

## Polyneuropathie – Diagnostik

B. Schlotter-Weigel

D. E. Pongratz

### *Polyneuropathy – Diagnostic*

Polyneuropathien (PNP) sind erworbene oder hereditäre Erkrankungen des peripheren Nerven. Klinisch objektive Symptome sind Reflexausfälle, Entwicklung schlaffer atrophischer Paresen und Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität, letztere verbunden mit einer Gang- und Standataxie. Dazu kommen subjektive sensible Reizerscheinungen (Hypästhesien, Parästhesien, Dysästhesien), abhängig von den betroffenen Nervenfasern. Besteht der Verdacht auf eine PNP, kann anhand neurophysiologischer Untersuchungen (Elektromyographie und -neurographie) zwischen primär axonaler und demyelinisierender Neuropathie unterschieden werden. Initial ist auch die Einteilung nach Verteilungstyp der PNP und Progredienz hilfreich, da bei rascher Progredienz schnelle Diagnostik inklusive Lumbalpunktion und Biopsie (Nerv und/oder Muskel) angezeigt ist. Definitionsgemäß zeigt eine akut auftretende PNP eine Progression von < 4 Wochen, eine subakut verlaufende PNP eine 4–8 Wochen dauernde und eine chronisch verlaufende PNP eine länger als 8 Wochen dauernde Progression (15). Bleibt die Ätiologie trotz Labor-, Liquordiagnostik und Biopsie ungeklärt, ist eine Tumorsuche sinnvoll, die im Verlauf der Erkrankung auch wiederholt werden sollte.

### Primär demyelinisierende Polyneuropathien

Primär demyelinisierende PNP sind selten (6), die Liste der Differenzialdiagnosen übersichtlich. Nur wenige primär demyelinisierende PNP zeigen einen akuten oder subakuten Verlauf. Mit Ausnahme der hereditären Neuropathien sind sie immunvermittelt und prinzipiell behandelbar.

#### **Guillain-Barré-Syndrom / chronisch-inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie / Paraproteinämien**

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) beginnt distal mit oft rasch aufsteigenden symmetrischen Paresen, leichten Sensibilitätsstörungen und Beteiligung des autonomen Nervensystems. Im Liquor ist eine zytoalbuminäre Dissoziation typisch (2). Assoziationen mit vorausgegangenen Infektionserkrankungen (Campylobacter jejuni, Mycoplasma pneumoniae, Cytomegalie-, Epstein-Barr-Virus) und Gangliosid-Antikörpern (GM1-IgG-AK) wurden beschrieben (29). Die Diagnose GBS

kann meist anhand charakteristischer klinischer, neurophysiologischer, serologischer Befunde und Liquordiagnostik gestellt werden. Die chronisch-inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) ist eine Variante des GBS mit teils subakutem Beginn, relapsierendem Auftreten und teils chronisch-progredientem Krankheitsverlauf. Das Liquoreiweiß ist erhöht, oft liegen proximale und distale Paresen vor (12). Es gibt eine Assoziation mit monoklonaler Gammopathie, auch „CIDP-MGUS“ genannt (32). Demyelinisierende Neuropathien entwickeln sich auch isoliert in Assoziation mit Paraproteinämien, häufiger im höheren Lebensalter. Meist sind es MGUS, seltener ist die Assoziation mit Plasmozytom, Amyloidose und M. Waldenström. Bei der IgM-Gammopathie kann es zu einer langsam progredienten sensiblen oder sensomotorisch-demyelinisierenden PNP (21) mit Nachweis von Antikörpern (AK) gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG), seltener Antisulfatid-AK kommen (9,26).

