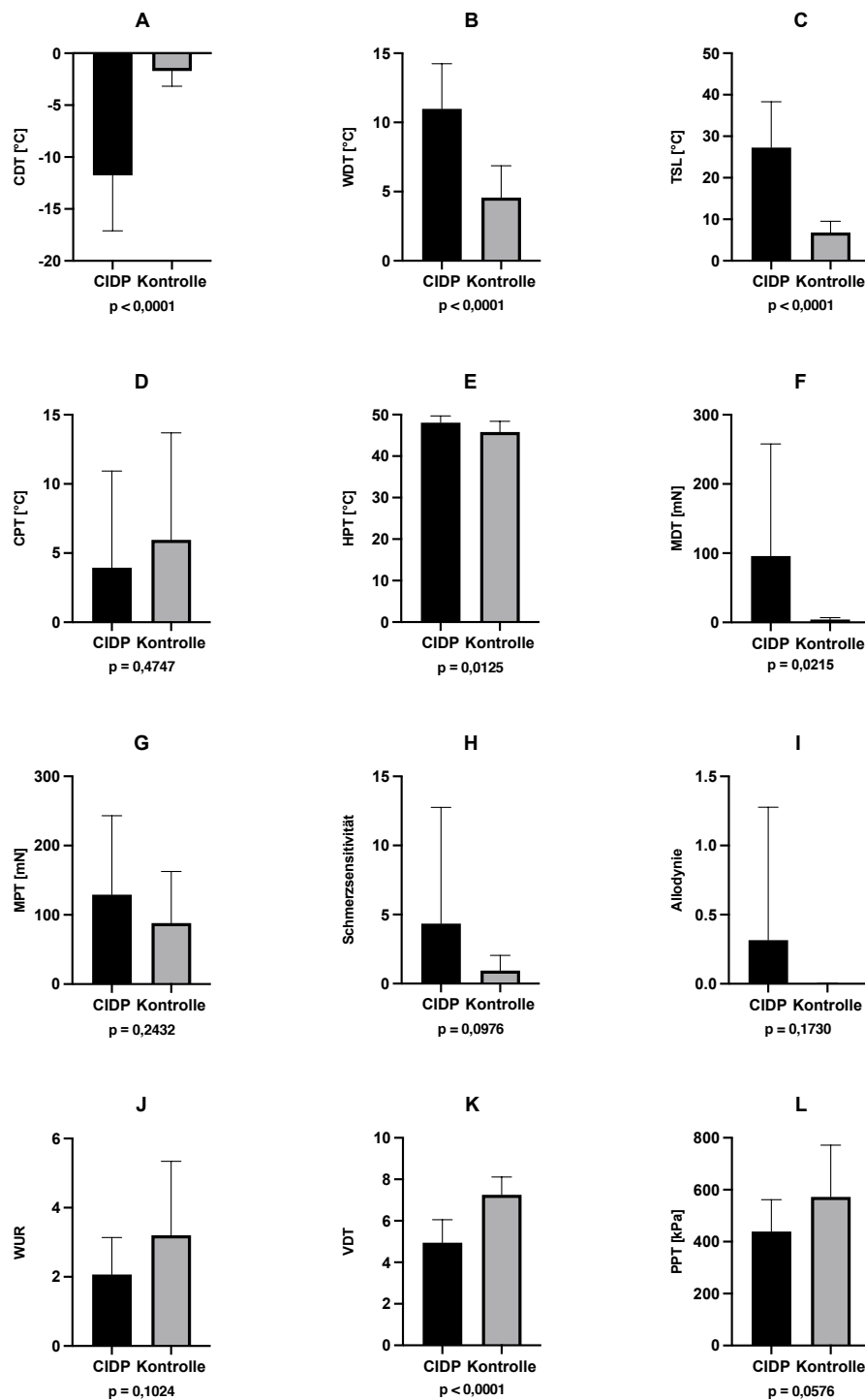


Abbildung 13: Vergleich der quantitativ-sensorischen Testung zwischen CIDP-Patienten ($n = 12$) und gesunden Kontrollpersonen ($n = 18$: (Rolke et al. 2006a)). Es zeigt sich statistisch signifikant **(A)** eine Reduktion der CDT, **(B)** Erhöhung der WDT, **(C)** TSL, **(E)** HPT und **(F)** MDT bei CIDP-Patienten. Weiterhin fällt eine signifikante Reduktion der **(K)** VPT auf. Bei der **(D)** CPT, **(G)** MPT, **(H)** Schmerzsensitivität, **(I)** Allodynie, **(J)** WUR und **(L)** PPT sind keine signifikanten Unterschiede auffällig. Die Daten zeigen Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen.

3.1.5 Auswertung der Schmerzfragebögen NPSD und painDETECT

Die Punktzahlen der painDETECT- ($n = 15$) und NPSD-Fragebögen ($n = 16$) des CIDP-Patientenkollektivs wurden quantitativ ausgewertet (Abbildung 14).

Die CIDP-Patienten erreichten beim painDETECT-Fragebogen eine durchschnittliche Punktzahl von $11,27 \pm 7,37$ Punkten bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 38 Punkten. Beim NPSD-Fragebogen wurde eine mittlere Punktzahl von $24,44 \pm 17,20$ Punkten bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 100 Punkten erreicht.

Ein neuropathischer Schmerz ist beim painDETECT-Fragebogen ab 19 Punkten wahrscheinlich (Freynhagen et al. 2006). Diese Punktzahl erreichten vier CIDP-Patienten. Zwei weitere Patienten erreichten zwischen 13 und 18 Punkten. Bei diesen Punktzahlen „kann neuropathischer Schmerz vorhanden sein“ (Freynhagen et al. 2006).

Bei der Auswertung des NPSD-Fragebogens zeigt eine Punktzahl von $> 53,5$ eine wahrscheinliche neuropathische Schmerzkomponente an. Ein CIDP-Patient erreichte mehr als 53,5 Punkte.

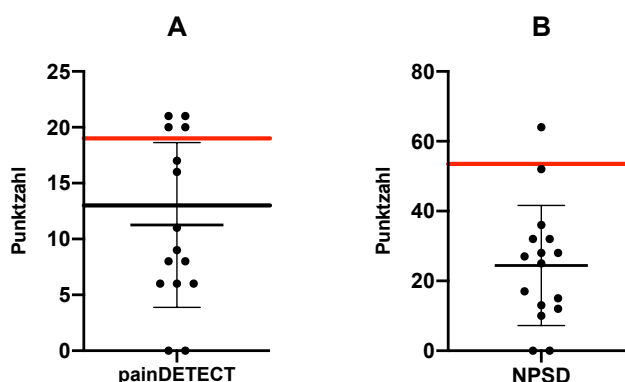


Abbildung 14: Auswertung der erreichten Punktzahlen der CIDP-Patienten beim (A) painDETECT- und (B) NPSD-Schmerzfragebogen ($n = 15$ bzw. 16). Die durchgezogene rote Linie kennzeichnet die Punktzahl, ab der eine neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich ist (19 Punkte beim painDETECT-Fragebogen, 53,5 Punkte beim NPSD-Fragebogen). Die durchgezogene schwarze Linie in (A) steht für die Punktzahl (13), ab der ein neuropathischer Schmerz „möglich ist“. Weiterhin sind Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen dargestellt.

3.2 Korrelation der Kleinfaserparameter

Die vorliegende Dissertation sollte untersuchen, inwiefern die korneale Konfokalmikroskopie mit anderen diagnostischen Methoden zur Detektion einer Small-Fiber-Neuropathie in Zusammenhang steht.

3.2.1 Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und quantitativ-sensorischen Testung

Die mittels CCMetrics und ACCMetrics erhobenen kornealen Nervenfaserverparameter CNFD, CNBD, CNFL und CNFT (nur CCMetrics) des subbasalen Nervenplexus wurden mit den zum selben Zeitpunkt in der quantitativ-sensorischen Testung ermittelten Parametern korreliert (Tabelle 2).

Es zeigen sich gute Korrelationen mit statistischer Signifikanz der in der QST erhobenen Schwelle für mechanischen Schmerz (MPT) und den kornealen Nervenfaserverparametern (Abbildung 15). So korreliert die MPT gut mit der CNFD von CCMetrics ($r = -0,7070$, $p = 0,0101$) und ACCMetrics ($r = -0,6391$, $p = 0,0253$), der CNFL von CCMetrics ($r = -0,6539$, $p = 0,0211$) und der CNFT von CCMetrics ($r = -0,6890$, $p = 0,0325$).

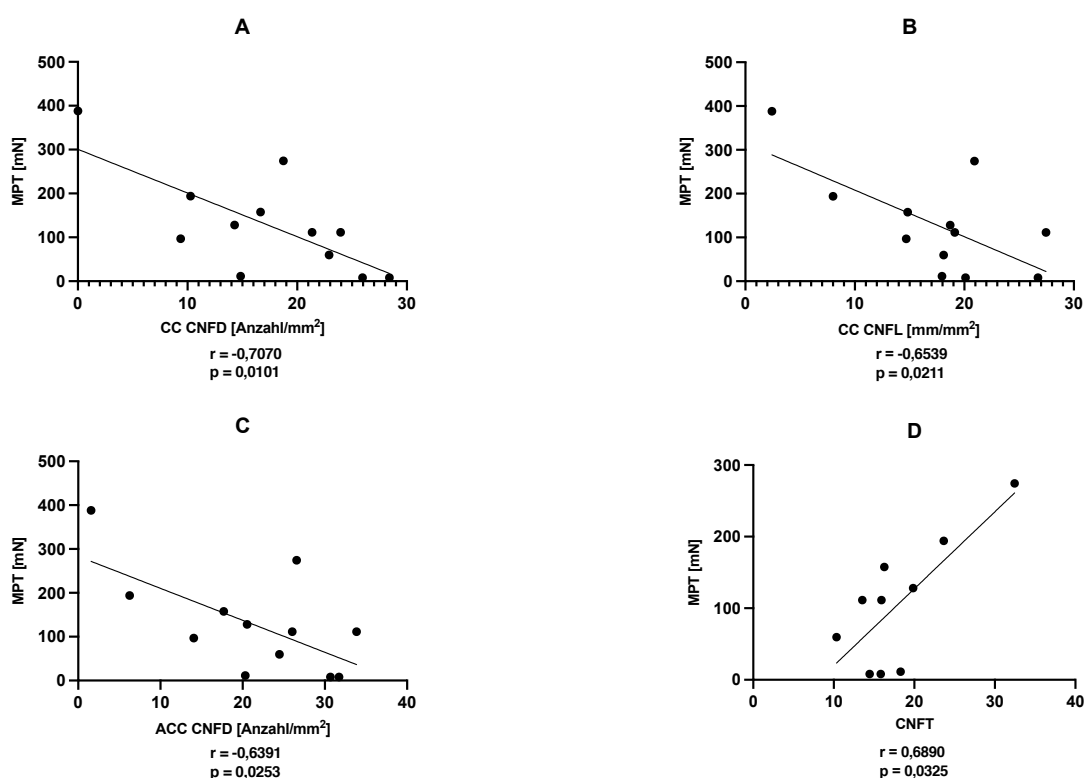


Abbildung 15: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der MPT (n = 12). Die MPT korreliert signifikant mit (A) der mit CCMetrics bestimmten CNFD, (B) der mit CCMetrics bestimmten CNFL, (C) der mit ACCMetrics bestimmten CNFD und (D) der mit CCMetrics analysierten CNFT.

Tabelle 2: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der quantitativ-sensorischen Testung. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	CC CNFD [Anzahl/mm ²]	CC CNBD [Anzahl/mm ²]	CC CNFL [mm/mm ²]	CC CNFT	ACC CNFD [Anzahl/mm ²]	ACC CNBD [Anzahl/mm ²]	ACC CNFL [mm/mm ²]
CDT [°C]	-0,06	0,05	0,08	0,15	0,11	-0,10	0,06
WDT [°C]	0,06	0,10	-0,02	0,01	-0,05	0,05	0,00
TSL [°C]	0,21	0,26	0,07	-0,44	0,08	0,14	0,15
CPT [°C]	0,22	0,18	0,37	-0,15	0,42	0,22	0,31
HPT [°C]	-0,01	-0,19	-0,22	0,03	-0,21	-0,24	-0,24
MDT [mN]	0,06	0,20	0,13	-0,17	0,18	0,10	0,02
MPT [mN]	-0,71	-0,52	-0,65	0,69	-0,64	-0,38	-0,56
Schmerzsensitivität	0,13	0,39	0,40	0,21	0,35	0,38	0,31
Allodynie	0,22	0,24	0,13	-0,17	0,15	0,01	0,12
WUR	-0,17	-0,26	-0,19	0,25	-0,17	-0,07	-0,12
VPT	0,05	0,13	0,07	0,23	0,02	-0,10	-0,01
PPT [kPa]	-0,14	-0,43	-0,37	-0,08	-0,37	-0,53	-0,49

3.2.2 Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und sudomotorischen Funktion

Die mittels CCMetrics und ACCMetrics erhobenen kornealen Nervenfaserverparameter CNFD, CNBD, CNFL und CNFT (nur CCMetrics) des subbasalen Nervenplexus wurden mit der mittleren Leitfähigkeit der Hände und Füße des jeweiligen Patienten korreliert.

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen. Tabelle 3 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 3: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der sudomotorischen Funktion. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	CC CNFD [Anzahl/mm ²]	CC CNBD [Anzahl/mm ²]	CC CNFL [mm/mm ²]	CC CNFT	ACC CNFD [Anzahl/mm ²]	ACC CNBD [Anzahl/mm ²]	ACC CNFL [mm/mm ²]
sudomotorische Funktion Hand [μS]	-0,17	-0,12	-0,16	-0,20	-0,05	-0,08	-0,03
sudomotorische Funktion Fuß [μS]	0,30	0,27	0,26	-0,06	0,33	0,25	0,27

3.2.3 Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der intraepidermalen Nervenfaserdichte

Die mittels CCMetrics und ACCMetrics erhobenen kornealen Nervenfaserverparameter CNFD, CNBD, CNFL und CNFT (nur CCMetrics) des subbasalen Nervenplexus wurden mit der IENFD des jeweiligen Patienten korreliert (Abbildung 16, Tabelle 4).

Die IENFD korreliert beim CIDP-Patientenkollektiv signifikant mit der CNFD bei Analyse mit CCMetrics ($r = 0,5864$, $p = 0,0352$) und ACCMetrics ($r = 0,6220$, $p = 0,0232$) und der CNFT ($r = -0,7273$, $p = 0,0144$).

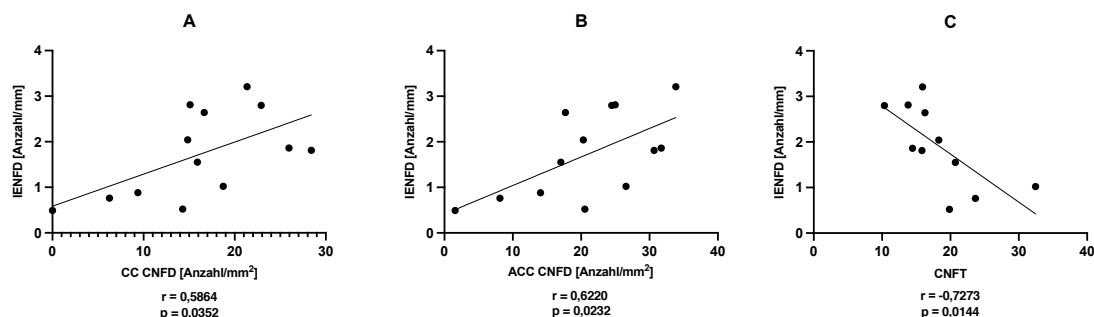


Abbildung 16: Korrelation der kornealen Nervenfasernparameter und der IENFD (n = 13). Die CNFD bei (A) semiautomatischer Auswertung mit CCMetrics und (B) automatischer Auswertung mit ACCMetrics und (C) die korneale Nervenfaserturtuosität korrelieren signifikant mit der IENFD.

Tabelle 4: Korrelation der kornealen Nervenfasernparameter und der IENFD. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	CC CNFD [Anzahl/mm²]	CC CNBD [Anzahl/mm²]	CC CNFL [mm/mm²]	CC CNFT	ACC CNFD [Anzahl/mm²]	ACC CNBD [Anzahl/mm²]	ACC CNFL [mm/mm²]
IENFD [Anzahl/mm]	0,59	0,39	0,55	-0,73	0,62	0,40	0,53

3.3 Korrelation der Kleinfaserparameter mit klinischen Skalen und neuropathischem Schmerz

Die kornealen Nervenfasernparameter, die Parameter der quantitativ-sensorischen Testung, die sudomotorische Funktion und IENFD wurde mit den klinischen Skalen und dem neuropathischen Schmerz der CIDP-Patienten korreliert. Durch die vorliegende Dissertation sollte untersucht werden, inwiefern die Small-Fiber-Neuropathie bei Patienten mit CIDP mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik korreliert.

So könnte die Diagnostik der Small-Fiber-Neuropathie eine entscheidende Rolle in der Verlaufsbeobachtung bei CIDP einnehmen.

3.3.1 Korrelation der Kleinfaserparameter mit klinischen Skalen

3.3.1.1 Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der klinischen Skalen

Die durch eine Analyse mit CCMetrics erhobenen kornealen Nervenfaserverparameter CNFD, CNBD, CNFL und CNFT, die durch Analyse mit ACCMetrics erhobenen Nervenfaserverparameter CNFD, CNBD und CFNL und die Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus wurden mit der zum selben Zeitpunkt ermittelten RODS- (n = 31), MRC- (n = 32) und INCAT-Skala (n = 31) korreliert.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Tabelle 5 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 5: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der klinischen Skalen. In den Spalten ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r dargestellt.

Parameter	RODS-Skala	MRC-Skala	INCAT-Skala
CC CNFD [Anzahl/mm ²]	0,35	-0,11	-0,22
CC CNBD [Anzahl/mm ²]	0,18	-0,08	-0,09
CC CNFL [mm/mm ²]	0,23	0,05	-0,28
CC CNFT	0,01	-0,07	-0,28
ACC CNFD [Anzahl/mm ²]	0,26	0,17	-0,10
ACC CNBD [Anzahl/mm ²]	0,18	0,07	-0,15
ACC CNFL [mm/mm ²]	0,23	0,08	-0,19
DC+ [Zellen/mm ²]	0,44	-0,08	-0,11
DC- [Zellen/mm ²]	0,21	-0,30	0,11
NDC+ [Zellen/mm ²]	0,39	-0,12	-0,20
NDC- [Zellen/mm ²]	0,15	0,08	0,17

3.3.1.2 Korrelation der quantitativ-sensorischen Testung und der klinischen Skalen

Die bei einer quantitativ-sensorischen Testung der CIDP-Patienten erhobenen Parameter wurden mit der zum selben Zeitpunkt ermittelten RODS-, MRC- und INCAT-Skala (jeweils n = 11) korreliert (Abbildung 17).

