

Neuropathie bei monoklonalen Gammopathien - Kategorisierung und Definition von Kriterien für Therapiebedarf

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Klaudia Riedel
geboren am 24.06.1986 in Schmalkalden

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus, Jena
2. Prof. Dr. med. Hubertus Axer, Jena
3. Prof. Dr. med. Stefan Knop, Würzburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 31.01.2017

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Abkürzungsverzeichnis	3
3	Zusammenfassung	4
4	Grundlagen	6
4.1	Multiples Myelom.....	6
4.1.1	Allgemeines	6
4.1.2	Epidemiologie.....	8
4.1.3	Ätiologie und Pathogenese	9
4.1.4	Symptomatik.....	11
4.1.5	Diagnostik.....	12
4.1.6	Stadieneinteilung	16
4.1.7	Therapie	18
4.1.8	Prognose	22
4.2	Polyneuropathie bei monoklonalen Gammopathien.....	25
4.3	Polyneuropathie	27
4.3.1	Definition.....	27
4.3.2	Epidemiologie und Ätiopathogenese.....	27
4.3.3	Symptome.....	29
4.3.4	Diagnostik.....	30
4.3.5	Therapie	32
4.3.6	Prognose	32
5	Fragestellung der Doktorarbeit.....	33
6	Material und Methoden	34
6.1	Patientenkollektiv	34
6.2	Untersuchung des Patientenkollektivs	37
6.2.1	Voruntersuchung	37
6.2.2	Elektroneurographie	39
6.2.2.1	Motorische Elektroneurographie.....	39
6.2.2.1.1	Nervus medianus	41
6.2.2.1.2	Nervus peroneus	42
6.2.2.2	Gemischt motorisch- sensible Neurographie	43
6.2.3	Kollisionstechnik.....	44

6.3	Untersuchung des Kontrollkollektivs	46
6.4	Software und statistische Analyseverfahren	46
7	Ergebnisse	47
7.1	Klinische Daten und Scores	47
7.1.1	Neuropathie- Symptom- Score	47
7.1.2	Neuropathie- Defizit- Score	48
7.1.3	Neuropathie- Symptom- Score und Neuropathie- Defizit- Score	49
7.1.4	Inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore	51
7.1.5	Korrelation Neuropathie- Symptom- Score, Neuropathie- Defizit- Score und inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore	52
7.1.6	Gammopathie- Neuropathie- Score	54
7.2	Elektrophysiologie	57
7.2.1	Nervus medianus	57
7.2.2	Nervus peroneus	58
7.2.2.1	Distal motorische Latenz.....	58
7.2.2.2	Amplitude.....	62
7.2.2.3	Nervenleitgeschwindigkeit.....	66
7.3	Kollisionstechnik	70
7.3.1	10% Wert des Nervus peroneus.....	70
7.3.2	50% Wert des Nervus peroneus	74
7.3.3	90% Wert des Nervus peroneus	78
7.4	Korrelation konventionelle Elektroneurographie und Kollisionstechnik	82
7.5	Polyneuropathie nach Elektrophysiologie	83
7.6	Polyneuropathie nach Kollisionstechnik.....	84
8	Diskussion.....	85
9	Schlussfolgerung	93
10	Literaturverzeichnis	96
11	Anhang.....	101

2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CMV	Cytomegalievirus
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DML	Distal motorische Latenz
EMG	Elektromyografie
ENG	Elektroneurographie
FDG-PET	Fluordesoxyglucose- Positronenemissionstomographie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSME	Frühsommer-Meningo-Enzephalitis
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
ggf.	gegebenenfalls
GNS	Gammopathie-Neuropathie-Score
HIV	Humanes Immundefizienz- Virus
HMSN	hereditäre motorisch-sensible Neuropathie
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL 1; 6	Interleukin 1; 6
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
M.	Morbus
MAG	Myelinassoziertes Glykoprotein
MAP	Motorisches Antwortpotential
MGUS	Monoklonale Gammopathie ungewisser Signifikanz
Mind.	Mindestens
mm	Millimeter
MM	Multiplres Myelom
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NDS	Neuropathie- Defizit Score
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NSS	Neuropathie- Symptom Score
o.g.	oben genannt
PNP	Polyneuropathie
SAP	Sensibles Antwortpotential
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TNF α	Tumornekrosefaktor α
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organisation
z.A.	Zum Ausschluss
z.B.	Zum Beispiel

3 Zusammenfassung

Patienten mit Multiplem Myelom (MM), Morbus Waldenström und monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) weisen nicht selten Beschwerden aufgrund polyneuropathischer Veränderungen auf. Etwa ein Drittel der Patienten mit Paraproteinämien leiden unter einer Polyneuropathie. Bisher gibt es keine klaren Kriterien für eine Therapieindikation der zu Grunde liegenden Erkrankung bei Auftreten von Neuropathien.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden 100 Patienten mit o.g. Erkrankungen sowie 19 Probanden einer klinisch neurologischen Untersuchung mittels Scores (Neuropathie Symptom Score (NSS), Neuropathie Defizit Score (NDS) sowie inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore (ISS)) sowie der konventionellen Elektrophysiologie des N. medianus und N. peroneus unterzogen. Zusätzlich kam die bisher nicht routinemäßig angewandte Kollisionstechnik am N. peroneus zum Einsatz.

Die klinisch etablierten Scores zeigten in unserer Untersuchung bei Gammopathie Patienten nur mäßige Sensitivitäten und Spezifitäten. Daher entwickelten wir den Gammopathie Neuropathie Score aus den uns vorliegenden Ergebnissen des Neuropathie Defizit Score und ISS mit dem Ergebnis einer deutlich besseren Sensitivität und Spezifität in diesem Patientenkollektiv.

Die elektrophysiologische Untersuchung des N. medianus erwies sich als insgesamt ungeeignet für den Nachweis gammopathie-assoziiertes, neuropathischer Schädigungen. Bei der Untersuchung des N. peroneus hingegen traten im Patientenkollektiv signifikante Unterschiede sowohl der distal motorischen Latenz (DML), als auch der Amplitude sowie der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) im Vergleich zum Kontrollkollektiv auf. Überraschenderweise fanden sich auch bei den MGUS- Patienten signifikante Schädigungszeichen des N. peroneus in der Elektrophysiologie. Somit muss die Signifikanz einer bisher als MGUS bezeichneten, frühen monoklonalen Gammopathie möglicherweise neu bewertet werden.

Mit der Kollisionstechnik konnte in unserer Untersuchung eine bessere Zuordnung von Gammopathie-Patienten mit nicht eindeutigen Untersuchungsergebnissen in der konventionellen Elektrophysiologie zu entweder neurologisch geschädigten oder nicht geschädigten Patienten erfolgen.

Aufgrund der uns vorliegenden Ergebnisse empfehlen wir die Anwendung des Gammopathie Neuropathie Scores als Screening-Verfahren auf neurologische Schädigung, sowie gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik nach dem hier vorgeschlagenen Algorithmus zur neurologischen Untersuchung von Patienten mit Gammopathien.

4 Grundlagen

4.1 Multiples Myelom

4.1.1 Allgemeines

Das Multiple Myelom (MM) ist eine Neoplasie der B-Zell-Reihe, dessen Ausgangspunkt eine maligne Proliferation eines aus reifen B-Zellen hervorgegangenen Plasmazellklons darstellt. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch die Akkumulation klonaler Plasmazellen im Knochenmark, den Nachweis monoklonaler Immunglobuline oder deren Fragmente (Paraproteine) im Serum und/oder Harn, sowie durch osteolytische Knochenläsionen (K. Hübel et al., 2003). Myelome, die keine intakten Immunglobuline, sondern ausschließlich freie Kappa- oder Lambda- Leichtketten bilden, bezeichnet man als Leichtketten- oder Bence-Jones-Myelom. In 1% bis 2% der Fälle findet man ein asekretorisches MM, bei dem weder im Serum noch im Urin ein monoklonales Immunglobulin nachweisbar ist. In der Regel verläuft die Erkrankung systemisch, sehr selten treten solitäre und extramedulläre Plasmozytome auf. Der Nachweis maligner Plasmazellen im Blutaussstrich verschlechtert die Prognose. Findet man mehr als 2000 Myelomzellen/ μ l Blut, bzw. sind im Differentialblutbild mehr als 20% der kernhaltigen Zellen Plasmazellen, spricht man von Plasmazelleukämie (Goldschmidt et al., 2004). Weiterhin muss man vom symptomatischen und behandlungspflichtigen MM das sogenannte „smoldering“ (schwelende) und das indolente Myelom abgrenzen, die zum Teil über Jahre keiner Therapie bedürfen. Die Kriterien zur Diagnose eines smoldering multiple myeloma sind (Keyl, Greipp, 1980, zit. in Onkologe 2004):

- Monoklonales Protein im Serum > 30 g/l,
- Anteil von Plasmazellen im Knochenmark von 10% – 30%,
- Fehlen von Anämie, Niereninsuffizienz sowie osteolytischen Knochenläsionen

Eine prä-maligne Veränderung stellt die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) dar, bei der keine Zeichen der Malignität nachgewiesen werden können. Hier findet man lediglich eine niedrige Konzentration des Paraproteins im Serum und/oder Urin, im Knochenmark liegt der Anteil monoklonaler Zellen unter 10%. Die

Progressionswahrscheinlichkeit von MGUS zum MM beträgt etwa 1% pro Jahr (R.A. Kyle et al., 2002). Tab. 4.1 zeigt die Differenzierung zwischen MM und MGUS.

Tab. 4.1: Differenzierung MGUS und Multiples Myelom

	MGUS	MM
Skelett	Keine MM-typischen Veränderungen	Häufig Osteolysen oder generalisierte Osteopenie/Osteoporose
Monoklonales Ig im Serum	IgG < 35 g/l IgA < 20 g/l Konstanz des Befundes	Unter Umständen höher Oft Anstieg zu beobachten
Polyklonale Ig im Serum	Nicht erniedrigt	Meist erniedrigt
Bence-Jones-Protein	Unter 1 g/d	Unter Umständen höher
Plasmazellen im Knochenmark	Max. 10%	Meist > 30%
Extramedulläre Plasmazellherde	Nie vorhanden	Bei 5-10% der Patienten vorhanden
Anämie, Thrombozytopenie	Nicht vorhanden	Bei 50-60% der Patienten vorhanden
Nierenfunktion	Nicht eingeschränkt	Bei 20% der Patienten eingeschränkt
Hyperkalzämie	Nicht vorhanden	In 15% der Patienten vorhanden
Plasmazell-Labeling Index	Immer <1%	Meist >1%
FACS-Nachweis von zirkulierenden Plasmazellen	Nicht möglich	Meist möglich

Modifiziert nach: H. Goldschmidt, F.W. Cremer, T.M. Möhler. 2004. Multiples Myelom: Diagnose und Klinik. Onkologe, 10: 809-819.

Weiterhin zählen zu dem Formenkreis der klonalen Plasmazellerkrankungen der Morbus Waldenström sowie die AL-Amyloidose.

Der M. Waldenström ist gekennzeichnet durch die Bildung von monoklonalem IgM. Nach der WHO-Klassifikation ist die Erkrankung den lymphoplasmozytischen Lymphomen zugeordnet. Die Bezeichnung Makroglobulinämie Waldenström sollte nur dann verwendet werden, wenn gleichzeitig ein monoklonales IgM-Protein und ein histologisch nachgewiesenes lymphoplasmozytisches Lymphom vorliegt, denn auch bei anderen B-Zell-Lymphomen und bei MGUS kann eine Produktion monoklonaler IgM-Proteine vorhanden sein (R.A. Kyle et al., 2003).

Bei der AL-Amyloidose kommt es durch die pathologische Vermehrung von Plasmazellen zur Bildung monoklonaler, strukturell veränderter Leichtketten bzw. deren Fragmente, die als Amyloid abgelagert werden. Dreimal häufiger findet man dabei Lambda-Leichtketten als Kappa-Leichtketten. Das entscheidende Kriterium zur Bildung von Amyloid ist, dass bestimmte Anteile der Proteine eine β -Faltblattstruktur aufweisen, welche die Aggregation

der Moleküle fördert. Hierdurch entstehen Amyloidfilamente, die sich wiederum zu Amyloidfibrillen zusammenlagern. Diese sind für den Körper nicht mehr abbaubar und werden abgelagert. Die AL-Amyloidose findet man bei ca. 15% der Patienten mit MM, sowie beim M. Waldenström. Die am häufigsten betroffenen Organe sind die Nieren und das Herz, prinzipiell kann aber jedes Organ, mit Ausnahme des Gehirns, betroffen sein (U. Hegenbart, 2014).

4.1.2 Epidemiologie

Das MM stellt den häufigsten Tumor von Knochenmark und Knochen dar. In dem Zeitraum von 1940 bis 1970 war eine Zunahme der Inzidenz um 145% zu verzeichnen (K. Hübel et al., 2003), derzeit beträgt diese bei Männern 5,7/100.000 und bei Frauen 3,7/100.000 mit zunehmender Tendenz (Schriftenreihe des gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen 1/2012). Bei älteren Menschen ab dem 6. Lebensjahrzehnt steigt die Inzidenz auf 9-10/100.000 an. Frauen sind mit 45% etwas seltener betroffen als Männer mit 55%. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Typen ist in Abb. 4.1 dargestellt.

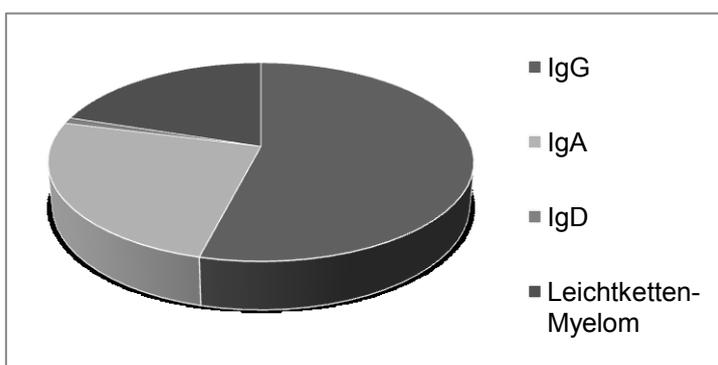


Abb. 4.1: Häufigkeitsverteilung der Multiplen Myelome
K. Hübel et al., 2003.

Der M. Waldenström ist eine wesentlich seltener auftretende Erkrankung mit einer Inzidenz von 1/100.000. In den USA schätzt man etwa 1500 (M.A. Dimopoulos et al., 1994) Neuerkrankungen pro Jahr. Der Anteil von Männer und der weißen Bevölkerung ist etwas höher. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren (M.A. Dimopoulos et al., 1994).

4.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie des M. Waldenströms und des MM sind bis heute unbekannt. Es gibt Hinweise auf eine genetische Prädisposition durch die Beobachtung familiärer Häufungen. Weiterhin scheinen beim MM ionisierende Strahlen eine auslösende Rolle zu spielen. So fand man bei den Überlebenden der amerikanischen Atombombenangriffe in Japan im zweiten Weltkrieg eine erhöhte Inzidenz von MM (K. Hübel et al., 2003).

In Tierexperimenten mit Mäusen lassen sich bei bestimmten Inzuchtstämmen durch die intraperitoneale Verabreichung von Ölen, Kunststoffen und Chemikalien plasmozytomähnliche Krankheitsbilder induzieren (K. Hübel et al., 2003).

Die molekulare Pathogenese des MM ist ein mehrstufiger Prozess, der zum einen durch komplexe genetische Veränderungen der Myelomzellen und zum anderen durch Eigenschaften des Knochenmarkstromas bedingt ist (Abb. 4.2).

Eine frühe chromosomale Veränderung ist die Translokation des Immunglobulin-Schwerketten-Gens, wodurch es zu einer Dysregulation von Onkogenen der Translokationspartner-Region kommt, z.B. Cyclin D1 auf 11q13 oder *fgfr3/mmset* auf 4p16.3. Eine weitere frühe Veränderung ist die Deletion des Chromosom 13q. Hier vermutet man ein kritisches Tumorsuppressorgen (J. Drach. 2004).

Von den Knochenmarkstromazellen werden die Proliferation und das Überleben von Myelomzellen durch Zytokine unterstützt (W. Kuehl et al. 2002; K. Anderson. 2003). Die Grundlage für die osteolytischen Knochenveränderungen werden durch Osteoklasten aktivierende Faktoren, z.B. dem $MIP1\alpha$ sowie einem Ungleichgewicht im RANKL/Osteoprotegerin-System gebildet.

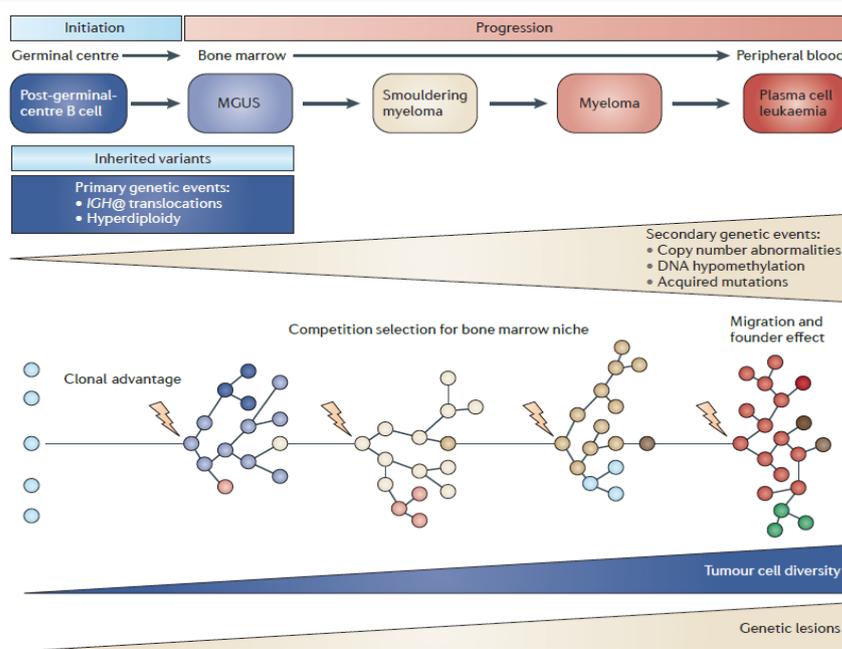


Abb. 4.2: Initiation und Progression des Myeloms

G. Morgan, B. Walker, F. Davies. 2012. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature reviews/Cancer*, 12: 335-348.

Durch diese Prozesse kommt es zu einer klonalen Vermehrung der Myelomzellen, die Antikörper oder Antikörperteile produzieren. Das Knochenmark wird von den Plasmazellen infiltriert und die normale Hämatopoese verdrängt, so dass sich eine Anämie, Leukozytopenie sowie eine Thrombozytopenie entwickeln können. Weiterhin setzen die malignen Zellen Wachstumsfaktoren und Zytokine frei, die zu einer Osteoklasten-Aktivierung und damit zum Knochenabbau führen (K. Hübel et al. 2003).

Auch beim M. Waldenström kommt es zu einer ungehemmten Vermehrung von reifen, aber funktionsgestörten B-Lymphozyten mit einer Überproduktion von IgM sowie zu einer Infiltration v.a. der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks, wodurch sich eine hämatopoetische Insuffizienz entwickeln kann. Die produzierten IgM-Moleküle haben eine hohe Wasserbindung, woraus ein erhöhter osmotischer Druck resultiert. Diese IgM-Moleküle können Aggregate bilden, welche die Viskosität des Blutes erhöhen. Dadurch kommt es zu einer Verschlechterung der Fließeigenschaften mit der Folge einer gestörten Mikrozirkulation (M. Hensel et al. 2007).

4.1.4 Symptomatik

Die Initialsymptome des MM sind häufig uncharakteristisch, weswegen die Diagnose oft erst nach Monaten gestellt wird. Tab. 4.2 zeigt die Häufigkeit der wichtigsten klinischen Zeichen und Symptome.

Tab. 4.2: Klinische Zeichen und Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von 1000 konsekutiv untersuchten Patienten mit MM an der Med. Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg im Zeitraum 1992-2004 (Mehrfachnennungen möglich)

Symptom	% der Patienten
Knochenschmerzen incl. Frakturen	71
Anämie	48
Frakturen, die einer orthopädischen od. chirurgischen Therapie bedurften	10
Schwere bakterielle Infektionen	5
Zentralnervöse Symptome	3
Periphere Neuropathie	3
Urämie	3
Verstärkte Blutungsneigung	3
Herpes zoster	2
Fieber als B-Symptom	1
Ödeme	1
Symptomlos (Diagnose infolge einer Routineuntersuchung)	10

Skelettschmerzen stehen im Vordergrund der Beschwerden, vor allem in Form von belastungs- und bewegungsabhängigen Rückenschmerzen. Bei 60-80% der Patienten sind bereits zum Diagnosezeitpunkt Knochenschädigungen in Form von Osteopenien, Osteolysen und/oder pathologischen Frakturen vorhanden. Eine Trias aus Knochenschmerzen, Sturzsenkung und Anämie ist höchstverdächtig auf die Diagnose eines MM. Eine gehäufte Infektanfälligkeit mit zum Teil schwerem Verlauf sollte ebenfalls an die Diagnose MM denken lassen (H. Goldschmidt et al. 2004).

Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt das klinische Bild einer Niereninsuffizienz (M. A. Dimopoulos et al. 2010). Als Ursache für die renale Schädigung kommen zum einen potentiell reversible Faktoren in Frage, wie z.B. eine Hyperkalzämie und zum anderen die renale Elimination von Leichtketten. Die Leichtketten werden glomerulär filtriert und größtenteils proximal tubulär rückresorbiert. Durch eine pathologisch gesteigerte Produktion dieser Leichtketten beim MM wird das Resorptionsmaximum überschritten und die Leichtketten im Urin (hier auch als Bence-Jones-Protein bezeichnet) ausgeschieden. Durch diese renale Ausscheidung der Leichtketten kommt es in Anwesenheit des Tamm-Horsefall-Protein zu einer Ausfällung und damit zu einer tubulären Obstruktion, sowie zu einer glomerulären bzw. vaskulären Schädigung mit den Folgen einer Myelomniere (ca.

40%), AL-Amyloidose (ca. 30%), Leichtkettennephropathie (ca. 20%), oder einer chronisch- tubulointerstitiellen Nephropathie (ca. 10%) (M.A. Dimopoulos et al. 2008).

Im Rahmen eines Hyperkalzämiesyndroms kann es zu einer zunehmenden Müdigkeit, zu agitierten Krankheitsbildern bis hin zur Bewusstlosigkeit kommen (K. Hübel et al. 2003). Der Allgemeinzustand der Patienten mit MM in höheren Stadien ist in der Regel reduziert und geht oft mit der klinischen Symptomatik einer Anämie einher. Durch die Ablagerung von AL-Amyloid können sich Organinsuffizienzen entwickeln, die bei etwa 5% der Patienten zu finden sind (H. Goldschmidt et al. 2004). Durch die Überproduktion von Immunglobulinen kann sich ein Hyperviskositätssyndrom ausbilden, das sich u.a. durch eine erhöhte Blutungsneigung, aber auch durch Thrombosen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Visus- und Hörverlust sowie einer koronaren Herzkrankheit bemerkbar machen kann.

Die Symptomatik beim M. Waldenström ähnelt der des MM, jedoch findet man hier keine Knochenzerstörung durch Osteolysen und pathologische Frakturen. Zunächst ist die Erkrankung oft asymptomatisch und wird zufällig, wie auch die MGUS, in einer Blutuntersuchung entdeckt. Zwei Drittel der Patienten leiden unter Müdigkeit und bei etwa einem Viertel findet man Funktionsstörungen des zentralen und peripheren Nervensystems, bis zu 20% der Patienten entwickeln eine periphere Polyneuropathie. Weiterhin kann eine B-Symptomatik (Fieber unklarer Genese, massiver Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust > 10% des Körpergewichts innerhalb 6 Monaten), eine Hepatosplenomegalie (20%), eine Lymphadenopathie (15%), ein Hyperviskositätssyndrom sowie ein Raynaud-Syndrom auftreten (M. Hense et al. 2007).

Wie bereits oben erwähnt, können sowohl beim MM, als auch beim M. Waldenström und MGUS bedingt durch die Gammopathie auch Polyneuropathien auftreten. Auch in Folge einer Chemotherapie können polyneuropathische Veränderungen auftreten. Bisher können die PNP jedoch nur schlecht quantifiziert und hinsichtlich ihrer Bedeutung als Indikator für eine Therapienotwendigkeit der zugrunde liegenden Gammopathie eingeschätzt werden.

4.1.5 Diagnostik

Ziel der diagnostischen Maßnahmen beim MM sind die Diagnosesicherung, die Stadieneinteilung, sowie eine orientierende Überprüfung der Organfunktionen.

Zur Basisdiagnostik zählen die Anamnese und die klinische Untersuchung, bei der man besonders auf Wirbelsäulenveränderungen, auf neurologische Auffälligkeiten, sowie Anämie- und Blutungszeichen achten sollte. Weiterhin wichtig sind ein Labor, eine bildgebende Diagnostik und eine Knochenmarkuntersuchung. Wichtig für die

Stadieneinteilung ist die Bestimmung des Blutbildes, vor allem des Hämoglobins. Bei 50% der Patienten findet man bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Anämie, seltener eine Leuko- und Thrombozytopenie (H. Goldschmidt et al. 2004).

Eine besondere Bedeutung kommt dem Kalzium zu, da es im Rahmen einer Hyperkalzämie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann. Zur Einschätzung der Nierenfunktion bestimmt man die Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum, sowie die Kreatinin-clearance (H. Goldschmidt et al. 2004).

Zur Diagnosesicherung und zur Klassifikation des produzierten Paraproteins führt man eine Eiweißdiagnostik im Serum und im Urin durch. Diese beinhaltet im Serum das Gesamtprotein, das Albumin, eine quantitative Bestimmung der Immunglobuline, eine Serumproteinelektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten, der allerdings bei dem seltenen asekretorischen MM und dem Bence-Jones-Myelom nicht nachweisbar ist, siehe Abb. 4.3, sowie eine Immunfixationselektrophorese. Im 24-h-Sammelurin bestimmt man die Protein- und Leichtkettenausscheidung (Bence-Jones-Protein) sowie eine Urinprotein-Elektrophorese und eine Immunfixationselektrophorese (H. Goldschmidt et al. 2004).

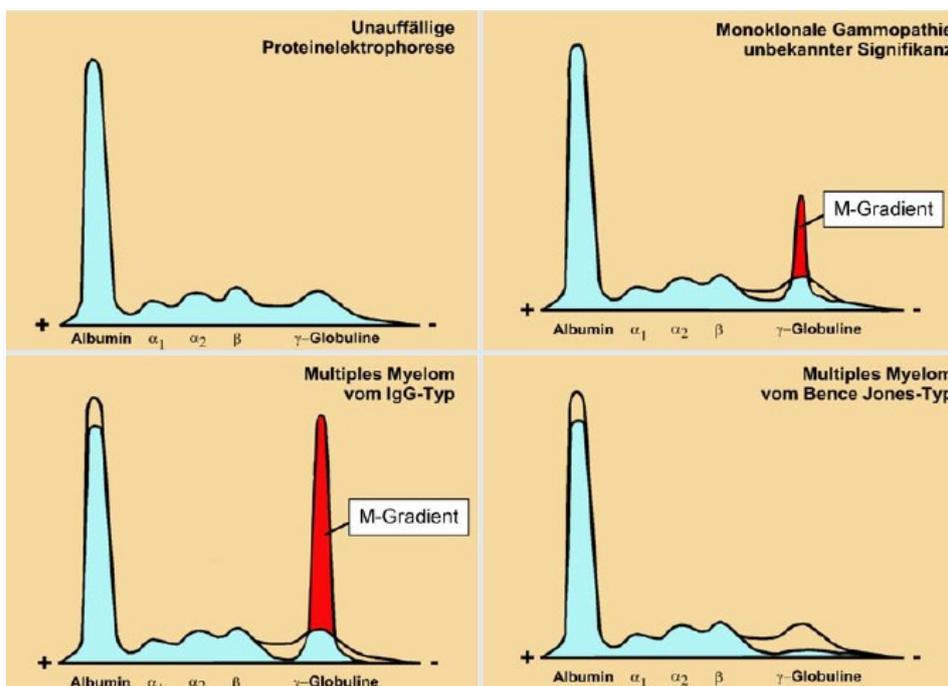


Abb. 4.3: Serumproteinelektrophoresen

H. Goldschmidt, F.W. Cremer, T.M. Möhler. 2004. Multiples Myelom: Diagnose und Klinik. *Onkologie*, 10: 809-819.

Fehlt der Nachweis eines monoklonalen Proteins in der Standarddiagnostik, dann kann man mit dem sehr sensitiven Freelite-Test das Verhältnis von freien κ - und λ -Leichtketten im Serum bestimmen (M. Drayson et al. 2001). Bei ca. 70% der asekretorischen MM kann

dadurch ein pathologisches Verhältnis zwischen den freien Leichtketten identifiziert werden (H. Goldschmidt et al. 2004). Der Vorteil des Freelite-Tests ist, dass er eine frühzeitige Diagnose unabhängig von der Nierenfunktion, sowie eine bessere Verlaufs- und Therapiekontrolle ermöglicht.

Zur Verlaufskontrolle und als Parameter mit hoher prognostischer Relevanz (B. Barlogie et al. 2004) werden das β_2 -Mikroglobulin, das gut mit der Myelomzellmasse korreliert, das Albumin, die Laktatdehydrogenase und das CrP als Indikator für die Erhöhung von IL-6, IL-1 und TNF- α bestimmt (K. Hübel et al. 2003).

In dem durch eine Beckenkammpunktion gewonnenen Knochenmarkausstrich und in der Histologie erkennt man eine Infiltration mit einer Vermehrung polymorpher, oft mehrkerniger Plasmazellen (K. Hübel et al. 2003).

Die bildgebende Diagnostik mittels konventionellen Röntgen ist beim MM besonders umfangreich. Klassischerweise wurde bislang eine Röntgenuntersuchung nach dem „Pariser Schema“ durchgeführt, bei dem die langen Röhrenknochen, das Achsenskelett, das Becken, die Rippen und der Schädel geröntgt werden. Im Röntgenbild kann man eine diffuse, generalisierte Osteoporose und/oder lokalisierte Osteolysen finden, die typischerweise in der Skelettszintigraphie negativ sind (K. Hübel et al. 2003). Charakteristisch für das MM ist der „Schrotschussschädel“. Wegen der Genauigkeit, mit der man Knochendestruktionen in der Computertomografie (CT) beurteilen kann, hat diese Untersuchungstechnik heute weitgehend das konventionelle Röntgen nach „Pariser Schema“ ersetzt.

Bei einem unauffälligen radiologischen Befund und Schmerzen sowie der Frühform des MM ist ggf. das MRT indiziert. Mittels MRT kann man nachweisen, ob eine Infiltration des Knochenmarks vorliegt, auch bevor klassische Osteolysen aufgetreten sind. Zudem kann man die Tumormasse besser abschätzen (S. Kusumoto et al. 1997; A. Baur et al. 2002). Zum Nachweis von aktiven Myelomherden eignet sich auch die Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), in der Regel kombiniert mit einer CT-Untersuchung (PET/CT). Diese Untersuchungstechnik hat sich allerdings bisher nicht als Standard durchgesetzt.