#### **Multifokale Motorische Neuropathie**

Die Multifokale Motorische Neuropathie (MMN) ist eine rein oder überwiegend motorische demyelinisierende Neuropathie mit asymmetrischer Verteilung. Charakteristisch sind elektrophysiologisch nachweisbare proximale Leitungsblöcke an motorischen Nerven und hochtitrige GM1-IgM-AK (28), weniger häufig auch GM2- und GD1a-AK (5) im Serum. Die Diagnose kann also nach klinischen und neurophysiologischen Kriterien gestellt werden, in 30–60% unterstützt durch spezifischen AK-Nachweis. Im Normbereich liegende GM1-AK-Titer allein schließen die Diagnose einer MMN nicht aus. Niedrigtitrige GM1-AK sind unspezifisch und können u.a. bei chronischen PNP vorkommen. Liegt eine Motoneuronerkrankung mit isoliertem Befall des 2. Motoneurons vor, sollte zum Ausschluss einer MMN neurophysiologisch immer nach Leitungsblöcken gesucht und die GM1-AK bestimmt werden. Hirnnerven können mitbetroffen sein (20), selten kommt es zu einer respiratorischen Insuffizienz durch ein- oder beidseitige Phrenicusparese (4).

**Hereditäre demyelinisierende Neuropathien:** Hereditäre demyelinisierende Neuropathien gehören vor allem zur Gruppe der Charcot-Marie-Tooth-I-Neuropathien (CMT I). Im Gegensatz zur CIDP beginnen die motorischen Defizite distal-symmetrisch und dehnen

#### **Institut**

Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik LMU München

#### **Korrespondenz**

Dr. med. Beate Schlotter-Weigel · Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik LMU München · Ziemssenstraße 1 · 80336 München · Tel.: 089/51607470 · Fax: 089/51607402 · E-Mail: b.schlotter@fbs.med.uni-muenchen.de

eingereicht: 6.5.2002 · akzeptiert: 31.7.2002

#### **Bibliografie**

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127:2072–2075 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

sich langsam nach proximal aus. Molekulargenetische Analysen zum Nachweis einer Duplikation im PMP-22-Gen bei der CMT 1A oder einer Deletion im PMP-22-Gen auf dem Chromosom 17p11 bei der hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen (HNPP) stehen zur Verfügung (24). Zum Nachweis von Cx32-Mutationen bei der X-linked CMT X1-Neuropathie auf dem Chromosom Xq13.1 (3) ist eine Punktmutationsanalyse erforderlich.

**kurzgefasst: Rein demyelinisierende Neuropathien sind selten. Mit Ausnahme der hereditären Neuropathien sind sie immunvermittelt und prinzipiell behandelbar.**

## Primär axonale Polyneuropathien

### Inflammatorische / immunvermittelte Neuropathien

**Axonales Guillain-Barré-Syndrom:** Die axonale GBS-Form ist rasch progredient, häufig assoziiert mit Campylobacter-jejuni-Infektion und nur mäßig erhöhtem Liquoreiweiß. Bei einem Teil der Patienten findet man GM1-IgG-AK (35). Neurophysiologisch sind die Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) häufig nicht mehr ableitbar, in der Elektromyographie (EMG) findet man als Zeichen der axonalen Schädigung viel pathologische Spontanaktivität (PSA) (14).

**Miller-Fisher-Syndrom:** Diese meist axonale, sensibel betonte Neuropathie ist eine weitere Variante des GBS mit typischer klinischer Trias: *Ophthalmoplegie, Ataxie* und *Areflexie* (13). Die Assoziation mit einer vorausgegangenen Campylobacter-jejuni-Infektion wurde beschrieben (7). Im Serum sind GQ1b-IgG-AK nachweisbar (13).

**Neuropathie bei systemischer Vaskulitis:** Bei systemischer Vaskulitis kann es durch multiplen Organbefall auch zu einer akut oder subakut auftretenden axonalen Neuropathie kommen, ggf. mit fulminantem Verlauf und Schmerzen. Häufigstes klinisches Bild ist die Mononeuropathia multiplex mit schwerpunktmäßigem Befall des N. ulnaris und N. peroneus mit rascher Progression (30). Der Nachweis antineutrophiler cytoplasmatischer AK (ANCA) kann diagnostisch weiterführen. ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind die Wegener'sche Granulomatose, die Mikroskopische Polyangiitis, das Churg-Strauss-Syndrom und die Panarteritis nodosa. Die Diagnose-sicherung erfolgt morphologisch durch Nerven- und/oder Muskelbiopsie. Auch bei Kollagenosen, rheumatoider Arthritis (33) und Infektionskrankheiten können sich mit unterschiedlicher Frequenz vaskulitische Neuropathien ausbilden, seltener bei malignen Erkrankungen (27) und medikamentös induziert (8). Entsprechende Labor-diagnostik ist hier hilfreich (**Abb. 1**).