So korrelierte die RODS-Skala signifikant ($r = -0,6364$, $p = 0,0402$) mit dem TSL. Weiterhin fielen eine gute Korrelation der RODS-Skala mit der CDT ($r = 0,5909$, $p = 0,0609$) und der MPT ($r = -0,5843$, $p = 0,0591$) auf. Diese Korrelationen erreichten allerdings keine statistische Signifikanz. Weiterhin korrelierte die INCAT-Skala signifikant mit der CDT ($r = -0,6121$, $p = 0,0494$). Tabelle 6 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

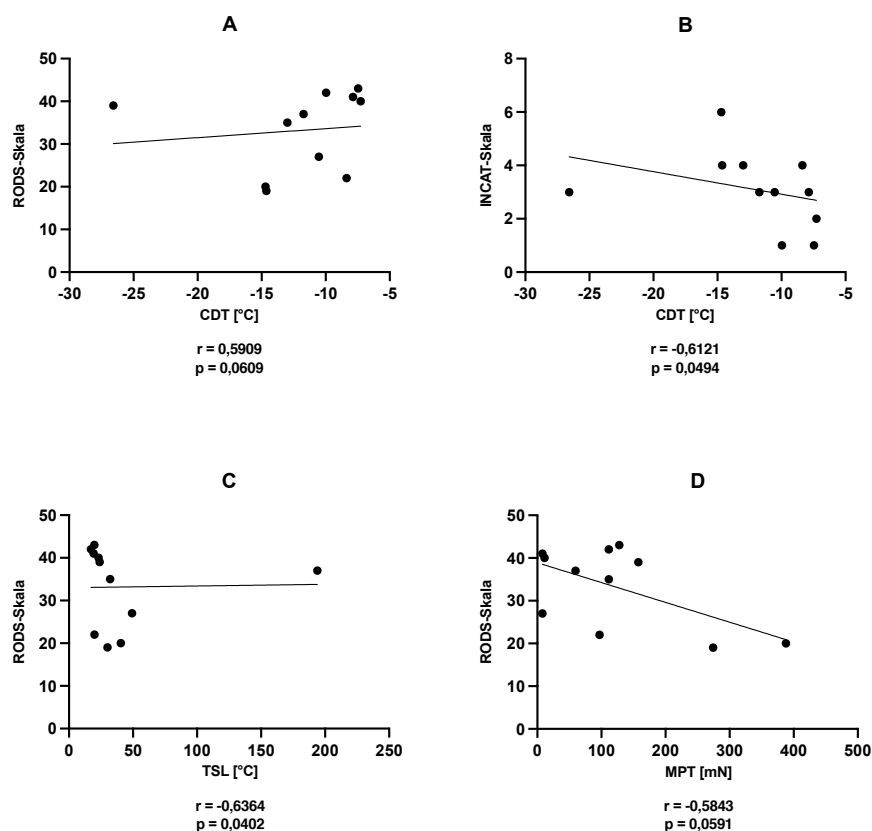


Abbildung 17: Korrelation der quantitativ-sensorischen Testung und der klinischen Skalen (n = 11). Es zeigen sich Korrelationen der **(A)** RODS-Skala und der CDT und der **(D)** RODS-Skala und der MPT ohne statistische Signifikanz. Statistisch signifikant korrelieren **(B)** die CDT und die INCAT-Skala und **(C)** der TSL und die RODS-Skala.

Tabelle 6: Korrelation der Parameter der quantitativ-sensorischen Testung und der klinischen Skalen. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	RODS-Skala	MRC-Skala	INCAT-Skala
CDT [°C]	0,59	-0,27	-0,61
WDT [°C]	-0,42	0,07	0,37
TSL [°C]	-0,64	-0,08	0,51
CPT [°C]	0,54	0,13	-0,51
HPT [°C]	-0,04	-0,04	0,10
MDT [mN]	-0,31	0,42	0,36
MPT [mN]	-0,58	0,13	0,61
Schmerzsensitivität	0,05	0,01	-0,28
Allodynie	-0,05	-0,08	-0,09
WUR	0,23	-0,05	0,10
VPT	0,15	-0,29	-0,54
PPT [kPa]	0,31	0,27	-0,18

3.3.1.3 Korrelation der sudomotorischen Funktion und der klinischen Skalen

Die durch das Sudoscan®-Gerät erhobene mittlere Leitfähigkeit der Fußsohlen und Handflächen wurde mit der zum selben Zeitpunkt erhobenen RODS- (n = 13), MRC- (n = 14) und INCAT-Skala (n = 13) korreliert.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Tabelle 7 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 7: Korrelation der sudomotorischen Funktion und der klinischen Skalen. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	RODS-Skala	MRC-Skala	INCAT-Skala
sudomotorische Funktion Hand [μ S]	0,18	0,12	0,10
sudomotorische Funktion Fuß [μ S]	0,24	0,41	-0,08

3.3.1.4 Korrelation der IENFD und der klinischen Skalen

Die in Hautbiopsien ermittelte IENFD von CIDP-Patienten wurde mit der zum selben Zeitpunkt erhobenen RODS- (n = 12), MRC- (n = 13) und INCAT-Skala (n = 12) korreliert.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Tabelle 8 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 8: Korrelation der IENFD und der klinischen Skalen. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	RODS-Skala	MRC-Skala	INCAT-Skala
IENFD [Anzahl/mm]	0,46	0,07	-0,33

3.3.2 Korrelation der Kleinfaserparameter mit dem neuropathischen Schmerz

Neuropathischer Schmerz ist ein klassisches Symptom, unter dem Patienten mit CIDP leiden (Dyck und Tracy 2018).

Eine mögliche Korrelation der Intensität der neuropathischen Schmerzen bei CIDP, welche mittels des painDETECT- und NPSD-Schmerzfragebogens ermittelt wurde, mit der

Ausprägung der Small-Fiber-Neuropathie in den apparativen Kleinfaseruntersuchungen sollte evaluiert werden.

3.3.2.1 Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der Schmerzfragebögen

Die Punktzahlen des NPSD- und painDETECT-Fragebogens zur Detektion von neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Immunneuropathie wurden mit den kornealen Nervenfaserverparametern korreliert.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Tabelle 9 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 9: Korrelation der Schmerzfragebögen und der kornealen Nervenfaserverparameter. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	NPSD	painDETECT
CC CNFD [Anzahl/mm ²]	0,00	0,29
CC CNBD [Anzahl/mm ²]	0,06	0,27
CC CNFL [mm/mm ²]	-0,10	0,19
CC CNFT	-0,14	-0,05
ACC CNFD [Anzahl/mm ²]	-0,11	0,19
ACC CNBD [Anzahl/mm ²]	-0,04	0,12
ACC CNFL [mm/mm ²]	-0,10	0,15
DC+ [Zellen/mm ²]	0,07	0,12
DC- [Zellen/mm ²]	0,10	0,06
NDC+ [Zellen/mm ²]	0,12	0,20
NDC- [Zellen/mm ²]	-0,01	-0,14

3.3.2.2 Korrelation der Schmerzfragebögen und der quantitativ-sensorischen Testung

Die Punktzahlen des NPSD- und painDETECT-Fragebogens wurden mit den in der quantitativ-sensorischen Testung erhobenen Parameter korreliert (Abbildung 18).

Es zeigten sich signifikante Korrelationen der NPSD-Skala und des TSL ($r = 0,6763$, $p = 0,0223$). Weiterhin korrelierte die Punktzahl des painDETECT-Fragebogens signifikant mit der Allodynie ($r = 0,8781$, $p = 0,0030$) und der WUR ($r = -0,8024$, $p = 0,0215$). Statistisch nicht-signifikant war ein hoher Korrelationskoeffizient zwischen der painDETECT-Skala und der Schmerzsensitivität ($r = 0,6807$, $p = 0,0699$). Tabelle 10 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

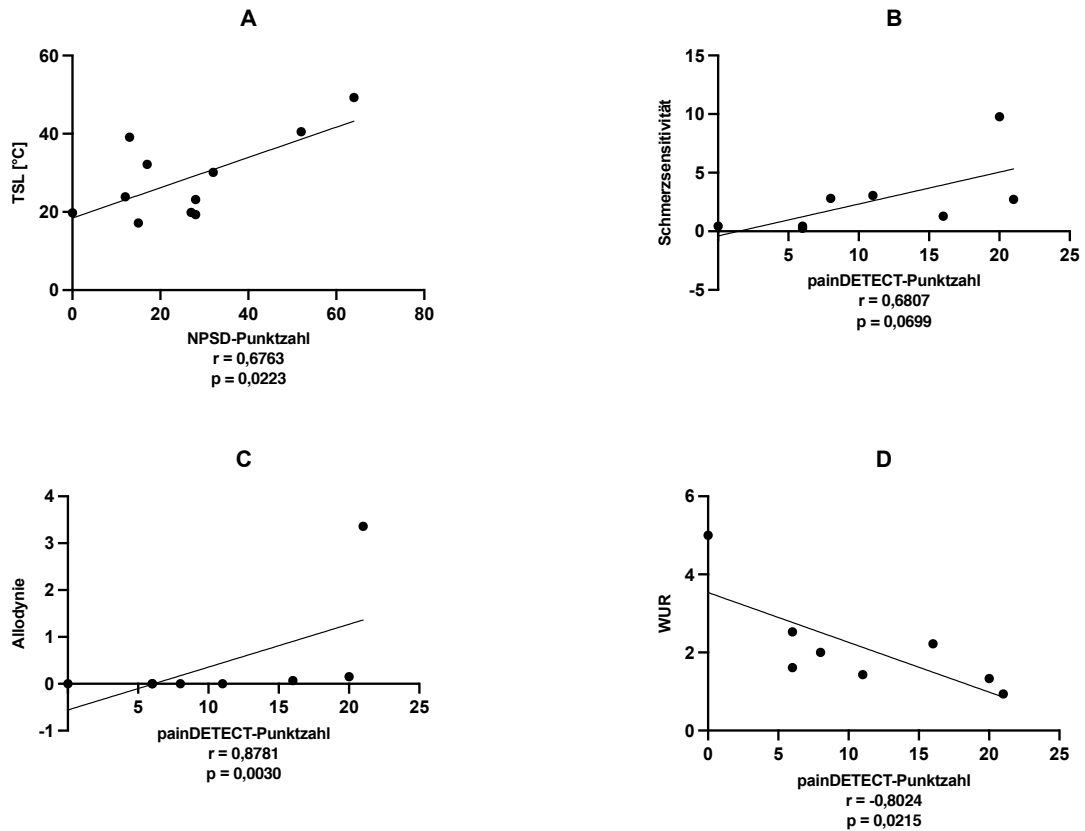


Abbildung 18: Korrelation der Punktzahlen der Schmerzfragebögen und Parametern der QST. (A) Signifikante Korrelation der Punktzahl des NPSD-Fragebogens und des TSL ($n = 11$). **(B)** Statistisch nicht-signifikante Korrelation der Punktzahl des painDETECT-Fragebogens und der in der QST gemessenen Schmerzsensitivität ($n = 8$). Signifikante Korrelation der painDETECT-Skala und der **(C)** Allodynie und **(D)** wind up ratio (jeweils $n = 8$).

Tabelle 10: Korrelation der Schmerzfragebögen und der quantitativ-sensorischen Testung. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	NPSD	painDETECT
CDT [°C]	-0,09	0,22
WDT [°C]	0,48	0,23
TSL [°C]	0,68	0,17
CPT [°C]	-0,15	0,17
HPT [°C]	0,28	0,28
MDT [mN]	0,34	-0,26
MPT [mN]	0,16	-0,48
Schmerzsensitivität	0,16	0,68
Allodynie	0,53	0,88
WUR	-0,42	-0,80
VPT	0,03	0,29
PPT [kPa]	-0,16	-0,05

3.3.2.3 Korrelation der Schmerzfragebögen und der sudomotorischen Funktion

Die Punktzahlen des NPSD- und painDETECT-Fragebogens wurden mit der mittleren Leitfähigkeit der Hände und Füße, die mit dem Sudoscan®-Gerät gemessen wurde, korreliert (Abbildung 19).

Die Punktzahl des painDETECT-Fragebogens korrelierte signifikant mit der mittleren Leitfähigkeit der Hand ($r = -0,7919$, $p = 0,0063$). Tabelle 11 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

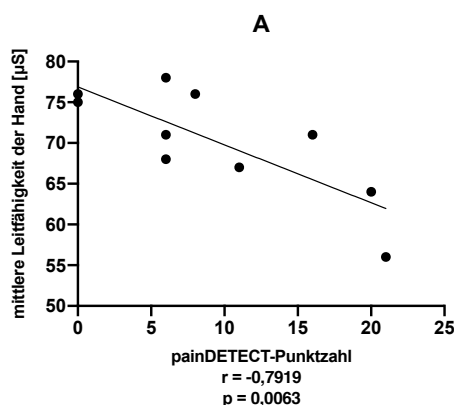


Abbildung 19: Korrelation der Punktzahl des painDETECT-Fragebogens und der mittleren Leitfähigkeit der Haut der Hand (n = 10). Eine statistische Signifikanz ist nachweisbar.

Tabelle 11: Korrelation der Schmerzfragebögen und der sudomotorischen Funktion.

In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	NPSD	painDETECT
sudomotorische Funktion Hand [μ S]	-0,38	-0,79
sudomotorische Funktion Fuß [μ S]	0,03	-0,29

3.3.2.4 Korrelation der Schmerzfragebögen und IENFD

Die Punktzahlen des NPSD- und painDETECT-Fragebogens zur Detektion von neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Immunneuropathie wurden mit der IENFD korreliert.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Tabelle 12 zeigt die Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 12: Korrelation der Schmerzfragebögen und der IENFD. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Parameter	NPSD	painDETECT
IENFD [Anzahl/mm]	-0,33	-0,07

3.4 Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter bei semiautomatischer und automatischer Auswertung

Die Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter CNFD, CNBD und CNFL bei semiautomatischer Auswertung mit CCMetrics und automatischer Auswertung mit ACCMetrics wurde untersucht (Abbildung 20). In diese Analyse wurden alle im Rahmen der Studie durchgeführten kornealen Konfokalmikroskopien ($n = 59$) einbezogen. Der Mittelwert des jeweiligen kornealen Nervenfaserverparameters jedes Patienten bei Analyse mit der semiautomatischen Software CCMetrics wurde mit dem korrespondierenden Mittelwert bei Auswertung mit der automatischen Software ACCMetrics korreliert.

Die CNFD bei semiautomatischer Auswertung mit CCMetrics korrelierte sehr gut ($r = 0,8501$, $p < 0,0001$) mit der CNFD bei vollautomatischer Auswertung mit ACCMetrics. Eine ebenfalls sehr gute Korrelation zwischen CCMetrics und ACCMetrics zeigte sich bei der CNBD ($r = 0,8251$, $p < 0,0001$) und CNFL ($r = 0,9049$, $p < 0,0001$).

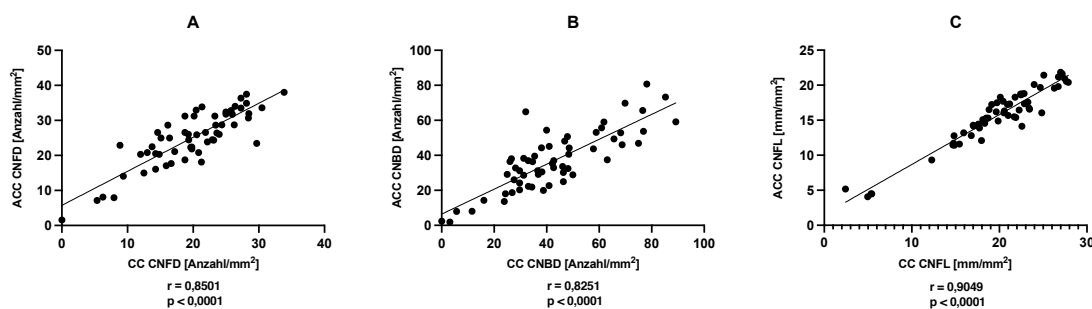


Abbildung 20: Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter bei der Auswertung mit CCMetrics und ACCMetrics (n = 59). Die (A) CNFD, (B) CNBD und (C) CNFL bei der Auswertung mit CCMetrics korrelieren signifikant mit den jeweiligen Parametern bei der Auswertung mit ACCMetrics.

3.5 Reproduzierbarkeit der Analyse des subbasalen Nervenplexus

Um die diagnostische Aussagekraft der kornealen Konfokalmikroskopie zu evaluieren, wurde eine Reproduzierbarkeitsanalyse durchgeführt.

3.5.1 Reproduzierbarkeit der kornealen Nervenfaserverparameter

Um die Reproduzierbarkeit der kornealen Nervenfaserverparameter bei Auswertung mit CCMetrics (Abbildung 21, Tabelle 13) und ACCMetrics (Abbildung 22, Tabelle 14) zu bestimmen, wurden sieben gesunde Kontrollpersonen im Abstand von durchschnittlich $17,86 \pm 21,81$ Tagen zweimal mit dem Konfokalmikroskop untersucht und die kornealen Nervenfaserverparameter beider Untersuchungen miteinander verglichen. Zur Quantifizierung der Reproduzierbarkeit wurde der ICC (*intra-class correlation coefficient*) bestimmt. Eine schlechte Reproduzierbarkeit wurde bei einem ICC von $< 0,4$, eine befriedigende Reproduzierbarkeit bei einem ICC von $0,4$ bis $0,59$, eine gute Reproduzierbarkeit bei einem ICC von $0,6$ bis $0,74$ und eine exzellente Reproduzierbarkeit bei einem ICC $> 0,75$ angenommen (Oppo et al. 1998).

Zur Darstellung der Reproduzierbarkeit wurden für die durch eine semiautomatische Analyse mit CCMetrics erhobenen kornealen Nervenfaserverparameter Bland-Altman-Diagramme angefertigt (Bland und Altman 1986) (Abbildung 21).