Bei Patienten unter dem 70. Lebensjahr sollte man eine zytogenetische Untersuchung mittels Interphasen-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchführen (H. Goldschmidt et al. 2004). Dies dient dazu, komplexe strukturelle und numerische Chromosomenveränderungen, die Aussagen über Prognose geben können, nachzuweisen.

Zur Diagnosesicherung eignen sich Kriterien, die durch Durie etabliert wurden (B. Durie. 1986; R. Woodruff et al. 1979; Tab. 4.3). Hier gilt die Diagnose als gesichert, wenn mindestens ein Major- und ein Minorkriterium oder 3 Minorkriterien erfüllt sind.

Tab. 4.3: Diagnosesicherung nach Durie

Major-kriterien		
I	Plasmazelltumor	
II	Knochenmarkplasmazytose	>30%
III	Monoklonales IgG	>35 g/l oder
	Monoklonales IgA	>20 g/l oder
	Bence-Jones-Proteinurie	>1 g/24h
Minor-kriterien		
A	Knochenmarkplasmazytose	10-30%
B	Monoklonales IgG	<35 g/l oder
	Monoklonales IgA	<20 g/l
C	Lytische Knochenläsionen	
D	Suppression der polyklonalen Immunglobuline	

H. Goldschmidt, F.W. Cremer, T.M. Möhler. 2004

Die Durie-Kriterien sind aktuell allerdings weitgehend durch ein leichter handhabbares Diagnosesicherungssystem der International Myeloma Foundation ersetzt worden, das in Tab. 4.4 dargestellt ist.

Tab. 4.4: Kriterien zur Diagnosesicherung des MM entsprechend des Boards der IMFC15J: Alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein

1.	Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark > 10% und/oder ein durch Biopsie gesicherter Plasmazytomherd
2.	Nachweis ein monoklonalen Proteins im Serum und/oder Urin
3.	Myelomassoziierte Organdysfunktion (mind. eine)
	(C) Kalziumerhöhung im Blut (Serumkalzium > 10,5 mg/l oder oberhalb des Referenzwertes)
	(R) Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2mg/dl)
	(A) Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl oder 2g unterhalb des Referenzwertes)
	(B) Osteolysen oder Osteoporose

H. Goldschmidt, F.W. Cremer, T.M. Möhler. 2004

Die Diagnostik bei M. Waldenström ähnelt der des MM. In der Labordiagnostik sieht man häufig eine Anämie, Thrombozytopenie sowie Leukozytopenie, die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist stark erhöht, ebenso kann die Harnsäure und die Laktatdehydrogenase erhöht sein (G. Merlini 1999). Durch eine Serumelektrophorese kann eine Vermehrung der Immunglobulinfraktion gezeigt werden. In der Immunfixationselektrophorese identifiziert dieses vermehrte Immunglobulin als IgM. Die Immunglobuline IgG und IgA können dabei quantitativ vermindert sein. Durch eine

Beckenkammpunktion wird Knochenmark gewonnen, in dem man eine Infiltration mit lymphoplasmozytoiden Zellen nachweisen kann. In einem 24-Stunden-Sammelurin bestimmt man die Protein- und Leichtkettenausscheidung, die man bei etwa 50% der Patienten findet.

Um das Ausmaß der Gewebsinfiltration bestimmen zu können, kann als bildgebendes Verfahren das CT und MRT verwendet werden (G. Merlini 1999).

4.1.6 Stadieneinteilung

Gegenwärtig wird das MM nach Salmon und Durie (B. Durie, S. Salmon. 1975), beruhend auf der geschätzten Tumormasse, in 3 Stadien mit unterschiedlicher Prognose eingeteilt:

- Stadium I: niedrige Zellmasse ($<0,6 \times 10^{12}$ Zellen/m² KOF)
- Stadium II: mittlere Zellmasse ($0,6-1,2 \times 10^{12}$ Zellen/m² KOF)
- Stadium III: hohe Zellmasse ($<1,2 \times 10^{12}$ Zellen/m² KOF)

In finden sich die Kriterien zur Stadieneinteilung nach Salmon und Durie.

Tab. 4.5: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Salmon und Durie

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Normale Knochenstruktur od. solitäre Osteolyse	Weder Stadium I noch Stadium III	Fortgeschrittene Knochenläsionen
IgG < 50 g/l	IgG 50-70 g/l	IgG > 70 g/l
bzw.	bzw.	bzw.
IgA < 30 g/l	IgA 30-50 g/l	IgA > 50 g/l
Leichtketten im Urin < 4g/24h	Leichtketten im Urin 4-12 g/24h	Leichtketten im Urin > 12 g/24h
Hb > 10 g/dl	Hb 8,5-10 g/dl	Hb < 8,5 g/dl
Kalzium ≤ 2,6 mmol/l	Kalzium < 3mmol/l	Kalzium > 3 mmol/l
A: Serumkreatinin < 2 mg/dl; B: Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl		

H. Goldschmidt, F.W. Cremer, T.M. Möhler. 2004

Bei der Einteilung der Patienten muss beachtet werden, dass zur Diagnose des MM im Stadium I alle o.g. klinischen Parameter erfüllt sein müssen. Im Gegensatz dazu muss für die Zuordnung in ein Stadium III nur ein Parameter erfüllt sein (K. Hübel et al. 2003).

Zusätzlich zur Einteilung in 3 Stadien, verwendet man eine Subklassifikation in Stadium A und B entsprechend der Nierenfunktion, da diese zur Beurteilung der individuellen Prognose wichtig ist. Ist die Nierenfunktion bereits zu über 50% eingeschränkt mit einem Serumkreatinin über 2 mg/dl, spricht man vom Stadium B (K. Hübel et al. 2003).

Im Jahr 2003 wurde eine neue Stadieneinteilung vorgestellt, das Durie-und-Salmon-PLUS-Staging-System (B. Durie et al. 2003), in dem die Befunde des MRTs mit einbezogen werden, (Tab. 4.6). Die Gründe für die neue Stadieneinteilung sind zum einen die prognostische Vielfaltigkeit der Patienten im Stadium III mit einem Gesamtüberleben zwischen unter einem bis hin zu mehr als 6 Jahren, desweiteren die unscharfe Trennung des „smoldering“ MM vom behandlungspflichtigen MM, sowie die ungenaue Charakterisierung der Knochenveränderungen durch das konventionelle Röntgen (H. Goldschmidt et al. 2004).

Tab. 4.6: Durie-und-Salmon-PLUS-Staging-System

Klassifikation	
MGUS	Bildgebung negativ
Smoldering MM	Solitäre Plasmozytomläsion oder limitierte Erkrankung möglich
MM Stadium IB, IIA/B, IIIA/B	
Stadium IB	< 5 fokale Läsionen: milde diffuse Erkrankung
Stadium IIA/B	5-20 fokale Läsionen: mäßige diffuse Erkrankung
Stadium IIIA/B	> 20 fokale Läsionen: schwere diffuse Erkrankung
A: Serumkreatinin < 2,0 mg/dl und Thrombozyten > 130G/l und keine extramedulläre Erkrankung	
B: Serumkreatinin ≥ 2,0 mg/dl und Thrombozyten < 130G/l oder extramedulläre Erkrankung	

H. Goldschmidt, F.W. Cremer, T.M. Möhler. 2004

Die International Myeloma Working Group (IMWG) erarbeitete aus insgesamt 11.179 Patientendaten aus Nordamerika, Asien und Europa ein Staging-System, den International Prognostic Index (IPI) (P. Greipp et al. 2003). Dieses dient der Stadieneinteilung und damit Abschätzung des Therapiebedarfs. Man betrachtet hier eine Kombination aus β_2 -Mikroglobulin und dem Albumin, die gemeinsam einen hohen prädiktiven Wert ergeben. Tab. 4.7 zeigt das IPI-Staging System.

Tab. 4.7: IPI- Staging System

Stadium I	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl
Stadium II	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serumalbumin < 3,5 g/dl oder β_2 -Mikroglobulin 3,5-5,5 mg/l
Stadium III	β_2 -Mikroglobulin > 5,5 mg/l

H. Goldschmidt, F.W. Cremer, T.M. Möhler. 2004

4.1.7 Therapie

Die Indikation zu einer Therapie des MM wird heute vor allem anhand der CRAB-Kriterien gestellt (Leitlinie Multiples Myelom):

- erhöhter Serum-Calcium-Spiegel $> 0,25$ mmol/l (1 mg/dl) oberhalb des oberen Grenzwertes oder insgesamt $> 2,75$ mmol/l (11,03 mg/dl)
- eine Niereninsuffizienz mit einem Serum-Kreatinin-Wert $> 2,0$ mg/dl (177 μ mol/l)
- eine Anämie mit einem Hämoglobinwert von 2,0 g/dl unterhalb des unteren Grenzwertes oder < 10 g/dl (6,21 mmol/l)
- Knochenläsionen in Form von Osteolysen oder einer Osteoporose mit Kompressionsfrakturen
- weitere Therapieindikationen: symptomatische Hyperviskosität, eine Amyloidose sowie Infektneigung mit mehr als 2 Episoden in 12 Monaten.

Da besonders beim schwelenden MM anhand der CRAB Kriterien erst dann eine Therapie eingeleitet werden konnte, nachdem bereits eine Organschädigung eingetreten ist, wurden aktuell zusätzliche Myelom definierenden Ereignisse festgelegt (S. Rajkumar, 2014):

- $> 60\%$ klonale Plasmazellen in der Knochenmarksuntersuchung
- Verhältnis der beteiligten/unbeteiligten freien Leichtkette > 100 , vorausgesetzt dass absolute Niveau der beteiligten freien Leitketten beträgt mind. 100 mg/l
- Mehr als eine fokale Läsion im MRT > 5 mm.

In drei prospektiven, randomisierten Studien wurde bei insgesamt 262 Patienten im Frühstadium ein abwartendes Verhalten mit einem aktiven therapeutischen Vorgehen verglichen. Die Ergebnisse wurden in einer Cochrane-Analyse bewertet (Y. He et al. 2003). Bei den Patienten, die frühzeitig therapiert wurden, konnte die Progression der Erkrankung verzögert werden und eine Reduktion von Wirbelkörperkompressionen erzielt werden. Allerdings ergaben sich keine Vorteile im Bezug auf die Remissionsrate und das Überleben. Es zeigte sich jedoch tendenziell eine Zunahme der sekundären Leukämierate. Aufgrund dieser Ergebnisse empfiehlt man heute bei einer aktiven Myelom-Erkrankung eine Therapie, hingegen galt bisher, dass man bei einer asymptomatischen Erkrankung unter 3-monatiger Kontrolle abwarten sollte (H. Ludwig et al. 2004). Mateos et al. (2013) konnten jedoch in ihrer Studie zeigen, dass eine frühe Behandlung bei einer asymptomatischen Erkrankung (Stadium IA) mit Risikofaktoren für rasche Progression

zum einen die Zeit bis zum Progress zum Myelom sowie auch das Gesamtüberleben verlängern kann. In dieser Studie wurden Patienten mit Risikofaktoren bei schwelendem MM mit Revlimid und niedrig dosiertem Dexamethason randomisiert entweder behandelt oder nur beobachtet. Finden sich pathologische Befunde im MRT und ist das Paraprotein über 3 g/dl erhöht, sind dies Risikofaktoren für den Übergang eines asymptomatischen in ein aktives MM. Anhand dieser Risikofaktoren erarbeitete das MD Anderson Cancer Center eine Klassifikation in 3 Risikogruppen (D. Weber et al. 2004), Tab. 4.8.

Tab. 4.8: Risiko für Krankheitsprogression bei Smoldering-Myelom

Risikogruppe	MR-Befund	M-Gradient	Zeit bis zur Progression, Median, Monate
Niedrig	Normal	<3 g/dl	79
Mittel	Anormal	Oder > 3 g/dl	30
Hoch	Anormal	> 3 g/dl	18

Ludwig, K. Strasser-Weippl, N. Zojer. 2004

Die Therapie des multiplen Myeloms basiert auf der zytostatischen Chemotherapie, welche regelhaft als Kombinationstherapie aus zwei oder drei Substanzen, meist unter Einschluss eines Kortikosteroids (Prednisolon oder Dexamethason), in definierter Anzahl von Kursen (Zyklen) appliziert wird. In der Primärbehandlung wird insbesondere bei jüngeren Patienten diese konventionell dosierte Kombinationschemotherapie im Therapieverlauf durch eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation ergänzt, um das Remissionsergebnis zu konsolidieren (Abb. 4.4). Der Stellenwert einer anschließenden Erhaltungstherapie ist derzeit Gegenstand vieler klinischer Studien.

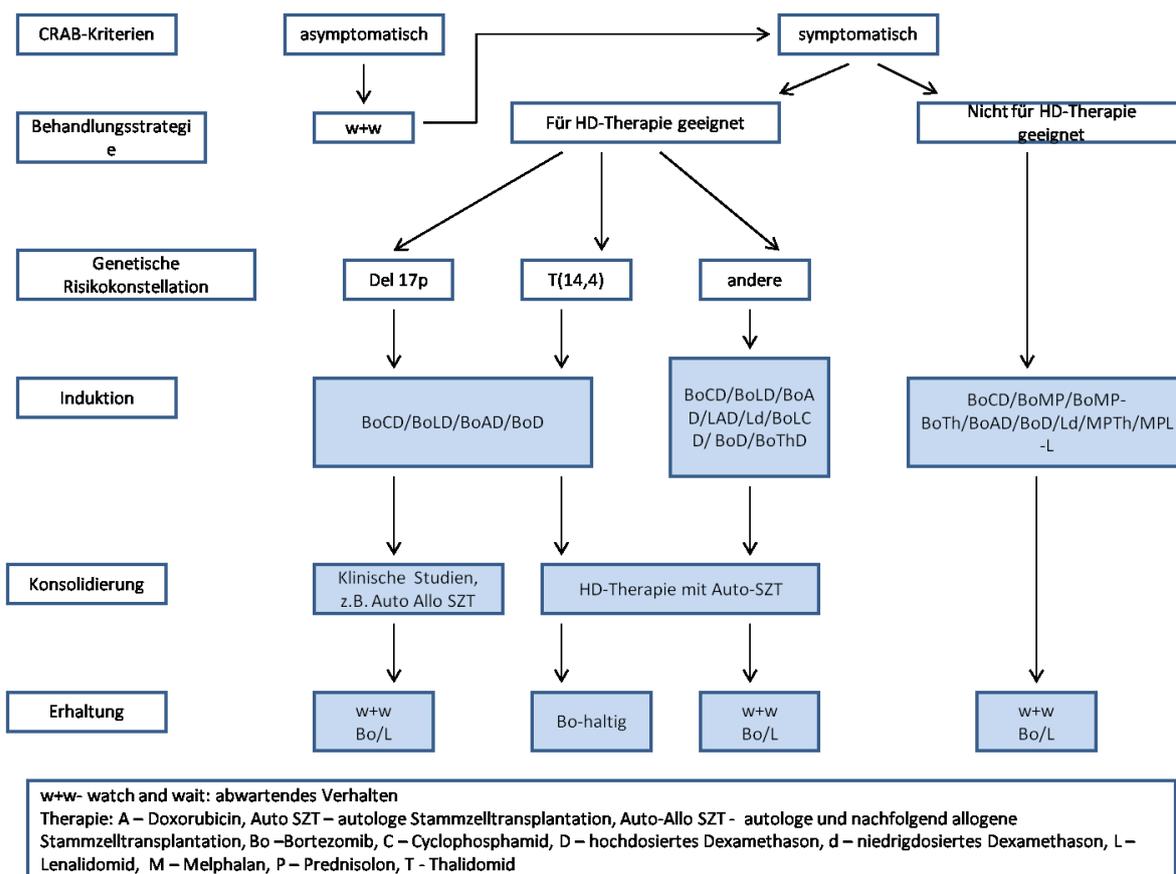


Abb. 4.4: Therapeuticalgorithmus bei Erstdiagnose

M. Kortüm et al. 2013. Leitlinie Multiples Myelom [online]. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>. Zugriff: 24.04.2015.

Die konkrete Substanzauswahl der Chemotherapie richtet sich vor allem nach zytogenetischen Prognosefaktoren (z.B. t(4;14) oder del17p) und nach der Aggressivität der Erkrankung. Die Einführung neuer, zielgerichteter Therapeutika (sogenannte „target therapy“) hat das Spektrum der systemischen Therapie und die Prognose der Myelomerkrankung deutlich verbessert. Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib und sogenannte „immunmodulatorische Substanzen“ – Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid - werden üblicherweise mit Kortikosteroiden und auch mit konventionellen Zytostatika kombiniert eingesetzt. Die konventionellen Zytostatika, wie zum Beispiel die Alkylantien Melphalan oder Cyclophosphamid, das Hybrid-Alkylans Bendamustin, oder Antrazykline wie Doxorubicin haben in der modernen Myelomtherapie weiterhin einen Stellenwert, vorwiegend als Kombinationspartner der zuvor genannten, zielgerichteten Substanzen, bzw. bei der Stammzellmobilisierung und der Hochdosistherapie.

Ob bei einem Rezidiv die zuvor applizierte Therapie wiederholt werden kann, oder aber eine andere Substanzkombination gewählt werden muss, hängt vor allem von der Remissionsdauer ab. Bei einem ausreichenden Zeitraum (mehr als 6-12 Monate

Remission) kann das ursprüngliche Schema meist nochmals erfolgreich eingesetzt werden. (H. Ludwig et al. 2004). Sollte die Remissionsdauer nach der gewählten Primärbehandlung kürzer als 6 Monate sein, oder gar ein Progress unter laufender Therapie eintreten, so ist eine alternative Medikamentenkombination zu wählen (sogenannte Sequenztherapie).

Die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem fortgeschrittenen MM und einem Alter unter 65 bis 70 Jahre stellt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation dar (H. Einsele et al. 2004). Heute ist die autologe Knochenmarktransplantation weitgehend durch die autologe, periphere Blutstammzelltransplantation abgelöst. Zur Mobilisierung der Stammzellen verwendet man eine Kombination aus Chemotherapie mit anschließender Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren.

Das MM stellt inzwischen die häufigste und am besten begründete Indikation zur autologen Stammzelltransplantation weltweit dar (H. Einsele et al. 2004).

In der randomisierten Studie MRC VII mit 407 Teilnehmern unter 65 Jahren konnte der Vorteil der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegenüber der konventionellen Therapie gezeigt werden (J. Child et al. 2003). Die italienische Studiengruppe M97G konnte in ihrer Studie auch bei älteren Patienten einen Vorteil für die Hochdosistherapie zeigen.

In den bisher durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation eine Verlängerung der Überlebenszeit um ca. 12 Monate erzielt werden kann (H. Einsele et al. 2004). Die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation ist jedoch nicht kurativ, fast alle Patienten zeigen im weiteren Krankheitsverlauf einen neuerlichen Progress bzw. ein Rezidiv ihrer Erkrankung und bedürfen einer erneuten Therapie.

Die einzige Möglichkeit einer potentiell kurativen Behandlung für Patienten mit MM ist die allogene Stammzelltransplantation. Aufgrund potentiell schwerer Nebenwirkungen und dem Risiko an den Folgen der Transplantation zu versterben, ist diese jedoch nur im Einzelfall bei jungen Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung indiziert (Leitlinie MM, 2013). Neben der Therapie der Grunderkrankung stellt auch die supportive Therapie einen wichtigen Punkt in der Behandlung des MM dar, um eine möglichst hohe Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Eine Bisphosphonattherapie sollte frühzeitig begonnen werden, um Komplikationen im Bereich des Skeletts zu verhindern bzw. zu verzögern und einer Hyperkalzämie vorzubeugen. Weiterhin konnte in der MRC Myeloma IX Studie gezeigt werden, dass die Therapie mit Zoledronat nicht nur der Prävention von Skelett-

Komplikationen dient, es konnte zudem ein antiproliferativer Effekt auf das MM nachgewiesen werden (G. Morgan et al. 2010).

Sind Osteolysen verbunden mit Schmerzen und drohender Instabilität vorhanden, dann sollte eine Strahlentherapie oder ggf. eine operative Stabilisierung in Erwägung gezogen werden. Eine wichtige Rolle kommt auch der Schmerztherapie entsprechend dem WHO-Stufenplan zu.

Oft ist schon zu Beginn der Erkrankung eine Anämie vorhanden, die durch die Gabe von rekombinanten Wachstumsfaktoren oder auch durch Bluttransfusionen therapiert werden kann, was zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt (G. Demetri et al. 1998).

Durch eine rasche Antibiotikatherapie entsprechend Klinik und Antibiogramm sollte auf Infekte reagiert werden. Bestehen häufig rezidivierende Infekte, kann eine Immunglobulin-Gabe die Infektanfälligkeit reduzieren (H. Chapel et al. 1994).

Bei der Therapie des M. Waldenström ist zu beachten, dass erst dann behandelt wird, wenn eine belastende B-Symptomatik, eine Anämie, eine verminderte Lebensqualität, ein Hyperviskositätssyndrom oder schwere Polyneuropathien auftreten (M. Hensel et al. 2007). Eine frühzeitige Therapie bringt keinen prognostischen Vorteil.

Beim Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms kann man eine Plasmapherese durchführen, die jedoch nur selten notwendig ist (M. Hensel et al. 2007). Die Standardtherapie beim M. Waldenström ist eine Induktion mit einer Immunchemotherapie, d.h. eine Kombination aus Rituximab und einer Chemotherapie (C. Buske et al. 2010).

Im Falle eines Rezidivs ist die Dauer der Remission entscheidend. Dauerte diese über 6 Monate an, dann kann erneut eine Immunchemotherapie versucht werden. Durch eine Kombination, die Fludarabin enthält, kann die remissionsfreie Zeit verlängert werden, allerdings ändert dies nichts an der Gesamtüberlebenszeit (C. Buske et al. 2010). Bei jüngeren Patienten kann individuell entschieden werden, ob sie für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.

4.1.8 Prognose

In der Diagnostik des MM werden Prognosefaktoren erhoben. Dazu zählen das β_2 -Mikroglobulin, das Albumin, CrP sowie die Laktatdehydrogenase.

Ein erhöhtes β_2 -Mikroglobulin ist durch eine vermehrte Plasmazellmasse- und Umsatz bedingt. Eine Erhöhung der LDH, wie auch bei anderen Tumorerkrankungen bekannt ist, gilt als negativer Prognosefaktor. Auch eine Erhöhung des CrP, das mit der Produktion des IL-6 korreliert, geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Finden sich zirkulierende

Plasmazellen im Blut und kann das Kreatinin durch eine Therapie nicht gesenkt werden, geht dies mit einer schlechteren Prognose einher. Auch ist ein reduzierter Albuminspiegel häufig mit einer schlechteren Prognose assoziiert (H. Goldschmidt et al. 2004).

Bei malignen Plasmazellen finden sich sowohl strukturelle als auch numerische Chromosomen-Veränderungen. Durch die Verwendung der FISH-Diagnostik konnte die Nachweisrate von Chromosomenaberrationen gegenüber der konventionellen Zytogenetik von 30% auf etwa 85%-90% erhöht werden. Daher wird sie heutzutage in der Primärdiagnostik durchgeführt (H. Goldschmidt et al. 2004).

Die Deletion des langen Armes auf Chromosom 13 (13q14.3), die bei ca. 40%-50% der Patienten nachweisbar ist, zeigt in Kombination mit weiteren zytogenetischen Aberrationen eine ungünstige Prognose an (H. Goldschmidt et al. 2004). Ebenfalls als prognostisch ungünstig anzusehen ist die Deletion 17p13 (TP53 Deletion), die Translokationen t(4;14), t(14;16), t(14;20) und das Vorliegen eines hypodiploiden Chromosomensatzes. Als positiver Prognosefaktor gilt neben dem Vorliegen eines hyperdiploiden Chromosomensatzes die Translokation t(11;14)(q13;q32) (J. Drach. 2004). Hinsichtlich der Prognose muss man ebenso patientenspezifische Faktoren betrachten. Prinzipiell gibt es beim MM bezogen auf die Aggressivität keine bedeutenden Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten, jedoch kommt es mit steigendem Alter zur Zunahme von Komorbiditäten. Hierzu zählen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, myelomunabhängige Nierenerkrankungen, sowie die Altersosteoporose (H. Goldschmidt et al. 2004).

Derzeit liegt die relative 5-Jahresüberlebensrate nach Erstdiagnose bei 45% (Krebs in Deutschland, 2009/2010). In Abb. 4.5 ist die relative Überlebensrate bis 5 Jahre nach Erstdiagnose dargestellt.

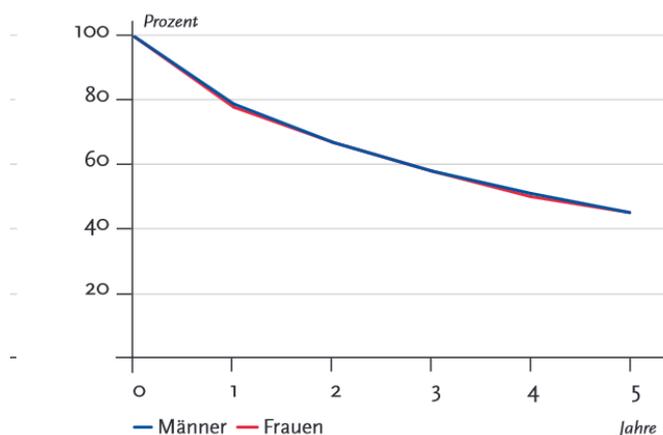


Abb. 4.5: Relative Überlebensraten bis 5 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD -10 C90, Deutschland 2009-2010
 Krebs in Deutschland 2009/2010, 2013.

Die Prognose des M. Waldenström ist besser als die des MM. Die Erkrankung schreitet unbehandelt schleichend fort und führt, ebenso wie das MM, zu einem Antikörpermangelsyndrom mit erhöhter Infektneigung. Im Mittel beträgt die Überlebenszeit ca. 7,7 Jahre nach Erstdiagnose. Prognostisch ungünstige Parameter sind ein Lebensalter über 65, ein Hämoglobin unter 11,5 g/dl, Thrombozyten unter 100.000/ μ l, ein β_2 -Mikroglobulin über 3 mg/l sowie ein IgM über 70 g/l (V. Rajkumar, 2006).

In dem „International Scoring System for Waldenström’s Macroglobulinemia“ (ISSWM) wurden diese vier Prognosefaktoren in einem Index zusammengefasst. Hierbei werden drei Risikogruppen unterschieden. Liegt ein Risikofaktor vor, so hat man ein niedriges Risiko. Sind zwei Risikofaktoren erfüllt oder sind die Patienten älter als 65, so werden sie in die mittlere Risikogruppe eingeteilt. Beim Vorliegen von mehr als zwei Risikofaktoren, liegt ein hohes Risiko vor (C. Buske et al. 2010), Tab. 4.9.

Tab. 4.9: Risikofaktoren und Risikogruppen beim M. Waldenström

Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Alter < 65 Jahre • Hämoglobin < 11,5 g/dl • Thrombozyten < 100.000/μl • Beta 2 Mikroglobulin > 3 mg/l • IgM > 70 g/l
Niedrig	ein Risikofaktor (Patienten im Alter > 65 Jahren werden immer in die mittlere Risikogruppe eingestuft)
Mittel	Alter > 65 Jahre oder zwei Risikofaktoren
Hoch	mehr als zwei Risikofaktoren

C. Buske, M. Herold, M. Rummel, M. Dreyling. 2010

4.2 Polyneuropathie bei monoklonalen Gammopathien

Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit von Paraproteinämien zu. So findet man bei 1%-2% der über 50-Jährigen (R. Kyle. 1992; L. Herrinton. 1996) und bei 3%-14% der über 80-Jährigen Paraproteinämien (R. Kyle. 1992; L. Herrinton. 1996; K. Longo. 1998).

Bei etwa einem Drittel der Patienten tritt im Zusammenhang mit der Paraproteinämie eine Polyneuropathie (PNP) auf (M. Vrethem et al. 1993), vor allem findet sich häufig eine Assoziation mit einer IgM-Gammopathie. Unter den PNP unklarer Ätiologie findet sich mit einem nennenswerten Anteil von 10% eine monoklonale Gammopathie (K. Gorson et al. 1997). Hierbei machen MM, M. Waldenström, lymphoproliferative Neoplasien sowie die Amyloidose etwa ein Drittel der Fälle aus. In zwei Drittel der Fälle handelt es sich um eine MGUS (R. Kyle. 1993).

In der Mehrzahl der Fälle tritt die PNP durch monoklonale Gammopathien in Verbindung mit einem IgM-Typ auf, wobei man am häufigsten die nicht mit Malignomen assoziierte, primär demyelinisierende anti-MAG-IgM-PNP zu finden scheint (P. Lozeron et al. 2007). Beim M. Waldenström sollen 47% der Patienten an einer PNP leiden (T. Levine et al. 2006). Wesentlich seltener sind IgG- und IgA-Gammopathien mit einer PNP vergesellschaftet.

Wichtig bei der Abklärung paraproteinämischer PNP sind die Unterscheidung zwischen dem Vorliegen einer therapiebedürftigen, hämatologischen Erkrankung oder der nach Definition nicht behandlungspflichtigen MGUS, sowie die Differenzierung zwischen einem IgM-Typ und einem IgG/IgA-Typ (B. Neundörfer. 2009). Weiterhin muss man bei dem IgM-Typ unterscheiden, ob Antikörper gegen das Myelinassoziierte Glykoprotein (MAG) vorliegen, was in über 50% der Fälle ist (M. Vrethem. 2013). Dieses MAG ist ein Bestandteil von Myelinscheiden, sowohl im zentralen, als auch im peripheren Nervensystem. Es spielt während der Myelinisierung eine wichtige Rolle für die Interaktion zwischen Axon und Glia bzw. Axon und Schwannzelle und sorgt im adulten Nervensystem für die Stabilisierung des Myelins (P. Berlit. 2005). In genetisch veränderten Mäusen mit einem fehlenden MAG konnte im Alter von 8 Monaten eine Neuropathie nachgewiesen werden, mit einer Demyelinisierung und dem Verlust von Axonen (S. Carenini et al. 1997). Somit würde der Verlust von MAG zu einem sekundären Verlust von Axonen führen.

Es handelt sich bei der Anti-MAG-Neuropathie um eine demyelinisierende, überwiegend sensorische PNP (K. Gorson et al. 2001), bei der es sich vorwiegend um monoklonale Antikörper vom IgM-Typ handelt. Histologisch erkennt man weit auseinanderstehende

Myelin-Lamellen (C. Vital et al. 1997). Die Titerhöhe des Anti-MAG-Antikörper korreliert mit der Schwere der Erkrankung und dem Therapieansprechen (P. Berlit. 2005). Besonders betroffen sind die distalen Nervenabschnitte, so dass die distalen, motorischen Überleitungszeiten verlangsamt sind, bei nur gering verzögerter motorischer Leitgeschwindigkeit. Aufgrund dessen wurde von Cocito et al. (2001) der „terminal latency index“ definiert.

Bei den PNP, die in Verbindung mit dem IgG- und IgA-Typ gefunden werden, handelt es sich vorwiegend um primär axonale Neuropathien, deren Pathophysiologie noch ungeklärt ist. Noch ist unklar, ob die Beschwerdesymptomatik durch die Produktion und Ablagerung von Leichtketten-Paraprotein, wie im Tierversuch gezeigt (A. Dayan et al. 1972), oder durch Zytokine, wie das TNF α oder Interleukin 6, verursacht wird (B. Abler et al. 2009).