**Nicht-systemische vaskulitische Neuropathie:** Bei einem Drittel der Patienten mit vaskulitischer Neuropathie ist diese auf den peripheren Nerven begrenzt (nicht-systemische vaskulitische Neuropathie (NSVN)). Diese Diagnose kann nur biotisch (Nerven- oder Nerven-/Muskel-Biopsie) gesichert werden. Manifestationstypen sind Mono-neuritis multiplex (30), asymmetrische PNP (22) oder distal-symmetrische sensomotorische PNP (16). Spezifische Laborparameter gibt es nicht, manchmal sind allgemeine Entzündungszeichen (BKS, Leukozytose, erhöhter Rheumafaktor) oder erhöhte ANA-Titer nachweisbar. Die NSVN verläuft im Median über 11,5 Jahre (11), das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 61 Jahren. Die Prognose ist günstiger als bei systemischen Vaskulitiden.

**Paraneoplastische Neuropathien:** Schätzungsweise 1% der Patienten mit malignen Erkrankungen entwickeln eine paraneoplastische Neuropathie, am häufigsten bei kleinzelligem Bronchial-CA, aber auch bei Mamma-CA, Ovarial-CA und Lymphomen. Häufigste Manifestationsform ist eine subakute sensorische Neuropathie. Durch eine T-Zell-induzierte Ganglionitis kommt es zu schmerzhaften Dysästhesien. Innerhalb kurzer Zeit entwickeln sich eine sensible Ataxie und Pseudoathetose. Diagnostisch können Tumor-Marker im Serum und anti-neuronale AK (Anti-Hu-AK, Anti-Yo-AK) in Serum und Liquor bestimmt werden. Anti-Yo-AK und neuere antineuronale AK wie Anti-amphiphysin- und Anti-CV2-AK sind vorwiegend mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems assoziiert (1).

### Toxische Neuropathien

**Metabolisch-toxische Neuropathien:** Diese Neuropathien sind häufig sensomotorisch mit distal-symmetrischer Verteilung. Am häufigsten sind diabetische und alkoholtoxische PNP. Einen Mangel an B-Vitaminen und Vitamin E sollte man ausschließen. Auch bei chronischer Niereninsuffizienz kann sich eine Neuropathie manifestieren. Seltener Ursachen wie Porphyrie können durch erhöhte Urin-Ausscheidung von Porphyrinen ( $\delta$ -Aminolaevulinsäure, Uro- und Koproporphyrinogene) nachgewiesen werden.

**Medikamentös-toxische Neuropathien:** Diese meist axonalen, schmerzhaften Neuropathien sind durch eine Reihe von Medikamenten auslösbar (19), die sensible Symptomatik steht im Vordergrund. Ausnahmen sind Perhexilen und Amiodaron, die zu einer demyelinisierenden PNP führen. Cisplatin und Vitamin-B<sub>6</sub>-Überdosierung wirken an den Hinterwurzelganglien toxisch und haben eine ataktisch-sensible Neuropathie zur Folge. Meist kommt es nach Absetzen des auslösenden Medikamentes zu einer langsamen Rückbildung der Symptome, Residuen sind möglich (23).

**Neuropathien durch Metalle:** Neurotoxisch wirken Arsen, Blei und Thallium. Bei allen Intoxikationen finden sich neben der PNP systemische Symptome wie gastrointestinale Beschwerden und hämatologische Auffälligkeiten. Die Blei-Neuropathie ist motorisch betont (v.a. N. radialis), die Thallium-Neuropathie ist schmerzhaft und führt bereits früh zu einer charakteristischen Alopezie (34).

**Neuropathien durch Chemikalien:** Industriell verwendete Chemikalien, die eine PNP auslösen können, sind Acrylamide, Carbondisulfide, Dimethylaminopropionitrile, Methyl-N-butyl-Ketone (31). Auch der Kontakt mit organischen Substanzen wie N-Hexane, Toluene (z.B. durch Klebstoff-Schnüffeln) kann eine schwere sensomotorische Neuropathie mit rascher Progression auslösen. In der Nervenbiopsie sieht man „Riesenaxone“, die durch Akkumulation von Neurofilamenten entstehen.