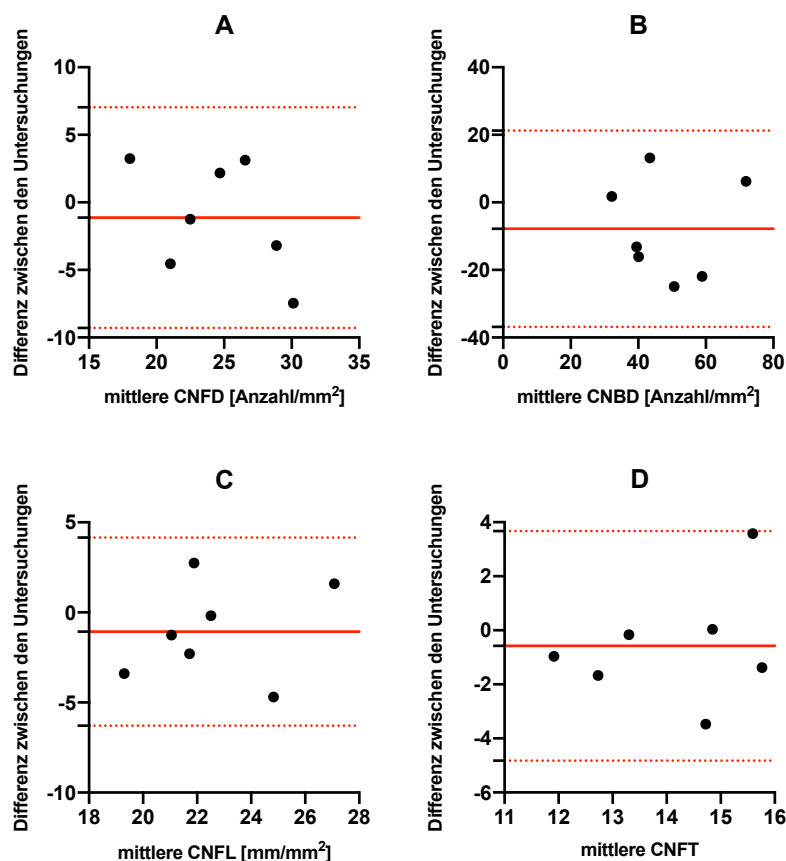


Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramme für die kornealen Nervenfaserverparameter bei Auswertung mit CCMetrics (n = 7). Die Daten zeigen die Reproduzierbarkeit der **(A)** CNFD, **(B)** CNBD, **(C)** CNFL und **(D)** CNFT. Die durchgezogene Linie zeigt den Bias (Mittelwert der Differenz). Die obere gestrichelte Linie zeigt +1,95 SD, die untere gestrichelte -1,95 SD des Bias an.

Die Analyse der CNFD (ICC 0,78), CNFL (ICC 0,73) und CNBD (ICC 0,67) bei Auswertung mit CCMetrics zeigte jeweils eine exzellente bzw. gute Reproduzierbarkeit. Niedriger lag der ICC-Wert bei Auswertung der CNFT (0,49) mit nur befriedigender Reproduzierbarkeit (Tabelle 3).

Tabelle 13: ICC der kornealen Nervenfaserdichte, Nervenverzweigungsdichte, Nervenfaserverlänge und Nervenfasertortuosität bei Auswertung mit CCMetrics.

Parameter	ICC
CNFD [Anzahl/mm ²]	0,78
CNBD [Anzahl/mm ²]	0,67
CNFL [mm/mm ²]	0,73
CNFT	0,49

Zur Darstellung der Reproduzierbarkeit wurden für die durch eine automatische Auswertung mit ACCMetrics erhobenen Nervenfaserverparameter Bland-Altman-Diagrammen angefertigt (Abbildung 22).

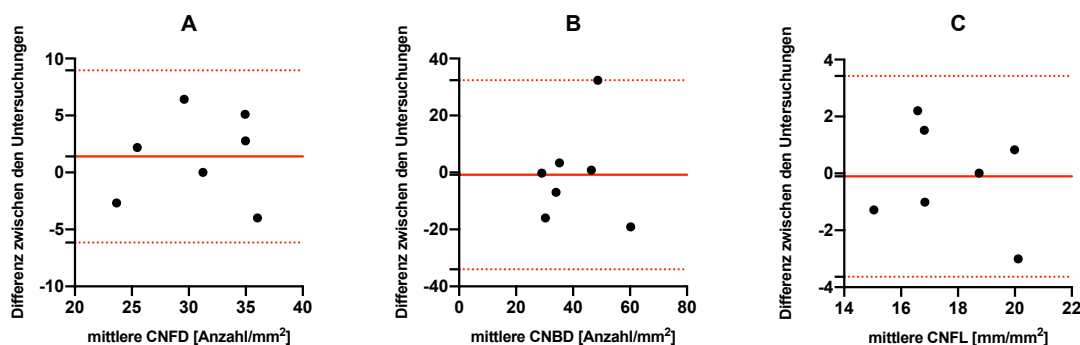


Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramme für die kornealen Nervenfaserverparameter bei Auswertung mit ACCMetrics (n = 7). Die Daten zeigen die Reproduzierbarkeit der (A) CNFD, (B) CNBD, und (C) CNFL. Die durchgezogene Linie zeigt den Bias (Mittelwert der Differenzen). Die obere gestrichelte Linie zeigt +1,95 SD, die untere gestrichelte -1,95 SD des Bias an.

Bei automatischer Analyse mit ACCMetrics zeigte die CNFD (ICC 0,85) und CNFL (ICC 0,80) eine exzellente Reproduzierbarkeit. Die CNBD war befriedigend reproduzierbar (ICC 0,50, Tabelle 14).

Tabelle 14: ICC der kornealen Nervenfaserdichte, Nervenverzweigungsdichte und Nervenfaserverlänge bei Auswertung mit ACCMetrics.

Parameter	ICC
CNFD [Anzahl/mm ²]	0,85
CNBD [Anzahl/mm ²]	0,50
CNFL [mm/mm ²]	0,80

3.5.2 Reproduzierbarkeit der Erfassung der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus

Um die Reproduzierbarkeit der Bestimmung der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus bei Auswertung zu bestimmen, wurden sieben gesunde Kontrollpersonen im Abstand von $17,86 \pm 21,81$ Tagen mit dem Konfokalmikroskop untersucht und die Zellzahlen beider Untersuchungen miteinander verglichen (Abbildung 23, Tabelle 15). Zur Quantifizierung der Reproduzierbarkeit wurde der ICC bestimmt. Auch hier wurden die erhobenen ICC-Werte mit bereits publizierten Richtwerten (Oppo et al. 1998) verglichen.

Abbildung 23 zeigt die Reproduzierbarkeitsanalyse der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus mittels Bland-Altman-Diagrammen.

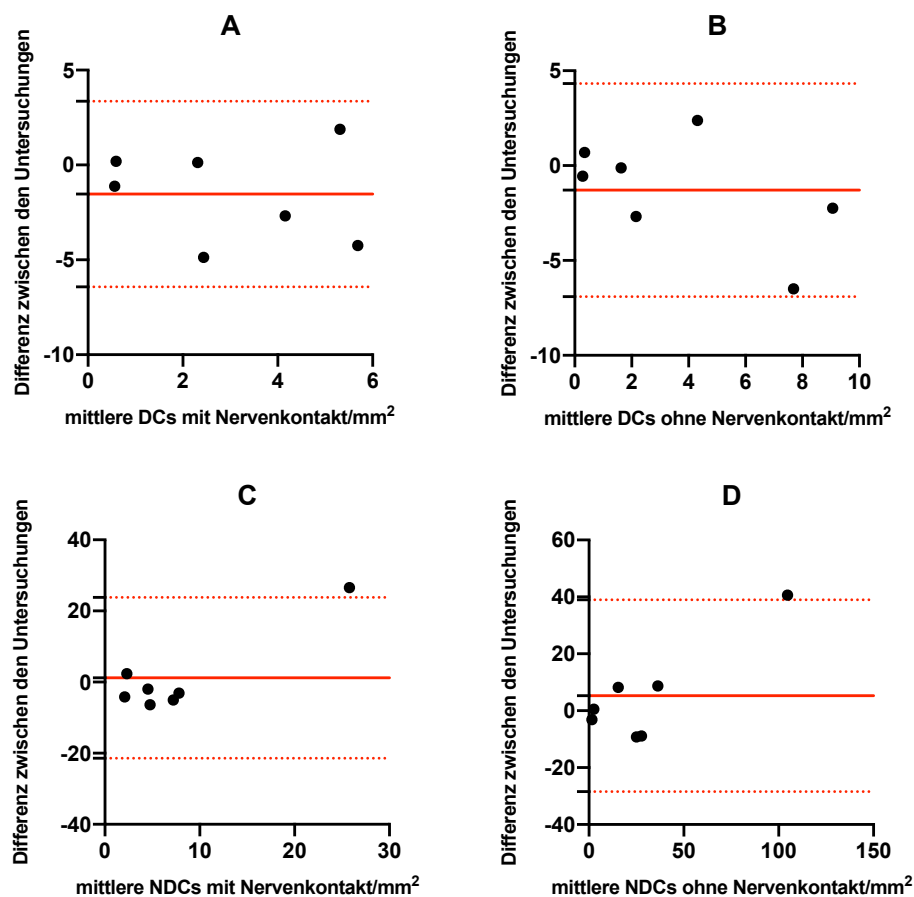


Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramme für die Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus (n = 7). Die Daten zeigen die Reproduzierbarkeit der Anzahl **(A)** dendritischer Zellen mit Nervenkontakt, **(B)** dendritischer Zellen ohne Nervenkontakt, **(C)** nicht-dendritischer Zellen mit Nervenkontakt und **(D)** nicht-dendritischer Zellen ohne Nervenkontakt. Die durchgezogene Linie zeigt den Bias (Mittelwert der Differenzen). Die obere gestrichelte Linie zeigt +1,95 SD, die untere gestrichelte -1,95 SD des Bias an.

Die Zellzahlen der nicht-dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt (ICC 0,94) und dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt (ICC 0,83) waren exzellent reproduzierbar. Eine gute Reproduzierbarkeit zeigte sich bei den Zellzahlen der dendritischen Zellen mit Nervenkontakt (ICC 0,60). Eine befriedigende Reproduzierbarkeit erreichten die Zellzahlen der nicht-dendritischen Zellen mit Nervenkontakt (ICC 0,54, Tabelle 15).

Tabelle 15: ICC der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus.

Parameter	ICC
DC+ [Zellen/mm ²]	0,60
DC- [Zellen/mm ²]	0,83
NDC+ [Zellen/mm ²]	0,54
NDC- [Zellen/mm ²]	0,94

3.6 Die korneale Konfokalmikroskopie als potentieller Verlaufsmarker bei CIDP

Die korneale Konfokalmikroskopie evaluiert nicht-invasiv den Status kleinster Nervenfasern der Kornea. Aufgrund der einfachen Durchführung und der bereits nachgewiesenen Reproduzierbarkeit war eine der entscheidenden Fragen der vorliegenden Dissertation, inwieweit die korneale Konfokalmikroskopie zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs der CIDP geeignet ist.

Dafür wurden die Konfokalmikroskopie der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung miteinander verglichen und darüber hinaus die Veränderungen der kornealen Nervenfaserverparameter und Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus über den Beobachtungszeitraum mit den korrespondierenden Veränderungen der in der Diagnostik der CIDP etablierten diagnostischen Methoden wie den klinischen Skalen, den Neurographien sowie der Griffkraft- und Gehstreckenmessungen korreliert.

3.6.1 Longitudinale Auswertung der kornealen Nervenfaserverparameter

Die mithilfe von CCMetrics (Abbildung 24) und ACCMetrics (Abbildung 25) erhobenen kornealen Nervenfaserverparameter der Eingangsuntersuchung der CIDP-Patienten wurden mit denselben Parametern verglichen, die in einer Verlaufsuntersuchung erhoben wurden.

In den gepaarten t-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede bei Auswertung mit CCMetrics zwischen den kornealen Nervenfaserverparametern der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung festgestellt werden.

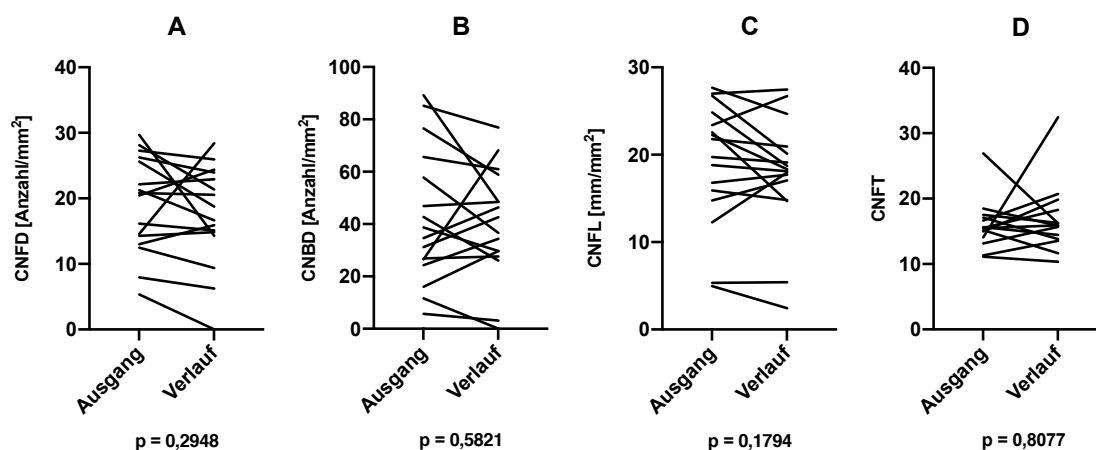


Abbildung 24: Longitudinale Änderung der kornealen Nervenfaserverparameter der CIDP-Patienten ($n = 15$ für CNFD, CNBD und CNFL, $n = 14$ für CNFT) zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten bei Auswertung mit CCMetrics. Die Daten zeigen den longitudinalen Verlauf der (A) CNFD (B) CNBD, (C) CNFL und (D) CNFT. Der p-Wert ist Ausdruck eines gepaarten t-Tests. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

In den gepaarten t-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede bei Auswertung mit ACCMetrics zwischen den kornealen Nervenfaserverparametern der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung festgestellt werden.

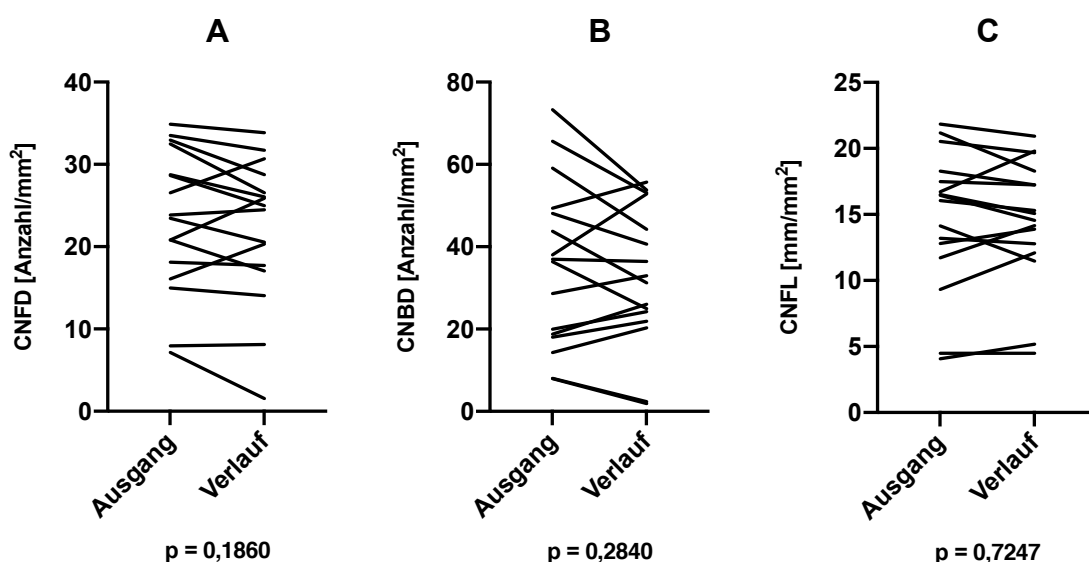


Abbildung 25: Longitudinale Änderung der kornealen Nervenfaserverparameter der CIDP-Patienten ($n = 15$) zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten bei Auswertung mit ACCMetrics. Die Daten zeigen den longitudinalen

Verlauf der (A) CNFD, (B) CNBD und (C) CNFL. Der p-Wert ist Ausdruck eines gepaarten t-Tests. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

3.6.2 Longitudinale Auswertung der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus

Die Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus der Ausgangsuntersuchung der CIDP-Patienten wurden mit den Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus verglichen, die in einer Folgeuntersuchung erhoben wurden (Abbildung 26).

Die gepaarten t-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung bezüglich der Zellzahlen der dendritischen Zellen mit Nervenkontakt, der dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt und der nicht-dendritischen Zellen mit Nervenkontakt. Bei den nicht-dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt besteht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0006$) zwischen beiden Untersuchungen.

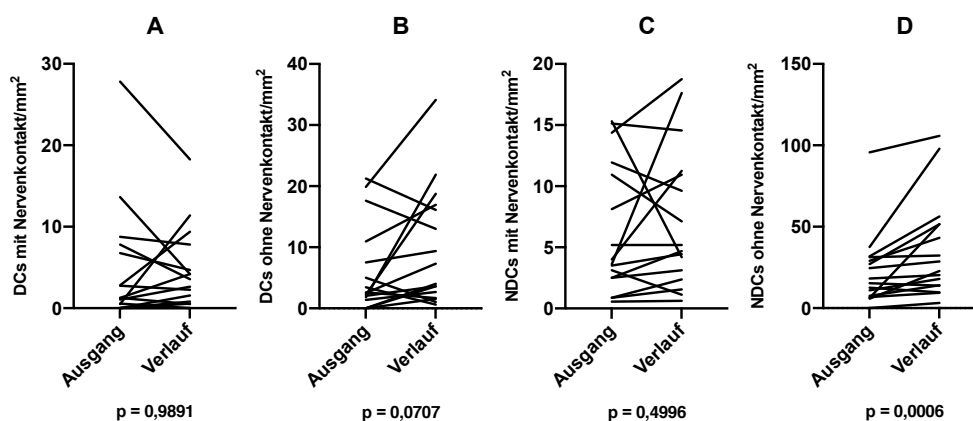


Abbildung 26: Longitudinale Änderung der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus (n = 15) zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten. Der p-Wert ist Ausdruck eines gepaarten t-Tests. Es zeigen sich keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz bei longitudinaler Betrachtung der **(A)** dendritischen Zellen mit Nervenkontakt, **(B)** dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt und **(C)** nicht-dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt. **(D)** Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Zellzahlen der nicht-dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt.

3.6.3 Longitudinale Auswertung der klinischen Skalen, Gehstrecken- und Griffkraftmessungen

Zur longitudinalen Betrachtung wurden die bei der Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung erhobenen RODS-, MRC- und INCAT-Skalen, Gehstreckenparameter und Griffkraftmessungen miteinander verglichen (Abbildung 27).

In den gepaarten t-Tests zeigten sich signifikante Unterschiede beim Timed-Up-And-Go-Test ($p = 0,0239$) und der Griffkraftmessung ($p = 0,0440$) zwischen der Ausgangs- und

Verlaufsuntersuchung. Bei der longitudinalen Betrachtung der RODS- ($p = 0,5467$), MRC- ($p = 0,2456$) und INCAT-Skala ($p = 0,1109$) sowie der 2- ($p = 0,9134$), 3- ($p = 0,8284$) und 6-Minuten-Gehstreckenmessung fiel kein signifikanter Unterschied auf.