Bei einer MGUS vom IgG- und IgA-Typ wurden häufig axonale PNP beobachtet (K. Gorson et al. 1997). Hier zeigt sich eine nur geringe Schädigung der dicken myelinisierten Fasern mit eher geringem Verlust der Tiefensensibilität und der Reflexe (M. Fisher et al. 2002), sowie einer geringeren Beeinträchtigung. Treten PNP bei einer MGUS auf, so sollte regelmäßig das Paraprotein kontrolliert werden, da mit einem 2- bis 3-fach erhöhtem Risiko der Transformation in ein Myelom gerechnet werden muss (P. Lozeron et al. 2005). Beim MM ohne weitere Symptome findet man in 10% bis 15% der Fälle, oft erst nach der Diagnosestellung und nach einer chemotherapeutischen Behandlung, vorwiegend axonale PNP (P. Lozeron et al. 2007).

Die Therapie der paraproteinämischen PNP richtet sich nach der Grunderkrankung. Allerdings gibt es bisher bei den MGUS-PNP keine allgemein anerkannte Therapieempfehlung. Als mögliches Therapieverfahren gilt die Plasmapherese (D. Allen et al. 2007), wobei der IgM-Typ bessere Ansprechraten aufweist, als der IgG- und IgA-Typ (B. Abler et al. 2009). Nach einer erfolgreichen Chemotherapie des MM soll eine Besserung der Symptomatik nach ca. 3 bis 6 Monaten eintreten (A. Dispenzieri et al. 2005).

4.3 Polyneuropathie

4.3.1 *Definition*

Polyneuropathien sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems, die sensible, motorische und autonome Nervenfasern gemeinsam oder isoliert betreffen können. Dabei kommen als Schädigungsort das Axon oder die Myelinscheide in Betracht (W. Nix, 2003). Meist beginnt die Erkrankung mit symmetrischen oder asymmetrischen Sensibilitätsstörungen wie Schmerzen und Parästhesien, die vor allem distal lokalisiert sind. Weiterhin kann es zu einer Störung der Tiefensensibilität mit einer sensiblen Ataxie sowie zu handschuh- und strumpfförmigen Oberflächensensibilitätsstörungen kommen. Im weiteren Verlauf können ein Verlust der Muskeleigenreflexe, Muskelatrophien sowie schlaffe Lähmungen auftreten. Auch eine Beteiligung von autonomen Nerven mit vegetativen Symptomen wie z.B. Schweißsekretionsstörungen ist möglich. Häufig treten die Symptome zuerst an den Füßen, seltener an den Händen auf, jedoch können auch andere Teile des Körpers betroffen sein.

Entsprechend des klinischen Erscheinungsbildes unterscheidet man drei hauptsächliche Manifestationsformen (A. Engelhardt, 2012). Am häufigsten tritt die distal symmetrische PNP auf, die an der unteren Extremität mit sensiblen und/oder motorischen Symptomen beginnt. Der Beginn der Beschwerden in den Füßen erklärt sich daraus, dass die Strecke von dort bis zu den Zellkörpern, also den sensiblen Ganglienzellen bzw. den motorischen Vorderhornzellen, am längsten ist und dass diese längsten Nervenfasern für pathologische Prozesse wie axonale Schädigungen am empfindlichsten sind. Bei einem asymmetrischen Manifestationstyp sind zusätzlich einzelne Nerven besonders stark betroffen (Schwerpunkt-Polyneuropathie) oder multilokulär nur einzelne Nerven mit vorwiegend motorische Ausfällen betroffen (Mononeuritis multiplex).

4.3.2 *Epidemiologie und Ätiopathogenese*

Polyneuropathien sind häufig und oft die Folge anderer, bereits bestehender Erkrankungen. Die peripheren Nerven reagieren sehr sensitiv auf Stoffwechsellentgleisungen und zahlreiche Medikamente, sowie Toxine. Auch im Rahmen autoimmuner Prozesse sind Nerven häufig eine Zielstruktur (H. Diener et al. 2007). Da es keine einheitlichen Diagnosekriterien gibt und die Qualität der neurologischen sowie der neurophysiologischen Untersuchung variiert, ist es schwierig, Aussagen über die

Epidemiologie zu treffen (I. Husstedt. 2002). Jedoch schätzt man weltweit die Inzidenz auf etwa 118/100.000 (W. Löscher. 2014). Bei den über 60-Jährigen schätzt man, dass etwa 3% unter einer PNP leiden (A. Vrancken et al. 2006). Dabei sind die häufigsten Ursachen in Deutschland der Diabetes mellitus mit 31% und die chronische Alkoholkrankheit mit 29% (I. Husstedt. 2002). Bei einem manifesten Diabetes mellitus Typ I und II ist mit einer Prävalenz um 30% zu rechnen, bei 13 bis 26% der Diabetiker tritt eine schmerzhafte PNP auf (D. Ziegler et al. 2012).

Es gibt ein breites Spektrum an Krankheitsprozessen, die zu einer PNP führen können. In Tab. 4.10 sind Ursachen aufgelistet.

Tab. 4.10: Einteilung der PNP anhand Ätiologie

„Entzündliche“ Polyneuritiden

Immunopathien	Akutes Guillain-Barré-Syndrom, Chronisch inflammatorische demyelinisierende PNP, Fisher-Syndrom, multifokal motorische Neuropathie, akute bis subakute Pandysautonomie, benigne monoklonale Gammopathie, neuralgische Schulteramyotrophie
----------------------	---

Virale Infekte	AIDS, Cytomegalie, Enzephalitis epidemica, Grippe, Hepatitis C Herpes zoster, Masern, Mononukleose, Mumps, Varizellen
-----------------------	---

Bakterielle Infekte	Borreliosen, Brucellosen, Botulismus, Diphtherie, Lepra, Leptospirose, Neuroleues, Rickettsiosen, Ruhr, Toxoplasmose, Typhus, Paratyphus
----------------------------	--

Allergische Reaktionen	Serogenetische Polyneuritis
-------------------------------	-----------------------------

Vaskulär bedingte Polyneuropathien (unter Einschluss der Kollagenosen)	Obliterierende Gefäßerkrankungen, Periarteriitis nodosa, Lupus erythematoses, Churg-Strauss-Syndrom, Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Kryoglobulinämie, Immunvaskulitis, Critical Illness Polyneuropathie, Diabetes mellitus
---	---

Exotoxische Polyneuropathien

Medikamente	z.B. Cisplatin, Paclitaxel, Thalidomid, Vinblastin, Vincristin
--------------------	--

Umweltgifte Gewerbegifte Genussmittel	z.B. Akrylamid, Alkohol, Arsen, Benzol, Blei, Cyanide, DDT, Heroin, Quecksilber, Schwefelkohlenstoff, Thallium
--	--

Endotoxisch-metabolische Polyneuropathien

(unter Einschluss von Granulomatosen und malignen Prozessen mit Infiltration und Kompression der Nerven und chronisch-hereditären Verlaufsformen)

Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien	Akromegalie, Amyloidose, Diabetes mellitus, Hypoglykämie, Hypothyreose, Porphyrrie, Schwangerschaft, Urämie
--	---

Mangelernährung	Beriberi, Vitamin B6, Vitamin B12, Vitamin E, Hungerdystrophie, gastro-entero-pankreatogene Malabsorption
------------------------	---

Paraneoplastische Syndrome	v.a. bei Karzinomen der Lunge, des Magens, der Mammae und der femininen Genitalorgane, M. Hodgkin, Leukämie, maligne Retikulosen
-----------------------------------	--

Paraproteinämie	Plasmozytom, M. Waldenström, Kryoglobulinämie
Infiltrierende Prozesse	M. Boeck, M. Hodgkin, Leukämie, maligne Retikulosen, Meningeosis blastomatosa, Polyzythämie
Chronisch-hereditäre Verlaufsformen	Amyloidose, hereditäre sensible-autonome Neuropathien, hereditär motorisch-sensorische Neuropathie, hereditär neuralgische Schulteramyotrophie, familiäre, rezidivierende, polytope Neuropathie, Refsum-Syndrom, metachromatische Leukodystrophie, M. Krabbe, Adrenomyeloneuropathie, Bassen-Kornzweig-Syndrom, Tangier-Erkrankung, M. Fabry, Riesenaxon neuropathie

Modifiziert nach B. Neundörfer. 2006

4.3.3 *Symptome*

Bei einer PNP kann es zu sensiblen Reizerscheinungen in Form von Kribbeln, Ameisenlaufen, Elektrisieren, Brennen, stechenden Schmerzen, Wärme- und Kältemissempfindungen sowie zu einem Gefühl von geschwollenen Beinen kommen. Weiterhin beschreiben manche Patienten ein Gefühl des Eingeschnürtseins und ein Gefühl an den Füßen, als ob sie auf Watte gehen.

Je nachdem, welche Arten von Fasern betroffen sind, unterscheidet sich die Symptomatik. Sind kleinkalibrige Fasern geschädigt, so treten vorwiegend Störungen der Schmerz- und Temperaturempfindung auf. Sind großkalibrige Fasern betroffen, so treten frühzeitig Störungen des Berührungs-, Lage- und Vibrationsempfindens auf. Meist handelt es sich um gemischte Sensibilitätsstörungen durch die Schädigung beider Fasertypen (B. Neundörfer. 2006).

Motorische Symptome sind Muskelkrämpfe sowie Faszikulationen. Weiterhin können eine Abschwächung der Muskeleigenreflexe sowie Paresen und Atrophien der Muskulatur auftreten (P.Berlit. 2007).

Da mit den peripheren Nerven auch vegetative Fasern verlaufen, können sich auch Störungen des Vegetativums manifestieren. So findet man Störungen der Schweißsekretion, der Vasoregulation, Ödeme sowie trophische Auffälligkeiten mit der Folge von schmerzlosen Ulcera. Auch kardiovaskuläre (Ruhetachykardie, Frequenzstarre, Hypotonie und orthostatische Dysregulationen) und gastrointestinale Probleme (nächtliche Diarrhoe, tagsüber Obstipation) sowie Blasenstörungen und Impotenz sind möglich (P. Berlit. 2007).

4.3.4 Diagnostik

Die Basisdiagnostik einer PNP umfasst die klinische Untersuchung und die neurophysiologische Diagnostik. Bei dem Verdacht auf eine hereditäre oder autoimmun-entzündliche Erkrankung kann zusätzlich eine Biopsie und/oder eine genetische Untersuchung durchgeführt werden.

Die klinische Untersuchung erfolgt mit einfachen Mitteln, wie dem Reflexhammer, Wattebausch, spitzen Gegenständen sowie einer Stimmgabel (I. Husstedt. 2002). Zunächst wird der Patient auf Muskelatrophien oder vegetative Störungen inspiziert. Dann wird eine Kraftprüfung durchgeführt, um eventuell vorhandene Paresen zu erkennen. Weiterhin wird der Reflexstatus überprüft. Zur Überprüfung der Oberflächensensibilität werden das Berührungsempfinden, Schmerzempfinden, Zwei-Punkte-Diskrimination und die Spitz-Stumpf-Diskrimination untersucht. Das Testen des Lageempfindens und Vibrationsempfindens dient der Untersuchung der Tiefensensibilität. Um auf das Vorhandensein einer autonomen Beteiligung schließen zu können, können z.B. der Schellong-Test, die Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität in Ruhe und bei Hyperventilation, eine Restharnmessung zur Überprüfung der Blasenfunktion, sowie ein Schweißsekretionstest durchgeführt werden (D. Diener et al. 2012). Tab. 4.11 listet Untersuchungsbefunde auf.

Tab. 4.11: Untersuchungsbefunde

Reflexe	Abschwächung/Ausfall der MER von distal nach proximal
Motorische Störungen	Schlaaffe, atrophische Paresen; frühzeitig Zehen- und Fußheberschwäche
Sensibilitätsstörungen (large fiber neuropathy)	Strumpf- und Handschuhförmige Hypästhesien, gestörte Zwei-Punkte-Diskrimination, Pallhypästhesie, Störung des Lageempfindens
Sensibilitätsstörungen (small fiber neuropathy)	Thermhypästhesie, Hypalgesie
Hirnnervenbeteiligung	N. VII (bei GBS, Sarkoidose, Borreliose) N. IX, N. X (bei GBS, Diphtherie) N. III, N. IV, N. VI (bei diabetischer Neuropathie)

P.Berlit. 2007

Bereits bei den ersten klinischen Anzeichen sowie zur Verlaufskontrolle ist eine neurophysiologische Diagnostik indiziert. Um eine Aussage über die Myelinscheiden von großkalibrigen Fasern treffen zu können, führt man eine Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) durch. Mit einer Bestimmung der F-Welle kann man die proximalen peripheren Nervenabschnitte überprüfen. In der Nadelektromyographie

erfasst man bei Axonschäden neurogene Schädigungszeichen in der abhängigen Muskulatur (P. Berlit. 2007).

Bei einer demyelinisierenden PNP findet man eine deutlich verlangsamte NLG bei einem weitgehend unauffälligen elektro-myographischen Befund. Hingegen findet man bei einer axonalen Schädigung eine weitgehend unauffällige NLG mit einer niedrigen Amplitude im ENG und einen pathologischen EMG- Befund (P.Berlit. 2007).

Bei autonomen Neuropathien kann man über Oberflächenelektroden eine ausgefallene sympathische Hautantwort bei überraschenden Außenreizen registrieren. Über eine Thermotestung und eine semiquantitative Schmerzmessung erkennt man Funktionsstörungen der dünnkalibrigen Schmerz- und Temperaturfasern. In Tab. 4.12 finden sich neurophysiologische Befunde bei PNP (P. Berlit. 2007).

Tab. 4.12: Neurophysiologische Befunde bei PNP

Axonale Schädigung	Neurographisch Reduktion der Amplituden motorischer Summenaktionspotentiale und sensibler Nervenaktionspotentiale. Myographisch erhöhte Potentialdauer- und Amplitude, Polyphasierate↑; pathologische Spontanaktivität bei akuter Läsion (Fibrillationen)
Demyelinisierende Schädigung	Neurographisch distale Latenz ↑ NLG ↓ F-Wellen-Latenz ↑
Autonome Schädigung	Ausfall der sympathischen Hautantwort Herzfrequenzvariation ↓

P.Berlit. 2007

Zur Diagnosesicherung bei dem Verdacht auf eine autoimmun entzündliche oder hereditäre Stoffwechselerkrankung ist eine Biopsie des peripheren Nervens mit einer pathomorphologischen und histochemischen Untersuchung erforderlich, in der Regel wird hierzu der Nervus suralis verwendet. Indikationen für eine Nervenbiopsie sind z.B. Sarkoidose, v.a. hereditäre PNP bei negativer genetischer Untersuchung, Tumordinfiltration oder Amyloidneuropathie (P. Berlit. 2007).

Besteht eine positive Familienanamnese für eine PNP oder hat man klinische Hinweise für eine hereditäre motorisch-sensible Neuropathie (HMSN), so ist dies eine Indikation für eine genetische Untersuchung (B. Neundörfer et al. 2006). Zum Beispiel liegt bei der demyelinisierenden Form der HMSN eine Duplikation des Chromosomabschnitts 17p11.2 vor, welcher das Gen für das periphere Myelin-Protein-22 enthält (D. Diener et al. 2012).

Entsprechend der erhobenen Anamnese sollte eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden, um die Ursache der PNP zu klären (Hufschmidt et al. 1999). Zum Ausschluss metabolischer Störungen sollten u.a. das HbA1c, Leberwerte, Nierenretentionswerte,

Schilddrüsenwerte sowie Vitamin B 12 Spiegel und Folsäure bestimmt werden. In der Serum- und Immunelektrophorese können Paraproteinämien diagnostiziert werden, mit dem V.a. eine Paraneoplasie ist die erweiterte Tumorsuche indiziert. Weiterhin sollten Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper und andere Parameter für Kollagenosen untersucht werden. Zum Ausschluss von Infektionen sollten serologische Untersuchungen u.a. auf Hepatitis, HIV, CMV, FSME und Borreliose durchgeführt werden. Bei dem V.a. eine akute oder chronische Polyradikulitis ist eine Liquorpunktion indiziert.

4.3.5 Therapie

Prinzipiell unterscheidet man bei der PNP die kausale und die symptomatische Therapie. Ist die Ursache bekannt, so sollte versucht werden die auslösende Krankheit zu beseitigen oder zu behandeln. Das bedeutet z.B. die optimale Blutzuckereinstellung bei einem Diabetiker mit distal symmetrischer PNP, oder eine Alkoholentwöhnung bei einem schädlichen Alkoholgebrauch (I. Husstedt. 2002). Ist keine Ursache erkennbar, oder ist die zugrunde liegende Erkrankung nicht therapierbar, so ist nur eine symptomatische Behandlung möglich. Dabei kommt v.a. der Schmerzlinderung eine bedeutende Rolle zu. Häufig werden Antidepressiva, Antiepileptika und Opioid- Analgetika verwendet, zur topischen Therapie kann Capsaicin- Salbe angewendet werden (R. Baron. 2012). Wichtig sind außerdem krankengymnastische Übungen sowie ein ergotherapeutisches Training (R. Baron. 2012).

4.3.6 Prognose

PNP schreiten langsam fort, können sich aber auch allmählich zurückbilden, jedoch bleibt häufig eine Restsymptomatik, wie ein Verlust der Reflexe, bestehen. Die Prognose ist v.a. von der Ursache abhängig. So kann sich z.B. die Symptomatik bei einer durch Alkohol verursachten PNP durch den strikten Verzicht bessern. Auch bei einem gut geführten Diabetes mellitus können sich die polyneuropathischen Beschwerden zurückbilden. Die nicht kausal behandelbaren hereditären Polyneuropathien schreiten dagegen irreversibel fort.

5 Fragestellung der Doktorarbeit

Es ist heute bekannt, dass es viele Patienten mit Multiplem Myelom, MGUS sowie Morbus Waldenström gibt, die eine ausgeprägte Beschwerdesymptomatik aufgrund polyneuropathischer Veränderungen zeigen. Diese Patienten haben zum Teil enorme Beeinträchtigungen im Alltag. Bislang gibt es für eine solche Art der Organschädigung allerdings keine klaren Kriterien für die Therapieindikation der zugrunde liegenden Gammopathie.

In dieser Arbeit wollten wir bei Patienten mit MM, MGUS und Morbus Waldenström reproduzierbare Parameter definieren, die über die Therapiebedürftigkeit einer gammopathie-assoziierten Polyneuropathie Auskunft geben. Es sollte ein diagnostischer Algorithmus entwickelt werden, der effizient und im klinischen Alltag praktikabel Patienten identifiziert, welche auf Grund der Ausprägung ihrer Polyneuropathie therapiepflichtig hinsichtlich der zugrunde liegenden Gammopathie sind.

Hierzu haben wir die Patienten sowohl klinisch unter Zuhilfenahme von Scores als auch mittels Elektroneurographie untersucht, mit dem Ziel, daraus Parameter für die Therapiebedürftigkeit bestimmen zu können. Zusätzlich haben wir mit einer speziellen neurophysiologischen Technik, der Kollisionstechnik, versucht, eine genauere Aussage über den Schweregrad der Polyneuropathie treffen zu können, um daraus folgend eine Therapieindikation ableiten zu können.

Hinsichtlich dieser Thematik ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1.) Inwieweit korreliert die klinische Untersuchung mit den anamnestischen Angaben der Patienten (gemessen am Gammopathie- Neuropathie Score)?
- 2.) In welchem Maße zeigt sich eine Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und der elektrophysiologischen Untersuchung?
- 3.) Ist es möglich, anhand der erhobenen Daten einen diagnostischen Algorithmus zu entwickeln, um daraus folgend eine Therapieindikation zu definieren?

6 Material und Methoden

6.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie konnten zufällig ausgewählte Patienten aus der Ambulanz der Klinik für Innere Medizin II / Hämatologie und internistische Onkologie des Universitätsklinikums Jena im Rahmen der üblichen Diagnostik bei V.a. das Vorliegen einer neuralen Schädigung sowie gesunde Probanden gewonnen werden. Es wurden 19 gesunde Probanden (Kontrollkollektiv), sowie 100 Patienten (Patientenkollektiv) untersucht, mit der Diagnose M. Waldenström (n= 10), MGUS (n= 44) oder MM der Stadien I bis III nach Salmon und Durie (n= 46). Unter den genannten Gammopathien war 16-mal eine IgA-, 66-mal eine IgG- und 14-mal eine IgM- Gammopathie vorhanden, 3 Patienten hatten eine extramedulläre Manifestation, bei einem Patienten handelte es sich um ein asekretorisches Myelom.

Ausgeschlossen werden mussten zwei Patientinnen, die die neurophysiologische Messung abbrechen sowie eine Patientin, die als Folge einer Wirbelsäulen OP eine Lähmung der unteren Extremität hatte. So konnten nur 97 der 100 Patienten in die Auswertung eingehen. Die Altersverteilung im Patientenkollektiv reichte von 18 bis 83 Jahre mit einem Median von 69 Jahren. Die Anzahl weiblicher Patienten betrug 45, die der männlichen Patienten 55. In der folgenden Tab. 6.1 sind die Patientencharakteristika zusammengestellt.

Tab. 6.1: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	N=	Median (Spannweite)
Individuen Gesamt	97	
Geschlecht		
Weiblich	42	
Männlich	55	
Diagnose		
MGUS	42	
MM	45	
M. Waldenström	10	
Alter in Jahren		
Gesamt		69 (18-83)
Multiples Myelom		68 (40-83)
MGUS		71 (18-82)
M. Waldenström		68 (49-79)

Immunglobulin- Typ	
IgA	16
IgG	63
IgM	14
Leichtkettentyp	
Kappa	53
Lambda	34
Vortherapie	
Keine	63
Chemotherapie	21
Strahlentherapie	7
Chemo- u. Strahlentherapie	9
Vincristin	10
Interferon	5
Bortezomib	8

Im Kontrollkollektiv reichte die Altersverteilung von 25 bis 87 Jahren, der Median lag bei 58 Jahren. Unter den Probanden waren 7 Männer sowie 12 Frauen. Tab. 6.2 zeigt die Probandencharakteristika.

Tab. 6.2: Probandencharakteristika

Probandencharakteristika	N=	Median (Spannweite)
Individuen	19	
Geschlecht		
Weiblich	12	
Männlich	7	
Alter in Jahren		58 (25-87)

Tab. 6.3 gibt eine Übersicht über Nebenerkrankungen im Patienten- und Probandenkollektiv. Ein schädlicher Alkoholgebrauch konnte in beiden Gruppen ausgeschlossen werden.

Tab. 6.3: Nebenerkrankungen im Patienten- und Probandenkollektiv

Erkrankung	Patienten N=	Probanden N=
Diabetes mellitus	18	1
Arterielle Hypertonie	61	8
Koronare Herzkrankheit	16	5
Herzinsuffizienz	7	3
Niereninsuffizienz	6	0
Apoplex	6	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4	0
Hypercholesterinämie	6	3
Bekannte PNP	1	0
Karpaltunnelsyndrom	6	0
Bandscheibenvorfall LWS	7	1
Bandscheibenvorfall HWS	2	1
LWS-Syndrom	11	0
Z.n. Hüft-TEP	7	0
Z.n. Knie-TEP	2	0

Von den 100 untersuchten Patienten hatten 63 keine Vortherapie, 21 Patienten erhielten in der Anamnese eine Chemotherapie, 7 hatten bereits eine Strahlentherapie und 9 Patienten erhielten sowohl eine Chemo- als auch eine Strahlentherapie. Unter den Patienten mit einer Chemotherapie in der Anamnese erhielten 18 Patienten eine Therapie mit potentiell neurotoxischen Substanzen. Unter diesen waren 10 Patienten mit Vincristin, 5 mit Interferon und 8 mit Bortezomib behandelt worden, darunter 7 mit einer Kombinationstherapie der genannten Substanzen.

6.2 Untersuchung des Patientenkollektivs

6.2.1 Voruntersuchung

Die Patienten wurden im Rahmen ihres geplanten Kontrolltermins in der Ambulanz für Hämatologie/Onkologie über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt.

Bei jedem Patienten wurde eine internistische und neurologische Anamnese erhoben, und eine klinische Untersuchung mit besonderem Schwerpunkt auf der neurologischen Befunderhebung durchgeführt. Anamnestische Daten wurden standardisiert erfasst, indem ein Anamneseprotokoll sowie der Neuropathie- Symptom Score (NSS) nach Young verwendet wurden (Young et al. 1993, siehe 0). Im NSS wurden die Patienten über Symptome wie Brennen, Taubheitsgefühl, Parästhesien, Schwächegefühl, Krämpfe und Schmerzen im Bereich der unteren Extremität befragt, sowie deren Lokalisation, Exazerbation und Umstände, die die Beschwerden bessern können. Hieraus wurde ein Punktwert ermittelt, der maximal 18 Punkte betrug, wobei 3 und 4 Punkte eine leichte Symptomatik, 5 und 6 eine mäßige Symptomatik und ab 7 Punkten eine schwere Symptomatik bedeuten. Dieser Fragebogen wird standardmäßig in der Diagnostik von Polyneuropathien bei Patienten mit Diabetes mellitus eingesetzt. Zur Vereinfachung der Auswertung erfolgte die Einteilung bei dieser Studie lediglich entsprechend dem Vorliegen oder Nichtvorliegen von neuropathischen Symptomen.

Auch die klinisch-neurologischen Befunde wurden standardisiert erhoben. Hierfür wurden der Neuropathie- Defizit- Score (NDS; Young et al. 1993, siehe 0) und der inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore (ISS; Merkies et al. 2000, siehe 0) verwendet, in denen ebenfalls ein Punktwert bestimmt wurde. Für den NDS, der ebenso wie der NSS in der Diagnostik von Polyneuropathien bei Diabetikern eingesetzt wird, wurde der Achillessehnenreflex ausgelöst, das Vibrationsempfinden gemessen sowie das Schmerz- und Temperaturempfinden bestimmt. Die Punktvergabe zur Beurteilung des Achillessehnenreflexes erfolgte danach, ob er auslösbar, vermindert oder nicht auslösbar war. Das Vibrationsempfinden wurde mit einer Stimmgabel nach Rydel- Seiffer dorsal am Großzehengrundgelenk mit 1/8 bis 8/8 in Abhängigkeit des Alters beurteilt. Dabei galt bei Patienten unter dem 60. Lebensjahr ein Wert zwischen 6/8 und 8/8 als normal und bei Patienten über dem 60. Lebensjahr zwischen 5/8 und 8/8. Alle Werte darunter wurden als vermindert bzw. fehlend registriert. Das Schmerzempfinden wurde durch eine Diskrimination der Qualitäten „spitz“ und „stumpf“ am Fußrücken jeweils fünfmal

getestet. Hierbei galt eine Trefferquote von über 7 als normal. Das Temperaturempfinden wurde mit Warm- und Kaltwasserspritzen ebenfalls am Fußrücken jeweils fünfmal untersucht. Auch hier wurde eine Trefferquote von über 7 als normal gewertet. Insgesamt konnte eine maximale Punktzahl von 10 erreicht werden, wobei zwischen 3 und 4 Fehler-Punkten leichte, zwischen 5 und 6 mäßige und ab 7 Fehler-Punkten schwere neuropathische Defizite definiert wurden. In unserer Studie erfolgte zur Vereinfachung ebenso die Einteilung in 2 Kategorien entsprechend dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein neuropathischer Symptome.

Entsprechend den Leitlinien der AGDN (Arbeitsgesellschaft Diabetes und Nervensystem, Ziegler, 2014) gelten als Minimalkriterien für das Vorliegen einer Polyneuropathie:

- Mäßig ausgeprägte neuropathische Zeichen (NDS 6-8 Punkte) mit oder ohne Symptome oder
- Leichte neuropathische Zeichen (NDS 3-5 Punkte) mit mäßig ausgeprägten Symptomen (NSS 4-6 Punkte).

Der ISS (inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore) wurde von der INCAT-Gruppe (the inflammatory neuropathy cause and treatment), einer Kollaboration europäischer Neurologen mit einem speziellen Interesse an autoimmunen PNP, entwickelt. Alle psychometrischen Anforderungen sind im ISS erfüllt, der sowohl für die „bedside“-Evaluation sensorischer Defizite bei Patienten mit sensomotorischen, autoimmun bedingten PNP als auch für klinische Studien vorgeschlagen wurde. Zur Erhebung des ISS wurden die Zwei-Punkte-Diskrimination sowie das Schmerz- und Vibrationsempfinden bestimmt. Die Zwei-Punkte-Diskrimination wurde an der Fingerbeere durch Nacheinanderaufsetzen eines Holzstäbchens in immer kleiner werdendem Abstand gemessen. Als normal galt die Diskrimination eines Abstandes bis 4 mm. Das Schmerzempfinden wurde an der oberen und unteren Extremität durch die Spitz- Stumpf-Diskrimination in unterschiedlichen Etagen (Finger, Handgelenk, Ellbogen, Schulter bzw. Hallux, Knöchel, Knie, Leiste) der Extremitäten jeweils fünfmal gemessen. Der Punktwert wurde danach vergeben, in welcher dieser Etagen eine Trefferquote von über acht erreicht wurde. Das Vibrationsempfinden wurde ebenfalls an der oberen und unteren Extremität in den oben genannten Etagen untersucht und in Abhängigkeit vom Alter beurteilt. Auch hier galt bei den unter 60-jährigen Patienten ein Wert zwischen 6/8 und 8/8 als normal und bei den über 60-Jährigen zwischen 5/8 und 8/8. Entsprechend der Etage, in der diese Werte erreicht wurden, wurde ein Punktwert vergeben. Maximal konnten 20 Fehlerpunkte

vergeben werden. Zwischen 3 und 4 Fehlerpunkten spricht man von einem leichten Defizit, zwischen 5 und 8 Fehlerpunkten von einem mäßigen und ab 9 Fehlerpunkten von schweren neuropathischen Defiziten. Zur Vereinfachung erfolgte in unserer Studie auch bei diesem Test die Einteilung in 2 Kategorien entsprechend dem Vorliegen oder Nichtvorliegen neuropathischer Symptome.

6.2.2 *Elektroneurographie*

Zur Durchführung der Elektroneurographie wurde das kommerziell verfügbare elektrodiagnostische System Nicolet Biomedical EA-4 Amplifier mit der Software Viking Select Master Software V 7.0 in der Neurologischen Poliklinik des Universitätsklinikum Jena verwendet.

Die Messungen wurden jeweils an der rechten Körperhälfte durchgeführt, soweit keine Kontraindikationen hierfür auftraten. Hierzu zählen das Karpaltunnelsyndrom, Zustand nach einer Fraktur, frühere Verletzungen und Operationen sowie degenerative Wirbelsäulenveränderungen/Bandscheibenprotrusion mit einseitigen Beschwerden.

Um den Einfluss der Temperatur auf die NLG zu standardisieren und annähernd gleiche Untersuchungsbedingungen zu schaffen, wurde versucht, eine Raumtemperatur von etwa 21°C einzuhalten.

Es wurden sowohl motorische als auch sensible Nervenleitgeschwindigkeiten ermittelt. Die Ableitung erfolgte über Oberflächenelektroden.

Zur Beurteilung der Messwerte wurden standardisierte Normwerttabellen verwendet.

6.2.2.1 *Motorische Elektroneurographie*

Für die Messung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wurden die Patienten auf dem Rücken gelagert und die Ableitelektroden so positioniert, dass die differente Elektrode über der Endplattenregion des Muskels und die indifferente Elektrode in einem weitgehend elektrisch inaktiven Areal lagen. Die Erdelektrode wurde in der Nähe der differentiellen Elektrode platziert. Der untere Filter lag bei 20 Hz, der obere bei 2 KHz, und die Verstärkung entsprechend der Größe des Muskelaktionspotentials zwischen 1 und 10 mV/DIV. Die Kippgeschwindigkeit wurde auf 5 ms/DIV eingestellt.