**„Critical Illness Neuropathy“:** Diese überwiegend motorische axonale Neuropathie kann bei intensivpflichtigen, beatmeten Patienten auftreten mit raschem Beginn bis hin zur Tetraparese mit Areflexie und respiratorischer Insuffizienz. Im EMG zeigt sich eine ausgeprägte axonale Schädigung mit viel pathologischer Spontanaktivität. Die Mortalität liegt bei ca. einem Drittel. In den übrigen Fällen ist die Prognose günstig: ca. 50% der Patienten erholen sich komplett über 6 Wochen bis zu einem Jahr, 20% behalten Residuen (18).

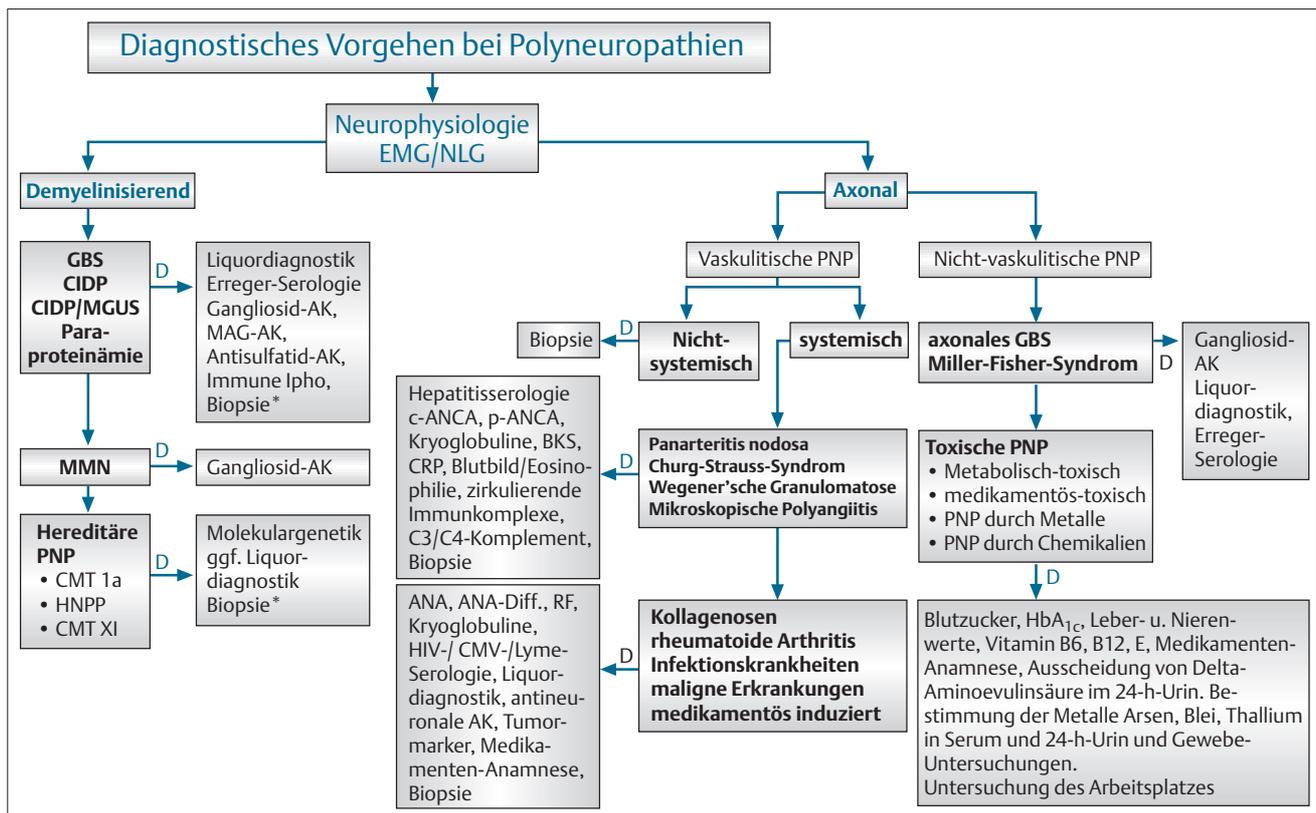


Abb.1 Diagnostisches Vorgehen bei Polyneuropathien. (PNP: Polyneuropathie; GBS: Guillain-Barré-Syndrom, CIDP: chronisch-inflammatorisch demyelinisierende PNP, MGUS: CIDP mit monoklonaler Gammopathie, MMN: Multifokale Motorische Neuropathie; D: Diagnostik, \*: Biopsie fakultativ).