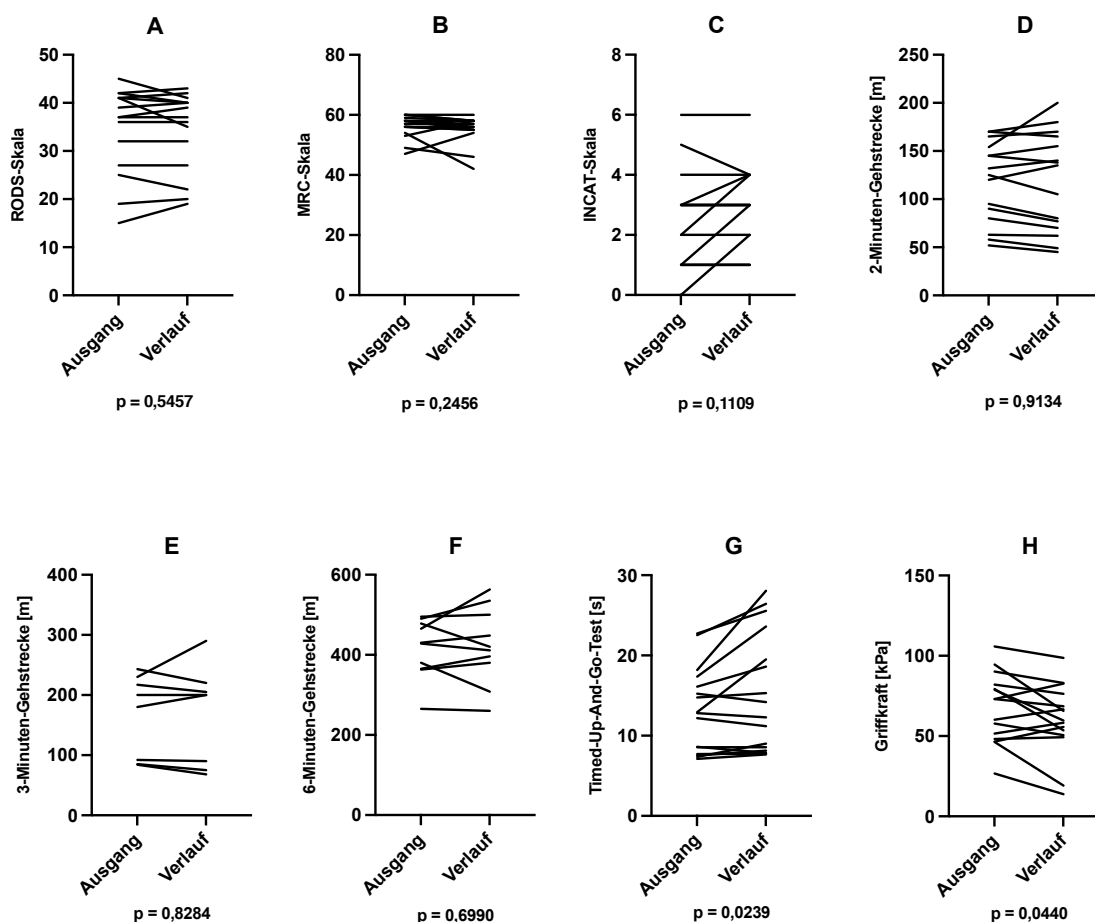


Abbildung 27: Longitudinale Änderung der klinischen Skalen, Gehstrecken- und Griffkraftmessungen zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung nach 8 Monaten. Der p-Wert ist Ausdruck eines gepaarten t-Tests. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei longitudinaler Betrachtung der **(A)** RODS-Skala ($n = 15$), **(B)** MRC-Skala ($n = 16$), **(C)** INCAT-Skala ($n = 15$), **(D)** der 2-Minuten-Gehstrecke ($n = 15$), **(E)** 3-Minuten-Gehstrecke ($n = 8$) und **(F)** 6-Minuten-Gehstrecke ($n = 10$). Signifikante Unterschiede bestehen beim **(G)** Timed-Up-And-Go-Test ($n = 16$) und **(H)** der Griffkraftmessung ($n = 15$).

3.6.4 Korrelation der longitudinalen Änderungen der kornealen Nervenfasernparameter und der etablierten diagnostischen Methoden

Die longitudinalen Änderungen der kornealen Nervenfasernparameter bei semiautomatischer Auswertung mit CCMetrics (als absolute Differenz) zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung wurden mit den longitudinalen Änderungen (als absolute Differenz) der etablierten diagnostischen Methoden in demselben Zeitraum verglichen. Zu den

„etablierten diagnostischen Methoden“ zählen die klinischen Skalen (RODS, MRC, INCAT), die Neurographien und die Gehstrecken- und Griffkraftmessungen.

Zusammenfassend konnten überwiegend niedrige Korrelationskoeffizienten gezeigt werden (Tabelle 16). Allerdings korrelieren die Änderungen der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis gut mit der CNBD ($r = 0,7156$, $p = 0,0167$) und der CNFL ($r = 0,7982$, $p = 0,0048$).

Tabelle 16: Korrelation der longitudinalen Änderungen der etablierten diagnostischen Methoden mit den kornealen Nervenfasernparametern. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r dargestellt.

Parameter	CNFD [Anzahl/mm ²]	CNBD [Anzahl/mm ²]	CNFL [mm/m ²]	CNFT
RODS-Skala	-0,19	0,11	0,17	0,20
MRC-Skala	-0,51	-0,37	-0,14	0,01
INCAT-Skala	0,11	-0,19	-0,18	0,00
2-Minuten-Gehstrecke [m]	-0,04	-0,12	-0,16	-0,39
6-Minuten-Gehstrecke [m]	0,03	-0,18	-0,43	-0,25
Timed-Up-And-Go-Test [s]	0,25	0,38	0,14	0,42
NLG N. medianus sensibel [m/s]	-0,10	-0,08	-0,12	-0,31
NLG N. suralis [m/s]	-0,11	-0,72	-0,80	-0,58
NLG N. tibialis motorisch [m/s]	0,05	-0,48	-0,52	-0,02
NLG N. peroneus motorisch [m/s]	0,09	0,18	-0,01	-0,06
N. medianus motorisch [m/s]	-0,33	-0,52	-0,34	-0,42
Griffkraft [kPa]	0,12	0,11	0,25	-0,45

3.6.5 Korrelation der longitudinalen Änderungen der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus und der etablierten diagnostischen Methoden

Die longitudinalen Änderungen der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus (als Differenz) zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung wurden mit den longitudinalen Änderungen (als Differenz) der etablierten diagnostischen Methoden in demselben Zeitraum verglichen.

Zusammenfassend konnten überwiegend niedrige Korrelationskoeffizienten gezeigt werden (Tabelle 17). Die Änderungen der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus korrelierte gut mit den dendritischen Zellen ohne Nervenkontakt ($r = -0,6054$, $p = 0,0283$).

Tabelle 17: Korrelation der longitudinalen Änderungen der etablierten diagnostischen Methoden mit den Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus. In den Feldern ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r dargestellt.

Parameter	DC+	DC-	NDC+	NDC-
	[Zellen/mm ²]	[Zellen/mm ²]	[Zellen/mm ²]	[Zellen/mm ²]
RODS-Skala	0,23	0,13	0,03	-0,07
MRC-Skala	-0,29	0,31	-0,09	0,35
INCAT-Skala	0,22	0,11	-0,02	0,28
2-Minuten-Gehstrecke [m]	-0,09	0,41	0,10	0,52
6-Minuten-Gehstrecke [m]	-0,30	0,51	0,12	0,44
Timed-Up-And-Go-Test [s]	-0,01	-0,39	-0,03	-0,21
NLG N. medianus sensibel [m/s]	0,07	0,04	0,19	0,43
NLG N. suralis [m/s]	0,10	0,25	-0,01	0,39
NLG N. tibialis motorisch [m/s]	-0,27	0,51	-0,42	0,14
NLG N. peroneus motorisch [m/s]	0,13	-0,61	0,08	-0,26
N. medianus motorisch [m/s]	-0,37	0,47	-0,38	0,18
Griffkraft [kPa]	0,03	0,53	0,25	0,38

4 Diskussion

Die CIDP ist eine Erkrankung mit autoimmuner Genese (Dimachkie und Barohn 2013). In der Diagnostik der CIDP fehlen bisher gut validierte Biomarker zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung. Therapieeffekte sind so in der klinischen Routine häufig schwer einzuschätzen. Obwohl die Erkrankung primär die großen Nervenfasern schädigt, wird das Auftreten einer Small-Fiber-Neuropathie ebenfalls beschrieben (Dyck und Tracy 2018). Somit könnte in Zukunft die Verlaufsbeobachtung der kleinen Fasern stärker in den Vordergrund rücken. Für die Beurteilung der Morphologie der kleinen Nervenfasern stehen neben den etablierten und invasiven Haut- und Nervenbiopsien die nicht-invasive korneale Konfokalmikroskopie zur Verfügung, die bereits in zahlreichen Studien Veränderungen des kornealen Nervenfasergeflechtes bei Erkrankungen mit einer Nervenfaserbeteiligung nachweisen konnte (Edwards et al. 2012; Ferrari et al. 2014; Kinard et al. 2015; Pitarokoili et al. 2019; Schneider et al. 2014; Stettner et al. 2016; Sturniolo et al. 2015; Tavakoli et al. 2009; Tavakoli et al. 2012).

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde der Stellenwert der kornealen Konfokalmikroskopie in Bezug auf die longitudinale Beobachtung des Nervenfasergeflechtes und der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus der Kornea bei CIDP untersucht.

4.1 Kein Nachweis einer Degeneration des kornealen Nervenfasergeflechtes oder einer kornealen Inflammation bei CIDP

Eine Schädigung von kleinsten Nervenfasern der Kornea bei CIDP, also eine korneale Small-Fiber-Neuropathie, ist in Studien bereits durch die korneale Konfokalmikroskopie detektiert worden (Schneider et al. 2014; Stettner et al. 2016).

In der vorliegenden Studie wurden keine Hinweise auf eine Small-Fiber-Neuropathie der kornealen Nerven bei CIDP gefunden. Die kornealen Nervenfaserverparameter *corneal nerve fiber density* (CNFD), *corneal nerve branch density* (CNBD), *corneal nerve fiber length* (CNFL) und *corneal nerve fiber tortuosity* (CNFT) unterschieden sich in dem CIDP-Patientenkollektiv nicht von den kornealen Parametern einer nicht-polyneuropathisch erkrankten Kontrollgruppe (Abbildung 8 und 9).

Allerdings sind die bei Patienten mit CIDP erhobenen und mit ACCMetrics ausgewerteten kornealen Nervenfaserverparameter der vorliegenden Studie gut mit publizierten und ebenfalls durch automatische Auswertung mit ACCMetrics erhobenen absoluten Werten eines CIDP-Patientenkollektivs (Pitarokoili et al. 2019) vergleichbar (Tabelle 18). Weiterhin waren die von uns erhobenen kornealen Nervenfaserverparameter in einem CIDP-Kollektiv im Vergleich zu von Schneider et al. 2014 publizierten Daten erniedrigt. Schneider et al. zeigten 2014 eine mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichene reduzierte CNBD und CNFL bei CIDP

(die CNFD zeigte keine signifikante Reduktion). Eine Vergleichbarkeit der Studien ist kritisch zu sehen, da Schneider et al. 2014 zur Auswertung der Bilder des subbasalen Nervenplexus der Kornea die Software NeuronJ nutzten, während bei Pitarokoili et al. 2019 und in der vorliegenden Studie, wie bereits erwähnt, mit der Software ACCMetrics gearbeitet wurde (Rayaz Malik, University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich). Die von Pitarokoili et al. 2019 erhobenen Werte wurden nicht mit einem Kontrollkollektiv verglichen.

Tabelle 18: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter bisher durchgeführter Studien zur kornealen Konfokalmikroskopie bei CIDP. Die Daten zeigen den Mittelwert und die zugehörige Standardabweichung.

Studie	CNFD [Anzahl/mm ²]	CNBD [Anzahl/mm ²]	CNFL [mm/mm ²]	Software
Schneider et al. 2014	27,5 ± 5	48,75 ± 11,88	18,09 ± 3,44	NeuronJ
Pitarokoili et al. 2019	27,4 ± 8,8	39,3 ± 26,4	15,9 ± 5,1	ACCMetrics
Schipper et al.	23,19 ± 8,73	35,39 ± 20,26	14,67 ± 5,3	ACCMetrics

So könnte die Auswahl des Kontrollkollektivs der vorliegenden Studie zu einem Fehlen von signifikanten Unterschieden in den Parametern des subbasalen Nervenplexus der Kornea geführt haben. Im Vergleich mit publizierten Normwerten für die kornealen Nervenfaserverparameter durch semiautomatische Auswertung mit ACCMetrics (Tavakoli et al. 2015) zeigen sich bei dem in dieser Studie untersuchten Kontrollkollektiv eine reduzierte CNFD, CNBD, CNFL und erhöhte CNFT (Tabelle 19), was eine Kleinfaserschädigung des subbasalen Nervenplexus anzeigen könnte. So könnte eine möglicherweise vorliegende Schädigung der kornealen Nervenfaserverparameter beim CIDP-Patientenkollektiv nicht dargestellt worden sein.

Tabelle 19: Vergleich der kornealen Nervenfaserverparameter des Kontrollkollektivs mit publizierten Normwerten (Tavakoli et al. 2015). Die Daten zeigen den Mittelwert und die Standardabweichung.

Parameter	Tavakoli et al.		Schipper et al.	
	Alter	56 - 65		60,54 ± 8,89
Geschlecht	w	m	w	m
Anzahl	22	32	3	10
CNFD [Anzahl/mm ²]	25,27	24,92	17,03 ± 3,20	19,24 ± 5,50
CNBD [Anzahl/mm ²]	63,02	79,17	43,83 ± 16,40	37,73 ± 16,33
CNFL [mm/mm ²]	21,11	23,03	20,02 ± 3,45	19,29 ± 4,27
CNFT	16,41	15,83	17,42 ± 2,02	17,99 ± 3,57

Die kornealen Nervenfasern des subbasalen Nervenplexus entstammen dem Nervus trigeminus (Belmonte et al. 2004) und sind somit Bestandteil der Hirnnerven. Allerdings ist eine Hirnnervenbeteiligung bei CIDP eher selten (Viala et al. 2010). Kommt es trotzdem zu einer Affektion der Hirnnerven bei CIDP, sind eher die Nerven für die Okulomotorik und der Nervus facialis betroffen (Dyck und Tracy 2018). Dies könnte einer der Gründe dafür sein, dass nur bei wenigen CIDP-Patienten eine korneale Kleinfaserschädigung vorliegt und sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigten (Abbildung 8). Bei den wenigen CIDP-Patienten mit Veränderungen des subbasalen Nervenplexus könnte es sich um Patienten handeln, die an einer Form der CIDP mit Hirnnervenbeteiligung und Affektion des N. trigeminus leiden. In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigte sich bei den CIDP-Patienten mit Kleinfaserbeteiligung der kornealen Nerven jeweils ein regelrechter Hirnnervenstatus, so dass eine zunächst nur subklinische Hirnnervenbeteiligung möglich erscheint. Eine sich im Verlauf manifestierende Klinik ist denkbar.

Allerdings kann auch die geringe Anzahl an untersuchten CIDP-Patienten (n = 16) und gesunden Kontrollen (n = 13) tatsächlich vorhandene Unterschiede in den kornealen Nervenfaserverparametern und Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus verschleiern haben. Die Studie von Stettner et al. 2016, die signifikante Unterschiede in der Morphologie des subbasalen Nervenplexus beschreibt, schloss insgesamt 88 CIDP-Patienten ein. Weiterhin wurden 85 alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollpersonen untersucht (Stettner et al. 2016).

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass antigenpräsentierende Zellen inklusive dendritischer Zellen als Teil der Immunabwehr in der gesamten Kornea nachweisbar sind (Hamrah et al. 2003). Im Rahmen einer systemischen Inflammation durch einen induzierten Diabetes mellitus im Mausmodell waren dendritische Zellen durch Anfärbung mit CD11c und MHC-II in erhöhter Anzahl im subbasalen Nervenplexus der Mäuse nachweisbar (Leppin et al.

2014). Auch bei infektiöser Keratitis (Cruzat et al. 2011), SSDE (*sjögren syndrome dry eye*) und NSSDE (*non-sjögren syndrome dry eye*) (Machetta et al. 2014) des Menschen fand sich eine erhöhte Anzahl von dendritischen Zellen im subbasalen Nervenplexus der Kornea. Daraus lässt sich schließen, dass die vermehrte Anzahl dieser Zellen des subbasalen Nervenplexus eine inflammatorische Reaktion der Kornea anzeigt und somit auch bei Erkrankungen mit wahrscheinlich autoimmuner und entzündlicher Genese wie der CIDP (Köller et al. 2005) nachzuweisen sein könnte.

So zeigten Stettner et al. 2016, dass es zu einer Zunahme von dendritischen und nicht-dendritischen Zellen in der Kornea bei CIDP kommt. Dendritische Zellen waren bei der motorischen Variante der CIDP erhöht, nicht-dendritische Zellen bei einer mit Schmerzen assoziierten Form der CIDP (Stettner et al. 2016). Laut Stettner et al. 2016 ist die durch dendritische Zellen verdeutlichte korneale Inflammation der Kornea ein Grund für das gute Ansprechen auf intravenöse Immunglobuline bei der motorischen Variante der CIDP.

Pitarokoili et al. beschrieben 2019 eine entscheidende Bedeutung der kornealen Zellen als Surrogat-Parameter für die Progression der CIDP. So zeigte sich im subbasalen Nervenplexus aller Patienten mit einer Erkrankungsprogression, die durch einen Anstieg der Punktzahl der ODSS- (*overall disability sum score*) oder INCAT-Skala im beobachteten Zeitraum definiert war, eine erhöhte Anzahl von kornealen Zellen bei der Eingangsuntersuchung (> 30 Zellen/ mm^2) (Pitarokoili et al. 2019). Die Zellen des subbasalen Nervenplexus wurden in der Studie von Pitarokoili nicht weiter differenziert.

In der vorliegenden Arbeit waren nur bei zwei von vier CIDP-Patienten, die im longitudinalen Verlauf einen durch einen Anstieg der INCAT-Skala definierten Erkrankungsprogress boten, eine erhöhte Anzahl von kornealen Zellen von > 30 Zellen/ mm^2 auffällig.

Es fanden sich keine Unterschiede in den Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpatienten (Abbildung 10). Zum Teil wurden im Rahmen dieser Studie auch eine vermehrte Anzahl von dendritischen und nicht-dendritischen Zellen bei gesunden, jungen Patienten ohne Polyneuropathie, die im Rahmen der Wiederholbarkeitsanalyse konfokalmikroskopisch untersucht wurden, festgestellt.

Die Zellen des subbasalen Nervenplexus sind ungleich verteilt, so finden sich in der Peripherie der Kornea deutlich mehr dendritische Zellen als im Zentrum (Leppin et al. 2014; Zhivov et al. 2005). Da in der vorliegenden Studie primär versucht wurde, die zentrale Kornea abzubilden, kann sich so ein systematischer Fehler entwickelt haben und ein tatsächlich bestehender Unterschied in den Zellzahlen zwischen CIDP-Patienten und gesunder Kontrollgruppe unentdeckt geblieben sein. Gegen diese These spricht, dass auch Stettner et al. 2016 die zentrale Kornea untersuchten und – wie bereits erwähnt – eine Vermehrung der dendritischen Zellen nachweisen konnten. In der Arbeit von Pitarokoili et al. 2019 fand sich keine Angabe dazu, welcher Teil der Kornea untersucht wurde. In

weiterführenden Studien sollte bei Bestimmung der Anzahl an dendritischen Zellen in der Kornea ein besonderes Augenmerk auf die Peripherie gelegt werden.