Die Stimulation erfolgte über eine bipolare Reizelektrode, die entlang des Nervenverlaufs angelegt wurde. Die Impulsdauer betrug 200 Mikrosekunden.

Der zu messende Nerv wurde an zwei Stellen supramaximal elektrisch stimuliert und die Antworten als Muskelsummenpotenzial von dem Zielmuskel abgeleitet.

Die Abstände zwischen dem distalen und proximalen Stimulationsort, sowie zwischen der differentiellen Oberflächenelektrode und der distalen Reizelektrode wurden mit einem Maßband gemessen. Folgende Abb. 6.1 zeigt das Prinzip der Distanzmessung am Beispiel des N. medianus.

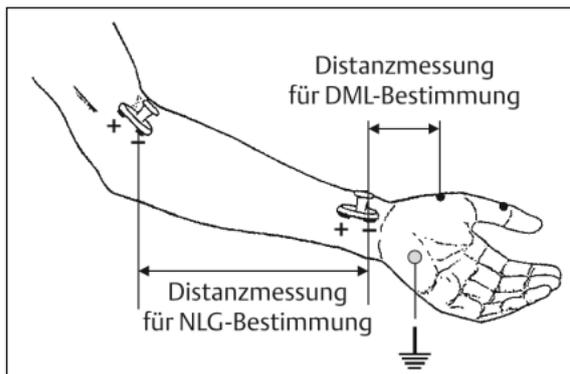


Abb. 6.1: Prinzip der Distanzmessung zur Bestimmung der DML u. der motorischen NLG
C. Bischoff, W. Schulte-Mattler. 2011. Das EMG-Buch. 3. Auflage. München, Thieme Verlag.

Nach Eingabe dieser Daten wurden jeweils die distal motorische Latenz (DML), die Amplitude und die NLG bestimmt.

Als DML wurde die Zeit vom Beginn des Reizes bis zum Abgang des Antwortpotentials gemessen. Die Amplitude wurde bemessen als größter Abstand zwischen Nulllinie und maximaler negativer Auslenkung des Antwortpotentials. In der Abb. 6.2 sind die Kenngrößen des Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) dargestellt.

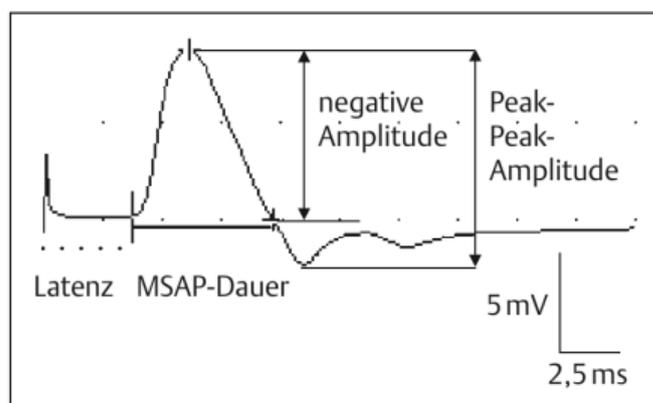


Abb. 6.2: Kenngrößen des Muskelsummenaktionspotentials.

C. Bischoff, W. Schulte-Mattler. 2011. Das EMG-Buch. 3. Auflage. München, Thieme Verlag.

Die Berechnung der Nervenleitgeschwindigkeit erfolgte nach der Formel:

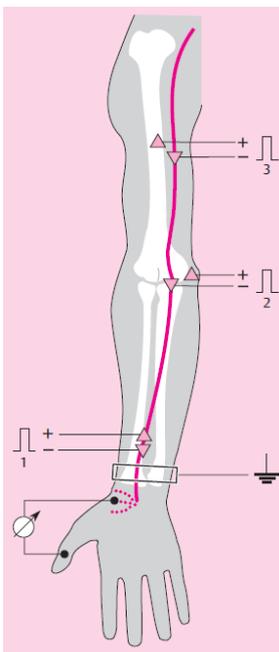
$$V = s / (t_1 - t_2)$$

V - Nervenleitgeschwindigkeit in m/s, S - Distanz distaler und proximaler Reizort in mm

($t_1 - t_2$) - Differenz distale und proximale Latenzzeit in ms

6.2.2.1.1 Nervus medianus

Die motorische Ableitung des Nervus medianus erfolgte über dem M. abductor pollicis brevis. Die differente Elektrode wurde im proximolateralen Anteil des Thenarwulstes und die indifferente Elektrode an der Phalanx proximalis II positioniert. Die Erdelektrode lag im Bereich des Hypothenars. Die distale Stimulation des Nerven erfolgte proximal des Handgelenkes zwischen den Sehnen des M. flexor carpi radialis und M. palmaris longus. Proximal erfolgte die Stimulation ulnar der Arteria brachialis in der Ellenbeuge. Die Reizstärke wurde bis über das Maximum des motorischen Antwortpotentials hinaus langsam erhöht. Dieser Wert wurde bei jedem Patienten individuell ausgetestet. Nach dem Erreichen der supramaximalen Stimulation wurde die Messung jeweils einmal durchgeführt. Abb. 6.3 zeigt schematisch die Anordnung der Elektroden sowie die Stimulationsorte.



1. Distaler Stimulationsort (proximal des Handgelenkes zwischen den Sehnen des M. flexor carpi radialis und M. palmaris longus)
2. Proximale Stimulationsort (ulnar der Arteria brachialis in der Ellenbeuge)
3. Stimulation proximal des Sulcus n. ulnaris (in unserer Untersuchung nicht gemessen)

Abb. 6.3: Messung des Nervus medianus

P. Vogel. 2006. Kursbuch klinische Neurophysiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

6.2.2.1.2 Nervus peroneus

Die motorische Ableitung des Nervus peroneus erfolgte über dem M. extensor digitorum et hallucis brevis. Die differente Elektrode wurde am lateralen Fußrücken über dem Muskelbauch des M. extensor digitorum brevis positioniert. Die indifferente Elektrode wurde über dem Caput metatarsale V und die Erdelektrode im Bereich des Malleolus lateralis angebracht. Die distale Reizung des Nervs erfolgte im Bereich des oberen Sprunggelenks, knapp oberhalb der Verbindungslinie zwischen Innen- und Außenknöchel. Proximal erfolgte die Stimulation so, dass das Fibulaköpfchen zwischen der Kathode (distal) und der Anode (proximal) zu liegen kam. Die Reizstärke wurde individuell soweit erhöht, bis keine Zunahme des Muskelsummenaktionspotentials (MAP) mehr zu verzeichnen war. Die Messung wurde mit der supramaximalen Reizstärke jeweils einmal durchgeführt. Abb. 6.4 zeigt schematisch die Anordnung der Elektroden sowie die Stimulationsorte. Bei 3 Patienten waren die Messungen am N. peroneus nicht möglich, da kein Antwortpotential generiert werden konnte. Diese wurden daher als pathologisch gewertet.

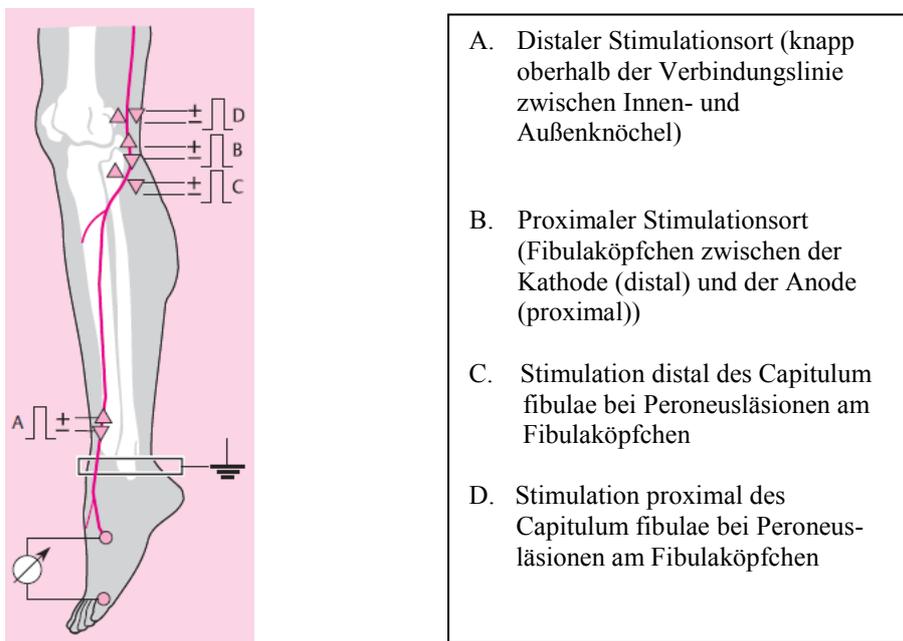


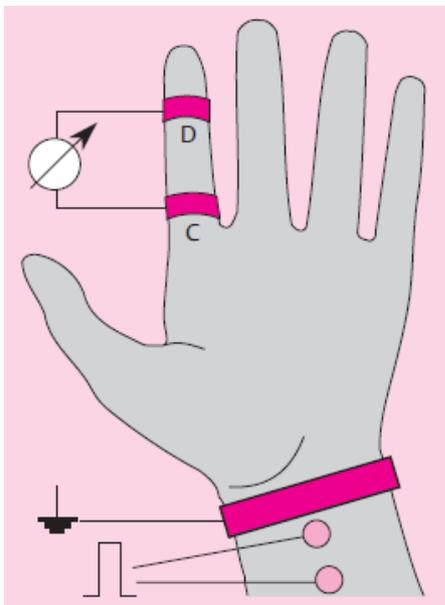
Abb. 6.4: Messung des Nervus peroneus

P. Vogel. 2006. Kursbuch klinische Neurophysiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

6.2.2.2 Gemischt motorisch- sensible Neurographie

Die gemischt motorisch- sensible Neurographie wurde am Nervus medianus durchgeführt. Hierbei erfolgten die Stimulation des Nerven und die Ableitung vom Zielmuskel und von distalen sensiblen Fasern des Nerven.

Die Positionierung der Oberflächenelektroden, der Erdungselektrode und die Messung der distal motorischen Latenz erfolgten mit Ausnahme der Höhe der Reizstärke analog der rein motorischen Elektroneurographie. Zusätzlich wurden zur Bestimmung der sensiblen NLG Fingerelektroden am Digitus II angebracht. Die Stimulation mit der bipolaren Oberflächenelektrode erfolgte proximal des Handgelenkes zwischen den Sehnen des M. flexor carpi radialis und M. palmaris longus. Zur Bestimmung der individuell notwendigen Reizstärke wurde diese schrittweise bis zum Erreichen eines maximalen sensiblen Potentials erhöht. Danach wurde die Messung einmal durchgeführt. Zur Berechnung der NLG wurden die Abstände zwischen der distalen Fingerelektrode und der Stimulationsstelle (Kathode) mit einem Meterband ausgemessen. Weiterhin wurde die Amplitude als maximale Auslenkung von der Nulllinie bestimmt. Abb. 6.5 zeigt schematisch die Anordnung der Elektroden sowie die Stimulationsorte.



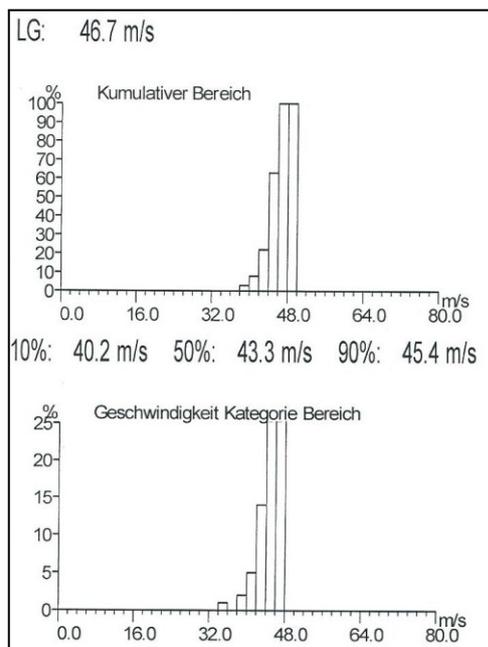
C und D: zusätzliche Fingerelektroden
zur Bestimmung der sensiblen NLG

Abb. 6.5: Gemischt motorisch sensible Messung des Nervus medianus

P. Vogel. 2006. Kursbuch klinische Neurophysiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

6.2.3 Kollisionstechnik

Der Standard in der Diagnostik von PNP ist die Elektroneurographie, jedoch erhält man hier nur Informationen über die am schnellsten leitenden Nervenfasern (B. Conrad et al. 1998; K. Stöhr et al. 1993). Dies bedeutet, dass man z.B. dieselbe NLG in einem Nerv erhält, dessen Fasern zu 80% mit 50 m/s leiten wie in einem Nerven, dessen Fasern nur noch zu 30% mit einer NLG von 50 m/s leiten. Mit der sogenannten Kollisionstechnik aber kann man Aussagen zur Verteilung der Fasern mit unterschiedlichen Leitgeschwindigkeiten in einem Nerven machen. Diese Kollisionstechnik ist als Messprogramm in der Software des von uns verwendeten EMG-Gerätes enthalten. Der prozentuale Anteil der Nervenfasern an den unterschiedlichen Geschwindigkeiten wird in Form von Balkendiagrammen dargestellt, Abb. 6.6. Man unterscheidet hierbei den 10%, 50% und 90%-Wert.



Die maximale Nervenleitgeschwindigkeit beträgt 46,7 m/s.

10% der Fasern leiten mit einer Geschwindigkeit von 40,2 m/s oder weniger.

50% der Fasern leiten mit einer Geschwindigkeit von 43,4 m/s oder weniger.

90% der Fasern leiten mit einer Geschwindigkeit von 45,4 m/s oder weniger.

Abszisse: NLG in m/s.

Ordinate: relative Anzahl der Nervenfasern in %.

Abb. 6.6: Abbildung eines Geschwindigkeitsspektrums des N. peroneus

Im folgenden wird die Durchführung und die theoretische Grundlage der Kollisionstechnik kurz dargestellt: Im Gegensatz zur konventionellen Elektroneurographie werden zwei Reizelektroden verwendet, die unabhängig voneinander geregelt werden können. Die Reizorte entsprechen den Positionen, die bei der konventionellen Neurographie des entsprechenden Nerven genutzt werden. An beiden Stellen wird supramaximal stimuliert. Wählt man einen langen zeitlichen Abstand zwischen beiden Reizen, erzeugt man so ein erstes Muskelsummenpotenzial durch die distale Reizung und ein zweites,

später eintreffendes durch die proximale Reizung. Da aber das in den Nervenfasern ausgelöste Aktionspotenzial bei distaler Reizung nicht nur nach distal, sondern auch nach proximal läuft, treffen bei simultaner Stimulation an beiden Reizstellen die Aktionspotenziale, die von der distalen Reizung nach proximal laufen, auf die von der proximalen, d.h. die Aktionspotenziale „kollidieren“ und löschen einander aus.

Die Kollisionstechnik beruht nun darauf, sukzessive die Zeit zwischen dem ersten und zweiten Reiz zu verlängern. Zunächst werden die Aktionspotenziale in allen Fasern kollidieren. Man erhält daher nur ein distales Muskelsummenpotenzial. Mit zunehmendem Interstimulus-Intervall aber werden in den am schnellsten leitenden Nervenfasern die Aktionspotenziale von der distalen Reizstelle schon an der proximalen Stimulationsstelle vorbeigelaufen sein, bevor die proximale Stimulation erfolgt. Also wird in diesen Nervenfasern keine Kollision mehr erfolgen. Damit wird ein zweites, kleines Muskelsummenpotenzial ableitbar sein. Aus der bekannten Strecke zwischen den Reizorten und dem Interstimulus-Intervall lässt sich die Leitgeschwindigkeit berechnen, die diese schnellsten Fasern mindestens haben müssen. Aus der Relation der Amplituden des zweiten zum ersten Muskelsummenpotenzial lässt sich dann ihr prozentualer Anteil an den Nervenfasern des Gesamtnerven berechnen. Wird das Interstimulus-Intervall immer weiter verlängert, lässt sich also bestimmen, wieviel Prozent der Nervenfasern schneller leiten als eine sukzessive abnehmende Leitgeschwindigkeit, oberhalb derer es zu keiner Kollision mehr kommt.

Die Kollisionstechnik wurde am N. peroneus bei auf dem Rücken gelagerten Patienten durchgeführt. Hier wurden die Ableit- und Erdelektroden in gleicher Weise positioniert wie bei der regulären Bestimmung der NLG des N. peroneus. Auch die Stimulationsstellen entsprechen denen der regulären Peroneus – Elektroneurographie. Der Unterschied besteht darin, dass der N. peroneus an der proximalen (siehe Abb. 6.4, Punkt B) und distalen Stimulationsstelle (siehe Abb. 6.4, Punkt A) supramaximal gereizt wird. Die Reizstärke wurde zunächst separat distal und proximal bestimmt, indem die Stromstärke des Stimulators so lange erhöht wurde, bis die Maxima der MAPs erreicht wurden. Die Reizelektroden wurden dann mit Klettbändern befestigt.

Mit der Kollisionstechnik, die das Gerät automatisch durchführt, wurden dann die Nervenleitgeschwindigkeiten bestimmt, mit der 10%, 50% und 90% der Nervenfasern leiten.

Insgesamt wurde die Messung dreimal durchgeführt und jeweils ein Mittelwert gebildet. Da für die Kollisionstechnik keine Normwerttabellen vorliegen, wurde der Grenzwert für sicher pathologische Werte berechnet aus der Differenz des Mittelwertes und der zweifachen Standardabweichung des Kontrollkollektivs.

6.3 Untersuchung des Kontrollkollektivs

Da für alle Messungen bis auf die Kollisionstechnik bereits Normwerte existierten, führten wir am Kontrollkollektiv lediglich diese Messung durch. Es wurden nur Probanden ohne bekannte neurologische Erkrankungen sowie ohne neurologische Symptome untersucht. Im Vorfeld wurde anhand des bereits o.g. Anamnesebogens eine internistische sowie neurologische Anamnese erhoben.

Die Messung wurde bei allen 19 Probanden, nach Ausschluss von Kontraindikationen (siehe oben), am rechten Bein durchgeführt. Nach Durchführung der Messung musste ein Proband aufgrund einer elektrophysiologisch manifesten Polyneuropathie ausgeschlossen werden, so dass 18 Probanden als Kontrollkollektiv in die Auswertung eingegangen sind.

6.4 Software und statistische Analyseverfahren

Die ermittelten Daten wurden in SPSS 11.5.1 eingetragen. Mit dessen Hilfe wurden Häufigkeiten, Mittelwerte sowie Standardabweichungen bestimmt. Weiterhin wurden hiermit Sensitivität und Spezifität bestimmt sowie Graphiken und Diagramme erstellt.

7 Ergebnisse

7.1 Klinische Daten und Scores

7.1.1 Neuropathie- Symptom- Score

Der durchschnittliche Wert, der im Neuropathie-Symptom Score (siehe 0) erreicht wurde, betrug 5,1 (SD 3,6; Median 5,0) und entspricht somit nach der Einteilung in Schweregrade einer mäßigen Symptomatik. Wie in der Abb. 7.1 dargestellt, hatten 28 der untersuchten Patienten keinerlei Symptome, 69 Patienten waren symptomatisch, darunter 9 mit leichten, 25 mit mäßigen und 35 mit schweren polyneuropathischen Beschwerden.

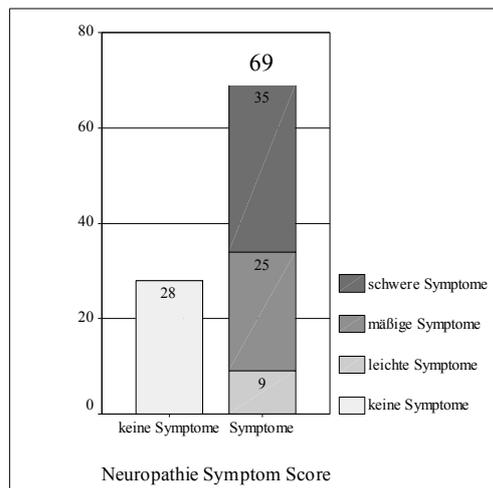


Abb. 7.1: Asymptomatische und symptomatische Patienten mit Verteilung der Symptomatik im Neuropathie Symptom Score

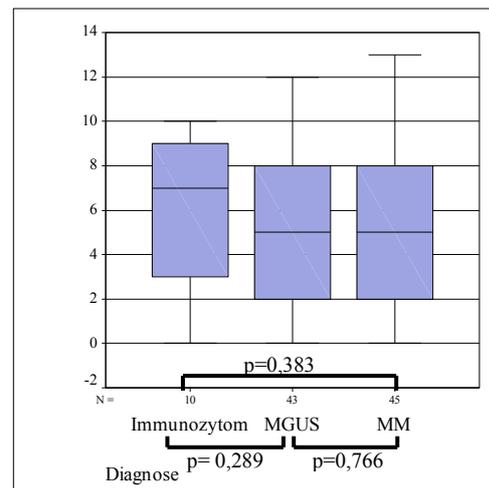


Abb. 7.2: Punktwerte im Neuropathie Symptom Score in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

Betrachtet man die einzelnen Diagnosen, so sind 8 von 10 Patienten mit Immunozytom, 29 von 42 Patienten mit MGUS und 33 von 45 Patienten mit Multiplen Myelom symptomatisch. Zwischen den verschiedenen Diagnosen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Punktwerte (Abb. 7.2). Beim Immunozytom gibt es, wie auch in der Literatur bekannt, einen Trend zu schwereren neuropathischen Defiziten.

Bereinigt man die Daten, indem man die Patienten mit einem Diabetes mellitus sowie einer Vortherapie (Chemotherapie, Radiatio oder Radiochemotherapie) von der Auswertung ausschließt, so gehen 36 der 42 MGUS Patienten und 17 der 45 MM-Patienten in die Wertung ein. In diesem Kollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen

MGUS Patienten und gesunden Probanden (Tab. 7.1). Ebenso zeigt sich ein Trend zu einer höheren Punktzahl bei MM-Patienten.

Tab. 7.1: Punktwerte im Neuropathie Symptom Score bei Patienten u. Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

Diagnose	Median	Signifikanz
MGUS	5,0	0,004
MM	2,0	0,1
Gesund	0,0	

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Sensitivität und Spezifität der Scores bezogen auf das durch Elektroneurographie und Kollisionstechnik ermittelte Vorliegen einer Polyneuropathie berechnet. Dies bedeutet mindestens zwei Parameter der Elektroneurographie sind pathologisch bzw. bei einem pathologischen Wert in der ENG sind zusätzlich zwei Parameter der Kollisionstechnik pathologisch. So lag beim NSS die Sensitivität bei 69,2%, die Spezifität betrug lediglich 40,7%.

7.1.2 Neuropathie- Defizit- Score

Bei dem Neuropathie-Defizit-Score (siehe 0) wurde ein durchschnittlicher Wert von 3,9 (SD 2,6; Median 4,0) erreicht. Gemäß der Einteilung in Schweregrade entspricht dies einer leichten Symptomatik. Unter den teilnehmenden Patienten waren bei 31 keine Defizite nachweisbar, 66 Patienten waren symptomatisch, darunter 26 mit leichten, 23 mit mäßigen und 17 Patienten mit schweren neurologischen Defiziten (Abb. 7.3).

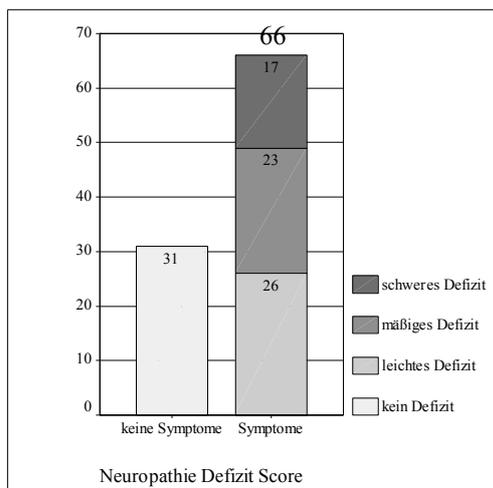


Abb. 7.3: Asymptomatische und symptomatische Patienten mit Verteilung der Symptomatik im Neuropathie Defizit Score

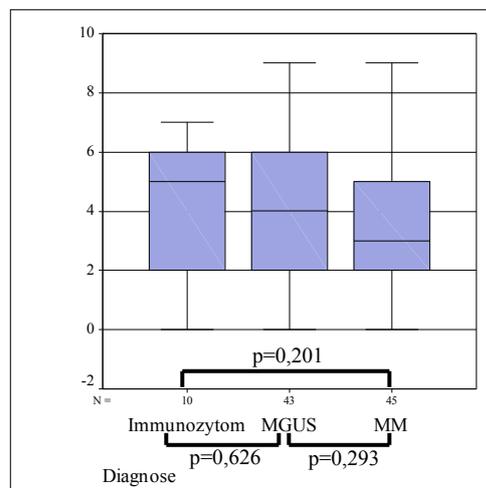


Abb. 7.4: Punktwerte im Neuropathie Defizit Score in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

Bezogen auf die einzelnen Diagnosen sind 6 von 10 Immunozytom-, 29 von 42 MGUS- und 31 von 45 MM- Patienten symptomatisch. Zwischen den verschiedenen Diagnosen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Punktwerte (Abb. 7.4).

In den von Diabetes mellitus und Vortherapie bereinigten Daten zeigten sich ebenso wie bei dem NSS signifikante Unterschiede der Punktwerte zwischen MGUS- und MM-Patienten zu dem Kontrollkollektiv (Tab. 7.2).

Tab. 7.2: Punktwerte im Neuropathie Defizit Score bei Patienten und Probanden ohne Diabetes mellitus ohne Vortherapie

Diagnose	Median	Signifikanz
MGUS	4,0	< 0,001
MM	3,0	< 0,001
Gesund	0,0	

Für den Neuropathie Defizit Score beträgt die Sensitivität in unserer Untersuchung 73,1%, die Spezifität 50,8%.

7.1.3 Neuropathie- Symptom- Score und Neuropathie- Defizit- Score

Entsprechend der Minimalkriterien für das Vorliegen einer PNP der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem (siehe 6.2.1) lagen bei 59 Patienten polyneuropathische Veränderungen vor, bei 38 Patienten gab es keinen Hinweis für eine PNP (Abb. 7.5).

Bezogen auf die einzelnen Diagnosen haben demnach 6 Immunozytom-, 27 MGUS-, 26 MM- Patienten und kein Proband eine Polyneuropathie (Abb. 7.6).

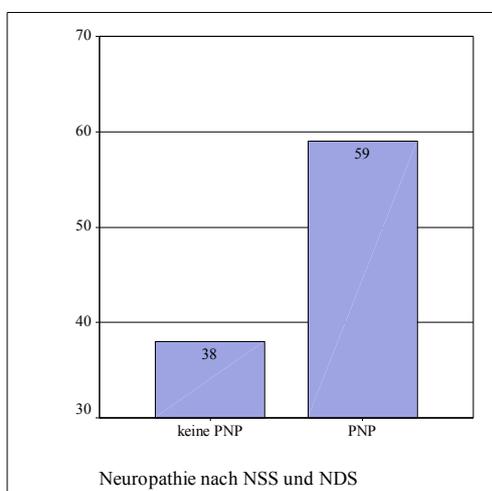


Abb. 7.5: Polyneuropathie im Patientenkollektiv anhand der Minimal Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem

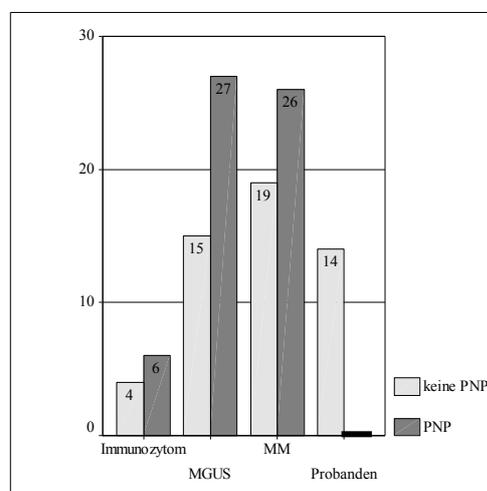


Abb. 7.6: Polyneuropathie bei Immunozytom, MGUS, MM und Gesunden anhand der Minimal Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem

Betrachtet man die von Diabetes mellitus und Vortherapie bereinigten Daten, so haben 22 der 36 MGUS und 8 der 17 MM Patienten eine Polyneuropathie (Abb. 7.7).

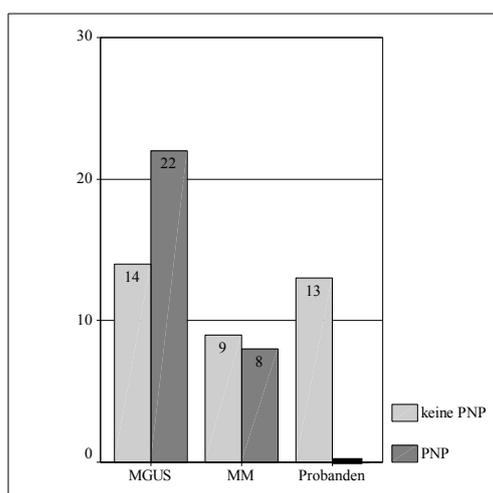


Abb. 7.7: Polyneuropathie bei MGUS, MM und Gesunden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie anhand der Minimal Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem

Durch die Zusammenfassung des NSS mit den NDS analog der Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Nervensystem sank in unserer Untersuchung die Sensitivität auf 69,2%, jedoch konnte die Spezifität auf 61% gesteigert werden.

7.1.4 *Inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore*

Im ISS (siehe 0) wurde im Durchschnitt ein Wert von 2,7 (SD 2,6; Median 2,0) erreicht. Dies entspricht nach der Einteilung in Schweregrade einem leichten neurologischen Defizit.

Die Abb. 7.8 zeigt, dass bei 54 der untersuchten Patienten keine Beeinträchtigung zu finden war, bei 43 Patienten zeigten sich neurologische Defizite, hierunter bei 24 ein leichtes, bei 13 ein mäßiges und bei 6 Patienten ein schweres neurologisches Defizit. Bezogen auf die einzelnen Diagnosen waren 6 von 10 Patienten mit Immunozytom-, 17 von 42 MGUS- und 21 von 45 Myelom- Patienten symptomatisch. Signifikante Unterschiede der Fehlerpunkte konnten im ISS zwischen Immunozytom- und MM- sowie MGUS- Patienten gezeigt werden (Abb. 7.9).