**kurzgefasst: Medikamentös-toxische Neuropathien und toxische Neuropathien durch Metalle und Chemikalien sind meist schmerzhaft und können rasch progredient verlaufen. Nach Absetzen kommt es langsam zur Besserung der Symptome, Residuen sind möglich.**

## Weiterführende Diagnostik

### Neurophysiologie

Durch die neurophysiologischen Untersuchungen kann zwischen primär axonalen und demyelinisierenden Neuropathien unterschieden werden (Abb. 1). Bei **axonalen Neuropathien** ist die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) anfangs normal bis leicht reduziert, in späteren Stadien oft nicht mehr ableitbar. Dagegen ist die Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials (MSAP) meist schon zu Beginn deutlich erniedrigt. Typische Befunde bei **demyelinisierenden Neuropathien** sind Verlängerungen der „distal motorischen Latenzen“ (DML) und deutliche Abnahme der NLG mit Werten < 30 m/s. Die Amplitude bleibt über längere Zeit gut erhalten. Bei rein motorischen Neuropathien ist der Nachweis von proximalen Leitungsblöcken richtungsweisend für die MMN. In der Elektromyographie (EMG) sieht man bei axonalen Neuropathien viel pathologische Spontanaktivität (PSA) als Zeichen der axonalen Schädigung, bei demyelinisierenden Neuropathien keine oder nur wenig PSA, da es im Verlauf auch zu einer sekundären axonalen Degeneration kommt.

### Labordiagnostik

Elementarer Bestandteil sind gängige Laboruntersuchungen: Blutbild, CRP, BKS, Leber- u. Nierenwerte, Elektrolyte, Glucose, HbA<sub>1c</sub>,

Serumelektrophorese, quantitative Immunglobuline, TSH, B-Vitamine, Vitamin E, Folsäure. Bei Verdacht auf eine systemisch-entzündliche Erkrankung (Abb. 1) sind RF, ANA mit Subklassen-Differenzierung, ANCA, C3/C4-Komplement, zirkulierende Immunkomplexe zu bestimmen. Bei demyelinisierenden PNP und Verdacht auf Paraproteinämie sollte eine Immunelektrophorese von Serum/Urin durchgeführt werden. Virale und bakterielle Erkrankungen lassen sich durch serologische Untersuchungen nachweisen: u.a. eine chronische Hepatitis B/C-Infektion (häufig mit Kryoglobulinämie), Cytomegalie-Virus-Infektionen (häufig bei HIV-Infektion), eine Borreliose und Lues. In den letzten Jahren hat sich die Zahl der mit inflammatorisch/Immunvermittelten Neuropathien assoziierten AK erhöht. Hierzu zählen auch Gangliosid-AK und anti-neuronale AK. Durch Bestimmung von Porphyrinen und -metaboliten im Urin lässt sich eine Porphyrie nachweisen (Tab. 1).

### Liquordiagnostik

Routineparameter sind Zellzahl, Eiweiß, Zucker, Immunglobuline und Nachweis oligoklonaler Banden. Auch Lyme- und Lues-Serologie gehören dazu. Die Liquoranalyse spielt vor allem beim GBS eine Rolle. Auch für die CIDP ist ein deutlich erhöhtes Eiweiß bei normaler Zellzahl typisch. Behandeltbare virale Infektionen wie Cytomegalie-Virus-Infektion bei HIV-Neuropathie sollten ausgeschlossen werden. Hier kommt es, wie auch bei der paraneoplastischen Neuropathie zu einer lymphozytären Pleozytose mit Schrankenstörung im Liquor. Der Nachweis von atypischen malignen Zellen und antineuronalen AK kann weiterführend sein in der Diagnostik paraneoplastischer Neuropathien.