Da die dendritischen Zellen wahrscheinlich eine korneale Inflammation anzeigen, ist vorstellbar, dass in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen gefunden wurden, weil zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie alle Patienten suffizient mit intravenösen Immunglobulinen oder Rituximab behandelt wurden. Diese immunsuppressive Therapie könnte zur Abschwächung der autoimmunen Reaktionen und somit zu einem Rückgang der Infiltration der Kornea durch dendritische Zellen führen.

Wie bereits erwähnt ist das nur kleine Patientenkollektiv mit 16 CIDP-Patienten eine der Limitationen dieser Studie. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sind notwendig, um abschließend zu beurteilen, ob das korneale Nervenfasergeflecht bei CIDP geschädigt wird und ob es zur Einwanderung von dendritischen Zellen im Rahmen der CIDP kommt.

4.2 Gute Korrelation von semiautomatischer und automatischer Auswertung des subbasalen Nervenplexus

Die semiautomatische Analyse des subbasalen Nervenplexus mit CCMetrics ist zeitaufwendig. Dies ist sicherlich einer der Gründe, weshalb die korneale Konfokalmikroskopie bislang noch nicht zur Routinediagnostik bei Polyneuropathien gehört. Prinzipiell kann durch eine automatische Auswertung der kornealen Nervenfaserverparameter mit der Software ACCMetrics viel Zeit gespart werden. Bereits 2014 konnte gezeigt werden, dass eine hohe Korrelation zwischen der semiautomatisch mit CCMetrics und der automatisch mit ACCMetrics bestimmten CNFL besteht (Dehghani et al. 2014).

In dem heterogenen Kollektiv der vorliegenden Studie aus CIDP-Patienten ($n = 16$, jeweils zwei Konfokalmikroskopien), alterskorrelierten, nicht-polyneuropathisch erkrankten Patienten aus der Neurologie ($n = 13$) und jungen, gesunden Kontrollpatienten ($n = 7$, jeweils zwei Konfokalmikroskopien) ließ sich eine hervorragende, statistisch signifikante Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter CNFD, CNBD und CNFL bei semiautomatischer Auswertung mit CCMetrics und automatischer Auswertung mit ACCMetrics nachweisen (Abbildung 20).

Aufgrund der deutlich schnelleren Durchführung und der gegebenen Objektivität sollte in Zukunft die automatische Analyse mit ACCMetrics bevorzugt werden. So könnte ein schnellerer Einzug der kornealen Konfokalmikroskopie in den klinischen Alltag der Diagnostik bei Polyneuropathien erreicht werden.

4.3 Gute Reproduzierbarkeit der kornealen Konfokalmikroskopie

Um eine neue diagnostische Methode in der klinischen Routine zu etablieren, muss eine gute Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse gegeben sein.

Die kornealen Nervenfaserverparameter und Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus, die bei der Konfokalmikroskopie erhoben werden, sollten sowohl bei zweimaliger Auswertung derselben Untersuchung als auch bei zweimaliger Durchführung der Untersuchung zu unterschiedlichen Zeitpunkten korrelieren.

Es konnte bereits eine sehr gute Untersucher-unabhängige Reproduzierbarkeit der kornealen Konfokalmikroskopie gezeigt werden (Kalteniece et al. 2017). Vier Untersucher, die in Bezug auf die korneale Konfokalmikroskopie unterschiedlich viel Erfahrung hatten, wählten unabhängig voneinander sechs Bilder des subbasalen Nervenplexus von 32 bereits untersuchten Patienten aus, die die zentralen Anteile der Kornea am besten abbildeten und die beste Bildqualität aufwiesen. Danach wurden die kornealen Nervenfaserverparameter mittels ACCMetrics analysiert und der ICC (*intra-class correlation coefficient*) bestimmt. Der ICC ist ein Parameter, der die Übereinstimmung von zwei Beobachtungen angibt und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Ein Wert von 0 zeigt keine Übereinstimmung, ein Wert von 1 eine vollständige Übereinstimmung an. Hier lag der ICC für alle drei bestimmten Parameter (CNFD, CNBD, CNFL) über 0,9.

Weiterhin wurde durch erneutes Auswählen der am besten für die Analyse geeigneten Bilder durch ein- und denselben Untersucher im einwöchigen Intervall und konsekutiver Analyse des subbasalen Nervenplexus die Reproduzierbarkeit bestimmt. Auch diese war exzellent (Kalteniece et al. 2017).

Auch 2013 konnte gezeigt werden, dass die Analyse des subbasalen Nervenplexus reproduzierbar ist. 19 gesunde Patienten wurden im Abstand weniger Tage zweimalig mit dem Konfokalmikroskop untersucht und die entstandenen Bilder des subbasalen Nervenplexus mit CCMetrics ausgewertet. Für alle kornealen Nervenfaserverparameter wurden gute ICCs für die Reproduzierbarkeit ermittelt. Die Reproduzierbarkeit der CNBD und der CNFT war am niedrigsten. Die Autoren machen für die im Vergleich schlechtere Reproduzierbarkeit der CNBD die oftmals auftretende Unschärfe der Bilder des subbasalen Nervenplexus und somit schwierigere Identifikation der oft kleinen Nervenverzweigungen verantwortlich (Petropoulos et al. 2013). Weiterhin unterliegen gerade die Nervenverzweigungen einer nicht zu unterschätzenden Dynamik und verändern bereits in kurzen Zeitintervallen ihre Morphologie (Patel und McGhee 2008).

Die korneale Nervenfasertortuosität (CNFT) ist ein Maß für die Tortuosität der Hauptfasern. Die Nebenfasern werden bei der Berechnung der CNFT nicht berücksichtigt. Dementsprechend hängt die CNFT direkt von der Auswahl der Hauptnervenfasern ab, die bei semiautomatischer Auswertung durch den Untersucher anhand subjektiver Kriterien erfolgt und somit gewissen Schwankungen unterliegt (Petropoulos et al. 2013).

Die Reproduzierbarkeit der kornealen Konfokalmikroskopie wurde im Rahmen der vorliegenden Studie in Bezug auf die kornealen Nervenfaserverparameter und die Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus analysiert. Dazu wurde ein gesundes Kollektiv zweimalig mit dem Konfokalmikroskop im zeitlichen Abstand von $17,86 \pm 21,81$ Tagen untersucht. Der ICC der ermittelten Parameter wurde berechnet.

Bei automatischer Auswertung mit ACCMetrics zeigte sich eine exzellente Reproduzierbarkeit der CNFD und CNFL, die CNBD erreichte nur eine befriedigende Reproduzierbarkeit (Abbildung 22, Tabelle 14).

Bei semiautomatischer Auswertung mit CCMetrics zeigten die CNFD und CNFL die beste Reproduzierbarkeit, wenn auch der ICC etwas geringer ausfiel als bei automatischer Auswertung. Die CNBD war schlechter reproduzierbar, schnitt aber bei semiautomatischer Auswertung besser ab als bei automatischer Auswertung. Die CNFT zeigte nur eine befriedigende Reproduzierbarkeit (Abbildung 21, Tabelle 13).

Bei den Zellzahlen des kornealen Nervenplexus erreichten die dendritischen Zellen (DC-) und nicht-dendritischen Zellen (NDC-) ohne Nervenkontakt eine exzellente Reproduzierbarkeit. Die Zellzahlen der dendritischen Zellen und nicht-dendritischen Zellen mit Nervenkontakt waren nur im guten bzw. befriedigenden Maß wiederholbar (Abbildung 23, Tabelle 15).

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit eine insgesamt gute Reproduzierbarkeit der kornealen Nervenfaserverparameter gezeigt werden. Zusätzlich zeigte sich die automatische und damit zeitsparende Auswertung mit ACCMetrics der semiautomatischen und deutlich aufwendigeren Auswertung der kornealen Nervenfaserverparameter mit CCMetrics nicht unterlegen. Beide Punkte sind Argumente für den schnellen Einzug der kornealen Konfokalmikroskopie in die klinische Routine.

4.4 Keine Eignung der kornealen Konfokalmikroskopie als Biomarker bei CIDP

Nach wie vor fehlen gut validierte Biomarker bei der CIDP zur Verlaufsbeurteilung und Abschätzung von Therapieeffekten.

Die korneale Konfokalmikroskopie war bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie für eine longitudinale Betrachtung der Kleinfaserschäden ungeeignet. Zum einen konnten in Bezug auf die kornealen Nervenfaserverparameter und die Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus keine Unterschiede zwischen CIDP-Patienten und nicht-polyneuropathisch erkrankten Kontrollpersonen festgestellt werden (Abbildung 8, 9 und 10). Weiterhin korrelierten die longitudinalen Änderungen der durch die korneale Konfokalmikroskopie erhobenen Parameter und der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus nicht mit den longitudinalen Änderungen der in der Diagnostik der CIDP etablierten diagnostischen

Methoden wie den klinischen Skalen (RODS-, MRC- und INCAT-Skala), den Neurographien sowie den Griffkraft- und Gehstreckenmessungen.

In Abbildung 24 fallen Patienten mit deutlichen longitudinalen Änderungen auf. Ein Patient zeigte einen starken Anstieg der CNFD (von 14,58 auf 28,41 Fasern / mm^2) und der CNBD (von 26,56 auf 68,18 Aufzweigungen / mm^2). Weiterhin zeigt sich ein milder Anstieg der CNFL (von 23,39 auf 26,72 mm / mm^2), die CNFT sinkt (von 18,48 auf 15,84). Insgesamt stellen sich also Veränderungen dar, die auf eine longitudinale Reduktion von möglichen Kleinfaserschädigungen hindeuten. Die klinischen Skalen sind unverändert (ROD-S 27; MRC 57, INCAT 3). Die Griffkraft der rechten Hand ist verbessert (von 59 auf 74,33 kPa). Die neurophysiologischen Messungen zeigten sich stabil. Im Timed-Up-And-Go-Test zeigt sich aber ein deutlicher Anstieg der benötigten Zeit (von 18,18 auf 28,06 s). Zusammengefasst lassen sich die Änderungen in den konfokalmikroskopischen Parametern dieses Patienten nicht in den anderen longitudinalen Untersuchungen nachvollziehen.

Ein weiterer Patient zeigt einen relevanten Abfall der CNFD (von 29,69 auf 14,26 Fasern / mm^2), CNBD (von 57,81 auf 36,61 Aufzweigungen / mm^2) und CNFL (von 24,85 auf 18,7 mm / mm^2) bei begleitendem Anstieg der CNFT (von 14,97 auf 19,85). Diese Veränderungen deuten auf eine Aggravation einer möglichen Small-Fiber-Neuropathie hin. Die klinischen Skalen zeigen sich allerdings verbessert (ROD-S von 42 auf 43, MRC von 47 auf 54, INCAT gleich bei 1). Die Neurographien waren leicht befundgebessert, die Gehstreckentestung zeigte eine leichte Befundverschlechterung.

Bei einem dritten Patienten zeigte sich ein Abfall der CNFD (von 12,5 auf 9,37 Fasern / mm^2), CNBD (von 38,75 auf 29,69 Aufzweigungen / mm^2) und CNFL (von 22,57 auf 14,68 mm / mm^2). Die CNFT war hier nicht auswertbar. Weiterhin fiel eine Verschlechterung der klinischen Skalen (ROD-S von 25 auf 22, MRC von 54 auf 42 und INCAT von 2 auf 4) und ebenfalls - wenn auch nur leicht ausgeprägt – eine Verkürzung der Gehstrecke. Auch die Griffkraft war verschlechtert (rechts von 97,7 auf 69,3 kPa, links von 91,3 auf 62 kPa). Die Neurographien blieben stabil. Hier korrelieren die Veränderungen in den kornealen Nervenfasernparametern also mit den longitudinalen Veränderungen in den etablierten diagnostischen Methoden.

Insgesamt ist die korneale Konfokalmikroskopie aber in der vorliegenden Studie nicht ausreichend gut als Surrogat-Parameter für die longitudinale Betrachtung der CIDP geeignet gewesen.

4.5 Nachweis einer Small-Fiber-Neuropathie bei CIDP

Wie bereits oben erwähnt, ist die CIDP primär eine demyelinisierende Erkrankung mit konsekutiver Zerstörung der Myelinscheiden des peripheren Nervs mit komplexem zugrunde liegendem Pathomechanismus (Mathey et al. 2015). Trotz des primär

demyelinisierenden Charakters der Schädigung kommt es auch zu einer Affektion von nur schwach myelinisierten A δ - und nicht-myelinisierten C-Fasern.

Bereits 1990 hatten Gibbels und Kentenich in Biopsien des Nervus suralis elektronenmikroskopisch nachweisen können, dass es zu einer Schädigung auch unmyelinisierter Nervenfasern bei CIDP kommt (Gibbels und Kentenich 1990). So war zum Beispiel die absolute Anzahl an unmyelinisierten Fasern im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv vermindert. Weiterhin wurde eine erniedrigte IENFD in Hautbiopsiestudien beschrieben (Chiang et al. 2002).

Der *axon flare response test* zur Evaluation der Funktion der C-Fasern war in einem CIDP-Patientenkollektiv pathologisch, was ebenfalls auf eine Beteiligung der kleinsten Nervenfasern bei CIDP hinweist (Kokotis et al. 2017). Bei dem Test misst man die durch elektrische Stimulation von C-Nozizeptoren ausgelöste Vasodilatation und das begleitende Erythem. Die Größe des Erythems ist ein Maß für die C-Faser-Funktion (Kokotis et al. 2017).

Allerdings ist die Pathophysiologie der Kleinfaserbeteiligung aktuell noch unklar. Laut Gibbels und Kentenich 1990 kommen drei potentielle Erklärungen in Betracht:

So ist es möglich, dass humorale Effekte nicht nur die Demyelinisierung, sondern auch die Schädigung der kleinen, nicht-myelinisierten Fasern triggern (Gibbels und Kentenich 1990). Die Wirksamkeit der Plasmapherese verdeutlicht, dass Autoantikörper in der Pathogenese der CIDP eine wichtige Rolle spielen (Nobile-Orazio 2014).

Weiterhin könnte ein weiter proximal gelegener Prozess die Ursache der Beteiligung unmyelinisierter Fasern sein: eine Inflammation des Spinalganglions. Hier wäre eine mechanische Schädigung der kleinen Fasern durch Immunzellen denkbar (Gibbels und Kentenich 1990). Bereits 1993 konnte eine Kontrastmittelanreicherung im MRT der Nervenwurzeln bei einer Patientin mit inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie gezeigt werden (Morgan et al. 1993). Bosboom et al. fanden 2000 heraus, dass CIDP-Patienten, die eine zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor aufwiesen, auch eine Small-Fiber-Neuropathie mit einem Verlust unmyelinisierter Nervenfasern entwickelt (Bosboom et al. 2000). Solch eine Proteinerhöhung ist auf eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen (Reiber und Peter 2001).

Darüber hinaus halten Gibbels und Kentenich eine „transneurale Degeneration nach sekundärem axonalem Schaden von präganglionären autonomen Fasern“ als Ursache der Schädigung von C-Fasern bei CIDP für möglich.

Eine direkte axonale Schädigung durch TNF- α , Stickstoffmonoxid oder Metalloproteinasen wird ebenfalls diskutiert (Köller et al. 2005).

In dem CIDP-Patientenkollektiv der vorliegenden Studie konnte durch eine reduzierte IENFD (Abbildung 11), eine herabgesetzte mittlere Leitfähigkeit der Haut der Füße

(Abbildung 12), pathologische quantitativ-sensorische Testungen (Abbildung 13) und durch das Auftreten von neuropathischen Schmerzen (Abbildung 14) eine Small-Fiber-Neuropathie bei Patienten mit CIDP nachgewiesen werden. Eine signifikante Affektion des subbasalen Nervenplexus der Kornea konnte nicht detektiert werden (Abbildung 8, 9 und 10).

Die Hautbiopsie evaluiert die Morphologie der A δ - und C-Fasern durch Nachweis von PGP9.5-positiven Nervenfasern (Misery et al. 2014). PGP9.5 ist in intraepidermalen und epidermalen Nervenfasern nachweisbar (Wang et al. 1990). Die IENFD des CIDP-Kollektivs der vorliegenden Studie war im Vergleich zur Normalpopulation (McArthur et al. 1998) signifikant reduziert, was ein weiteres Indiz für eine Kleinfaserbeteiligung bei CIDP ist (Abbildung 11). Die Ergebnisse stützen damit die von Chiang et al. 2002 publizierten Werte, bei denen sich ebenfalls eine signifikant reduzierte IENFD bei CIDP zeigte.

Die Schweißdrüsen des menschlichen Körpers werden durch unmyelinisierte C-Fasern innerviert (Yajnik et al. 2012). Somit hängt die sudomotorische Funktion und die Leitfähigkeit der Haut von der Funktion kleiner Nervenfasern ab. Im Vergleich mit einer von Hupin et al. 2015 untersuchten Kontrollgruppe konnte im CIDP-Patientenkollektiv eine signifikant reduzierte Leitfähigkeit der Haut der Fußsohlen nachgewiesen werden (Abbildung 12). Im CIDP-Patientenkollektiv zeigte sich somit eine Beteiligung des autonomen Nervensystems. Die Leitfähigkeit der Handflächen unterschied sich nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe und war vergleichsweise bei CIDP-Patienten sogar leicht erhöht (Abbildung 12). Typischerweise sind die längsten Nervenfasern bei der Small-Fiber-Neuropathie zuerst betroffen (Lacomis 2002), so dass sich die Symptome häufig zuerst distal an der unteren Extremität manifestieren. Deshalb ist davon auszugehen, dass sich im longitudinalen Verlauf auch Unterschiede der sudomotorischen Funktion der Handflächen zwischen CIDP- und gesunden Kontrollpatienten entwickeln werden und die Messung der Leitfähigkeit zu früh durchgeführt wurde, um eine signifikante Reduktion zu detektieren.

Bei der quantitativ-sensorischen Testung der CIDP-Patienten zeigte sich eine Schädigung großer myelinisierter (A α und A β), als auch kleiner myelinisierter (A δ) und unmyelinisierter Fasern (C) (Abbildung 13). So war die Vibrationsdetektionsschwelle als Zeichen einer Beteiligung großer, myelinisierter A α -Fasern (Vinik et al. 1995) signifikant reduziert (Abbildung 13). Weiterhin konnte in der vorliegenden Studie durch eine signifikant erhöhte Schwelle für mechanische Reize (MDT) bei CIDP-Patienten eine Beteiligung der großen A β -Fasern gezeigt werden, da diese die Signale des Tastsinns und der taktilen Diskrimination ins zentrale Nervensystem weiterleiten (Vinik et al. 1995). Fowler et al. konnten 1988 nachweisen, dass Kältestimuli über schwach myelinisierte A δ -Fasern in Richtung des zentralen Nervensystems weitergeleitet werden (Fowler et al. 1988). In der vorliegenden Studie war die CDT bei Patienten mit CIDP deutlich reduziert (Abbildung 13). So nahmen die polyneuropathisch Erkrankten Kältestimuli erst bei deutlich signifikant niedrigeren

Temperaturen wahr als gesunde Probanden, was für eine Schädigung dieser kleinen A δ -Nervenfasern durch die CIDP spricht. Unmyelinisierte C-Fasern vermitteln die Weiterleitung von Wärmestimuli (Darian-Smith et al. 1979). Es konnte eine signifikant erhöhte HDT bei CIDP nachgewiesen werden (Abbildung 13). Wärme wurde von den Patienten erst bei einer höheren Temperatur als vom Kontrollkollektiv wahrgenommen. Dies legt eine Schädigung der C-Fasern nahe, wofür auch die erhöhte Schmerzsensitivität und Allodynie in dem CIDP-Patientenkollektiv sprechen (Abbildung 13), obwohl hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Schmerzreize werden ebenfalls über C-Fasern ins zentrale Nervensystem fortgeleitet (Hallin et al. 1982).