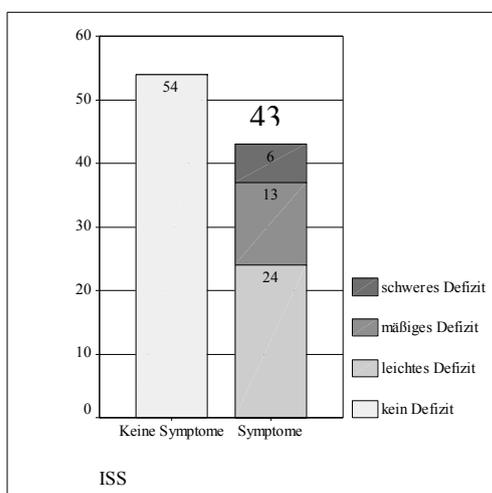


Abb. 7.8: Asymptomatische und symptomatische Patienten mit Verteilung der Symptomatik im inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

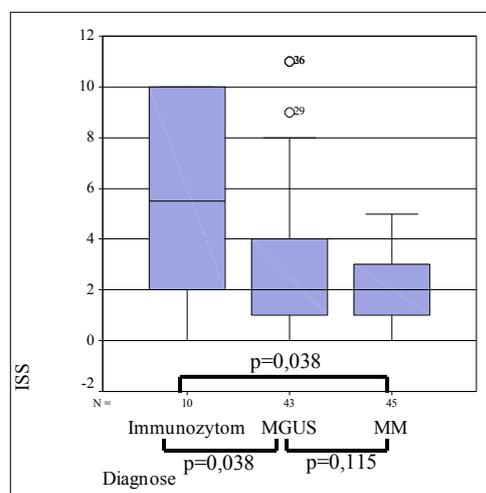


Abb. 7.9: Punktwerte im inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

Auch beim ISS zeigen sich in dem von Diabetes mellitus und Vortherapien bereinigten Kollektiv signifikante Unterschiede der Punktwerte zwischen MGUS- und MM- Patienten zu dem Kontrollkollektiv (Tab. 7.3).

Tab. 7.3: Punktwerte im inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore bei Pat. u. Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

Diagnose	Median	Signifikanz
MGUS	2,0	< 0,001
MM	2,0	< 0,001
Gesund	0,0	

Der ISS erreichte in unseren Untersuchungen eine Sensitivität von 55,8% und eine Spezifität von 76,3%.

7.1.5 Korrelation Neuropathie- Symptom- Score, Neuropathie- Defizit- Score und inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

Der durch Patientenangaben erhobene Neuropathie-Symptom-Score zeigte erst bei einer subjektiv schweren klinischen Symptomatik eine signifikante Zunahme der Punktwerte im Neuropathie-Defizit-Score (Abb. 7.10) und im ISS (Abb. 7.11), welche durch eine klinische Untersuchung erhoben wurden. Zwischen dem NSS und dem NDS ($r=0,45$) und ISS ($r=0,51$) zeigt sich eine schwache Korrelation. Auch der Neuropathie-Defizit-Score und der ISS zeigen untereinander eine positive Korrelation ($r=0,63$, Abb. 7.12). Mit Zunahme der Fehlerpunkte im ISS steigt auch die Anzahl der Fehlerpunkte im NDS.

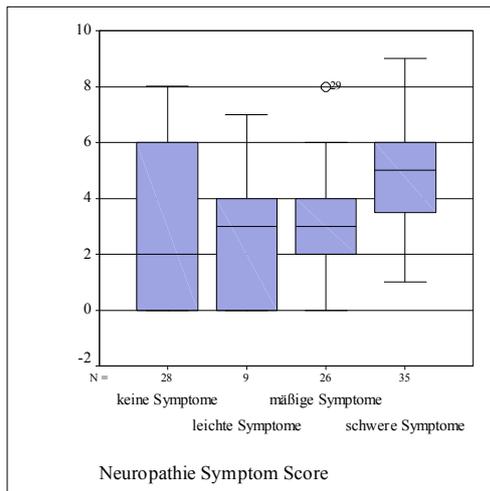


Abb. 7.10: Korrelation Neuropathie Symptom Score und Neuropathie Defizit Score

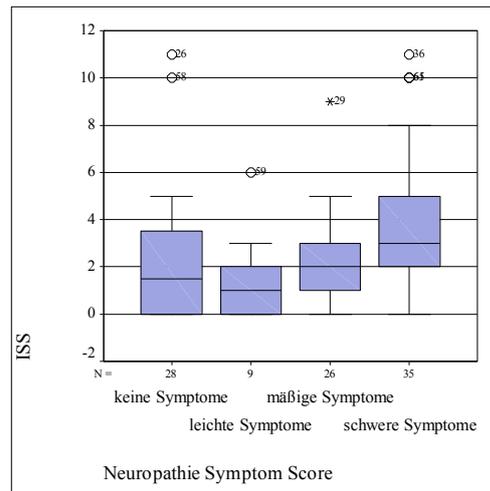


Abb. 7.11: Korrelation Neuropathie Symptom Score und inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

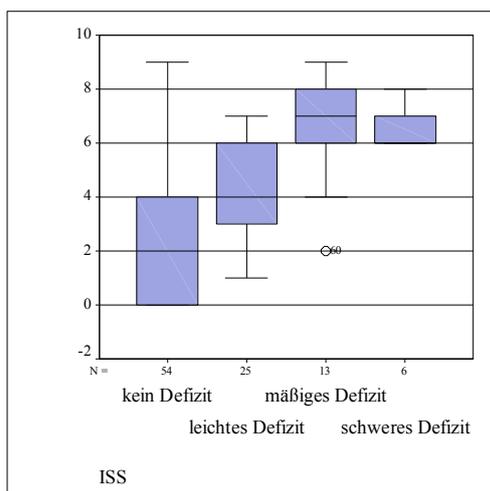


Abb. 7.12: Korrelation inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore und Neuropathie Defizit Score

Fasst man im ISS die symptomatischen Patienten (leicht, mäßig und schwer) zusammen in eine Gruppe, so zeigen sich hier signifikante Unterschiede der Punktwerte im NSS und NDS im Vergleich zu asymptomatischen Patienten (Tab. 7.4).

Tab. 7.4: Punktwerte im Neuropathie Symptom Score u. Neuropathie Defizit Score bei symptomatischen u. asymptomatischen Pat. im inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

	Symptomatische Patienten im ISS		Asymptomatische Patienten im ISS	
	NSS	NDS	NSS	NDS
Median	6,5	6,0	5,0	2,0
Signifikanz	0,016	<0,001		

7.1.6 *Gammopathie-Neuropathie-Score*

Da die o.g. Tests zwar eine positive Korrelation untereinander und zur Elektrophysiologie aufwiesen, jedoch in unseren Untersuchungen bei Gammopathie- Patienten eher mäßige Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erreichten, war es unser Bestreben einen Score zu entwickeln, der sich besser zur Untersuchung dieser Patientengruppe eignet. Aus dieser Überlegung heraus entwickelten wir den Gammopathie- Neuropathie- Score (GNS, siehe 0) aus den uns vorliegenden Ergebnissen der anderen verwendeten Scores. Eingeschlossen wurden die Zwei-Punkte-Diskrimination an der Fingerbeere, das Vibrations- und Schmerzempfinden an der unteren und oberen Extremität sowie der Achillessehnenreflex und das Temperaturempfinden an der unteren Extremität. Die Beurteilung und Vergabe der Punkte erfolgte analog der im Abschnitt 6.2.1 beschriebenen Vorgehensweise. Insgesamt konnten 24 Fehlerpunkte erreicht werden, wobei zwischen 3 und 4 Fehlerpunkten leichte, zwischen 5 und 6 mäßige und ab 7 schwere neuropathische Defizite definiert wurden.

Im Durchschnitt wurde im Patientenkollektiv im GNS ein Wert von 3,8 (SD 3,1; Median 3,5) erreicht. Dies entspricht nach der Einteilung in Schweregrade einem leichten neurologischen Defizit.

Im Kontrollkollektiv wurde ein Mittelwert von 0,4 (SD 1,4; Median 0,0) erreicht, dies entspricht asymptomatischen Verhältnissen. Demnach waren in dem von uns entwickelten Score alle untersuchten Probanden symptomfrei.

Die Abb. 7.13 zeigt, dass 40 der untersuchten Patienten keine Beeinträchtigung aufwiesen, bei 57 Patienten zeigten sich neurologische Defizite, hierunter bei 21 ein leichtes, bei 17 ein mäßiges und bei 19 Patienten ein schweres neurologisches Defizit.

Bezogen auf die einzelnen Diagnosen waren 8 von 10 Patienten mit Immunozytom-, 23 von 42 MGUS- und 26 von 45 Myelom- Patienten symptomatisch. Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Punktwerte (Abb. 7.14). Die Punktunterschiede zwischen dem Kontroll- und Patientenkollektiv im GNS ist signifikant ($p < 0,001$, Abb. 7.14).

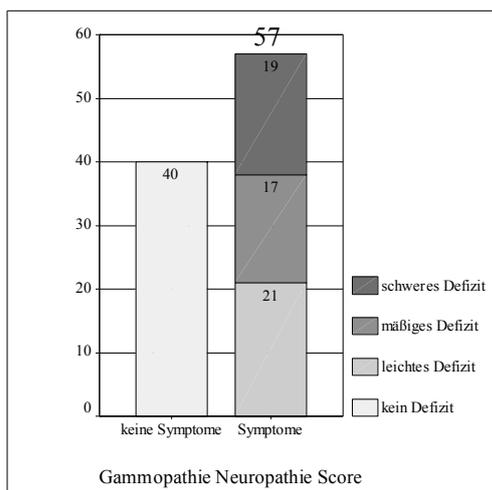


Abb. 7.13: Asymptomatische und symptomatische Patienten mit Verteilung der Symptomatik im Gammopathie Neuropathie Score

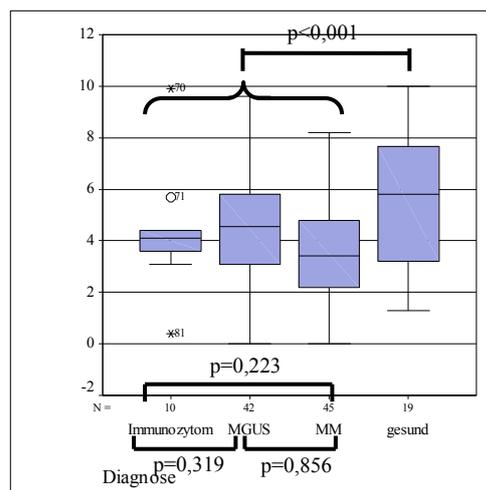


Abb. 7.14: Punktwerte im Gammopathie Neuropathie Score in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

Betrachtet man die von Diabetes mellitus und Vortherapie bereinigten Daten, so zeigen sich signifikante Unterschiede der Punktwerte zwischen MGUS- und MM- Patienten zum Kontrollkollektiv (Tab. 7.5).

Tab. 7.5: Punktwerte im Gammopathie Neuropathie Score bei Pat. u. Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

Diagnose	Median	Signifikanz
MGUS	2,0	< 0,001
MM	3,0	0,001
Gesund	0,0	

Der GNS erreichte in unserer Untersuchung eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 70,3%. Mit Zunahme der Fehlerpunkte größer sechs, stieg die Spezifität auf 88,7%.

Korreliert man die anderen drei verwendeten Scores mit dem GNS, so zeigt sich eine mäßige Korrelation zum NSS ($r=0,538$; Abb. 7.15). Zum NDS ($r=0,809$; Abb. 7.16) und ISS ($r=0,757$; Abb. 7.17) weist der GNS eine hohe Korrelation auf.

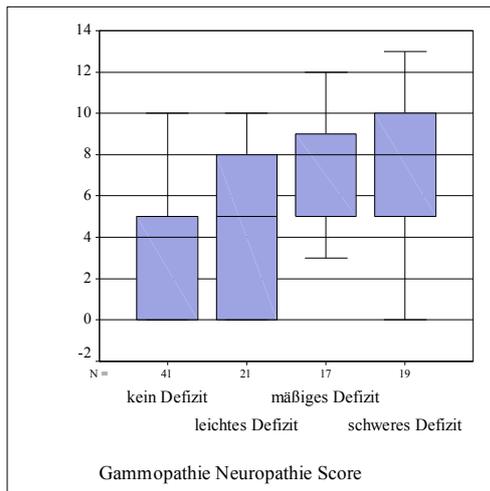


Abb. 7.15: Korrelation Gammopathie Neuropathie Score u. Neuropathie Symptom Score

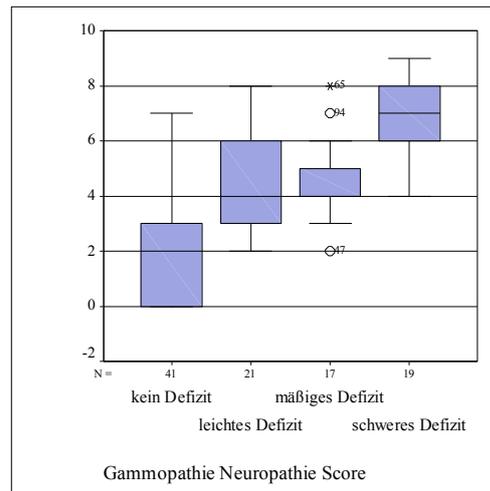


Abb. 7.16: Korrelation Gammopathie Neuropathie Score u. Neuropathie Defizit Score

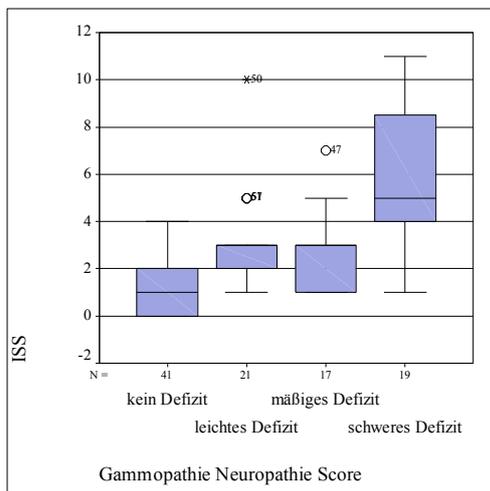


Abb. 7.17: Korrelation Gammopathie Neuropathie Score und inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

Die Patienten, die nach GNS symptomatisch sind, weisen sowohl im NSS als auch im NDS und ISS signifikant höhere Punktwerte auf (Tab. 7.6).

Tab. 7.6: Punktwerte im Neuropathie Symptom Score/Neuropathie Defizit Score/inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore bei symptomatischen/asymptomatischen Pat. im Gammopathie Neuropathie Score

	Symptomatische Pat. im GNS			Asymptomatische Pat. im GNS		
	NSS	NDS	ISS	NSS	NDS	ISS
Median	7,0	5,0	3,0	4,0	2,0	1,0
Signifikanz				< 0,001	< 0,001	< 0,001

7.2 Elektrophysiologie

7.2.1 Nervus medianus

Für die Auswertung der motorischen und gemischt motorisch- sensiblen Neurographie des Nervus medianus wurden die klinisch üblichen Normwerte verwendet (Tab. 7.7; P. Vogel. 2006):

Tab. 7.7: Normwerte ENG des N. medianus

Distal motorische Latenz: 4 ms ohne Altersabhängigkeit						
Amplitude des MAP > 5mV						
Amplitude des SAP > 5 µV, >2 µV bei über 60-jährigen						
Alter (Jahre)	20	30	40	50	60	70
NLG Unterarm (m/s) motorisch	50	49	48	47	46	45
NLG Unterarm (m/s) sensibel	53	52	51	50	49	48

Die Messwerte unserer Untersuchung sind folgender Tab. 7.8 zu entnehmen.

Tab. 7.8: Messwerte des N. medianus

	Minimum-Maximum	Median
Distal motorische Latenz	2,9 ms - 5,7 ms	4,0 ms
Amplitude (motorisches Antwortpotential)	3,4 mV - 19,4 mV	10,4 mV
Amplitude sensibles Antwortpotential	3 µ± - 90µV	27,5 µV
Motorische NLG	42 m/s – 61 m/s	53 m/s
Sensible NLG	32 m/s – 61 m/s	48 m/s

Die Messung des N. medianus erbrachte größtenteils unauffällige Befunde, jedoch konnten bei einem Teil der Patienten Konstellationen der Messwerte gesehen werden, die für das Vorliegen eines Karpaltunnelsyndroms sprechen (Verlängerung der distal motorischen Latenzzeit, sensible NLG reduziert), ohne dass dies bisher bei den Patienten diagnostiziert wurde. Signifikante Unterschiede im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu den Normalwerten konnten nicht gesehen werden.

Auch gibt es zwischen den einzelnen Diagnosen keine signifikanten Unterschiede der Messwerte. Im von Diabetes mellitus und Vortherapien bereinigten Kollektiv sind ebenso keine signifikanten Unterschiede der Messwerte ersichtlich.

7.2.2 Nervus peroneus

Der N. peroneus wurde entsprechend der klinisch üblichen Normwerte analysiert (Tab. 7.9; P. Vogel, 2006):

Tab. 7.9: Normwerte ENG des N. peroneus

Distale Latenz (M. extensor digitorum brevis): 5 ms ohne Altersabhängigkeit						
Amplitude (M. extensor digitorum brevis): > 5 mV						
Alter (Jahre)	20	30	40	50	60	70
NLG (m/s)	45	44	43	42	41	40

Bei drei Patienten war eine Messung des N. peroneus nicht möglich, da kein Antwortpotential generiert werden konnte, diese werden daher als pathologisch gewertet.

7.2.2.1 Distal motorische Latenz

Die Messwerte der distal motorischen Latenz (DML) des N. peroneus in unserer Untersuchung sind Tab. 7.10 zu entnehmen.

Tab. 7.10: Messwerte der distal motorischen Latenzzeit des N. peroneus

	Minimum-Maximum	Median	Signifikanz
Patientenkollektiv	2,5 ms – 7,5 ms	4,4 ms	< 0,001
Immunozytom	3,4 ms – 7,5 ms	4,4 ms	0,019
Multiples Myelom	2,8 ms – 6,1 ms	4,4 ms	< 0,001
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	3,3 ms – 6,1 ms	4,4 ms	0,007
MGUS	2,5 ms – 7,0 ms	4,35 ms	0,02
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	2,5 ms – 7,0 ms	4,2 ms	0,029
Kontrollkollektiv	2,7 ms – 4,9 ms	3,8 ms	

Zwischen Patienten mit Immunozytom, MM und MGUS zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der DML (Abb. 7.18). Jedoch zeigt sich ein signifikanter Unterschied der DML zwischen Patienten und gesunden Probanden (Tab. 7.10, Abb. 7.18). Auch bei den Patienten mit MGUS zeigt sich eine signifikant verlängerte DML im Vergleich zu den gesunden Probanden (Tab. 7.10).

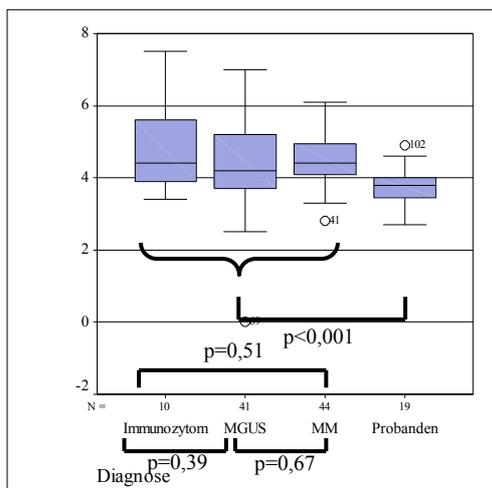


Abb. 7.18: Distal motorische Latenz des N. peroneus in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

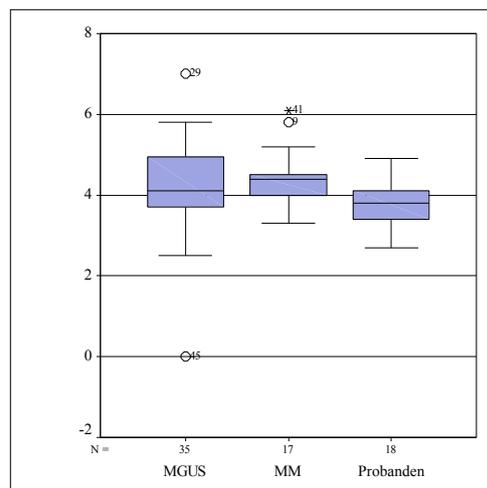


Abb. 7.19: Distal motorische Latenz des N. peroneus bei Patienten und Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

In dem von Diabetes mellitus und Vortherapien bereinigten Kollektiv liegen zwar alle Messwerte der DML im Normbereich, jedoch zeigt sich die DML bei MGUS und MM Patienten signifikant verlängert im Vergleich zum Kontrollkollektiv (Tab. 7.10, Abb. 7.19).

Entsprechend der Normwerte für die DML ergibt sich folgende Einteilung in normal und pathologisch (Tab. 7.11):

Tab. 7.11: Einteilung Distal motorische Latenz des N. peroneus in normal/pathologisch entsprechend Diagnose

	DML normal	DML pathologisch
Patientenkollektiv	69	28
Immunozytom	7	3
Multiples Myelom	34	11
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	14	3
MGUS	28	14
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	26	10
Kontrollkollektiv	19	0

Betrachtet man die distal motorische Latenz im Vergleich zum Neuropathie-Symptom-Score, so erkennt man, dass es keine signifikante Zunahme der DML mit zunehmenden subjektiven Beschwerden der Patienten gibt (Abb. 7.20, Tab. 7.12).

Auch im Neuropathie-Defizit-Score zeigt sich keine signifikant verlängerte DML zwischen in diesen Score symptomatischen und nicht symptomatischen Patienten (Abb. 7.21, Tab. 7.12). Erst bei schweren klinischen Symptomen ist die Zunahme der DML signifikant ($p=0,014$; $r=0,272$).

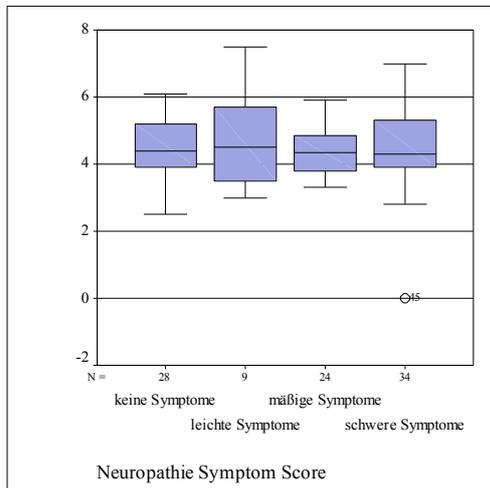


Abb. 7.20: Distal motorische Latenz des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Symptom Score

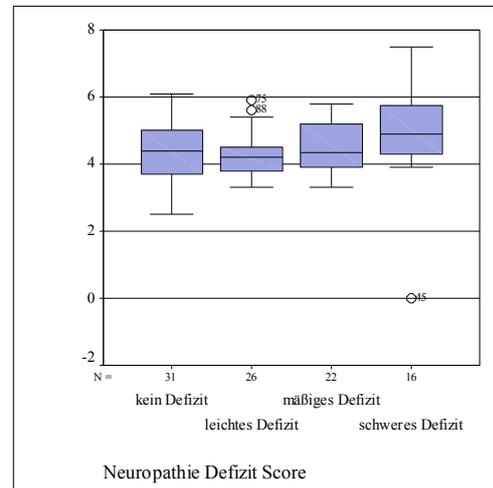


Abb. 7.21: Distal motorische Latenz des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Defizit Score

Fasst man den NSS und den NDS zusammen, so erkennt man keine signifikante Zunahme der DML bei dem Vorliegen polyneuropathischer Beschwerden (Abb. 7.22, Tab. 7.12).

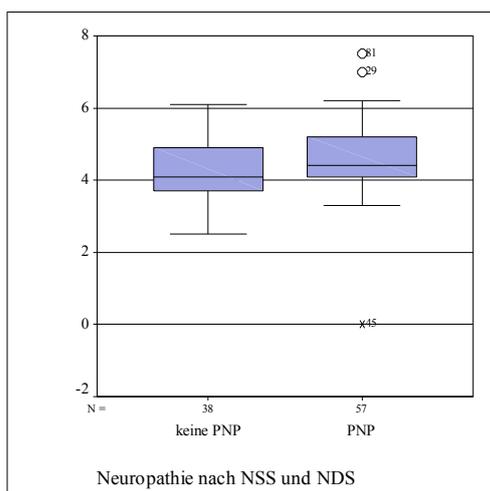


Abb. 7.22: Distal motorische Latenz des N. peroneus in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Polyneuropathie nach Neuropathie Symptom Score und Neuropathie Defizit Score

Im ISS (Abb. 7.23) und GNS (Abb. 7.24) zeigten sich signifikante Unterschiede der DML zwischen in diesen Scores symptomatischen und asymptomatischen Patienten (Tab. 7.12).

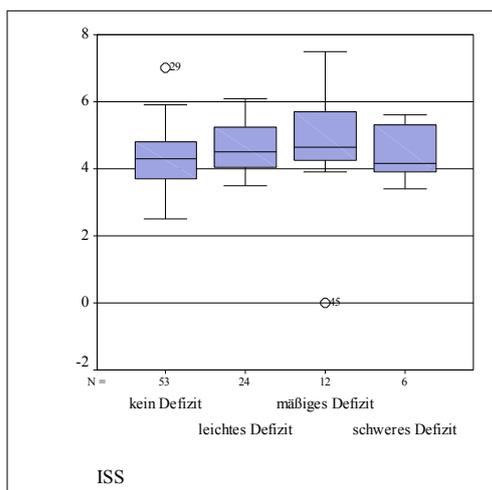


Abb. 7.23: Distal motorische Latenz des N. peroneus in Abhängigkeit des inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

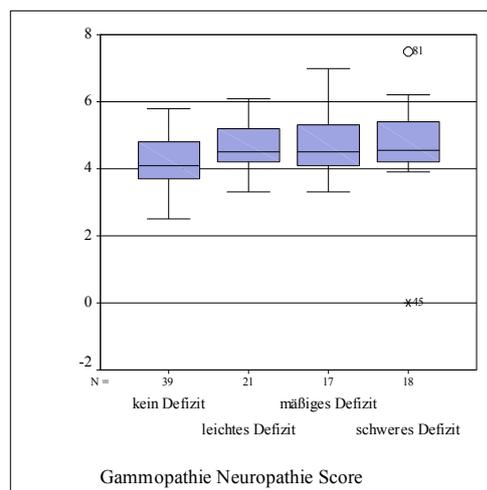


Abb. 7.24: Distal motorische Latenz des N. peroneus in Abhängigkeit des Gammopathie Neuropathie Score

Tab. 7.12: Distal motorische Latenz N. peroneus bei symptomatischen/asymptomatischen Patienten nach Scores

	Median		Signifikanz
	Symptomatische Patienten (Kein Defizit, leichtes und mäßiges Defizit zusammengefasst)	Asymptomatische Patienten	
NSS	4,3 ms	4,1 ms	0,735
NDS	4,4 ms	4,4 ms	0,45
NSS und NDS	4,4 ms	4,1 ms	0,105
ISS	4,5 ms	4,1 ms	0,036
GNS	4,7 ms	4,1 ms	0,011

7.2.2.2 *Amplitude*

Bezogen auf die Amplitude des N. peroneus ergeben sich folgende Werte (Tab. 7.13):

Tab. 7.13: Messwerte der Amplitude des N. peroneus

	Minimum-Maximum	Median	Signifikanz
Patientenkollektiv	0,0 mV – 9,9 mV	3,9 mV	0,030
Immunozytom	0,4 mV – 9,9 mV	4,1 mV	0,271
Multiples Myelom	0,0 mV – 8,2 mV	3,4 mV	0,009
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	1,1 mV - 8,2 mV	3,8 mV	0,058
MGUS	0,0 mV – 9,6 mV	4,6 mV	0,266
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	0,0 mV – 9,6 mV	4,6 mV	0,166
Kontrollkollektiv	1,3 mV – 10,0 mV	5,8 mV	

Betrachtet man die Gruppe der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden, so zeigt sich eine signifikant verringerte Amplitude (Tab. 7.13, Abb. 7.25). Wie in Abb. 7.25 ersichtlich ist, zeigt sich zwischen den Patienten unterschiedlicher Diagnosen zwar ein geringer Unterschied der Amplitude, dieser ist jedoch nicht signifikant. Zwischen MGUS und Immunozytom-Patienten zu gesunden Probanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied, der Unterschied zwischen MM- Patienten zu Gesunden ist signifikant (Tab. 7.13).

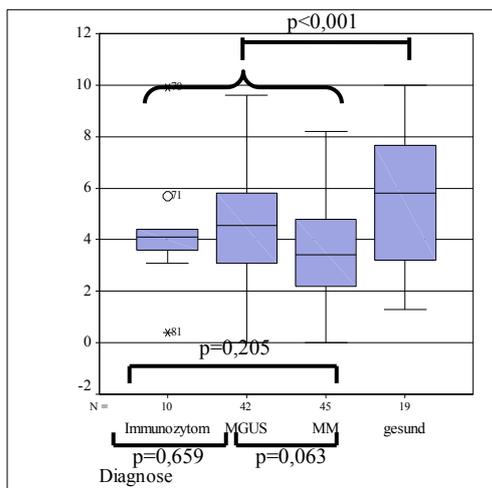


Abb. 7.25: Amplitude des N. peroneus in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

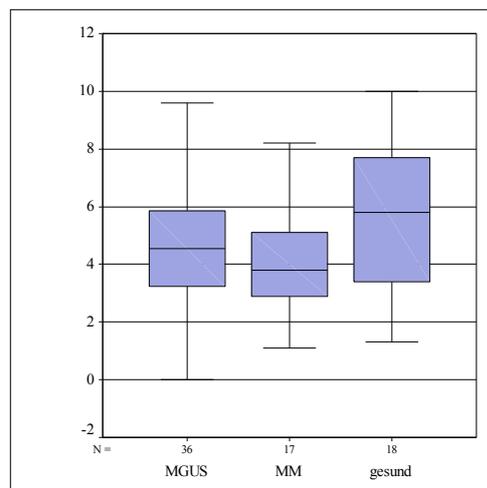


Abb. 7.26: Amplitude des N. peroneus bei Patienten und Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

Betrachtet man das Kollektiv von Diabetes mellitus und Vortherapie bereinigt, so ist auch hier die Amplitude des N. peroneus bei MGUS- Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv nicht signifikant geringer. Bei den MM- Patienten zeigt sich in diesem Kollektiv ein Trend zu einer geringeren Amplitude (Tab. 7.13, Abb. 7.26).

Entsprechend der Normwerte für die Amplitude des N. peroneus ergibt sich folgende Einteilung in normal und pathologisch (Tab. 7.14):

Tab. 7.14: Einteilung Amplitude N. peroneus in normal/pathologisch entsprechend Diagnose

	Amplitude normal	Amplitude pathologisch
Patientenkollektiv	28	69
Immunozytom	2	8
Multiples Myelom	12	33
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	5	12
MGUS	14	28
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	11	25
Kontrollkollektiv	11	8

Betrachtet man die Amplitude im Zusammenhang mit den erhobenen Scores, so sieht man, dass es keine Unterschiede der Punktzahl im NSS gibt mit zunehmenden subjektiven Beschwerden (Abb. 7.27, Tab. 7.15).

Im Neuropathie Defizit Score ist ein Trend erkennbar, dass mit Zunahme neurologischer Defizite auch die Amplitude abnimmt (Abb. 7.28, Tab. 7.15). Die Amplitude der in diesem Score symptomatischen Patienten ist signifikant geringer als bei asymptomatischen Patienten. Wie bereits bei der DML zeigt sich vor allem bei schweren Symptomen eine deutliche Abnahme der Amplitude ($p=0,009$).