Tab. 1 Laboruntersuchungen bei nicht-vaskulitischen Neuropathien.

Immunvermittelte Neuropathien	Laboruntersuchungen
Guillain-Barré-Syndrom	GM1-AK; <b>Serologie:</b> virale/bakterielle Erreger <b>Liquor:</b> zytoalbuminäre Dissoziation
Miller-Fisher-Syndrom	GQ1b-AK
Multifokale Motorische Neuropathie	GM1-AK, GM2-AK, GD1a-AK
CIDP/MGUS Paraproteinämie	Immunelektrophorese, quantitative Immunglobuline <b>Liquor:</b> Eiweißerhöhung
Paraneoplastische PNP	Laboruntersuchungen
Bronchial-/Ovarial-/Mamma-Karzinom Lymphoproliferative Erkrankungen	<b>Serum/Liquor:</b> Anti-neuronale AK (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Amphiphysin); Tumormarker
Hereditäre demyelinisierende Neuropathien	Laboruntersuchungen
CMT 1a HNPP CMT X1	Molekulargenetik
Metabolisch-toxische Neuropathien	Laboruntersuchungen
Diabetische Neuropathie	Glucose, HbA <sub>1c</sub>
Vitaminmangel-Neuropathie	Vitamin B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , Vitamin E
Urämische Neuropathie	Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure <b>Urin:</b> Mikroalbumin, Eiweiß, Kreatinin-Clearance
Neuropathie bei Porphyrrie	<b>Urin:</b> Ausscheidung von Porphyrinen (Delta-Aminolävulinäure, Uro- und Koproporphyrinogen)
Neuropathie durch Metalle	<b>Urin/Serum/Gewebe:</b> Bestimmung von Blei, Arsen, Thallium
Neuropathien durch Chemikalien	<b>Arbeitsplatz:</b> Acrylamide, Carbondisulfide, Methyl-N-butyl-Ketone, Dimethylaminopropionitrile

### Biopsie

Bei rasch progredienter Neuropathie und dem Verdacht auf Vaskulitis ist eine Nerven- und/oder Muskelbiopsie indiziert, um eine morphologische Grundlage für den Einsatz einer immunsuppressiven Therapie zu haben. Weitere diagnostische Indikationen zur Nervenbiopsie sind Nachweis einer Sarkoidose, einer Amyloid-Neuropathie, einer metachromatischen Leukodystrophie und einer paraneoplastischen Nerveninfiltration z.B. durch Lymphom. Weitere fakultative Indikationen liegen vor bei V.a. CIDP, HNPP, CMT I, paraneoplastischer PNP und monoklonaler Gammopathie (6).

**kurzgefasst:** Rasch progrediente Neuropathien können entweder toxisch, inflammatorisch/immunvermittelt oder paraneoplastisch sein. Neben Labor- und Liquordiagnostik nimmt hier die Nerven- oder kombinierte Muskel-Nerven-Biopsie eine wichtige Rolle ein. Bei einigen Erkrankungen wird die Diagnosestellung durch den Nachweis spezifischer Antikörper erleichtert.

### Literatur

<sup>1</sup> Antoine JC, Mosnier JF, Absi L et al. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 7–14