Zusammengefasst konnte durch pathologische quantitativ-sensorische Testungen und eine Beteiligung aller Fasertypen gezeigt werden, dass die CIDP eine Erkrankung sowohl der großen, myelinisierten, als auch der kleinen, unmyelinisierten Fasern ist.

Eine der Limitationen der vorliegenden Studie ist, dass das von Rolke et al. 2006 publizierte QST-Kontrollkollektiv ein deutlich jüngeres Alter als das CIDP-Patientenkollektiv der vorliegenden Studie aufwies. Bisher wurden keine weiteren Referenzwerte veröffentlicht, die einen Vergleich mit altersentsprechenden Kohorten erlauben. Diese sind aber bei sich mit steigendem Alter verändernden QST-Parametern notwendig (Rolke et al. 2006b). So zeigten sich ansteigende Schwellen für Temperatur- und mechanische Reize der Kontrollpersonen im höheren Lebensalter (Rolke et al. 2006b).

Auch die korneale Konfokalmikroskopie evaluiert die Morphologie kleiner Nervenfasern (Tavakoli et al. 2013a). Allerdings zeigen sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kornealen Nervenfaserverparameter und der Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus zwischen Patienten mit CIDP und gesunden Kontrollpatienten (Abbildung 8, 9 und 10). Vorstellbar ist, dass die durch andere Untersuchungen nachgewiesene Kleinfaserschädigung nicht mit der kornealen Konfokalmikroskopie detektierbar war, weil eine Hirnnervenschädigung bei der CIDP selten ist (Viala et al. 2010) und die Hirnnerven als Teil des zentralen Nervensystems nicht das zentrale Ziel der autoinflammatorischen Reaktion darstellen.

Neuropathische Schmerzen können durch eine Schädigung kleiner Nervenfasern hervorgerufen werden und somit Ausdruck einer Small-Fiber-Neuropathie sein (Bucher et al. 2015). So konnte neben der schon erwähnten Small-Fiber-Neuropathie in dem CIDP-Patientenkollektiv bei vier von 15 (26,67 %) Patienten eine neuropathische Schmerzkomponente nachgewiesen werden (Abbildung 14). Diese vier Patienten erreichten eine Punktzahl von > 18 beim painDETECT-Fragebogen, was mit einer Wahrscheinlichkeit von > 90 % die Diagnose „neuropathische Schmerzen“ stellt (Freynhagen et al. 2006). Bei der weiteren Analyse der anderen Kleinfaserparameter der vier CIDP-Patienten mit neuropathischen Schmerzen zeigte sich ein sehr heterogenes Bild (Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse der anderen Kleinfaseruntersuchungen bei CIDP-Patienten mit neuropathischen Schmerzen. ↓ steht für einen im Vergleich zum Mittelwert bei CIDP-Patienten ermittelten Wert, der eine stärkere Kleinfaserschädigung anzeigt. ↑ steht dagegen für einen im Vergleich zum Mittelwert bei CIDP-Patienten erhobenen Wert, der für eine weniger ausgeprägte Schädigung der kleinen Fasern steht. = steht für einen dem Mittelwert bei CIDP-Patienten entsprechenden Wert. Bei Patient 3 wurde keine QST und Hautbiopsie durchgeführt.

Patient	CCM	QST	Sudoscans	IENFD
1	↓	↑	↓	↓
2	↓	=	↑	↑
3	↑		=	
4	=	↓	=	=

Dies macht erneut deutlich, wie heterogen die Faserschädigung bei CIDP ist und wie wichtig das Ausschöpfen aller diagnostischen Möglichkeiten ist, obwohl ein möglichst umfassendes Bild über das Krankheitsbild beim jeweiligen Patienten zu erlangen.

Weitere zwei Patienten erreichten eine Punktzahl von 13 bis 18 Punkten, bei der laut Freynhagen et al. 2006 eine neuropathische Schmerzkomponente vorhanden sein kann (Abbildung 14).

Dieser Anteil von Patienten mit neuropathischen Schmerzen bei CIDP deckt sich mit bereits publizierten Daten (Goebel et al. 2012) und macht erneut deutlich, wie wichtig in Zukunft eine longitudinale Betrachtung der Kleinfaserschäden bei CIDP ist.

Bei der Auswertung der NPSD-Fragbögen ist mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 82 % ab einer Punktzahl von 53,5 eine neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich (Sommer et al. 2011). Diese Punktzahl erreichte von 16 CIDP-Patienten, die diesen Fragbogen im Rahmen der vorliegenden Studie ausgefüllt haben, nur einer (6,25 %) (Abbildung 14). Dieser Patient erreichte auch beim painDETECT-Fragebogen eine Punktzahl, bei der neuropathischer Schmerz diagnostiziert wird.

Die Diskrepanz des Anteils an CIDP-Patienten mit neuropathischen Schmerzen bei Auswertung der einzelnen Schmerzfragebögen macht trotzdem deutlich, wie schwierig neuropathische Schmerzen zu diagnostizieren sind und dass weitere diagnostische Methoden wie nicht-invasive Kleinfaseruntersuchungen in der Diagnostik herangezogen werden sollten.

Zu diskutieren ist, ob Methoden, die Kleinfaserschäden untersuchen, allein geeignet sind, um den Verlauf der CIDP abzubilden, da sie nicht primär die Schädigungen detektieren, die dem

hauptsächlichen Pathomechanismus der Erkrankung, also der Demyelinisierung, zugrunde liegen. So könnte bei alleiniger Beurteilung des longitudinalen Verlaufs durch Kleinfaserparameter ein Progress der Erkrankung übersehen und therapeutische Konsequenzen zu spät gezogen werden. Daher müssen die Untersuchungen der kleinen Fasern immer im Kontext mit den bereits etablierten diagnostischen Tests zur Evaluation des Status der großen Fasern gesehen werden.

In weiterführenden Studien sollte der Stellenwert der quantitativ-sensorischen Testung und der Messung der sudomotorischen Funktion in der longitudinalen Betrachtung der CIDP untersucht werden.

Eine Wiederholbarkeit der Messung der sudomotorischen Funktion wurde bereits nachgewiesen (Khalfallah et al. 2012). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans konnte unter spezifischer Therapie ein signifikanter Anstieg der sudomotorischen Funktion innerhalb von sechs bis 12 Wochen durch die Untersuchung mit dem Sudoscan®-Gerät detektiert werden (Syngle et al. 2015), so dass die sudomotorische Funktion als Surrogat-Parameter für eine longitudinale Betrachtung in Frage zu kommen scheint. Allerdings scheint laut Rajan et al. 2019 der Zeitraum von sechs Wochen zu kurz für eine Regeneration von Nervenfasern und eine Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit der Haut, weswegen die Aussagekraft der Studie von Syngle et al. 2015 hinterfragt wird (Rajan et al. 2019). Weiterführende Studien sind notwendig, um die diagnostische Aussagekraft der Messung der sudomotorischen Funktion für longitudinale Beobachtungen beurteilen zu können.

Die Reproduzierbarkeit der quantitativ-sensorischen Testung sollte differenziert betrachtet werden (Chong und Cros 2004). Die Wiederholbarkeit scheint insgesamt akzeptabel zu sein. Gleichzeitig gebe es aber Unterschiede in der Wiederholbarkeit einzelner Parameter. So sei die Wiederholbarkeit der Vibrationsdetektionsschwelle höher als die der Schwellen für Kälte und Wärme. Das ist für die Betrachtung von Kleinfaserschäden problematisch, weil gerade die kleinen Fasern für die Weiterleitung von Kälte- (Fowler et al. 1988) und Wärmestimuli (Darian-Smith et al. 1979) verantwortlich sind. Vibrationsstimuli werden über große, myelinisierte Fasern in Richtung des zentralen Nervensystems fortgeleitet (Vinik et al. 1995). Weiterhin scheint ein Lerneffekt bei der quantitativ-sensorischen Testung des Temperaturempfindens als Störvariable möglich (Yarnitsky und Sprecher 1994). Chong und Cros empfehlen bei longitudinalen Studien auch ein Kontrollkollektiv zweizeitig zu untersuchen, um im Langzeitverlauf möglicherweise auftretende Unterschiede der QST-Parameter beim Patientenkollektiv besser einordnen zu können.

Die Hautbiopsie scheint für eine Verlaufsbeobachtung der Kleinfaserschädigung weniger gut geeignet, da diese invasive Untersuchungsmethode kostenintensiv ist, ein Risiko für Infektionen birgt und große Expertise bei der Auswertung erfordert (Tavakoli et al. 2013a).

4.6 Geringe Korrelation von QST, sudomotorischer Funktion, intraepidermaler Nervenfaserdichte und klinischen Skalen

Die RODS-, MRC- und INCAT-Skalen sind in der Diagnostik der CIDP etabliert. Ein Ziel dieser Studie war es herauszufinden, inwiefern diese Skalen die Kleinfaserschädigung abbilden.

Die RODS- (van Nes et al. 2011) und INCAT-Skala (Hughes et al. 2001) evaluieren die Alltagsfähigkeit von Patienten mit CIDP und dienen der Verlaufsbeobachtung der Erkrankung. So korrelierte die RODS-Skala signifikant mit dem TSL (Abbildung 17). Weiterhin fielen eine gute Korrelation der RODS-Skala mit der CDT und der MPT auf (Abbildung 17). Diese Korrelationen erreichten allerdings keine statistische Signifikanz. Weiterhin korrelierte die INCAT-Skala signifikant mit der CDT (Abbildung 17).

Insgesamt gibt es Hinweise darauf, dass die RODS-Skala und damit verbunden die Alltagsfähigkeit der Patienten mit einer Kleinfaserschädigung in Zusammenhang steht. Die RODS-Skala scheint hierfür erstaunlicherweise besser geeignet als die INCAT-Skala, obwohl die INCAT-Skala typische Symptome der Kleinfaserschädigung wie Schmerzen und Dysästhesie (Chan und Wilder-Smith 2016) im Gegensatz zur RODS-Skala evaluiert.

Die MRC-Skala untersucht die Kraftgrade und somit die Muskelaktivität der für die Schulterabduktion, Armbeugung, Handstreckung, Hüftbeugung, Kniestreckung und Fußhebung zuständigen Muskulatur (Medical Research Council 1943). Diese Bewegungen werden durch große, aus myelinisierten A α -Fasern (Erlanger und Gasser 1937) bestehenden α -Motoneurone gesteuert. Diese sind aufgrund der dicksten Myelinschicht aller Nervenfasern am stärksten von der Demyelinisierung im Rahmen der CIDP betroffen (Dyck und Tracy 2018). Sie stehen allerdings nicht im direkten Zusammenhang mit den kleinen Nervenfasern, die durch die QST, den Sudoscan, die Hautbiopsie oder die korneale Konfokalmikroskopie untersucht werden. Es können - wie durch diese Studie gezeigt - Kleinfaserschäden nicht durch die MRC-Skala, die rein motorische Aspekte evaluiert, detektiert werden. Somit ist die MRC-Skala auch kein geeigneter Surrogat-Parameter für die Kleinfaserschädigung.

Zusammenfassend wird der Kleinfaserstatus durch die aktuelle etablierte Diagnostik nicht zufriedenstellend abgebildet. Da aber Schäden der kleinen Fasern mit daraus resultierenden Schmerzen (Kokotis et al. 2017) die CIDP-Patienten nicht selten belasten (Goebel et al. 2012), sollte in Zukunft ein größeres Augenmerk auf die longitudinale Beobachtung des Kleinfaserstatus gelegt werden. Hierfür bieten sich die bereits genannten, nicht-invasiven Kleinfaseruntersuchungen wie die quantitativ-sensorische Testung und die Messung der sudomotorischen Funktion an.

4.7 Geringe Korrelation der kornealen Nervenfaserverparameter und der anderen Kleinfaseruntersuchungen

In der vorliegenden Studie konnte eine Schädigung der kleinsten Nervenfasern des peripheren Nervensystems bei CIDP anhand pathologischer quantitativ-sensorischer Testungen der Beine, reduzierten sudomotorischen Funktionen der Füße und herabgesetzter IENFD des Unterschenkels nachgewiesen werden. Die kleinen Nervenfasern des zentralen Nervensystems, zu dem die kornealen Nerven gehören, scheinen weniger geschädigt zu werden.

Trotzdem zeigte sich eine Korrelation der bei der QST erhobenen Schwelle für mechanischen Schmerz (MPT) und den kornealen Nervenfaserverparametern CNFD und CNFL und CNFT (Abbildung 15). Dies ist prinzipiell dadurch erklärbar, dass sowohl bei der Untersuchung der Schwelle für mechanischen Schmerz (Hallin et al. 1982) als auch bei der Erhebung der kornealen Nervenfaserverparameter (Tavakoli et al. 2013a) unmyelinisierte C-Fasern untersucht werden. Weiterhin wurden Korrelationen der IENFD und der CNFD bei semiautomatischer (CCMetrics) und automatischer Auswertung (ACCMetrics) und auch Korrelationen der IENFD und CNFT gefunden (Abbildung 16).

Dies wirft die Frage auf, warum in der vorliegenden Studie in Bezug auf eine Normalpopulation zum einen eine signifikant reduzierte Schwelle für mechanischen Schmerz und eine signifikant herabgesetzte IENFD gefunden wurde, aber zum anderen keine signifikanten Unterschiede der kornealen Nervenfaserverparameter nachgewiesen werden konnten. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Kontrollpatienten für die korneale Konfokalmikroskopie zum Teil polyneuropathisch vorerkrankt waren, so dass ein tatsächlich vorhandener Unterschied verschleiert wurde, obwohl die Kontrollkohorte keine typischen Symptome schilderte und keine Polyneuropathie vorbekannt war. In der bereits erwähnten Studie von Stettner et al. 2016, die eine Schädigung kleiner Nervenfasern der Kornea bei CIDP postulierte, zeigte sich eine mittlere CNFD von circa 29 Hauptfasern pro mm^2 in der Kontrollgruppe (keine genaue Angabe in der Publikation) bei automatischer Analyse der kornealen Nervenfaserverparameter mit ACCMetrics, was deutlich über der mittleren CNFD von $24,92 \pm 4,58$ Hauptfasern pro mm^2 in dem Kontrollkollektiv der vorliegenden Studie liegt. Somit ist nicht auszuschließen, dass die Rekrutierung von Patienten mit einer Polyneuropathie in dem Kontrollkollektiv zu einem Ausbleiben von signifikanten subklinischen Unterschieden zwischen CIDP-Patienten und Kontrollen geführt hat. In weiterführenden Studien ist eine noch genauere Charakterisierung der Kontrollpatienten mittels Neurographien zu diskutieren, um sicherzustellen, dass Personen des Vergleichskollektivs nicht an einer Polyneuropathie leiden.

4.8 Gute Korrelation von Kleinfaserschäden und neuropathischen Schmerzen

Wie schon erwähnt, kann eine Schädigung kleinster Nervenfasern zur Entwicklung von neuropathischen Schmerzen führen (Bucher et al. 2015). Schmerzen treten bei CIDP-Patienten regelhaft auf (Goebel et al. 2012). Auch in der vorliegenden Studie wurden Hinweise darauf gefunden, dass die neuropathischen Schmerzen in Zusammenhang mit einer Schädigung kleiner Nervenfasern stehen.

So zeigte sich ein hoher Korrelationskoeffizient bei der Korrelation des thermal-sensorischen Limens mit der Punktzahl des NPSD-Fragebogens (Abbildung 18). Weiterhin korrelierten die Schmerzsensitivität, Allodynie und WUR mit der Punktzahl des painDETECT-Fragebogens (Abbildung 18). Auch die mittlere Leitfähigkeit der Haut der Hände korrelierte mit der Punktzahl des painDETECT-Fragebogens (Abbildung 19). Dies verdeutlicht erneut die enge Verflechtung der Kleinfaserschäden und neuropathischen Schmerzen.

Allerdings dürfen zur Verlaufsbeurteilung der Kleinfaserschäden nicht allein die Schmerzfragebögen herangezogen werden, da die Symptomatik der Small-Fiber-Neuropathie deutlicher heterogener ist und nicht nur das Symptom „Schmerz“ umfasst. So können auch Krämpfe oder Negativsymptome wie Taubheit oder ein verstärktes Kälteempfinden auftreten (Lacomis 2002). Weiterhin kann die Kleinfaserschädigung auch zur Affektion des autonomen Nervensystems führen, die sich in Symptomen wie vermehrtem oder vermindertem Schwitzen äußert (Novak et al. 2001). Wie schon erwähnt, sind weitere nicht-invasive Kleinfaseruntersuchungen notwendig, um einen optimalen Überblick über eine mögliche Kleinfaserbeteiligung zu erlangen.

Allerdings ist eine alleinige Betrachtung von Kleinfaserschäden für die Evaluation einer möglichen neuropathischen Schmerzkomponente nicht ausreichend, da Schmerzen auch durch eine Affektion von großen Fasern entstehen können (Dyck et al. 1976).

5 Zusammenfassung

Die CIDP ist eine autoinflammatorische Erkrankung des peripheren Nervensystems, die typischerweise zu motorischen Einschränkungen und Sensibilitätsstörungen führt. Neben den großen, myelinisierten Nervenfasern werden auch kleine A δ - und C-Fasern geschädigt, was zu Schmerzen, Dysästhesien und einer Beteiligung des autonomen Nervensystems führen kann. Bisher fehlen in der Diagnostik der CIDP gut validierte Biomarker, um longitudinal den Verlauf der Erkrankung und Therapieeffekte abschätzen zu können.

Die korneale Konfokalmikroskopie evaluiert nicht-invasiv und *in vivo* den Status kleiner A δ - und C-Nervenfasern der Hornhaut. Im Rahmen dieser Studie sollte der Stellenwert der kornealen Konfokalmikroskopie in der Verlaufsbeurteilung der CIDP und weitergehend durch eine quantitativ-sensorische Testung, eine Messung der sudomotorischen Funktion mit dem Sudoscan®-Gerät und die Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte mittels Hautbiopsie der Status kleiner Nervenfasern in einem CIDP-Patientenkollektiv untersucht werden.