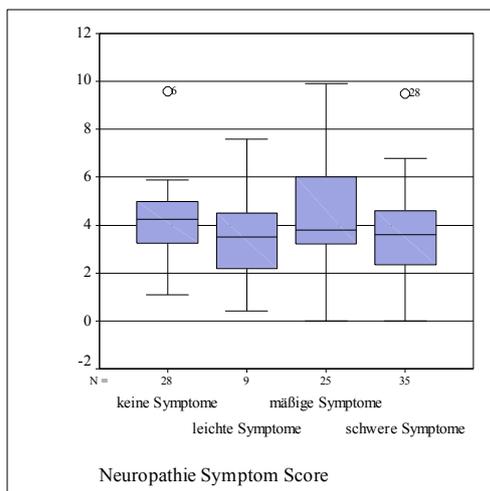


Abb. 7.27: Amplitude des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Symptom Score

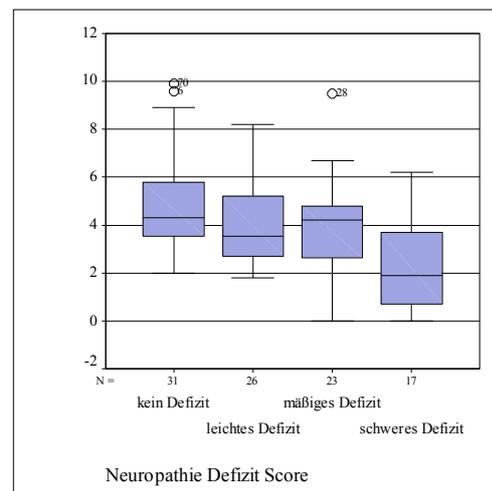


Abb. 7.28: Amplitude des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Defizit Score

In der Zusammenfassung des NSS und NDS unterscheidet sich die Amplitude zwischen hiernach symptomatischen und asymptomatischen Patienten signifikant (Abb. 7.29, Tab. 7.15).

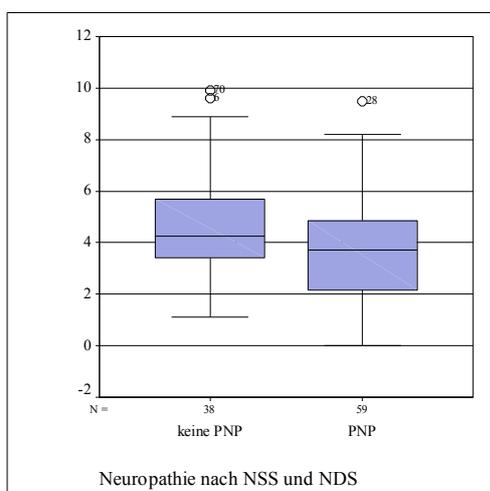


Abb. 7.29: Amplitude des N. peroneus in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer PNP nach Neuropathie Symptom Score und Neuropathie Defizit Score

Im ISS zeigt sich eine Abnahme der Amplitude mit zunehmenden neurologischen Defiziten, jedoch fällt auch hier die Amplitude erst bei mäßigen Defiziten signifikant ab ($p=0,018$; Abb. 7.30). Bei asymptomatischen Patienten nach ISS ist die Amplitude signifikant höher als bei symptomatischen Patienten (Tab. 7.15).

Im GNS ist die Amplitude zwischen nach diesem Score erkrankten und gesunden Patienten (Tab. 7.15) signifikant verringert. Vor allem bei schweren Defiziten zeigt sich eine deutliche Abnahme der Amplitude (Abb. 7.31).

Tab. 7.15: Amplitude N. peroneus bei symptomatischen/asymptomatische Pat. nach Scores

	Median		Signifikanz
	Symptomatische Patienten (Kein Defizit, leichtes und mäßiges Defizit zusammengefasst)	Asymptomatische Patienten	
NSS	5,0 mV	5,0 mV	0,498
NDS	3,7 mV	4,6 mV	0,008
NSS und NDS	3,7 mV	4,25 mV	0,024
ISS	3,6 mV	4,25 mV	0,036
GNS	3,7 mV	4,2 mV	0,05

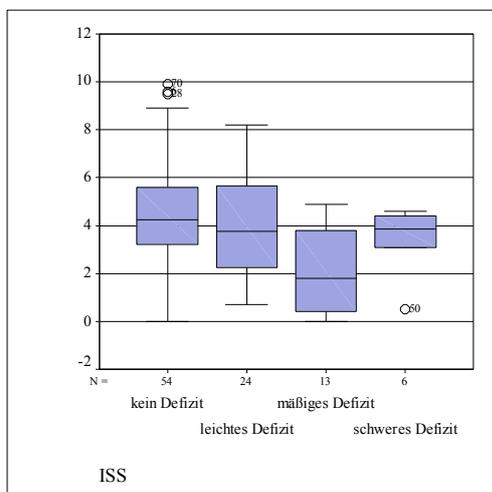


Abb. 7.30: Amplitude des N. peroneus in Abhängigkeit des inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

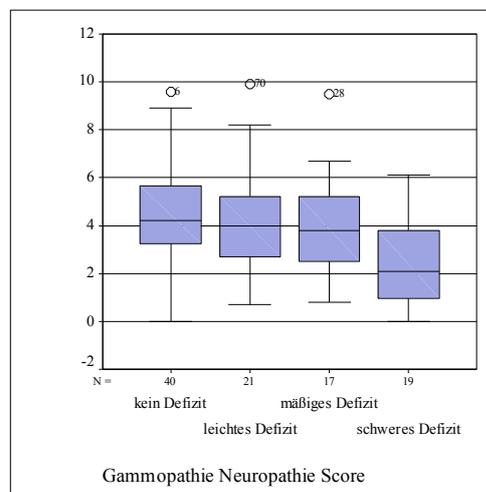


Abb. 7.31: Amplitude des N. peroneus in Abhängigkeit des Gammopathie Neuropathie Score

7.2.2.3 Nervenleitgeschwindigkeit

Bezogen auf die NLG des N. peroneus ergeben sich folgende Werte (Tab. 7.16):

Tab. 7.16: Messwerte der Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus

	Minimum-Maximum	Median	Signifikanz
Patientenkollektiv	0,0 m/s – 55,3 m/s	44,0 m/s	0,001
Immunozytom	29,6 m/s – 49,2 m/s	41,9 m/s	0,001
Multiples Myelom	0,0 m/s – 50,9 m/s	44,1 m/s	< 0,001
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	40,0 m/s - 50,8 m/s	46,0 m/s	< 0,001
MGUS	0,0 m/s – 55,3 m/s	43,7 m/s	< 0,001
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	0,0m/s - 55,3 m/s	44,7 m/s	< 0,001
Kontrollkollektiv	46,3 m/s – 54,3 m/s	50,5 m/s	

Betrachtet man die Untergruppen im Patientenkollektiv, ist ersichtlich, dass sich die NLG zwischen Immunozytom, MGUS und MM nicht signifikant unterscheidet. Jedoch ist ersichtlich, dass alle drei untersuchten Gruppen im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine signifikant verringerte NLG haben (Tab. 7.16, Abb. 7.32).

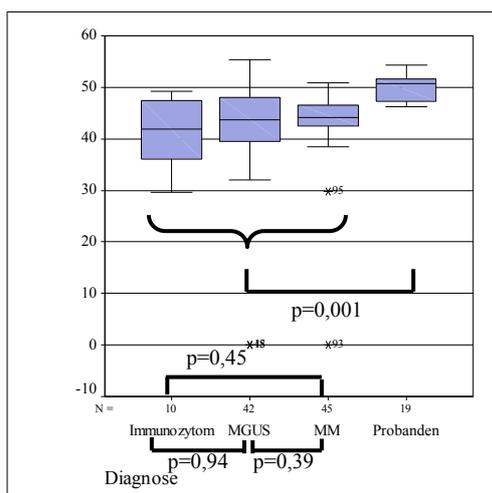


Abb. 7.32: Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

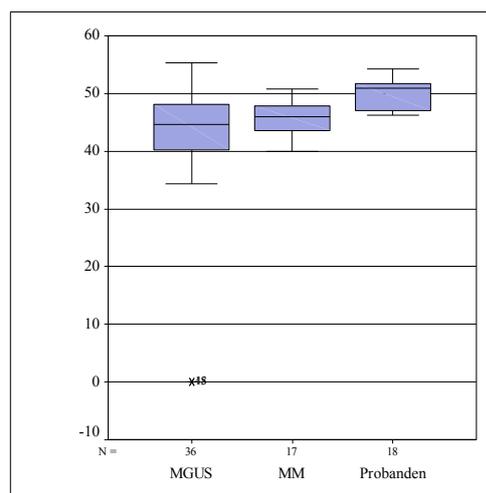


Abb. 7.33: Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus bei Patienten und Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

In dem von Diabetes mellitus und Vortherapien bereinigten Kollektiv bestätigen sich die signifikanten Unterschiede der NLG bei MM und MGUS Patienten im Vergleich zum

Kontrollkollektiv (Tab. 7.16, Abb. 7.33). Zwischen den MGUS und MM Erkrankten zeigen sich keine signifikante Unterschiede der NLG ($p=0,345$).

Entsprechend der Normwerte für die NLG des N. peroneus ergibt sich folgende Verteilung der Patienten und Probanden hinsichtlich normaler und pathologischer NLG (Tab. 7.17):

Tab. 7.17: Verteilung der Patienten nach Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus in normal/pathologisch entsprechend Diagnose

	NLG normal	NLG pathologisch
Patientenkollektiv	72	25
Immunozytom	6	4
Multipl. Myelom	37	8
Multipl. Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	1	16
MGUS	29	13
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	9	27
Probanden	19	0

Wie bereits bei der DML sowie der Amplitude beschrieben, zeigt sich auch hier bei Zunahme der Symptome im NSS keine eindeutige Abnahme der NLG (Abb. 7.34). Die NLG zwischen in diesem Score symptomatischen und asymptomatischen Patienten ist nicht signifikant verschieden (Tab. 7.18).

Im NDS zeigt sich, wie auch bei der DML und der Amplitude, erst bei schweren Defiziten eine signifikante Abnahme der NLG ($p<0,001$; Abb. 7.35). Die NLG bei hiernach symptomatischen Patienten ist signifikant geringer als bei asymptomatischen Patienten (Tab. 7.18).

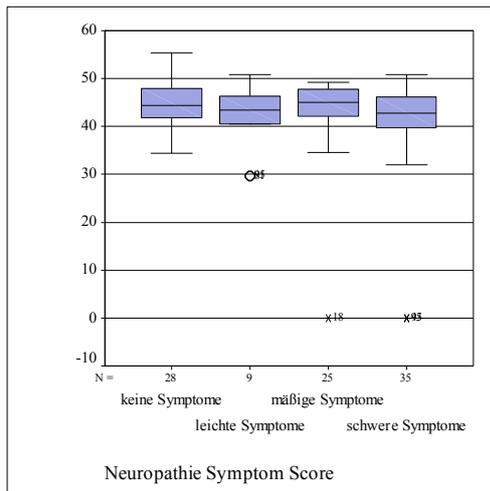


Abb. 7.34: Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Symptom Score

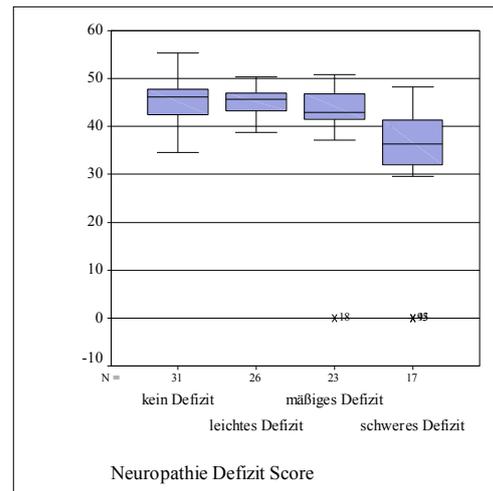


Abb. 7.35: Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Defizit Score

In der Zusammenfassung des NSS und NDS ist die NLG bei den Patienten, die hiernach eine PNP aufweisen, signifikant verringert (Abb. 7.36, Tab. 7.18).

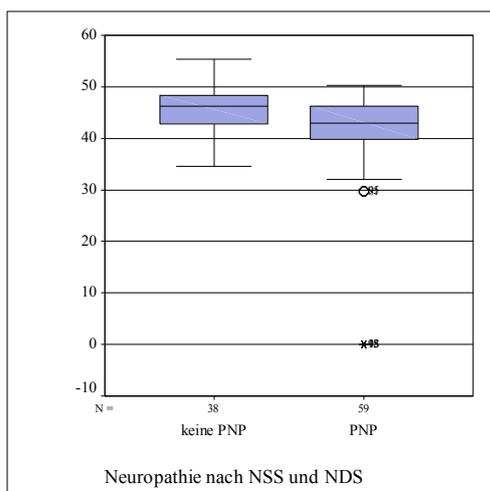


Abb. 7.36: Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Polyneuropathie nach Neuropathie Symptom Score und Neuropathie Defizit Score

Beim ISS zeigt sich bei der NLG ähnliches wie bei der Amplitude. Eine deutliche Abnahme der NLG ist erst ab mäßigen neurologischen Defiziten zu sehen (Abb. 7.37). Die NLG bei im ISS symptomatischen Patienten ist signifikant geringer als bei hiernach gesunden Patienten (Tab. 7.18).

Auch im GNS ist der Unterschied der NLG zwischen nach diesem Score symptomatischen und asymptomatischen Patienten signifikant (Tab. 7.18). Wie in Abb. 7.38 ersichtlich, ist eine Tendenz vorhanden, dass mit zunehmenden Defiziten im GNS auch die NLG sinkt ($r=-0,383$).

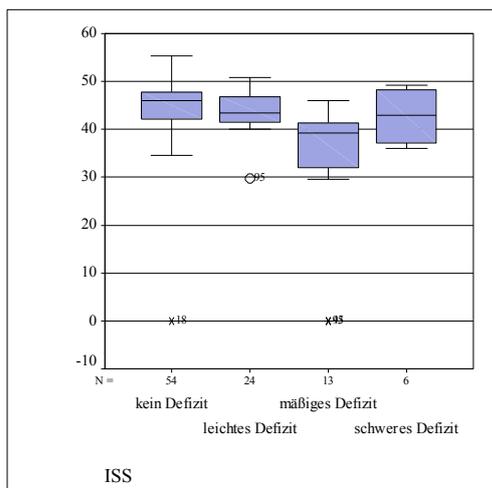


Abb. 7.37: Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus in Abhängigkeit des inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

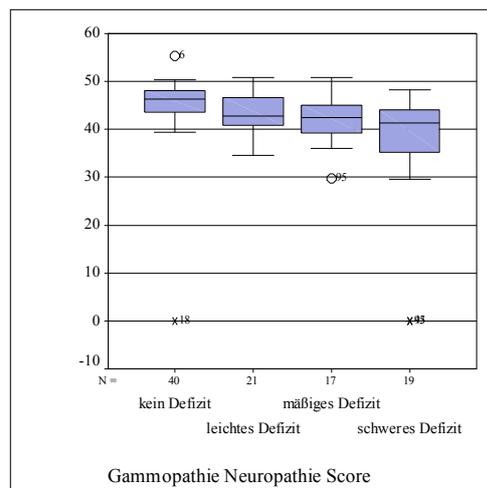


Abb. 7.38: Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus in Abhängigkeit des Gammopathie Neuropathie Score

Tab. 7.18: Nervenleitgeschwindigkeit N. peroneus bei symptomatischen/asymptomatischen Patienten nach Scores

	Median		Signifikanz
	Symptomatische Patienten (Kein Defizit, leichtes und mäßiges Defizit zusammengefasst)	Asymptomatische Patienten	
NSS	43,4 m/s	44,35 m/s	0,255
NDS	43,25 m/s	46,2 m/s	0,028
NSS und NDS	43,0 m/s	46,25 m/s	0,003
ISS	42,4 m/s	46,0 m/s	0,003
GNS	42,45 m/s	46,4 m/s	< 0,001

7.3 Kollisionstechnik

7.3.1 10% Wert des Nervus peroneus

Der 10% Wert des N. peroneus gibt an, dass 10% der Fasern des Nerven mit der angegebenen Nervenleitgeschwindigkeit oder weniger leiten.

Der Grenzwert für sicher pathologische Werte wurde berechnet aus der Differenz des Mittelwertes und der zweifachen Standardabweichung des Kontrollkollektivs. Die zweifache Standardabweichung im Kontrollkollektiv für den 10%-Wert beträgt 5,2 m/s, somit ergibt sich ein unterer Grenzwert von 35,8 m/s. In Tab. 7.19 sind die Messwerte des 10%-Wertes aufgelistet:

Tab. 7.19: Messwerte des 10%-Wertes des N. peroneus

	Minimum-Maximum	Median	Signifikanz
Patientenkollektiv	0,0 m/s – 49,3 m/s	35,2 m/s	< 0,001
Immunozytom	22,0 m/s – 40,7 m/s	34,1 m/s	0,001
Multiples Myelom	0,0 m/s – 43,6 m/s	35,0 m/s	< 0,001
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	23,2 m/s – 43,6 m/s	35,8 m/s	0,004
MGUS	0,0 m/s – 49,3 m/s	36,1 m/s	< 0,001
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	0,0 m/s – 49,3 m/s	37,15 m/s	0,001
Kontrollkollektiv	37,4 m/s – 46,2 m/s	40,7 m/s	

Zwischen den drei Patientengruppen Immunozytom, MGUS und MM zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im 10%-Wert (Abb. 7.39). Jedoch besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der drei Untergruppen einerseits und Probanden andererseits, sowie zwischen dem gesamten Patienten- und Kontrollkollektiv (Tab. 7.19).

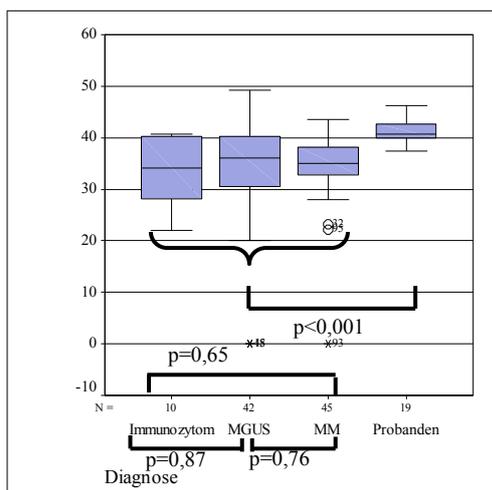


Abb. 7.39: 10%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

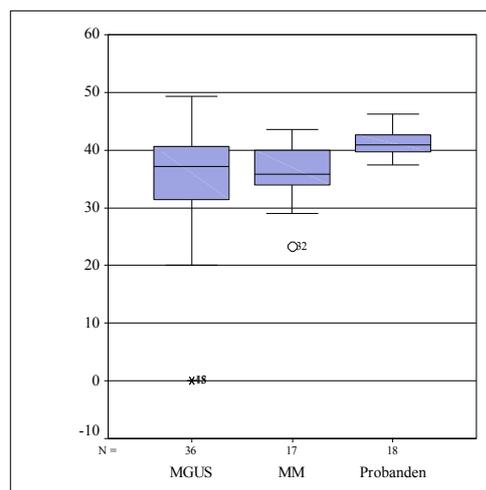


Abb. 7.40: 10%-Wert des N. peroneus bei Patienten und Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

Betrachtet man das Patientenkollektiv ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapien, so zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Bei MGUS und MM Patienten ist der 10%-Wert signifikant niedriger als im Kontrollkollektiv (Tab. 7.19, Abb. 7.40).

Entsprechend unserer Normwerte für den 10%-Wert des N. peroneus ergibt sich folgende Einteilung in normal und pathologisch (Tab. 7.20):

Tab. 7.20: Verteilung der Patienten nach 10%-Werten des N. peroneus in normal/pathologisch entsprechend Diagnose

	10% Wert normal	10%-Wert pathologisch
Patientenkollektiv	46	51
Immunozytom	4	6
Multiples Myelom	20	25
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	9	8
MGUS	22	20
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	21	15
Probanden	19	0

Betrachtet man den NSS und NDS, so ist der 10%-Wert zwischen hier symptomatischen und asymptomatischen Patienten nicht signifikant verschieden (Tab. 7.21). Im NSS zeigt sich keine deutliche Abnahme des 10%-wertes mit zunehmenden Beschwerden (Abb. 7.41).

Wie bereits bei der konventionellen Elektrophysiologie ist im NDS vor allem bei schweren Defiziten eine signifikante Abnahme des 10%-Wertes erkennbar ($p > 0,001$; Abb. 7.42).

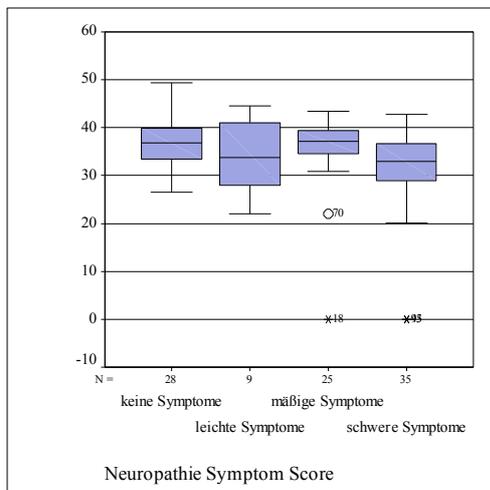


Abb. 7.41: 10%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Symptom Score

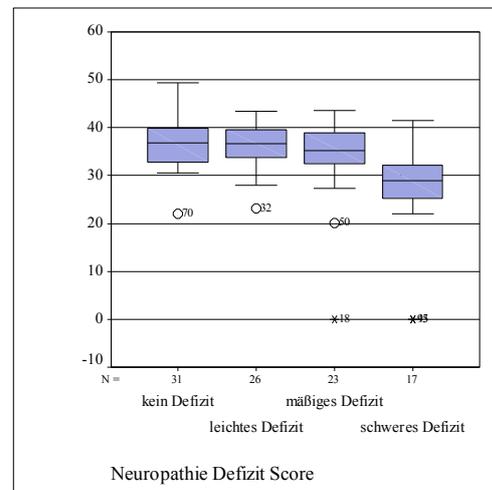


Abb. 7.42: 10%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Defizit Score

Fasst man den NSS mit dem NDS zusammen, so zeigen sich hier signifikante Unterschiede des 10%-Wertes zwischen den Patienten, die die Kriterien für das Vorliegen einer PNP erfüllen, und denen mit unauffälligem Score (Abb. 7.43, Tab. 7.21).

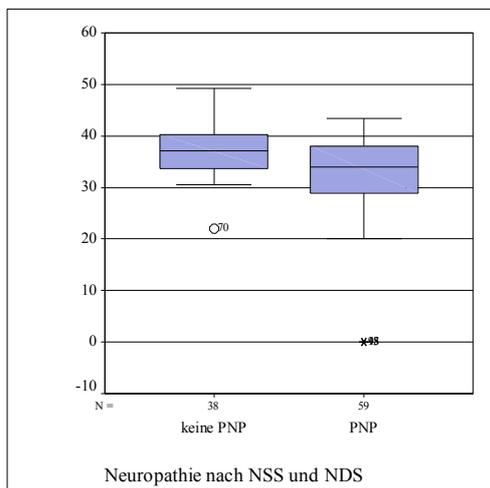


Abb. 7.43: 10%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Polyneuropathie nach Neuropathie Symptom Score und Neuropathie Defizit Score

Im ISS und GNS ist der 10%-Wert bei asymptomatischen Patienten signifikant höher als bei symptomatischen Patienten (Tab. 7.21). Eine deutliche Abnahme des 10%-Wertes im ISS ist erst ab mäßigen neurologischen Defiziten zu sehen (Abb. 7.44). Im GNS sinkt der 10%-Wert mit zunehmenden Beschwerden (Abb. 7.45).

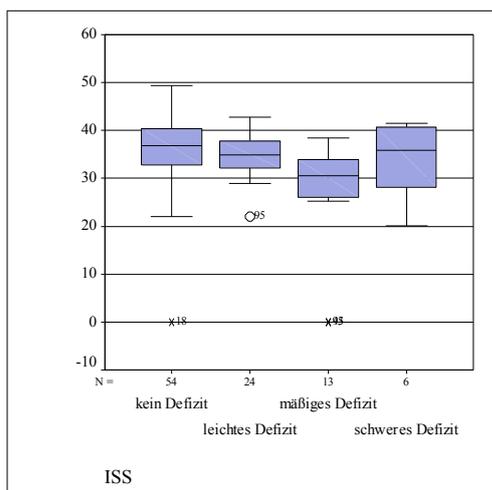


Abb. 7.44: 10%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

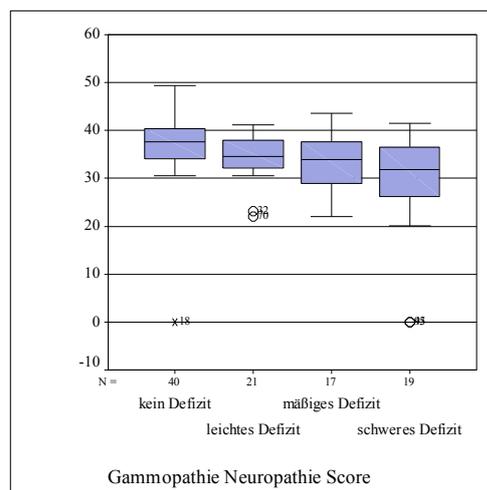


Abb. 7.45: 10%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Gammopathie Neuropathie Score

Tab. 7.21: 10%-Wert N. peroneus bei symptomatischen/asymptomatischen Pat. nach Scores

	Median		Signifikanz
	Symptomatische Patienten (Kein Defizit, leichtes und mäßiges Defizit zusammengefasst)	Asymptomatische Patienten	
NSS	34,1 m/s	36,9 m/s	0,15
NDS	34,35 m/s	36,9 m/s	0,155
NSS und NDS	34,0 m/s	37,2 m/s	0,009
ISS	34,0 m/s	36,9 m/s	0,014
GNS	33,3 m/s	37,9 m/s	< 0,001

7.3.2 50% Wert des Nervus peroneus

Der 50% Wert des N. peroneus gibt an, dass 50% der Fasern des Nerven mit der angegebenen Nervenleitgeschwindigkeit oder weniger leiten.

Die zweifache Standardabweichung des 50%-Wertes betrug 5,2 m/s. Der untere Grenzwert für sicher pathologische Werte liegt dementsprechend bei 40,39 m/s.

Folgende Messwerte des 50%-Wertes ergaben sich in unserer Untersuchung (Tab. 7.22):

Tab. 7.22: Messwerte des 50%-Wertes des N. peroneus

	Minimum-Maximum	Median	Signifikanz
Patientenkollektiv	0,0 m/s – 53,6 m/s	40,1 m/s	< 0,001
Immunozytom	27,9 m/s – 45,9 m/s	38,3 m/s	< 0,001
Multiples Myelom	0,0 m/s – 46,5 m/s	40,5 m/s	< 0,001
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	36,6 m/s – 46,5 m/s	40,6 m/s	0,001
MGUS	0,0 m/s – 53,6 m/s	40,65 m/s	< 0,001
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	0,0 m/s – 53,6 m/s	41,1 m/s	0,001
Kontrollkollektiv	41,5 m/s – 50,7 m/s	45,0 m/s	

Zwischen dem gesamten Patienten- und Kontrollkollektiv zeigt sich ein signifikanter Unterschied des 50%-Wertes (Tab. 7.22). Ebenso wie bei dem 10%-Wert ergeben sich zwischen Immunozytom, MGUS und MM-Patienten keine signifikanten Unterschiede des 50%- Wertes (Abb. 7.46). Der Unterschied des 50%-Wert zwischen den jeweiligen Untergruppen und dem Kontrollkollektiv ist signifikant (Tab. 7.22).

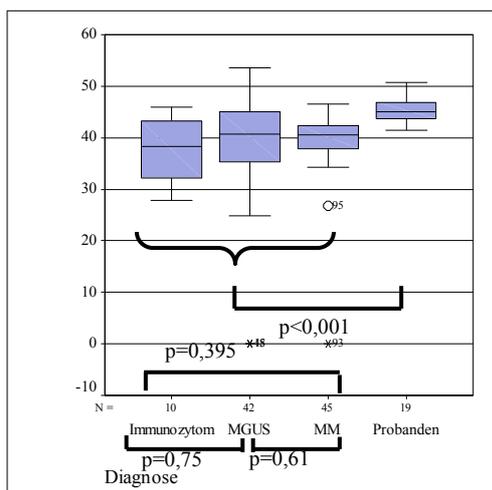


Abb. 7.46: 50%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

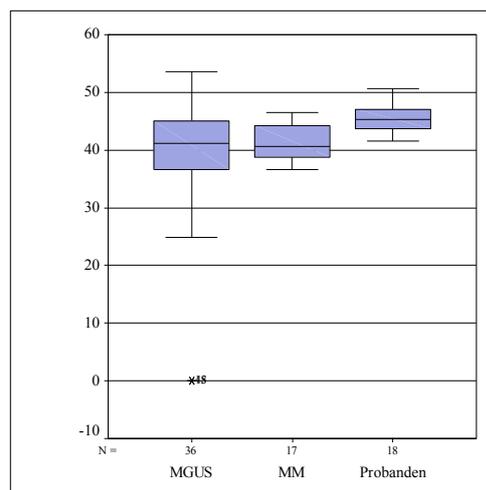


Abb. 7.47: 50%-Wert des N. peroneus bei Patienten und Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

In dem von Diabetes mellitus und Vortherapien bereinigten Kollektiv unterscheidet sich der 50%-Wert des N. peroneus signifikant von dem 50%-Wert im Kontrollkollektiv (Tab. 7.22, Abb. 7.47).

Entsprechend unserer Normwerte für den 50%-Wert des N. peroneus ergibt sich folgende Verteilung der Patienten hinsichtlich normaler und pathologischer Werte (Tab. 7.23):

Tab. 7.23: Verteilung der Patienten und Probanden nach 50%-Wert N. peroneus in normal/pathologisch entsprechend Diagnose

	50% Wert normal	50%-Wert pathologisch
Patientenkollektiv	47	50
Immunozytom	3	7
Multiples Myelom	23	22
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	11	6
MGUS	21	21
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	20	16
Probanden	19	0

Wie bereits beim 10%-Wert, ist im NSS und NDS der 50%-Wert zwischen hier symptomatischen und asymptomatischen Patienten nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 7.24). Im NSS zeigt sich keine deutliche Abnahme des 50%-Wertes mit zunehmenden

Beschwerden (Abb. 7.48). Im NDS ist die Abnahme des 50%-Wertes erst bei schweren Defiziten signifikant ($p=0,001$; Abb. 7.49).

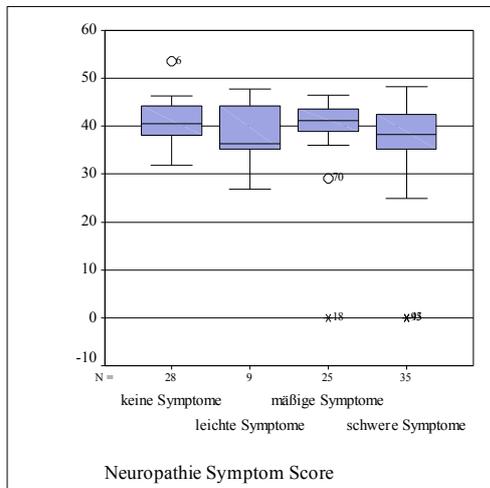


Abb. 7.48: 50%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Symptom Score

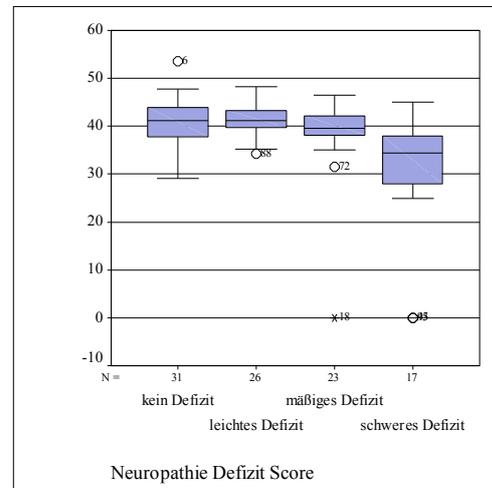


Abb. 7.49: 50%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Defizit Score

Fasst man den NSS mit dem NDS zusammen, so zeigen sich beim 50%-Wert ebenso wie beim 10%-Wert signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, die die Kriterien für das Vorliegen einer PNP erfüllen, und denen mit unauffälligem Score (Abb. 7.50, Tab. 7.24).