<sup>2</sup> Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1990; 27(suppl): S21–24  
<sup>3</sup> Bergoffen JA, Trofatter J, Pericak-Vance MA et al. Linkage localisation of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Am J Hum Genet 1993; 52: 312–318  
<sup>4</sup> Beydoun SR, Copeland D. Bilateral phrenic neuropathy as a presenting feature of multifocal motor neuropathy with conduction block. Muscle Nerve 2000; 23: 556–559  
<sup>5</sup> Cavanna B, Carpo M, Pedotti R et al. Anti-GM2 IgM antibodies: clinical correlates and reactivity with a human neuroblastoma cell line. J Neuroimmunol 1999; 94: 157–164  
<sup>6</sup> Chalk CH. Acquired peripheral neuropathy. Neurologic clinics 1997; 15: 501–521  
<sup>7</sup> Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. Neurology 1993; 43: 1911–1917  
<sup>8</sup> Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. Arthritis Rheum 2000; 43: 405–413  
<sup>9</sup> Dabby R, Wiemer LH, Hays AP et al. Antisulfatide antibodies in neuropathy: clinical and electrophysiologic correlates. Neurology 2000; 54: 1448–1453  
<sup>10</sup> Druke T, Barbanel C, Jungers P, Digeon M, Poisson M, Brivet F et al. Hepatitis B antigen-associated periarteritis nodosa in patients undergoing long-term hemodialysis. Am J Med 1980; 68: 86–90  
<sup>11</sup> Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, Stevens LC, Windebank AJ, Low PA. Nonsystemic vasculitic neuropathy. Brain 1987; 110: 843–854  
<sup>12</sup> Dyck PJ, Prineas JW, Pollard JD. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Philadelphia: WB Saunders, In: Peripheral Neuroathy, edn 3. Edited by Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo J. 1993: 1498–1517  
<sup>13</sup> Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med 1956; 255: 57–65  
<sup>14</sup> Gupta SK, Taly AB, Suresh TG, Rao S, Nagaraja D. Acute idiopathic axonal neuropathy (AIAN): a clinical and electrophysiological observation. Acta Neurol Scand 1994; 89: 220–224  
<sup>15</sup> Hadden RDM, Lunn MPT, Hughes RAC. Autoimmune inflammatory neuropathy. Journal of the Royal college of Physicians of London 1999; 33: 219–224  
<sup>16</sup> Harati Y, Niakan E. The clinical spectrum of inflammatory-angiopathic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1986; 49: 1313–1316  
<sup>17</sup> Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, Manger B, Blum HE, Neundörfer B. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. J Neurol 1999; 246: 486–491  
<sup>18</sup> Hund EF, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. Crit Care Med 1996; 24: 1328–1333  
<sup>19</sup> Kaeser HE. Toxische Polyneuropathien. Internist 1984; 25: 629  
<sup>20</sup> Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. Neurology 1992; 42: 506–509  
<sup>21</sup> Kissel JT, Mendell JR. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Neuromusc Disord 1996; 6: 3–18  
<sup>22</sup> Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic Neuropathy. Neurol Clin 1992; 10(3): 761–781  
<sup>23</sup> Lane RJM, Routledge PA. Drug induced neurological disorders. Drugs 1983; 26: 124  
<sup>24</sup> Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Cell 1991; 66: 219–232  
<sup>25</sup> Meier C, Grehl H. Vasculitic neuropathy in the Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome. A contribution to the understanding of the pathology and pathogenesis of the neurological complications in Lyme borreliosis. Dtsch Med Wochenschr 1988; 113: 135–138  
<sup>26</sup> Nobile Orazio E, Manfredini E, Carpo M et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. Ann Neurol 1994; 36: 416–424  
<sup>27</sup> Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. Neurol Clin 1997; 15: 849–863  
<sup>28</sup> Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas A, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, Alderson K, Adams RN. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol 1988; 24: 73–78  
<sup>29</sup> Rees JH, Gregson NA, Griffin PL, Hughes RAC. Campylobacter jejuni and Guillain-Barré syndrome. Quart J Med 1993; 86: 623–634  
<sup>30</sup> Said G, Lacroix-Ciaudo C, Fujimara H, Blas C, Faux N. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. Ann Neurol 1988; 23: 461–465  
<sup>31</sup> Schaumburg H, Berger AR. Human toxic neuropathy due to industrial agents. ed 3 (Hrsg). Philadelphia, WB Saunders, In Dyck PJ, Thomas PK (eds): Peripheral Neuropathy. 1993: 1533  
<sup>32</sup> Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB et al. Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. Brain 1995; 118: 359–368  
<sup>33</sup> Wattiaux MJ, Kahn MF, Thevenet JP, Sauvezie B, Imbert JC. Vascular involvement in rheumatoid polyarthritis. Retrospective study of 37 cases of theumatoid polyarthritis with vascular involvement and review of the literature. Ann Med Interne 1987; 138: 566–587  
<sup>34</sup> Windebank AJ. Metal neuropathy. ed 3 (Hrsg). Philadelphia, WB Saunders, In Dyck PJ, Thomas PK (eds): Peripheral Neuropathy. 1993: 1549–1570  
<sup>35</sup> Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti GM1 antibodies following Campylobacter enteritis. Neurology 1990; 40: 1900–1902