16 CIDP-Patienten wurden longitudinal zweimal im Abstand von durchschnittlich 8 Monaten mit dem Konfokalmikroskop untersucht und die Änderungen der kornealen Nervenfaserverparameter mit den longitudinalen Veränderungen der in der Diagnostik der CIDP etablierten klinischen Skalen, Neurographien und Griffkraft- und Gehstreckenmessungen korreliert. Weiterhin wurden die CIDP-Patienten hinsichtlich der kornealen Nervenfaserverparameter mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der kornealen Nervenfaserverparameter zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollen. Weiterhin korrelierten die longitudinalen Änderungen der kornealen Nervenfaserverparameter nicht mit den Änderungen der etablierten diagnostischen Methoden. Somit erwies sich die korneale Konfokalmikroskopie in dem vorliegenden CIDP-Patientenkollektiv nicht geeignet als Surrogat-Parameter. Eine Hauptursache kann die geringe Hirnnervenbeteiligung im CIDP-Kollektiv sein.

Durch pathologische quantitativ-sensorische Testungen, eine reduzierte sudomotorische Funktion und herabgesetzte intraepidermale Nervenfaserdichten konnte bei den CIDP-Patienten eine Schädigung kleiner Nervenfasern nachgewiesen werden. Es sollten in Zukunft weiterführende Studien durchgeführt werden, um die Bedeutung von nicht-invasiven Untersuchungen der kleinen Nerven des peripheren Nervensystems als Biomarker bei der CIDP zu evaluieren.

6 Anhang

6.1 Parameter der Ausgangsuntersuchung bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpatienten

Tabelle A1: Parameter der Ausgangsuntersuchung bei CIDP-Patienten und gesunden Kontrollpatienten.

Parameter		CIDP	Kontrolle
	Alter [Jahren]	66,31 ± 9,31	60,54 ± 8,89
CCMetrics	CNFD [Anzahl/mm ²]	19,09 ± 7,15	18,90 ± 5,25
	CNBD [Anzahl/mm ²]	42,49 ± 25,81	40,80 ± 15,07
	CNFL [mm/m ²]	19,05 ± 6,83	20,10 ± 3,30
	CNFT	15,95 ± 3,63	17,46 ± 2,98
ACCMetrics	CNFD [Anzahl/mm ²]	23,19 ± 8,73	24,92 ± 4,58
	CNBD [Anzahl/mm ²]	35,39 ± 20,26	39,87 ± 17,39
	CNFL [mm/mm ²]	14,67 ± 5,3	15,98 ± 2,94
Zellzahlen des subbasalen Nervenplexus	DC+ [Zellen/mm ²]	4,68 ± 7,36	5,36 ± 6,28
	DC- [Zellen/mm ²]	6,14 ± 7,28	5,52 ± 4,32
	NDC+ [Zellen/mm ²]	6,41 ± 5,37	7,51 ± 9,12
	NDC- [Zellen/mm ²]	22,49 ± 22,55	31,86 ± 37,36
Klinische Skalen	RODS-Skala	34,6 ± 9,09	
	MRC-Skala	56,13 ± 3,77	
	INCAT-Skala	2,53 ± 1,64	
Gehstreckenmessungen	2-Minuten-Gehstrecke [m]	117,60 ± 41,71	
	3-Minuten-Gehstrecke [m]	166,38 ± 68,39	
	6-Minuten-Gehstrecke [m]	415,90 ± 72,88	
	Timed-Up-And-Go-Test [s]	13,23 ± 5,24	
Griffkraft [kPa]		67,59 ± 21,69	
Amplitude [mV]	N. medianus sensibel	8,67 ± 6,25	
	N. suralis	3,96 ± 4,56	
Distale Amplitude [mV]	N. tibialis motorisch	2,74 ± 3,02	
	N. peronaeus motorisch	2,26 ± 2,66	
	N. medianus motorisch	5,54 ± 3,30	
Distal motorische Latenz [ms]	N. tibialis	5,87 ± 1,49	
	N. peronaeus	6,07 ± 3,30	
	N. medianus	4,92 ± 1,49	
NLG [m/s]	N. medianus sensibel	42,97 ± 10,45	
	N. suralis	35,02 ± 27,90	
	N. tibialis motorisch	29,38 ± 17,71	
	N. peronaeus motorisch	28,31 ± 18,01	
	N. medianus motorisch	48,68 ± 5,32	
minimale F-Wellen-Latenz [ms]	N. tibialis	51,73 ± 13,47	
	N. peronaeus	47,27 ± 11,72	
	N. medianus	31,41 ± 4,16	
F-Wellen-Häufigkeit [%]	N. tibialis	76,67 ± 38,30	
	N. peronaeus	60,00 ± 33,91	
	N. medianus	77,50 ± 18,75	

6.2 RODS-Skala

Fragebogen für Alltagsmodalitäten
(modifiziert nach *Rasch-Built Overall
Disability Scale*)

Datum:

Patientenetikett

Bitte lesen Sie zuerst die Anleitung, bevor Sie den Fragebogen ausfüllen:

Anhand dieses Fragebogens wird ermittelt, inwieweit Ihre Polyneuropathie Einfluss auf Ihre Fähigkeit zur Ausführung ausgewählter allgemeiner Aktivitäten des täglichen Lebens nimmt. Bitte füllen Sie den Fragebogen entsprechend Ihrer Fähigkeit, die aufgeführte Tätigkeit ausüben zu können, aus. Bitte beantworten Sie jede Frage wahrheitsgemäß durch ankreuzen, der entsprechenden Antwort. Es gibt hierbei weder richtige noch falsche Antworten.

Hierfür wählen Sie bitte auf jede Frage eine der folgenden Antwortmöglichkeiten:

Ausführung ist einfach

(Wählen Sie diese Antwort, wenn Sie die Aktivität ohne Hilfe ausführen können.)

Ausführung ist schwierig

(Wählen Sie diese Antwort, wenn Sie zur Ausführung der Aktivität Hilfe und/oder besondere Vorrichtungen benötigen.)

Ausführung ist unmöglich

(Wählen Sie diese Antwort, wenn Sie die Tätigkeit aufgrund Ihrer Polyneuropathie nicht ausführen können.)

Aktivität	Ausführung ist einfach (2)	Ausführung ist schwierig (1)	Ausführung ist unmöglich (0)
Essen			
Zeitung lesen			
Einen Stuhl bewegen			
Ein Brot schmieren			
Abwaschen			
Zähne putzen			
Oberkörper waschen			
Unterkörper waschen			
Auf der Toilette sitzen			
Den Oberkörper ankleiden			
Duschen			
Öffentliche Verkehrsmittel benutzen			
Einkaufen			
Allgemeinarzt aufsuchen			
Schlüssel im Schloss drehen			
Eine Treppe steigen			
Etwas fangen (beispielsweise einen Ball oder etwas, das herunterfällt)			
Sich bücken und etwas aufheben			
Schweren Gegenstand tragen und absetzen			
Beim Gehen Hindernisse meiden			
<1km im Freien gehen			
Über mehrerer Stunden stehen			
Tanzen			
Rennen			

Gesamtscore:

6.3 INCAT-Skala

INCAT disability scale

Datum:

Patientenetikett

Arm grade:

Haben Sie Kribbeln, Taubheit, Schmerzen oder Schwäche in den Händen, Armen oder in der Schulter? Ja Nein (weiter zu leg grade)

	normal	Beeinträchtigt aber noch möglich	Nicht mehr möglich
Reißverschluss und Knöpfe auf- und zumachen			
Haare waschen und kämmen			
Messer und Gabel benutzen			
Kleine Münzen benutzen			

Arm Score:

- 0 - Keine Symptome an den oberen Extremitäten
- 1 - Symptome in einem oder beiden Armen ohne Beeinträchtigung o.g. Aufgaben
- 2 - Symptome in einem oder beiden Armen mit Beeinträchtigung einer oder mehrerer o.g. Aufgaben, aber alle Aufgaben können ausgeführt werden
- 3 - Symptome in einem oder beiden Armen und eine oder zwei o.g. Aufgaben können nicht ausgeführt werden
- 4 - Symptome in einem oder beiden Armen und drei oder alle Aufgaben können nicht ausgeführt werden, jedoch sind zielgerichtete Bewegungen möglich
- 5 - Keine zielgerichtete Bewegung mit den Armen möglich

Bein Score

Haben Sie Probleme beim Gehen? Ja Nein (Bein Score 0)

Wenn ja: Wie sind Sie normalerweise außer Haus unterwegs?

- 0 – keine Probleme beim Gehen
- 1 – Symptome vorhanden, aber Gehen ohne Hilfe
- 2 – benötigt einseitige Gehunterstützung
- 3 - benötigt bilaterale Gehunterstützung
- 4 – benötigt Rollstuhl, kann aber mit Hilfe stehen und einige Schritte gehen
- 5 – benötigt Rollstuhl, unfähig zu Stehen oder rein paar Schritte zu gehen

INCAT overall disability score (Arm Score und Bein Score) _____

6.4 MRC-Skala

MRC-Score und Sensorischer Score

Datum:

Patientenetikett

MRC-Score

	rechts	links
Schulterabduktion		
Armbeugung		
Handstreckung		
Hüftbeugung		
Kniestreckung		
Fußhebung		
MRC Gesamt		

Sensorischer Score (nur bei fehlenden Paresen)

Algesie (Untersuchungsstellen und entsprechende Punktwerte)		Vibrationsempfinden (Untersuchungsstellen und entsprechende Punktwerte)	
Arme	Beine	Arms	Legs
Normale Sensibilität 0 , am Zeigefinger ^A	Normale Sensibilität 0 , am großen Zeh ^F	Normale Sensibilität 0 , am Zeigefinger ^A	Normale Sensibilität 0 , am großen Zeh ^F
Sensibilitätsstörung	Sensibilitätsstörung	Sensibilitätsstörung	Sensibilitätsstörung
1 , am Zeigefinger ^B	1 , am großen Zeh ^G	1 , am Zeigefinger ^B	1 , am großen Zeh ^G
2 , am Handgelenk ^C	2 , am Knöchel ^H	2 , am Handgelenk ^C	2 , am Knöchel ^H
3 , am Ellbogen ^D	3 , am Knie ^I	3 , am Ellbogen ^D	3 , am Knie ^I
4 , an der Schulter ^E	4 , an der Leiste ^J	4 , an der Schulter ^E	4 , an der Leiste ^J

Anmerkung: Der stärker betroffene Arm und das stärker betroffene Bein wird gezählt. Alle Punkte werden zusammengezählt. Folgende Stellen werden getestet: A,B: index finger (dorsum distal interphalangeal joint); C: ulnar styloid process; D: medial humerus epicondyle; E: acromioclavicular joint; F,G: hallux (dorsum inter-phalangeal joint); H: medial malleolus; I: patella; J: anterior superior iliac spine; K: index finger (ventral side: distal phalanx)

6.5 painDETECT-Fragebogen

painDETECT
SCHMERZ-FRAGEBOGEN

Datum: _____ Patient: **Name:** _____ **Vorname:** _____

Wie würden Sie Ihren Schmerz **jetzt** im Augenblick einschätzen?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein max										





Wie stark war der **stärkste** Schmerz in den letzten 4 Wochen?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein max										


Wie stark war der Schmerz in den letzten 4 Wochen im **Durchschnitt**?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein max										

Kreuzen Sie das Bild an, welches Ihren Schmerzverlauf am besten beschreibt:

	Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen	<input type="checkbox"/>
	Dauerschmerzen mit Schmerzattacken	<input type="checkbox"/>
	Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei	<input type="checkbox"/>
	Schmerzattacken dazwischen Schmerzen	<input type="checkbox"/>

Bitte kennzeichnen Sie Ihren **Hauptschmerz**bereich



Strahlt Ihr Schmerz in weitere Körperregionen aus? ja nein

wenn ja, dann zeichnen Sie bitte die Richtung ein, wohin der Schmerz ausstrahlt.

Leiden Sie in den eingezeichneten Bereichen an einem Brenngefühl (z.B. Brennnesseln)?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Haben Sie im Bereich Ihrer Schmerzen ein Kribbel- oder Prickelgefühl (wie Ameisenlaufen, Stromkribbeln)?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Ist leichte Berührung (Kleidung, Bettdecke) in diesem Bereich schmerzhaft?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Haben Sie im Bereich Ihrer Schmerzen blitzartige, elektrisierende Schmerzattacken?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Ist Kälte oder Wärme (Badewannenwasser) in diesem Bereich gelegentlich schmerzhaft?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Leiden Sie in den von Ihnen eingezeichneten Bereichen unter Taubheitsgefühl?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Löst ein leichter Druck z.B. mit dem Finger in diesem Bereich Schmerzen aus?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

(vom Arzt auszufüllen)

nie	kaum	gering	mittel	stark	sehr stark
[] x 0 = [0]	[] x 1 = []	[] x 2 = [][]	[] x 3 = [][]	[] x 4 = [][]	[] x 5 = [][]

Score-Gesamtsumme [][] von 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920

©Pfizer Pharma GmbH 2010

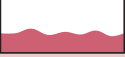




painDETECT®
Auswertung des Schmerz-Fragebogens

Datum: Patient: Name: Vorname:

Bitte übertragen Sie die Score-Gesamtsumme vom Schmerz-Fragebogen:

Score-Gesamtsumme

Addieren Sie bitte die folgenden Zahlen, je nach angekreuztem Schmerzverlaufsmuster und Schmerzausstrahlung. Bilden Sie dann die Score-Endsumme:

	Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen	0	
	Dauerschmerzen mit Schmerzattacken	- 1	falls angekreuzt, oder
	Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei	+ 1	falls angekreuzt, oder
	Schmerzattacken dazwischen Schmerzen	+ 1	falls angekreuzt
	Ausstrahlende Schmerzen ?	+ 2	falls ja

Score-Endsumme

Screening-Ergebnis

auf das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente


negativ	unklar	positiv
----------------	---------------	----------------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
13 14 15 16 17 18 19
20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38


neuropathische Schmerzkomponente unwahrscheinlich (< 15 %)	Aussage nicht eindeutig, neuropathische Schmerzkomponente kann dennoch vorhanden sein	neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich (> 90 %)
--	---	--

Dieser Bogen ersetzt keine ärztliche Diagnostik!

Er dient dem Screening auf Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente.



DFNS



Pfizer - Axovant - Innovations - Network - Pfizer

6.6 NPSD-Fragebogen

Zentrums-ID:

Patienten-ID:

Seite - 1 -

FRAGEBOGEN NEUROPATHISCHE SCHMERZEN

Datum:

Vorname:

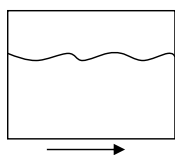
Name:

Geschlecht:

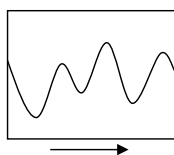
Alter:

Sie leiden an Schmerzen.

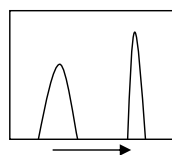
Möglicherweise haben Sie so genannte Spontanschmerzen, die ohne einen erkennbaren Auslöser auftreten. Diese sind entweder dauerhaft, d.h. ohne Unterbrechung ständig vorhanden, treten mit Unterbrechungen auf und/oder schwanken in ihrer Stärke. Zum besseren Verständnis haben wir versucht, dies anhand der folgenden Bilder deutlich zu machen:



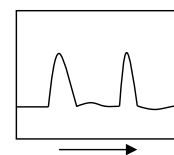
Dauerschmerzen
mit leichten
Schwankungen



Dauerschmerzen
mit starken
Schwankungen



Schmerzzacken
(unterbrochener
Schmerz)
dazwischen schmerzfrei



Schmerzzacken
(unterbrochener
Schmerz)
auch dazwischen
Schmerzen

Vielleicht haben Sie auch Schmerzen, die durch bestimmte äußere Auslöser (Berührung, Druck, Kälte) hervorgerufen werden können.

Bei einem Patienten können gleichzeitig mehrere Arten von Schmerzen bestehen.

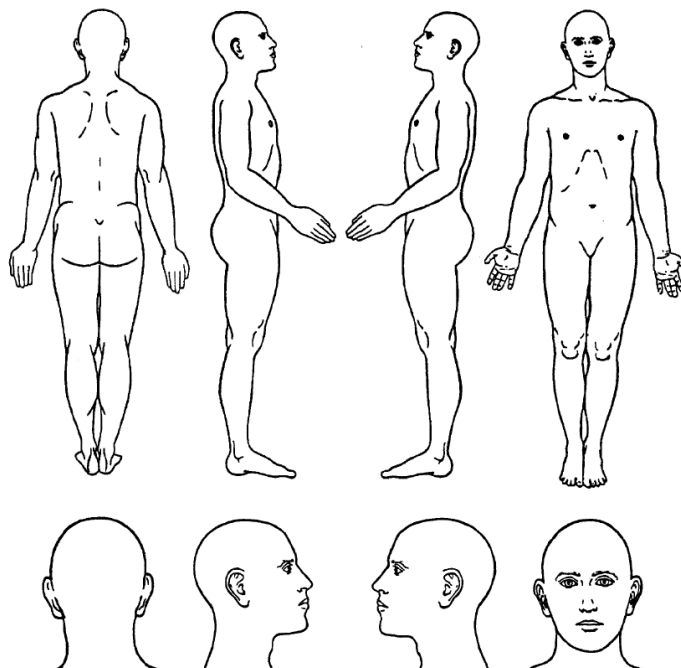
Schmerzen sind für Patienten oft schwer zu schildern und Ärzte haben häufig Schwierigkeiten diese richtig zu verstehen. Deswegen werden Fragebögen entwickelt, die den Ärzten helfen sollen, die Schmerzen ihrer Patienten auch im Einzelnen zu erfassen. Dieses ist ein neuartiger Fragebogen, dessen Nützlichkeit wir testen wollen. Dazu benötigen wir Ihre Hilfe.

Wo haben Sie Schmerzen ?

Vorab möchten wir Sie fragen, wo überall Sie unter Schmerzen leiden.

Malen Sie bitte in den nachfolgenden Körperschemata ein, wo Sie überall Schmerzen haben.

Bitte kennzeichnen Sie das ganze Schmerzgebiet (durch Schraffierung mit Bleistift oder Kugelschreiber), damit wir wirklich wissen, wo Sie überall Schmerzen haben.

**Nehmen Sie Medikamente?**

Haben Sie in den letzten 24 Stunden Medikamente gegen Ihre Schmerzen genommen?

ja

nein

Welche Medikamente haben Sie **in den letzten 24 Stunden** gegen Ihre Schmerzen genommen?

Name des Medikaments	Wie oft haben Sie das Medikament genommen?	Wie viele Tabletten/ Tropfen /Zäpfchen haben Sie genommen?
z.B. Paracetamol 500 mg	2 mal	jeweils 2 Tabletten

Seite - 3 -

Sie werden, wie Sie es vielleicht schon aus anderen Fragebogen kennen, nach der Stärke ihrer Beschwerden gefragt. Da man die Stärke von Beschwerden nicht einfach messen kann, verwenden wir hier eine Skala von 0 bis 10. 0 bedeutet dabei immer, dass Sie die entsprechenden Beschwerden nicht haben. 10 bedeutet, dass Sie die Beschwerden in der für Sie schlimmsten vorstellbaren Stärke haben.