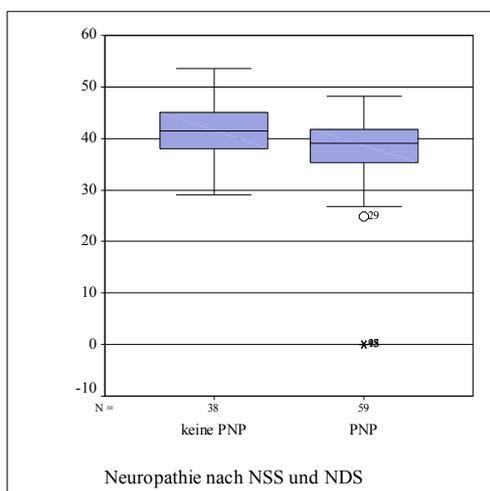


Abb. 7.50: 50%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Polyneuropathie nach Neuropathie Symptom Score und Neuropathie Defizit Score

Im ISS und GNS ist der 50%-Wert bei asymptomatischen Patienten signifikant höher als bei symptomatischen Patienten (Tab. 7.24). Eine deutliche Abnahme des 50%-Wertes im ISS ist erst ab mäßigen neurologischen Defiziten zu sehen (Abb. 7.51). Im GNS sinkt der 50%-Wert mit zunehmenden Beschwerden (Abb. 7.52).

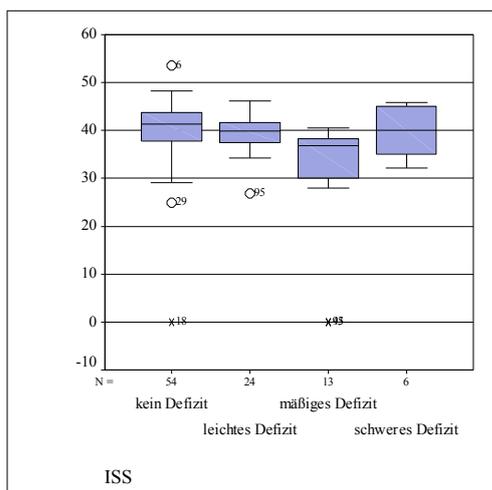


Abb. 7.51: 50%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

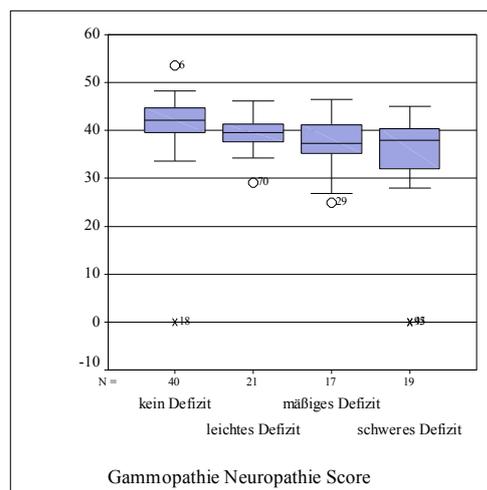


Abb. 7.52: 50%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Gammopathie Neuropathie Score

Tab. 7.24: 50%-Wert N. peroneus bei symptomatischen/asymptomatischen Pat. nach Scores

	Median		Signifikanz
	Symptomatische Patienten (Kein Defizit, leichtes und mäßiges Defizit zusammengefasst)	Asymptomatische Patienten	
NSS	40,1 m/s	42,5 m/s	0,282
NDS	39,9 m/s	43,35 m/s	0,11
NSS und NDS	39,0 m/s	43,2 m/s	0,012
ISS	38,3 m/s	42,95 m/s	0,007
GNS	38,3 m/s	43,5 m/s	< 0,001

7.3.3 90% Wert des Nervus peroneus

Der 90% Wert des N. peroneus gibt an, dass 90% der Fasern des Nerven mit der angegebenen Nervenleitgeschwindigkeit oder weniger leiten.

Die zweifache Standardabweichung des 90%-Wertes lag bei 5,39 m/s, somit ergab sich ein unterer Cut-Off-Wert von 42,86 m/s.

Folgende Messwerte des 90%-Wertes ergaben sich in unserer Untersuchung (Tab. 7.25):

Tab. 7.25: Messwerte des 90%-Wertes des N. peroneus

	Minimum-Maximum	Median	Signifikanz
Patientenkollektiv	0,0 m/s – 55,4 m/s	42,5 m/s	< 0,001
Immunozytom	29,1 m/s – 48,8 m/s	40,9 m/s	0,001
Multiples Myelom	0,0 m/s – 49,1 m/s	42,7 m/s	< 0,001
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	39,6 m/s – 49,1 m/s	43,4 m/s	< 0,001
MGUS	0,0 m/s – 55,4 m/s	43,3 m/s	< 0,001
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	0,0 m/s – 55,4 m/s	43,6 m/s	0,001
Kontrollkollektiv	44,6 m/s – 53,5 m/s	48,2 m/s	

Zwischen dem gesamten Patienten- und Kontrollkollektiv zeigt sich ein signifikanter Unterschied des 90%-Wertes (Tab. 7.25). Ebenso wie bei dem 10%- und 50%-Wert ergeben sich zwischen Immunozytom, MGUS und MM-Patienten keine signifikanten Unterschiede (Abb. 7.53). Jedoch besteht auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der drei Untergruppen und dem Kontrollkollektiv (Tab. 7.25).

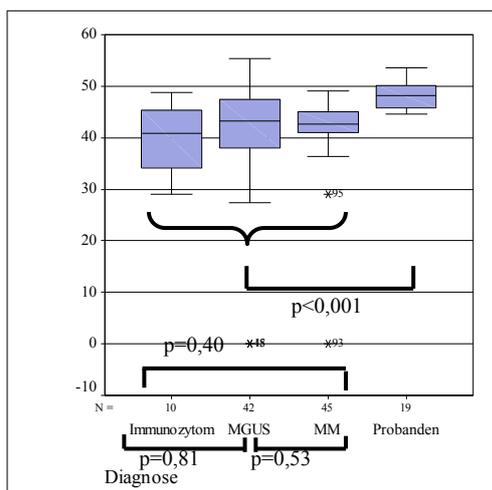


Abb. 7.53: 90%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit der Diagnose mit Angabe der Signifikanz

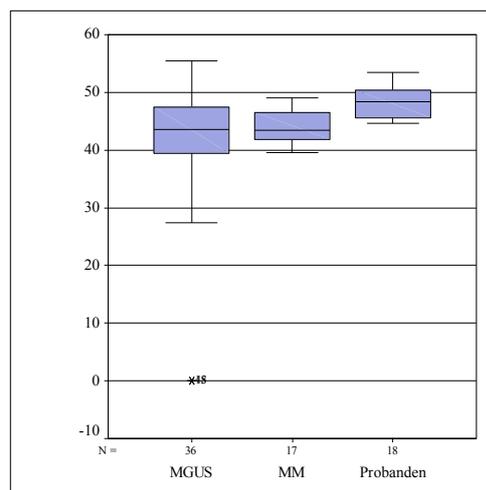


Abb. 7.54: 90%-Wert des N. peroneus bei Patienten und Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapie

In dem Patientenkollektiv ohne Diabetes mellitus und ohne Vortherapien bestätigt sich der signifikante Unterschied des 90%-Wert bei MGUS sowie MM Patienten zum Kontrollkollektiv (Tab. 7.25, Abb. 7.54). Entsprechend unserer Normwerte für den 90%-Wert des N. peroneus ergibt sich folgende Einteilung in normal und pathologisch (Tab. 7.26):

Tab. 7.26: Verteilung der Patienten und Probanden nach 90%-Wert N. peroneus in normal/pathologisch entsprechend Diagnose

	90% Wert normal	90%-Wert pathologisch
Patientenkollektiv	47	50
Immunozytom	3	7
Multiples Myelom	22	23
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	9	8
MGUS	22	20
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	21	15
Probanden	19	0

Wie bereits beim 10% und 50%-Wert, ist im NSS zwischen hier symptomatischen und asymptomatischen Patienten kein signifikanter Unterschied zu sehen (Tab. 7.27). Im NSS zeigt sich keine deutliche Abnahme des 90%-Wertes mit zunehmenden Beschwerden (Abb. 7.55). Im NDS zeigt sich ein Trend zu einem geringeren 90%-Wert zwischen in

diesem Score symptomatischen und asymptomatischen Patienten, erst bei schweren Defiziten ist die Abnahme des 90%-Wertes signifikant ($p < 0,001$; Abb. 7.56).

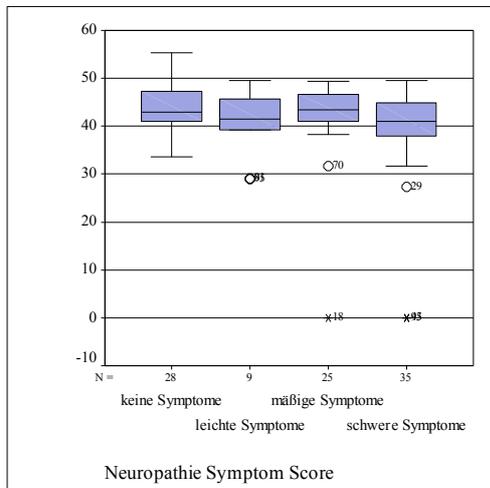


Abb. 7.55: 90%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Symptom Score

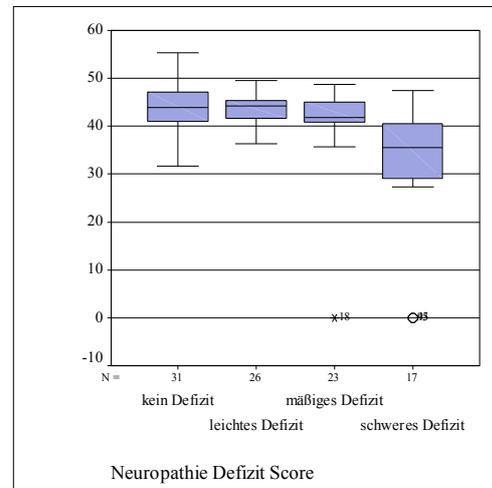


Abb. 7.56: 90%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Neuropathie Defizit Score

In der Zusammenfassung des NSS und NDS zeigen sich ebenso wie beim 10%- und 50%-Wert signifikante Unterschiede des 90%-Wertes zwischen den Patienten, die die Minimalkriterien für das Vorliegen einer PNP erfüllen, und denen mit unauffälligen Score (Abb. 7.57, Tab. 7.27).

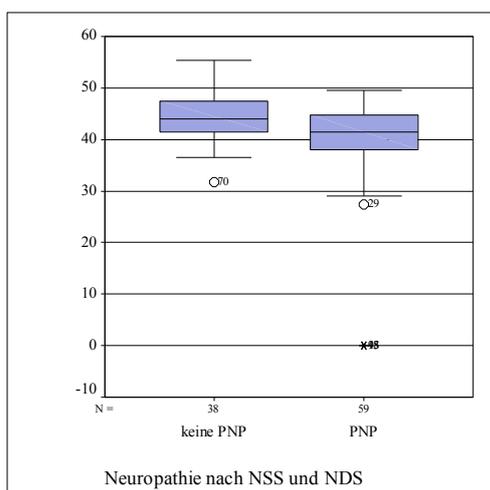


Abb. 7.57: 90%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Polyneuropathie nach Neuropathie Symptom Score und Neuropathie Defizit Score

Im ISS und GNS ist der 90%-Wert bei asymptomatischen Patienten signifikant höher als bei symptomatischen Patienten (Tab. 7.27). Wie auch beim 10%- und 50%-Wert ist eine

deutliche Abnahme im ISS erst ab mäßigen neurologischen Defiziten zu sehen (Abb. 7.58).

Im GNS sinkt der 10%-Wert mit zunehmenden Beschwerden kontinuierlich (Abb. 7.59).

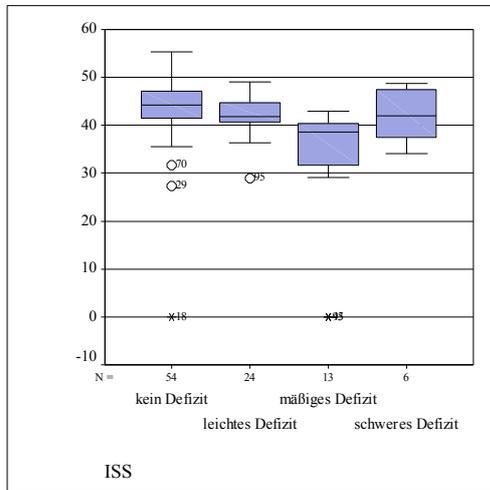


Abb. 7.58: 90%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore

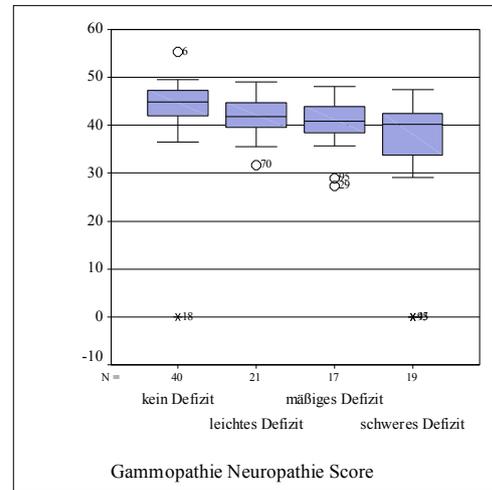


Abb. 7.59: 90%-Wert des N. peroneus in Abhängigkeit des Gammopathie Neuropathie Score

Tab. 7.27: 90%-Wert N. peroneus bei symptomatischen/asymptomatischen Pat. nach Scores

	Median		Signifikanz
	Symptomatische Patienten (Kein Defizit, leichtes und mäßiges Defizit zusammengefasst)	Asymptomatische Patienten	
NSS	41,9 m/s	43,0 m/s	0,323
NDS	41,85 m/s	43,9 m/s	0,052
NSS und NDS	41,5 m/s	44,0 m/s	0,004
ISS	41,0 m/s	44,25 m/s	0,002
GNS	41,0 m/s	45,0 m/s	< 0,001

7.4 Korrelation konventionelle Elektroneurographie und Kollisionstechnik

In unserer Untersuchung korrelierte sowohl der 10%-Wert, als auch der 50%- und 90%-Wert des N. peroneus positiv im Patienten- und Kontrollkollektiv mit der Nervenleitgeschwindigkeit. Ebensoles gilt für die Korrelation bei Patienten mit Immunozytom, Multiplen Myelom und MGUS (Tab. 7.28).

Tab. 7.28: Korrelation Kollisionstechnik mit konventioneller Elektroneurographie

	10%-Wert		50%-Wert		90%-Wert	
	Korrelationswert	Signifikanz	Korrelationswert	Signifikanz	Korrelationswert	Signifikanz
Patientenkollektiv	0,826	0,01	0,93	<0,001	0,959	<0,001
Immunozytom	0,929	<0,001	0,935	<0,001	0,957	<0,001
Multipl. Myelom	0,620	0,01	0,887	<0,001	0,957	<0,001
MGUS	0,916	0,01	0,953	<0,001	0,970	<0,001
Probandenkollektiv	0,763	0,01	0,872	<0,001	0,926	<0,001

7.5 Polyneuropathie nach Elektrophysiologie

Anhand der konventionellen Elektrophysiologie und der Kollisionstechnik erfolgte die Einteilung der Probanden in gesund, fragliche Polyneuropathie sowie manifeste Polyneuropathie. Betrachtet wurde bei der Elektrophysiologie die distal motorische Latenz, die Amplitude sowie die Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus. Lag hier ein Wert außerhalb der Norm, erfolgte die Einteilung in eine fragliche Polyneuropathie. Waren zwei oder mehr Werte pathologisch, so erhielt der Patient die Diagnose „manifeste Polyneuropathie“. Die folgende Tab. 7.29 zeigt die Einteilung der Patienten und Probanden in unserer Untersuchung.

Tab. 7.29: Einteilung der Patienten u. Probanden nach Elektrophysiologie

	Gesund	Fragliche PNP	Manifeste PNP
Patientenkollektiv	19	47	31
Immunozytom	1	6	3
Multiples Myelom	9	24	12
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	5	9	3
MGUS	9	17	16
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	8	17	11
Probanden	11	8	0

7.6 Polyneuropathie nach Kollisionstechnik

Analog der Einteilung der konventionellen Elektrophysiologie erfolgte die Einteilung nach der Kollisionstechnik. Lag ein Wert des 10%-, 50%- oder 90%- Wertes außerhalb der Norm, entsprach dies einer fraglichen Polyneuropathie. Waren 2 oder alle 3 Werte pathologisch, erfolgte die Einteilung in eine manifeste Polyneuropathie. Die folgende Tab. 7.30 zeigt die Einteilung der Patienten und Probanden in unserer Untersuchung nach der Kollisionstechnik.

Tab. 7.30: Einteilung der Patienten u. Probanden nach Kollisionstechnik

	Gesund	Fragliche PNP	Manifeste PNP
Patientenkollektiv	45	2	50
Immunozytom	3	0	7
Multiples Myelom	21	2	22
Multiples Myelom ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	10	1	6
MGUS	21	0	21
MGUS ohne Diabetes mellitus und Vortherapie	20	0	16
Probanden	19	0	0

8 Diskussion

Durch monoklonale Gammopathien ausgelöste, sensible und motorische Polyneuropathien stellen eine belastende und für die Patienten potentiell behindernde Schädigung dar. Wie in der Literatur bekannt, tritt bei etwa einem Drittel der Patienten mit Paraproteinämien eine Polyneuropathie (PNP) auf (M. Vrethem et al., 1993). Ungeachtet dessen ist für die Polyneuropathie bisher nicht klar definiert, ab wann sie zu einer Behandlung der Grunderkrankung Anlass geben sollte.

Ziel dieser Arbeit war es zu sehen, inwieweit eine Korrelation zwischen der klinisch-neurologischen Symptomatik und der elektrophysiologischen Untersuchung bei Patienten mit Immunozytom, multiplem Myelom (MM) und monoklonaler Gammopathie ungewisser Signifikanz (MGUS) zu erkennen ist, um Kriterien für die Therapiebedürftigkeit der zu Grunde liegenden Gammopathie bestimmen zu können. Zur standardisierten Erfassung von Symptomen und klinischen Untersuchungsbefunden wurden Scoringsysteme genutzt, welche für andere Neuropathie- auslösende Erkrankungen, wie den Diabetes mellitus, etabliert sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass im Gegensatz zur elektrophysiologischen Untersuchung wesentlich mehr Patienten (71%) polyneuropathische Symptome anamnestisch im Neuropathie- Symptom Score (NSS) angaben. In dem durch klinische Untersuchung erhobenen Neuropathie- Defizit- Score (NDS) zeigten 67% der Patienten neurologische Defizite, im inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore (ISS) hatten 45% der Patienten einen auffälligen Untersuchungsbefund.

Wie in den Daten zu erkennen ist, zeigt sich eine Diskrepanz zwischen den anamnestischen Angaben im NSS und der klinischen Untersuchung. Dies liegt am ehesten darin begründet, dass Beschwerden von den Patienten subjektiv zeitiger und / oder stärker wahrgenommen werden, jedoch erst später in klinischen Tests sowie in der Elektrophysiologie zu pathologischen Ergebnissen führen. Zu beachten ist auch, dass der Zusammenhang zwischen subjektiven Beschwerden und klinisch objektivierbaren Symptomen verschiedener Patienten einer breiten Varianz unterliegt.

In der Korrelation des, die vom Patienten geäußerte Symptomatik erfassenden NSS zu den die klinischen Untersuchungsbefunde erfassenden Scores NDS und ISS sah man ebenso, dass erst bei schweren subjektiven klinischen Symptomen nach NSS es zu einer signifikanten Zunahme der Punkte im NDS und ISS kam.

Der NSS zeigte eine nur geringe Korrelation zu den aus klinischen Untersuchungen hervorgegangenen Scores sowie zur Elektrophysiologie und ist daher als alleiniges Testverfahren eher ungeeignet bei der Untersuchung von Patienten mit Paraproteinämien zur Bestimmung einer Therapieindikation.

Im Vergleich zur konventionellen Elektrophysiologie und zur Kollisionstechnik hatte der NSS in unserer Untersuchung eine Sensitivität von 69,2% bei einer Spezifität von nur 40,7%. Bei Diabetikern, die eigentliche Zielgruppe dieses Scores, wurde der NSS in 73 Studien getestet. Hier wies er eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 78% auf (J. Meijer et al., 2002). In unserer Untersuchung sinkt bei kombinierter Anwendung des NSS mit dem NDS zwar die Sensitivität auf 69,2%, jedoch steigt die Spezifität auf 61%.

Einzelnen betrachtet zeigen der NDS und der ISS jeweils eine bessere Korrelation zur elektrophysiologischen Untersuchung. Betrachtet man die Sensitivität, so liegt diese beim NDS bei 73,1%, die Spezifität 50,8%. Beim ISS beträgt die Sensitivität 55,8% bei einer Spezifität von 76,3%.

Da die von uns in dieser Untersuchung verwendeten Scores zwar klinisch etabliert sind, jedoch bei Gammopathien eher eine mäßige Aussagekraft besitzen, war es unser Ziel einen Score zu entwickeln, der sich besser für die Untersuchung dieser Gruppe von Erkrankungen eignet. Aus diesem Bestreben heraus entwickelten wir den Gammopathie-Neuropathie-Score (GNS) aus den Ergebnissen des uns vorliegenden NDS und ISS. So werden im GNS die Zwei-Punkte-Diskrimination an der Fingerbeere, das Vibrationsempfinden an der unteren und oberen Extremität, das Schmerz- sowie Temperaturempfinden an der unteren Extremität sowie der Achillessehnenreflex geprüft. Im Vergleich zur konventionellen Elektrophysiologie und Kollisionstechnik weist dieser Score bei einem cut off - Wert von 2 Fehlerpunkten eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 70,3% auf. Mit Erhöhung der cut off - Schwelle steigt jedoch die Spezifität deutlich an und liegt mit größer gleich sechs Punkten bei 88,7%. Der GNS ist vorwiegend dafür ausgelegt, neurologische Defizite frühzeitig zu entdecken. Da der Score durch die retrospektive Aufarbeitung der Untersuchungsergebnisse entstanden ist, und demzufolge nur begrenzt Daten zur Verfügung standen, ist unklar inwieweit die Sensitivität und Spezifität hätten optimiert werden können, z.B. durch die Betrachtung der rechten und linken Extremität.

Insgesamt muss bei der Erhebung der hier verwendeten Scores beachtet werden, dass diese in einem nicht geringen Maß der individuellen Varianz der klinischen neurologischen Untersuchung sowie der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher unterliegen.

Neben den Scores wurden die Gammopathie- Patienten mittels konventioneller Elektrophysiologie untersucht. Hierzu wurde an der oberen Extremität der N. medianus sowie an der unteren Extremität der N. peroneus gemessen. Im Vergleich zu gesunden Menschen zeigten sich bei der Messung des N. medianus größtenteils normale Werte ohne signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gammopathieformen. Auch in dem von Diabetes mellitus und Vortherapien bereinigten Kollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Bei einem Teil des Patientenkollektivs konnten, ohne dass eine positive Anamnese hierfür vorlag, Konstellation gesehen werden, die für das Vorliegen eines Karpaltunnelsyndroms sprechen.

Es scheint, als ob die PNP bei dem untersuchten Patientenkollektiv vorwiegend die unteren Extremitäten betreffen. Dies entspricht auch der klinischen Erfahrung. Insgesamt ist festzustellen, dass die Messung des N. medianus bei Patienten mit Paraproteinämien keinen zusätzlichen Nutzen zur Bestimmung einer Therapieindikation erbringt.

Signifikante Unterschiede in der Elektroneurographie (ENG) finden sich hingegen an der unteren Extremität bei der Messung des N. peroneus sowohl bei der distal motorischen Latenz (DML), als auch bei der Amplitude und der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Prinzipiell unterscheidet man eine axonale von einer demyelinisierenden PNP. Bei einem axonalen Schädigungsmuster ist bei einer verringerten Amplitude die NLG meist unverändert. Ist die NLG vermindert bei unauffälliger Amplitude, so spricht das für das Vorliegen einer demyelinisierenden PNP. Natürlich gibt es auch immer gemischte Formen der PNP.

Vor allem bei den untersuchten MM- Patienten sind deutliche Veränderungen der Amplitude auffällig geworden, während bei Immunozytom und MGUS Patienten keine signifikanten Unterschiede der Amplitude im Vergleich zum Kontrollkollektiv gezeigt werden konnten. Daher kann man bei den MM- Patienten darauf schließen, wie in der Literatur bereits bekannt, dass das MM hauptsächlich ein axonales Schädigungsmuster verursacht (P. Lozeron et al., 2007).

Weiterhin findet man in der Literatur beschrieben, dass PNP in der Mehrzahl der Fälle mit einem IgM-Subtyp in Verbindung gebracht werden (P. Lozeron et al. 2007). In dem von uns untersuchtem Kollektiv, mit einem sehr kleinen Anteil von IgM- Paraproteinämien (12%) konnten keine signifikanten ($p=0,371$) Unterschiede zu IgA- (13% der Fälle) und IgG- Paraproteinämien (54% der Fälle) gesehen werden. Dieses kontroverse Ergebnis könnte zum einen auf die kleine Größe des untersuchten Patientenkollektivs zurückgeführt

werden, zum anderen kann dies aber auch als Hinweis gewertet werden, dass in der Literatur die Inzidenz von PNP bei den anderen Paraprotein-Subtypen unterschätzt wird.

Weiterhin bleibt in unserer Untersuchung offen, inwieweit der Subtyp der Gammopathie sich auf das Schädigungsmuster auswirkt. In unserem Patientenkollektiv konnten zwischen IgA, IgG und IgM keine signifikanten Unterschiede der DML, der Amplitude sowie der NLG des N. peroneus gezeigt werden. Lediglich ein Trend zu einer verringerten NLG beim IgM-Typ, wie in der Literatur bekannt (P. Lozeron et al. 2007), konnte gesehen werden ($p=0,08$).

Mit diesem Hintergrund der verringerten NLG beim IgM- Subtyp, bestätigt unsere Untersuchung bei den Immunozytom- Patienten einen Trend zu einer langsameren NLG im Vergleich zu den MM und MGUS Patienten. Dies spricht dafür, dass es sich hier vorwiegend um demyelinisierende PNP handelt.

Ebenfalls zu diskutieren ist, dass bei 9 Probanden des Kontrollkollektivs eine pathologische Amplitude auffiel, und diese somit nach Elektrophysiologie eine fragliche Polyneuropathie hatten. Um eine maximale Amplitude zu erreichen, muss ein Nerv supramaximal stimuliert werden. Ein möglicher Grund also ist, dass der N. peroneus im gesunden Kontrollkollektiv nicht supramaximal stimuliert wurde. Weiterhin möglich sind natürlich auch Einflüsse durch andere Faktoren, wie Nebenerkrankungen, Medikamente etc.

Betrachtet man die Elektrophysiologie, so hatten in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv mit Paraproteinämie 32% eine elektrophysiologisch nachgewiesene PNP, bei 48% lag eine fragliche PNP vor, 20% der untersuchten Patienten hatten eine normale Elektrophysiologie. Dabei hatten 27% der Multiplen Myelom- und 37% der MGUS- Patienten eine PNP. Bei Immunozytomen traten in 30% der Fälle elektrophysiologisch nachgewiesene PNP auf.

Da in der vorliegenden Studie der Anteil an Diabetikern und Patienten mit Vortherapie mit 38% nicht zu vernachlässigen ist und der Einfluss anderer Störfaktoren möglichst reduziert werden sollte, erfolgte parallel eine Auswertung unter Ausschluss dieses Kollektivs. Die Patienten, die hier in die Auswertung gingen, waren von MGUS und MM betroffen. Die hier untersuchten Immunozytom- Patienten hatten im Vorfeld alle eine Chemotherapie erhalten. Auffällig ist, dass besonders auch in diesem bereinigten Kollektiv die Patienten bereits in den erhobenen Scores signifikant höhere Fehlerpunktzahlen erreichten, im Vergleich zu den Gesunden. Auch in der konventionellen Elektrophysiologie zeigten sich die gemessenen Parameter des N. peroneus nicht signifikant verändert zum

Gesamtkollektiv. Die verlängerte DML, die verringerte Amplitude, sowie NLG bei MM-Patienten nach Ausschluss der Diabetiker und Patienten mit Vortherapie zeigte sich auch weiterhin signifikant verändert. In diesem Kollektiv hatten 30% der MGUS- und 18% der MM- Patienten bereits elektrophysiologisch nachweisbare polyneuropathische Veränderungen.

Wichtig zu beachten ist, dass Diabetes mellitus und Chemotherapien nur zwei von vielen möglichen Ursachen einer Neuropathie darstellen, die auffällige Untersuchungsergebnisse liefern können. Jedoch ist es im Rahmen einer solchen Untersuchung kaum möglich, sämtliche andere Ursachen für polyneuropathische Veränderungen zu detektieren und somit zu eliminieren (siehe 4.3.2).

Besonders interessant an den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ist, dass die Patienten mit MGUS, welches zwar eine prämaligene Kondition darstellt, aber nach gegenwärtigem Verständnis keinen Krankheitswert besitzt und daher nicht behandlungsbedürftig ist, eine deutlich verringerte NLG sowie verminderte DML im Vergleich zu gesunden Probanden aufwiesen. Besonders in dieser Gruppe kann man frühzeitig polyneuropathische Veränderungen feststellen. Somit liegt hier in dem untersuchten Kollektiv, entgegen der gültigen Annahme, bereits eine Schädigung peripherer Nerven und damit ein objektiv verifizierbarer Organschaden vor.

Nach Ausschluss der 5 diabetischen und einem vortherafierten MGUS Patienten (Vincristin- haltige Chemotherapie bei anderer maligner Erkrankung), war die DML und die NLG auch weiterhin signifikant verlängert im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Aufgrund dieser Erkenntnis sollte jeder Patient mit MGUS eine klinisch- neurologische Untersuchung erhalten und in Abhängigkeit davon ggf. eine weiterführende neurologische Diagnostik. Besonders in diesem Patientenkollektiv ist die Anwendung des Gammopathie- Neuropathie- Scores zur Früherkennung neuropathischer Defizite sinnvoll, da hier die Sensitivität mit 85,7% (Spezifität mit 57,1%) im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv deutlich höher liegt.

Ein interessanter Ansatzpunkt bei MGUS- Patienten wäre zu untersuchen, inwieweit eine Therapie der Grunderkrankung zu einer Besserung der neurologischen Befunde führen würde.

Eine weitere Technik, die in dieser Studie zur Anwendung kam, ist die Kollisionstechnik. Diese zeigte eine sehr starke Korrelation zur konventionell ermittelten NLG. Die hier ermittelten 10%-, 50%- und 90%- Werte geben eine quantitative Aussage über die langsam leitenden Fasern eines Nerven, d.h. dass 10%, 50% bzw. 90% der Fasern mit der

ermittelten NLG oder langsamer leiten. Dies wiederum bedeutet: je geringer der Prozentwert, desto höher ist der Anteil an langsam leitenden Fasern.

Alle drei Werte (10%, 50% und 90%) unterschieden sich in den drei Patienten-Subgruppen signifikant von der Kontrollgruppe, jedoch zeigen sich zwischen den Diagnosen keine signifikanten Unterschiede. Auch nach Ausschluss der Diabetiker und der Patienten mit Vortherapie bestätigen sich die signifikant verringerten 10%-, 50%- und 90%- Werte bei den MGUS und MM Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Bei den Patienten mit Immunozytom ist ein Trend zu kleineren 10%-, 50%- und 90%-Werten zu sehen gegenüber den MGUS- und MM- Patienten. Dies liegt am ehesten darin begründet, dass es sich hier vorwiegend um demyelinisierende PNP handelt. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von F. Schollmeyer (2010), der signifikante Unterschiede des 10%- und 50%- Wertes bei Patienten mit demyelinisierenden PNP gegenüber dem Kontrollkollektiv sowie gegenüber Patienten mit axonaler und gemischter PNP nachweisen konnte.

In der Dissertation von F. Schollmeyer (2010) kam man zu dem Ergebnis, dass eine fragliche PNP in der konventionellen ENG allein durch den 10%- Wert bestätigt bzw. ausgeschlossen werden kann. In unseren Untersuchungen lag die Versagerquote hier bei 5,9%, würde man nur den 10%-Wert betrachten. Betrachtet man alle drei Werte und definiert zwei oder mehr auffällige Werte als pathologisches Ergebnis im Sinne einer PNP, so liegt die Versagerquote bei 6,7%. Diese Unterschiede sind aufgrund des kleinen Patienten- und Kontrollkollektivs nicht signifikant. Um hierzu weitere Erkenntnisse zu erlangen, wäre es sinnvoll ein größeres Kollektiv mittels Kollisionstechnik zu untersuchen. Während in der konventionellen ENG 31 Patienten eine manifeste PNP hatten und 47 Patienten eine fragliche PNP, hatten nach der Kollisionstechnik 50 Patienten eine manifeste und nur 2 Patienten eine fragliche Polyneuropathie. Demnach scheint es, dass es mittels Kollisionstechnik besser möglich ist, zwischen Patienten ohne PNP und Patienten mit einer manifesten PNP unterscheiden zu können.

Bei PNP kann es zu degenerativen Veränderungen der schnellen, als auch der langsam leitenden Nervenfasern kommen. Nicht immer kommt es gleichermaßen zu einer Schädigung aller Fasertypen (Schollmeyer, 2010). Ebenso können schnell leitende Fasern ausgespart sein, so dass die NLG der konventionellen ENG im Normbereich liegt und Veränderungen nicht immer frühzeitig detektiert werden können. Inwieweit eine solche ungleichmäßige Degeneration von Nervenfasern bei erhaltener maximaler NLG wirklich stattfindet, konnte in unseren Untersuchungen nicht geklärt werden. Bei der

Kollisionstechnik ist es jedoch möglich, im Gegensatz zur konventionellen ENG das gesamte Nervenleitgeschwindigkeitsspektrum darzustellen.

In diesem Zusammenhang ist zu diskutieren, in wie weit die Kollisionstechnik zur Früherkennung polyneuropathischer Veränderungen geeignet scheint. In einer Studie von E. Kiziltan et al. (2007) am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Früherkennungszeit bei der Kollisionstechnik auf ein Drittel gegenüber der konventionellen ENG verkürzt werden konnte. Inwieweit in dieser Untersuchung die Früherkennungszeit gekürzt werden konnte, kann - da es sich hier um eine transversale Studie handelt - an den vorliegenden Daten nicht gezeigt werden.

In einer Studie von P. Bertora et al. (1998), in der die Kollisionstechnik mit der konventionellen ENG bei Patienten mit subklinischer, diabetischer PNP verglichen wurde, kam man zu dem Ergebnis, dass die Kollisionstechnik ein gleichwertiges Verfahren sei, sogar mit einer höheren Sensitivität als die konventionelle Elektroneurographie.

Unseren Untersuchungen zufolge scheint sich die Kollisionstechnik besonders aufgrund der besseren Diskrimination zwischen fraglichen und manifesten PNP, als Ergänzung zur konventionellen Elektroneurographie zu eignen.

Auch wenn sich in anderen Studien und in unserer Untersuchung gezeigt hat, dass die Kollisionstechnik ein gleichwertiges Verfahren zur konventionellen ENG bzw. geeignetes ergänzendes Verfahren zu dieser ist, so muss dennoch beachtet werden, dass es sich um kein bisher routinemäßig angewandtes Verfahren handelt und daher momentan nur wenig verbreitet ist.

Auch existieren aus diesem Grund bisher keine allgemein gültigen Normwerte. Dies wiederum bedeutet, dass der klinische Einsatz der Kollisionstechnik bei der Diagnostik von fraglichen polyneuropathischen Befunden in der konventionellen Elektrophysiologie eher als schwierig zu werten gilt.

Generell ist bei der Auswertung der Ergebnisse der konventionellen ENG, aber auch der Kollisionstechnik zu beachten, dass auch bei diesen Methoden mehrere mögliche Störquellen eine Rolle spielen. Zum einen spielen Umweltfaktoren, wie Raumtemperatur und jahreszeitliche Temperaturschwankungen eine Rolle, zum anderen ist die Methode Untersucher-abhängig.

Ein weiterer Fehler, der bei der Kollisionstechnik beachtet werden muss, ist dass die hier für die Kollisionstechnik berechneten Normwerte altersunabhängig sind. Für die konventionelle Elektrophysiologie existieren jedoch altersentsprechende Grenzwerte für die NLG.

Des Weiteren ist zu beachten, dass es sich im Vergleich zu der Anzahl untersuchter Patienten (97) um ein kleines Kontrollkollektiv (19) handelte. Um allgemein gültige Referenzwerte zu erhalten, wäre es sicherlich sinnvoll, ein größeres Kollektiv gesunder Probanden mittels Kollisionstechnik zu untersuchen, um dann altersentsprechende Werte definieren zu können.

Ein weiterer zu betrachtender Fakt ist, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv der Altersmedian bei 69 Jahren, in der Kontrollgruppe jedoch nur bei 62 Jahren lag. Hier zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied ($p= 0,034$). Ein weiterer Punkt, der die Daten verfälschen könnte ist, dass ein Teil der untersuchten Patienten neben der Grunderkrankung andere Nebendiagnosen und auch Vortherapien hatten, die wiederum polyneuropathische Beschwerden verursachen können. Zwar konnten diese Patienten teilweise ausgeschlossen werden, jedoch gibt es eine Vielzahl möglicher Ursachen für PNP (siehe 4.3.2), die im Rahmen unserer Untersuchung nicht vollständig hätten untersucht werden können. Inwiefern nun eine Schädigung dadurch oder durch die Grunderkrankung selbst vorlag, bleibt unbekannt.

Jedoch konnten wir, nach Ausschluss zumindest der Patienten mit Diabetes mellitus und Vortherapien, trotzdem zeigen, dass selbst bei frühen Stadien von Gammopathien, wie der MGUS, bereits polyneuropathische Veränderungen vorliegen können.

9 Schlussfolgerung

Selbstverständlich sollte bei jedem Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der monoklonalen Gammopathien eine Anamnese, eine klinische Untersuchung und vor allem auch eine neurologische Diagnostik durchgeführt werden, denn oft haben diese Patienten Beschwerden, ohne dass diese dem behandelnden Arzt bekannt sind.

Der in dieser Studie zunächst geprüfte NSS scheint allein betrachtet für eine weitere Entscheidung bezüglich einer neurologischen Diagnostik nicht geeignet. Eine bessere Korrelation zur elektrophysiologischen Untersuchung wiesen, wie oben bereits erwähnt, der NDS und der ISS auf. Durch die Kombination beider Tests konnte die Sensitivität (75%) und Spezifität (70,3%) gesteigert werden. Die besten Ergebnisse konnten jedoch durch den neu entwickelten Gammopathie- Neuropathie- Score (GNS) erzielt werden. Daher empfehlen wir aus den Ergebnissen unserer Untersuchung die Anwendung des Gammopathie- Neuropathie- Scores. Vor allem bei MGUS Patienten eignet sich der Test gut zur Früherkennung neuropathischer Schädigungen, da in diesem Kollektiv die Sensitivität bei 85,7% liegt.

Daraus ergibt sich der Vorschlag, eine neurologische Diagnostik bei Patienten mit Gammopathien unabhängig von einer durch den Patienten geschilderten Symptomatik anhand eines Stufenplans durchzuführen (Abb. 9.1). Als Screening-Methode für eine neuropathische Schädigung eignet sich die schnell und ohne technischen Aufwand durchführbare, klinische Untersuchung mit Bestimmung des Gammopathie- Neuropathie- Scores. Daraus lassen sich Minimal Kriterien für eine weiterführende Diagnostik ableiten. Aus den Erkenntnissen unserer Untersuchung bietet sich folgende Kategorisierung an:

- 0-2 Fehlerpunkte: keine neurologischen Defizite
- 3-4 Fehlerpunkte: leichte neurologische Defizite
- 5-6 Fehlerpunkte: mäßige neurologische Defizite
- >7 schwere neurologische Defizite

Um einen Score zu haben, der möglichst früh neurologische Defizite entdeckt, empfehlen wir einen cut off Wert von 2 Fehlerpunkten.

Liegt beim GNS ein physiologisches Ergebnis vor, so ist vorerst keine weitere Diagnostik notwendig, jedoch sollten die Tests in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Bei auffälligem GNS hingegen würde sich als nächster Schritt an die klinische Untersuchung die elektrophysiologische Diagnostik mittels konventioneller ENG anschließen. Ist diese

unauffällig, so ist keine weitere Diagnostik notwendig, jedoch wird die regelmäßige klinische Untersuchung mit Bestimmung des GNS empfohlen. Sollte sich in der konventionellen ENG ein fragliches Ergebnis zeigen, so ist als nächstes über die Anwendung der Kollisionstechnik nachzudenken, da hier, wie unsere Studie zeigte, die Unterscheidung zwischen dem Vorliegen und Nicht- Vorliegen einer PNP besser gelingt. Ein fragliches Ergebnis würde dann vorliegen, wenn ein elektrophysiologisch ermittelter Parameter pathologisch wäre. Die Beurteilung der DML, Amplitude und NLG sollte anhand der klinisch üblichen, altersentsprechenden Normwerte erfolgen. Sollte sich eine in der konventionellen ENG fragliche PNP in der Kollisionstechnik nicht bestätigen, so wird wieder die regelmäßige klinische Untersuchung empfohlen. Eine PNP ist dann bestätigt, wenn zwei der drei Parameter (10%, 50% oder 90%) pathologisch wären. Die in dieser Studie ermittelten Normwerte für die Kollisionstechnik sind:

- Unterer 10% Grenzwert: 35,8 m/s
- Unterer 50% Grenzwert: 40,39 m/s
- Unterer 90% Grenzwert: 42,86 m/s.

Liegt nun eine PNP nach konventioneller ENG oder nach Bestätigung durch die Kollisionstechnik vor, besteht Interventionsbedarf. Zunächst sollte auf jeden Fall eine andere Ursache für die vorliegende PNP (wie z.B. ein Diabetes mellitus oder medikamentöse Schädigung) ausgeschlossen werden. Liegt der Neuropathie keine andere Ursache zu Grunde, so sollte eine Behandlung der Grunderkrankung erwogen werden. Ob hierdurch das Voranschreiten der Neuropathie gestoppt, oder sogar eine Besserung erreicht werden kann, wäre ein Ansatzpunkt für weitere Forschungen.

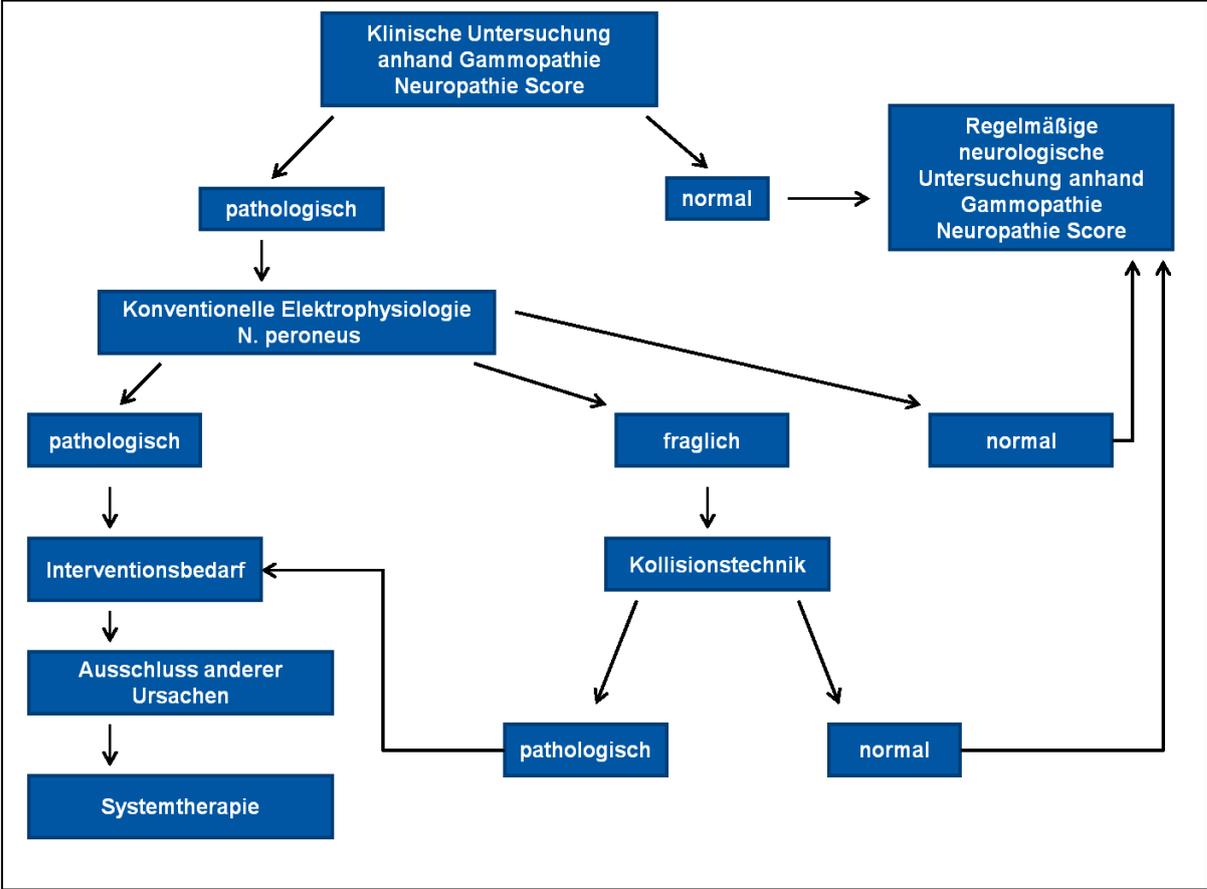


Abb. 9.1: Stufenplan neurologische Diagnostik bei Gammopathien

10 Literaturverzeichnis

- Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Schriftenreihe des GKR 01/2012. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2007-2008 im Erfassungsgebietes des Gemeinsamen Krebsregisters – Jahresbericht.
- Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Leitlinie Multiples Myelom. 09/2013 (zitiert am 17.03.2015). URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/multiples-myelom.pdf>
- Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin, 2013.
- Abler B, Gdynia HJ, von Arnim CAF. 2009. Polyneuropathie und monoklonale IgG/IgA-Gammopathie – differenzielle Neurografie anhand von zwei Fallbeispielen. *Fortschr Neurol Psychiat*, 77: 105–109.
- Allen D, Lunn M., Niermeijer J et al. 2007. Treatment for IgG and IgA paraproteinämie neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005376.
- Anderson K. 2003. Moving disease biology from the lab to the clinic. *Cancer* 97: 796–801.
- Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G et al. 2004. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 103: 20–32
- Baron R. 2012. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Baur A, Stäbler A, Nagel D et al. 2002. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon. *Cancer* 95: 1334–1345.
- Berlit P. 2005. Therapielexikon Neurologie. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Berlit P. 2007. Polyneuropathien. In: Basiswissen Neurologie. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Bertora P et al. 1998. Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients: assessment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibre. *J Neurol.*, 245 (2): 81-6.
- Bischoff C, Schulte-Mattler W. 2011. Das EMG-Buch. 3. Auflage. München, Thieme Verlag.
- Buske C, Herold M, Rummel M, Dreyling M. 2010. Morbus Waldenström. Herausgegeben von der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.
- Carenini S, Montag D, Cremer H, Schachner H, Martini R. 1997. Absence of the myelin associates glycoprotein (MAG) and the neural cell adhesion molecule (N-CAM) interferes with the maintenance, but not with the formation of peripheral myelin. *Cell Tissue Res.* 287, 3-9.
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al. 2010. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. *Lancet*, 376: 2075–2085.
- Chapel H, Lee M, Hargreaves R et al. 1994. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 343:1059–1063.

- Child J, Morgan G, Davies F, Owen R, Bell S, Hawkins K, Brown J, Drayson M, Selby P. 2003. Highdose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 348: 1875–1883.
- Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P et al. 2001. Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle & Nerve*, 24: 1278–1282.
- Conrad B, Bischoff C, 1998. *Das EMG – Buch*. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme- Verlag.
- Dayan A, Stokes M. 1972. Peripheral neuropathy and experimental myeloma in the mouse. *Nature (New Biology)*, 236: 117–118.
- Demetri G, Kris M, Wade J et al. 1998. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. J Clin Oncol* 16: 3412–3425.
- Diener H, Weller M. 2007. Polyneuropathien. In: W. Gerok. *Die Innere Medizin*. 11. Auflage. Stuttgart: Schattauer.
- Dimopoulos MA, Alexanian R. 1994. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1994, 83: 1452–9.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8):1485–1493.
- Dimopoulos MA, Terpos E. 2010. Renal Insufficiency and Failure. *American Society of Hematology*: 431-436.
- Dispenzieri A, Gertz M. 2005. Treatment options for POEMS syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 6: 945–953.
- Drach J. 2004. Biologie des Multiples Myelom. *Onkologe*, 10: 801-808.
- Drayson M, Tang L, Drew R et al. 2001. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 97: 2900–2902.
- Durie B. 1986. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 13: 300–309.
- Durie B, Kyle R, Belch A et al. 2003. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 4:379–398
- Durie B, Salmon S. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842–854.
- Einsele H, Straka C. 2004. Multiples Myelom- Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. *Onkologe*, 10: 832-842.
- Facon T, Mary J, Hulin C et al. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomised trial. *Lancet*, 370: 1209–1218.
- Fisher M, Wilson J. 2002. Characterizing neuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): A framework consistent with classifying injuries according to fiber size. *Neurol Clin Neurophysio*: 2–6.
- Goldschmidt H, Cremer FW, Möhler TM. 2004. Multiples Myelom: Diagnose und Klinik. *Onkologe*, 10: 809-819. K. Gorson, A. Ropper. 1997. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 63: 163–168.
- Gorson K, Ropper A, Weinberg D et al. 2001. Treatment Experience in Patients with Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy. *Muscle & Nerve*, 24: 778–786.

- Greipp P et al. 2003. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: Report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 4: 42–45.
- Gumpert N. Ohne Jahr. Polyneuropathien [online]. Verfügbar unter: <http://www.dr-gumpert.de/html/polyneuropathie.html#c20374>. Zugriff: 24.04.2015.
- Harousseau J, Attal M, Leleu X et al. 2006. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of an IFM phase II study. *Haematologica*, 91: 1498–1505.
- He Y, Wheatley K, Clark O et al. 2003. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* CD004023
- Hensel M, Dreger P, Ho AD. 2007. IgM-Gammopathie – Differenzialdiagnose, Klinik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt Jg. 104, Heft 26*: A1907- A1913.
- Herrinton L. 1996. The epidemiology of monoclonal gammopathy of unknown significance: a review. *Curr Top Microbiol Immunol*, 210: 389–395.
- Diener D, Weimar C. 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Hübel K, Engert A, Diehl V. 2003. Plasmozytom. In: Classen, Diehl, Kochsiek. *Innere Medizin*. 5. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer.
- Hulin C, Facon T, Rodon P et al. 2009. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*, 27: 3664–3670.
- Husstedt I. 2002. Neuropathische und Deafferenzierungsschmerzen. In: *Schmerztherapie interdisziplinär*. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer.
- Eurelings M, Lokhorst H, Kalmijn S et al. 2005. Malignant transformation in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology*, 64: 2079–2084.
- Kiziltan E et al. 2007. Conduction velocity distribution: early diagnostic tool for peripheral neuropathies. *Int. J. Neurosci.*, 117 (2): 203-13.
- Kortüm Met al. 2013. Leitlinie Multiples Myelom [online]. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>. Zugriff: 24.04.2015.
- Kuehl W, Bergsagel P. 2002. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*, 2: 175–187.
- Kumar S, Flinn I, Richardson P et al. 2012. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 119: 4375–4382.
- Kusumoto S, Jinnai I, Itoh K et al. 1997. Magnetic resonance imaging patterns in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 99: 649–655.
- Kyle R. 1992. Monoclonal proteins in neuropathy. *Neurol Clin*, 10: 713–734.
- Kyle R. 1993. „Benign“ monoclonal gammopathy – after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc*, 68: 26–36.
- Kyle R, Greipp P. 1980. Smoldering multiple myeloma. *New England Journal of Med*, 302: 1347-1349.
- Kyle R, Rajkumar S. 2004. Multiple myeloma. *New England Journal of Med*, 351:1860–1873.
- Kyle R, Treon SP, Alexanian R. 2003. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*, 30: 116–20.

- Kyle R, Therneau TM, Rajkumar SI. 2002. A longterm study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Med*, 346: 564–569.
- Levine T, Pestronk A, Florence J et al. 2006. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 224–228.
- Löscher W. 2014. Periphere Neuropathien. *Österreichische Ärztezeitung*, 11: 18–26.
- Longo K. 1998. Plasma cell disorders. In: A. Fauci, E. Braunswald, K. Isselbacher et al (Hrsg). *Principles of Internal Medicine*. 14. Auflage. New York: McGraw-Hill: 712–718.
- Lozeron P, Adams D. 2007. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 20: 536–541.
- Ludwig H, Strasser-Weippl K, Zojer N. 2004. Konventionelle Therapie des multiplen Myeloms. *Onkologie*, 10: 820–831.
- Masuhr K, Neumann M. 1996. *Neurologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Hippokrates.
- Mateos M, Oriol O, Martinez-Lopez J. 2010. Bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) versus bortezomib/thalidomide/prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib/thalidomide (VT) versus bortezomib/prednisone (VP): A randomised trial in elderly untreated patients with multiple myeloma older than 65 years. *Lancet Oncol*, 11: 934–941.
- Meijer J, Smit A, Sonderen E, Groothoff J, Eisma W, Links T. 2002. Symptom scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetes Neuropathy Symptom Score. *Diabet Med*, 19: 962–965.
- Merkies I, Schmitz P, van der Meché F, van Doorn P. 2000. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*, 54(4): 943–9.
- Morgan G, Davies F, Gregory W, Cocks K, Bell S, Szubert A, Navarro-Coy N, Drayson M, Owen R, Feyler S, Ashcroft A, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson G, Child J. 2010. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*; 376: 1989–99.
- Morgan G, Walker B, Davies F. 2012. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature reviews/Cancer*, 12: 335–348.
- Neundörfer B. 2009. Paraproteinämische Polyneuropathien – eine „Crux medicorum“? *Fortschr Neurol Psychiat*, 77: 65–66.
- Neundörfer B, Heuß D. 2006. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Neundörfer B, Rautenstrauss B. 2006. Hereditäre Polyneuropathien. In: B. Neundörfer, D. Heuß. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Nix W. 2003. Differentialdiagnostik aus Sicht des Neurologen. In: U. Egle et al. *Handbuch chronischer Schmerz*. Stuttgart: Schattauer.
- Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. 2010. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 28: 5101–5109.
- Rajkumar S, Dimopoulos A, Palumbo A et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, Volume 15, No. 12, e538–e548.
- Rajkumar S. 2013. Annual clinical updates in hematological malignancies: a continuing medical education series: Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 225–235.
- Rajkumar S, Blood E, Vesole D et al. 2006. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern cooperative on-

- cology group. *J Clin Oncol*, 24: 431–436.
- Rajkumar S, Jacobus S, Callander N et al. 2010. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 11: 29–37.
- Rajkumar S, Rosinol L, Hussein M et al. 2008. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 26: 2171–2177.
- Reeder C, Reece D, Kukreti V et al. 2009. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 23: 1337–1341.
- Richardson P, Weller E, Lonial S et al. 2010. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 116: 679–686.
- San Miguel J, Schlag R, Khuageva N et al. 2008. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 359: 906–917.
- Schollmeyer, F. 2010. Die Wertigkeit des Nervenleitgeschwindigkeitsspektrums im motorischen Nerv in der Diagnostik von Polyneuropathien. Dissertation. Homberg/Efze.
- Vital C, Vital A, Deminiere C, Julien J, Laguény A, Steck A. 1997. Myelin modifications in 8 cases of peripheral neuropathy with Waldenström's Macroglobulinemia and Anti-MAG activity. *Ultrastruct Pathol* 21: 509-516.
- Vogel P. 2006. *Kursbuch klinische Neurophysiologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Vrancken A et al. 2006. The meaning of distal sensory loss and absent ankle reflexes in relation to age A meta-analysis. *J Neurol*, 253: 578–589.
- Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin M et al. 1993. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J Neurol Sc*, 114: 193–199.
- Vrethem M. 2013. Polyneuropathy associated with an M component [online]. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-in/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=639. Zugriff: 24.04.2015.
- Weber D, Wang L, Delasalle K, Smith T, Alexanian R. 2004. Prognostic features of asymptomatic Multiple Myeloma. *International Congress on Multiple Myeloma Torino Abstract Book*.
- Woodruff R, Wadsworth J, Malpas J, Tobias J. 1979. Clinical staging in multiple myeloma. *Br J Haematol* 42: 199–205.
- Young M, Boulton A, MacLeod A, Williams D, Sonksen P. 1993. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36 (2): 150-154.
- Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. 2012. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie*, 7: 88-98.
- Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. 2014. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9: 100-110.
- Zojer N, Strasser-Weippl K, Ludwig H. 2004. Supportive Therapie des multiplen Myeloms. *Onkologie*, 10: 843-851.

11 Anhang

Neuropathie- Symptom- Score

Neuropathie Symptom Score (NSS)					
Symptomatik Fuß/ Unterschenkel	Ja		Nein		Punkte
Brennen		2		0	
Taubheitsgefühl		2		0	
Parästhesien		2		0	
Schwächegefühl (Ermüdung, Erschöpfung)		1		0	
Krämpfe		1		0	
Schmerzen		1		0	
Lokalisation					
Füße		2			
Unterschenkel		1			
woanders		0			
Exazerbation					
Nachts vorhanden		2			
Tagsüber und nachts vorhanden		1			
Nur tagsüber vorhanden		0			
Patient wird durch Symptome aus dem Schlaf geweckt		+ 1			
Besserung der Symptome beim					
Gehen		2			
Stehen		1			
Sitzen oder Hinlegen		0			
Gesamtscore					
Gesamtscore NSS:					
3-4: leichte Symptome					
5-6: mäßige Symptome					
7-10: schwere neuropathische Defizite					

Neuropathie- Defizit- Score

Achillessehnenreflex	Rechts	links
Normal	0	0
Vermindert	1	1
Fehlend	2	2
Vibrationsempfindung (Messung dorsal am Großzehengrundgelenk)	Rechts	links
Normal	0	0
Vermindert/ Fehlend	1	1
Schmerzempfindung (Messung am Fußrücken)	Rechts	Links
Normal	0	0
Vermindert/ Fehlend	1	1
Temperaturempfindung (Messung am Fußrücken)	Rechts	Links
Normal	0	0
Vermindert/ Fehlend	1	1
Gesamtpunktzahl		
3-4 Punkte = leichte neuropathische Defizite 5-6 Punkte = mäßige neuropathische Defizite 7-10 Punkte = schwere neuropathische Defizite		

Inflammatory neuropathy cause and treatment sensory sumscore (ISS)

Zwei- Punkte- Diskrimination		
Fingerbeere		
Normal	0= < 4 mm	
Pathologisch	1= 5-9 mm	
	2= 10-14 mm	
	3= 15-19 mm	
	4= > 20 mm	

Schmerz					
Beine			Arme		
Normal	0 am Hallux		Normal	0 am Finger	
Pathologisch	1 am Hallux		Pathologisch	1 am Finger	
	2 am Knöchel			2 am Handgelenk	
	3 am Knie			3 am Ellbogen	
	4 an Leiste			4 an Schulter	

Vibrationsempfinden					
Beine			Arme		
Normal	0 am Hallux		Normal	0 am Finger	
Pathologisch	1 am Hallux		Pathologisch	1 am Finger	
	2 am Knöchel			2 am Handgelenk	
	3 am Knie			3 am Ellbogen	
	4 an Leiste			4 an Schulter	

Gammopathie- Neuropathie- Score

Klinische Untersuchung					
Zwei-Punkte Diskrimination	normal	< 4 mm	0		
	pathologisch	5-9 mm	1		
		10-14 mm	2		
		15-19 mm	3		
		> 20 mm	4		
Vibrationsempfinden	normal	am Hallux	0	am Finger	0
	pathologisch	am Hallux	1	am Finger	1
		am Knöchel	2	am Handgelenk	2
		am Knie	3	am Ellbogen	3
		an Leiste	4	an Schulter	4
Schmerzempfinden	normal	am Hallux	0	am Finger	0
	pathologisch	am Hallux	1	am Finger	1
		am Knöchel	2	am Handgelenk	2
		am Knie	3	am Ellbogen	3
		an Leiste	4	an Schulter	4
	normal		Fehlend/vermindert		
	rechts	links	Rechts	links	
Achillessehnenreflex	0	0	1	1	
Temperaturempfinden	0	0	1	1	
Gesamtpunktzahl					
	3-4 leichte Symptome				
	5-6 mäßige Symptome				
	> 7 schwere neuropathische Defizite				

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Lars-Olof Mügge, Dr. med. Günther Heide, Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 14.03.2016

Kludia Riedel, Verfasser

Danksagung

Für die hilfreiche Unterstützung zur Erstellung meiner Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Lars- Olof Mügge, der mir viel Geduld entgegen brachte und mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit sorgte.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. med. Günther Heide bedanken, für den Beistand beim Erlernen der Untersuchungstechniken sowie für die Anregungen beim Korrekturlesen der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus für die hilfreichen Tipps bei der Korrektur der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank den Schwestern und MTAs der onkologischen Tagesklinik sowie des Labors für klinische Neurophysiologie, die mir bei der Untersuchung der Patienten stets geduldige Ansprechpartner waren.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.

Nicht zuletzt danke ich meinem Mann, der mich stets in meiner Arbeit bestärkt und tatkräftig unterstützt hat.