Spontanschmerzen

Die ersten Fragen beziehen sich nur auf Spontanschmerzen, d.h. solche Schmerzen die ohne äußere Auslöser auftreten.

Haben Sie **Spontanschmerzen**, d. h. Schmerzen, die ohne äußeren Auslöser auftreten?

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen die Ziffer an, die am besten der **Stärke Ihrer Spontanschmerzen im Mittel über die letzten 24 Stunden entspricht**. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diese Art Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q1. Ist Ihr Schmerz brennend?

kein Brennen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Brennen

Q2. Fühlt sich Ihr Schmerz an wie eingeschnürt oder wie in einem Schraubstock eingeklemmt zu sein?

kein Einschnüren

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Einschnüren

Q3. Fühlt sich Ihr Schmerz wie ein Druck an?

kein Druck

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmster vorstellbarer Druck

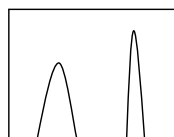
Q4. Wie lange dauerten Ihre Spontanschmerzen **in den letzten 24 Stunden**?

Kreuzen Sie die Antwort an, die der Dauer am besten entspricht:

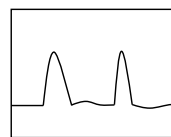
- dauerhaft (mehr als 12 Stunden)
- zwischen 8 und 12 Stunden
- zwischen 4 und 7 Stunden
- zwischen 1 und 3 Stunden
- weniger als 1 Stunde

Schmerzattacken / unterbrochener Schmerz

Beschreibt eines der beiden Bilder die Schmerzen, wie Sie sie verspüren?



Schmerzattacken
(unterbrochener
Schmerz)
dazwischen schmerzfrei



Schmerzattacken
(unterbrochener
Schmerz)
auch dazwischen
Schmerzen

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten die mittlere Stärke Ihrer Schmerzattacken während der letzten 24 Stunden** angibt. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie einen solchen Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q5. Empfinden Sie Ihre Schmerzattacken wie elektrische Schläge?

überhaupt nicht

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

schlimmste vorstellbare
elektrische Schläge

Q6. Fühlt sich Ihr Schmerz stechend an?

kein Stechen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

schlimmstes
vorstellbares Stechen

Q7. Wie viele dieser Schmerzattacken hatten Sie **in den letzten 24 Stunden**?

Wählen Sie die Antwort, die am ehesten zutrifft:

mehr als 20

zwischen 11 und 20

zwischen 6 und 10

zwischen 1 und 5

keine Schmerzattacken

Seite - 5 -

Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden

Haben Sie Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden, z. B. durch Reiben, Druck, oder Kontakt mit kalten Gegenständen im schmerzhaften Bereich?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die am besten der Stärke der Schmerzen, die durch Auslöser hervorgerufenen oder verschlimmerten entspricht, die Sie **im Mittel in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diesen Typ Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q8. Haben Sie im schmerzhaften Bereich Schmerzen, die durch Reiben hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Q9. Haben Sie Schmerzen, die durch Druck auf den schmerzhaften Bereich hervorgerufen werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Q10. Haben Sie Schmerzen, die durch Kontakt mit einem kalten Gegenstand im schmerzhaften Bereich hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Gefühlsstörungen

Haben Sie **im schmerzhaften Bereich** ungewöhnliche Gefühlsstörungen?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten der Stärke Ihrer ungewöhnlichen Gefühlsstörungen** entspricht, die Sie **durchschnittlich in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie dieses Gefühl nicht hatten (kreuzen Sie immer nur eine Ziffer an).

Q11. Empfinden Sie ein Kribbeln?

kein Kribbeln

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbares Kribbeln

Q12. Empfinden Sie etwas, das sich anfühlt wie Ameisenlaufen?

kein Ameisenlaufen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbares Ameisenlaufen

7 Literaturverzeichnis

Allgeier S, Winter K, Bretthauer G, Guthoff RF, Peschel S, Reichert KM, Stachs O, Köhler B (2017): A Novel Approach to Analyze the Progression of Measured Corneal Sub-Basal Nerve Fiber Length in Continuously Expanding Mosaic Images. *Curr Eye Res* 42, 549-556

Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR (1989): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 46, 878-884

Belmonte C, Garcia-Hirschfeld J, Gallar J (1997): Neurobiology of ocular pain. *Prog Retin Eye Res* 16, 117-156

Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, Luna C, Gallar J (2004): Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul Surf* 2, 248-253

Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310

Böhnke M, Masters BR (1999): Confocal microscopy of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 18, 553-628

Bosboom WM, Van den Berg LH, Dieks HJ, Plante E, Veldman H, Franssen H, Wokke JH (2000): Unmyelinated nerve fiber degeneration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 99, 571-578

Bouwense SAW, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OHG (2012): Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PloS one* 7, e42096-e42096

Bucher F, Schneider C, Blau T, Cursiefen C, Fink GR, Lehmann HC, Heindl LM (2015): Small-Fiber Neuropathy Is Associated With Corneal Nerve and Dendritic Cell Alterations: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Cornea* 34, 1114-1119

Chan AC, Wilder-Smith EP (2016): Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve* 53, 671-682

Chiang MC, Lin YH, Pan CL, Tseng TJ, Lin WM, Hsieh ST (2002): Cutaneous innervation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 59, 1094-1098

Chong PS, Cros DP (2004): Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 29, 734-747

Cruzat A, Witkin D, Baniyadi N, Zheng L, Ciolino JB, Jurkunas UV, Chodosh J, Pavan-Langston D, Dana R, Hamrah P (2011): Inflammation and the nervous system: the connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 5136-5143

Darian-Smith I, Johnson KO, LaMotte C, Shigenaga Y, Kenins P, Champness P (1979): Warm fibers innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to thermal stimuli. *J Neurophysiol* 42, 1297-1315

Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, Russell AW, Malik RA, Efron N (2014): Fully automated, semiautomated, and manual morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in individuals with and without diabetes. *Cornea* 33, 696-702

DGN (2019): Diagnostik bei Polyneuropathien (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3754-ll-030-067-diagnostik-bei-polyneuropathien-2019>; abgerufen am 09.06.2020

Dimachkie MM, Barohn RJ (2013): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 15, 350-366

Dyck PJ, Lambert EH, O'Brien PC (1976): Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology* 26, 466-471

Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J (1985): Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 35, 1173-1176

Dyck PJ, Dyck PJ, Grant IA, Fealey RD (1996): Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 47, 10-17

Dyck PJ, Tracy JA (2018): History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 93, 777-793

Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, Russell A, Malik RA, Efron N (2012): Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom* 95, 348-354

EFNS/PNS CIDP Guidelines (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

Eftimov F, van Schaik I (2013): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Curr Opin Neurol* 26, 496-502

Erlanger J, Gasser HS (Hrsg.): *Electrical Signs of Nervous Activity*. University of Pennsylvania Press, Philadelphia 1937

Ferrari G, Grisan E, Scarpa F, Fazio R, Comola M, Quattrini A, Comi G, Rama P, Riva N (2014): Corneal confocal microscopy reveals trigeminal small sensory fiber neuropathy in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci* 6, 278

Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC (2014): Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 137, 33-43

Fowler CJ, Sitzoglou K, Ali Z, Halonen P (1988): The conduction velocities of peripheral nerve fibres conveying sensations of warming and cooling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1164-1170

Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR (2006): painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22, 1911-1920

Gibbels E, Kantenich M (1990): Unmyelinated fibers in sural nerve biopsies of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 80, 439-447

Goebel A, Lecky B, Smith LJ, Lunn MP (2012): Pain intensity and distribution in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 46, 294-295

Gorson KC, Allam G, Ropper AH (1997): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 48, 321-328

Guthoff RF, Wiens H, Hahnel C, Wree A (2005): Epithelial innervation of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea* 24, 608-613

Guthoff RF, Baudouin C, Stave J, (Hrsg.): *Atlas of Confocal Laser Scanning In-vivo Microscopy in Ophthalmology*. 1. Auflage; Springer-Verlag, Heidelberg 2006

Hafsteinsdottir B, Olafsson E (2016): Incidence and Natural History of Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Population-Based Study in Iceland. *Eur Neurol* 75, 263-268

Hallin RG, Torebjörk HE, Wiesenfeld Z (1982): Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45, 313-319

Hamrah P, Huq SO, Liu Y, Zhang Q, Dana MR (2003): Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol* 74, 172-178

Hartung HP, Reiners K, Schmidt B, Stoll G, Toyka KV (1991): Serum interleukin-2 concentrations in Guillain-Barré syndrome and chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison with other neurological diseases of presumed immunopathogenesis. *Ann Neurol* 30, 48-53

Hughes RA, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, et al. (2001): Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 50, 195-201

Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA (2008): Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 7, 136-144

Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA (2017): Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 11, Cd002062

Hupin D, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Calvet JH, Barthélémy JC, Roche F (2015): Sudomotor function and obesity-related risk factors in an elderly healthy population: The PROOF-Synapse Study. *Int J Cardiol* 186, 247-249

Kalteniece A, Ferdousi M, Adam S, Schofield J, Azmi S, Petropoulos I, Soran H, Malik RA (2017): Corneal confocal microscopy is a rapid reproducible ophthalmic technique for quantifying corneal nerve abnormalities. *PLoS One* 12, e0183040

Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ (2000): Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 54, 615-620

Khalfallah K, Ayoub H, Calvet JH, Neveu X, Brunswick P, Griveau S, Lair V, Cassir M, Bedioui F (2012): Noninvasive Galvanic Skin Sensor for Early Diagnosis of Sudeptomotor Dysfunction: Application to Diabetes. *IEEE Sensors Journal* 12, 456-463

Kinard KI, Smith AG, Singleton JR, Lessard MK, Katz BJ, Warner JE, Crum AV, Mifflin MD, Brennan KC, Digre KB (2015): Chronic migraine is associated with reduced corneal nerve fiber density and symptoms of dry eye. *Headache* 55, 543-549

Kokotis P, Schmelz M, Papagianni AE, Zambelis T, Karandreas N (2017): Decreased Axon Flare Reaction to Electrical Stimulation in Patients With Chronic Demyelinating Inflammatory Polyneuropathy. *J Clin Neurophysiol* 34, 101-106

Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP (2003): Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie. *Nervenarzt* 74, 320-333

Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP (2005): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 352, 1343-1356

Lacomis D (2002): Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 26, 173-188

Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ (2009): Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 73, 39-45

Leppin K, Behrendt AK, Reichard M, Stachs O, Guthoff RF, Baltrusch S, Eule JC, Vollmar B (2014): Diabetes mellitus leads to accumulation of dendritic cells and nerve fiber damage of the subbasal nerve plexus in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55, 3603-3615

Løseth S, Stålberg E, Jorde R, Mellgren SI (2008): Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol* 255, 1197-1202

Machetta F, Fea AM, Actis AG, de Sanctis U, Dalmaso P, Grignolo FM (2014): In vivo confocal microscopic evaluation of corneal langerhans cells in dry eye patients. *Open Ophthalmol J* 8, 51-59

Madia F, Frisullo G, Nociti V, Conte A, Luigetti M, Del Grande A, Patanella AK, Iorio R, Tonali PA, Batocchi AP, et al. (2009): pSTAT1, pSTAT3, and T-bet as markers of disease activity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 14, 107-117

Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, Otto M, Olsen NK, Lassen LL, Jakobsen J (2013): Subcutaneous immunoglobulin in responders to

intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 20, 836-842

Mathey EK, Park SB, Hughes RA, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, Taylor BV, Dyck PJ, Kiernan MC, Lin CS (2015): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86, 973-985

McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW (1998): Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 55, 1513-1520

McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG (1987): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 110, 1617-1630

Medical Research Council: Aids to the examination of peripheral nervous system. Her Majesty's Stationery Office, London 1943

Mehndiratta MM, Hughes RA (2012): Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003906

Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, van der Meché FG, van Doorn PA (1999): Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 53, 1648-1654

Minsky M (1988): Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning* 10, 128-138

Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Hattori T (2001): Serum levels of tumor necrosis factor-alpha in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 56, 666-669

Misery L, Bodere C, Genestet S, Zagnoli F, Marcorelles P (2014): Small-fibre neuropathies and skin: news and perspectives for dermatologists. *Eur J Dermatol* 24, 147-153

Morgan GW, Barohn RJ, Bazan C 3rd, King RB, Klucznik RP (1993): Nerve root enhancement with MRI in inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 43, 618-620

Nobile-Orazio E (2014): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst* 19, 2-13

Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, Collins MP, Mendell JR (2001): Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 56, 861-868

Nwaneshiudu A, Kuschal C, Sakamoto FH, Anderson RR, Schwarzenberger K, Young RC (2012): Introduction to confocal microscopy. *J Invest Dermatol* 132, e3

Oliveira-Soto L, Efron N (2001): Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 20, 374-384

Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS (1998): Doppler perfusion index: an interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 208, 453-457

Patel DV, McGhee CN (2008): In vivo laser scanning confocal microscopy confirms that the human corneal sub-basal nerve plexus is a highly dynamic structure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, 3409-3412

Petropoulos IN, Manzoor T, Morgan P, Fadavi H, Asghar O, Alam U, Ponirakis G, Dabbah MA, Chen X, Graham J, et al. (2013): Repeatability of in vivo corneal confocal microscopy to quantify corneal nerve morphology. *Cornea* 32, e83-89

Pitarokoili K, Sturm D, Labedi A, Greiner T, Eitner L, Kumowski N, Enax-Krumova EK, Fisse AL, Maier C, Gold R, et al. (2019): Neuroimaging markers of clinical progression in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 12, 1756286419855485

Raisanen A, Eklund J, Calvet JH, Tuomilehto J (2014): Sudomotor function as a tool for cardiorespiratory fitness level evaluation: comparison with maximal exercise capacity. *Int J Environ Res Public Health* 11, 5839-5848

Rajabally YA, Chavada G (2009): Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 39, 206-220

Rajan S, Campagnolo M, Callaghan B, Gibbons CH (2019): Sudomotor function testing by electrochemical skin conductance: does it really measure sudomotor function? *Clin Auton Res* 29, 31-39

Reiber H, Peter JB (2001): Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 184, 101-122

RMC Trial Group (2009): Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 8, 158-164

Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD (2006a): Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10, 77-88

Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, et al. (2006b): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231-243

Rolke R, Andrews K, Magerl W, Treede R (2010): QST - Quantitativ sensorische Testung - Handlungsanweisung für den Untersucher. Lehrstuhl für Neurophysiologie, Universitätsmedizin Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Rózsa AJ, Beuerman RW (1982): Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain* 14, 105-120

Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE, Bryan WW, Burns DK, Barohn RJ (1999): Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 22, 560-566

Schneider C, Bucher F, Cursiefen C, Fink GR, Heindl LM, Lehmann HC (2014): Corneal confocal microscopy detects small fiber damage in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Peripher Nerv Syst* 19, 322-327

Sghirlanzoni A, Solari A, Ciano C, Mariotti C, Fallica E, Pareyson D (2000): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: long-term course and treatment of 60 patients. *Neurol Sci* 21, 31-37

Smith AG, Kim G, Porzio M, Allen B, Koach M, Mifflin M, Digre K, Keung BM, Singleton JR (2013): Corneal confocal microscopy is efficient, well-tolerated, and reproducible. *J Peripher Nerv Syst* 18, 54-58

Smith CL (2011): Basic Confocal Microscopy. *Curr Protoc Neurosci* 56, 2.2.1-2.2.18

Sommer C, Richter H, Rogausch JP, Frettlöh J, Lungenhausen M, Maier C (2011): A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol* 11, 104

Stamboulis E, Katsaros N, Koutsis G, Iakovidou H, Giannakopoulou A, Simintzi I (2006): Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 33, 78-84

Stettner M, Hinrichs L, Guthoff R, Bairov S, Petropoulos IN, Warnke C, Hartung HP, Malik RA, Kieseier BC (2016): Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 3, 88-100

Stoll G, Reiners K (2016): Immunneuropathien. *Nervenarzt* 87, 887-898

Sturniolo GC, Lazzarini D, Bartolo O, Berton M, Leonardi A, Fregona IA, Parrozzani R, Midenza E (2015): Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56, 1390-1395

Syngle A, Verma I, Krishan P, Garg N, Syngle V (2015): Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. *Clin Rheumatol* 34, 1233-1241

Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, Kenny M, Waldek S, Efron N, Malik RA (2009): Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 40, 976-984

Tavakoli M, Marshall A, Banka S, Petropoulos IN, Fadavi H, Kingston H, Malik RA (2012): Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Muscle Nerve* 46, 698-704

Tavakoli M, Petropoulos IN, Malik RA (2013a): Corneal confocal microscopy to assess diabetic neuropathy: an eye on the foot. *J Diabetes Sci Technol* 7, 1179-1189

Tavakoli M, Mitu-Pretorian M, Petropoulos IN, Fadavi H, Asghar O, Alam U, Ponirakis G, Jeziorska M, Marshall A, Efron N, et al. (2013b): Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 62, 254-260

Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Morris J, Pritchard N, Zhivov A, Ziegler D, Pacaud D, Romanchuk K, Perkins BA, et al. (2015): Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care* 38, 838-843

Vallat JM, Sommer C, Magy L (2010): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 9, 402-412

van den Bergh PY, Piéret F (2004): Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 29, 565-574

van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, Faber CG, Merkies IS (2011): Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 76, 337-345

van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, et al. (2018): Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 17, 35-46

Viala K, Renié L, Maisonobe T, Béhin A, Neil J, Léger JM, Bouche P (2004): Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain* 127, 2010-2017

Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Ayrignac X, Musset L, Fournier E, Léger JM, Bouche P (2010): A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 15, 50-56

Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE (1995): Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 18, 574-584

Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edström D, Johansson O (1990): Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res* 261, 25-33

Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA (2016): Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388, 717-727

Winter K, Scheibe P, Guthoff RF, Allgeier S, Stachs O (2017): Morphometrische Charakterisierung des subbasalen Nervenplexus. *Ophthalmologe* 114, 608-616

Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, Deslypere JP (2012): Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy. *ISRN Endocrinol* 2012, 103714

Yarnitsky D, Sprecher E (1994): Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 125, 39-45

Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R (2005): In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243, 1056-1061

Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, Brüggemann J, Strom A, Peschel S, Köhler B, et al. (2014): Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 63, 2454-2463

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Jens Schmidt für die Projektidee und die ständige und kompetente Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Studie und der Erstellung der Dissertation bedanken. Weiterhin gilt mein Dank PD Dr. Christian van Oterendorp und Dr. Karsten Kummer, die immer beratend und unterstützend zur Seite standen.

Auch möchte ich beim gesamten Team der Klinik für Neurologie und der Augenklinik bedanken, die mir beste Bedingungen für die Durchführung der Versuche geschaffen haben. Insbesondere gilt mein Dank hier Stefanie Fischer aus der Poliklinik der Augenklinik, die mich in die Methodik der Konfokalmikroskopie eingearbeitet hat. Weiterhin möchte ich mich bei Julia Graf und Franziska Hilger bedanken, die mich bei der Durchführung der neurophysiologischen Messungen sehr unterstützt haben.