

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Chronisch Inflammatorisch Demyelinisierende
Polyneuropathie (CIDP)

–

Studie zu Prävalenz und Einflussfaktoren von klinischen
Parametern und nicht-körperlichen Begleitsymptomen bei
typischer und atypischer CIDP

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Klose
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	8
1 ABSTRAKT	10
1.1 DEUTSCH	10
1.2 ENGLISH	11
2 EINLEITUNG	13
2.1 VORKOMMEN UND WESEN DER CIDP	13
2.2 PATHOGENESE, DIAGNOSE UND THERAPIE DER CIDP	13
2.3 PROBLEME BEI DIAGNOSE UND BEHANDLUNG DER CIDP	15
2.4 BESONDERE KLINISCHE BEGLEITSYMPTOME DER CIDP	16
2.4.1 TREMOR	16
2.4.2 COLD PARESIS	16
2.4.3 DYSPNOE	17
2.5 DEPRESSION, FATIGUE UND LEBENSQUALITÄT BEI DER CIDP	18
2.5.1 DEPRESSION	18
2.5.2 FATIGUE	18
2.5.3 LEBENSQUALITÄT	19
2.6 ZIELSETZUNG	20
3 METHODIK	21
3.1 STUDIENDESIGN	21
3.2 AUSWAHL DER PATIENT*INNEN UND PRIMÄRE DATENGEWINNUNG	22
3.3 DATENERHEBUNG WÄHREND DER ÄRZTLICHEN KONSULTATION	23
3.4 FRAGEBÖGEN UND ABLAUF	25
3.4.1 <i>FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS)</i>	25
3.4.2 <i>BECK'S DEPRESSION INVENTORY II (BDI-II)</i>	25
3.4.3 <i>DER SHORT FORM (36) HEALTH SURVEY (SF-36)</i>	26
3.4.4 KOHORTENFRAGEBOGEN	27
3.5 AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE	28
3.5.1 STATISTISCHE AUSWERTUNG	28

4	ERGEBNISSE	30
4.1	PATIENT*INNEN MIT TYPISCHER CIDP WEISEN HÄUFIGER EINEN OBJEKTIVIERBAREN THERAPIEERFOLG UND STABILEREN KRANKHEITSVERLAUF AUF UND WERDEN FRÜHZEITIGER DIAGNOSTIZIERT	30
4.2	PATIENT*INNEN MIT TYPISCHER CIDP GEBEN HÄUFIGER EINEN DIABETES MELLITUS TYP II UND EINE RHEUMATOIDE ARTHRITIS ALS BEGLEITERKRANKUNG AN	32
4.3	COLD PARESIS UND TREMOR SIND HÄUFIG ANGEGEBENE BEGLEITSYMPTOME BEI DER CIDP	33
4.4	DIE MEHRHEIT DER PATIENT*INNEN SCHÄTZT IHREN KRANKHEITSVERLAUF ALS SICH VERSCHLECHTERND EIN	34
4.5	HOHE PRÄVALENZ VON FATIGUE UND DEPRESSION SOWIE REDUZIERTER LEBENSQUALITÄT BEI DER CIDP	35
4.6	MEHR ALS EIN DRITTEL DER PATIENT*INNEN IST AUFGRUND DER CIDP BERENTET	37
4.7	EINFLUSS SPEZIFISCHER KRANKHEITSCHARAKTERISTIKA AUF FATIGUE, DEPRESSION, LEBENSQUALITÄT UND KLINISCHE BEGLEITSYMPTOME	38
4.7.1	PATIENT*INNEN MIT INSTABLEM KRANKHEITSVERLAUF (CDAS) ZEIGEN MEHR ZEICHEN FÜR DEPRESSION UND EINE REDUZIERTER MENTALE GESUNDHEIT	38
4.7.2	PATIENT*INNEN MIT PROGREDIENTEM KRANKHEITSVERLAUF ZEIGEN MEHR ZEICHEN EINER DEPRESSION UND GERINGERE WERTE IN DER KÖRPERLICHEN GESUNDHEITSBEURTEILUNG	39
4.7.3	PATIENT*INNEN MIT LÄNGERER ZEIT ZWISCHEN SYMPTOMBEGINN UND DIAGNOSESTELLUNG WEISEN GERINGERE WERTE IN DER KÖRPERLICHEN GESUNDHEITSBEURTEILUNG AUF	39
4.7.4	PATIENT*INNEN MIT LANGSAMEN KRANKHEITSBEGINN ZEIGEN MEHR ZEICHEN EINER DEPRESSION UND GERINGERE WERTE IN DER KÖRPERLICHEN GESUNDHEITSBEURTEILUNG	40
5	DISKUSSION	41
5.1	ZUSAMMENFASSUNG	41
5.2	METHODISCHE ASPEKTE DER ARBEIT	42
5.2.1	KOHORTE UND DATENERHEBUNG	42
5.2.2	FRAGEBOGENINSTRUMENTE	44
5.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	45
5.3.1	REPRÄSENTATIVITÄT DER STICHPROBE	45
5.3.2	UNTERSCHIEDE IN BEGINN, VERLAUF, KRANKHEITSAKTIVITÄT UND OBJEKTIVEM THERAPIEERFOLG BEI TYPISCHER UND ATYPISCHER CIDP	46
5.3.3	MÖGLICHE RISIKOFAKTOREN SOWIE BEGLEITERKRANKUNGEN	47
5.3.4	KÖRPERLICHE BEGLEITSYMPTOME	49
5.3.4.1	Cold paresis	49
5.3.4.2	Tremor	50

5.3.4.3	Dyspnoe	51
5.3.5	SUBJEKTIVE WAHRNEHMUNG DES KRANKHEITSVERLAUFS	51
5.3.6	DEPRESSION, FATIGUE, LEBENSQUALITÄT UND ARBEITSSTATUS BEI DER CIDP	53
5.3.6.1	Depression	53
5.3.6.2	Fatigue	53
5.3.6.3	Lebensqualität	54
5.3.6.4	Arbeitsstatus	55
5.3.7	EINFLUSS SPEZIFISCHER KRANKHEITSCHARAKTERISTIKA AUF FATIGUE, DEPRESSION, LEBENSQUALITÄT UND SPEZIFISCHE BEGLEITSYMPTOME	56
6	AUSBLICK	58
7	LITERATURVERZEICHNIS	60
8	ANHANG	72
8.1	KOHORTENFRAGEBOGEN	72
9	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	78
10	LEBENS LAUF	80
11	DANKSAGUNG	82

Abkürzungsverzeichnis

aCIDP	atypische CIDP
NF186	Neurofascin186
BDI	engl. <i>Beck's Depression Inventory</i>
ca.	circa
CDAS	engl. <i>CIDP Disease Activity Status</i>
CIDP	Chronisch Inflammatorisch Demyelinisierende Polyneuropathie
DADS	engl. <i>distal acquired demyelinating symmetric neuropathy</i>
EFNS	engl. <i>European Federation of Neurological Sciences</i>
FSS	engl. <i>Fatigue Severity Scale</i>
GBS	Guillain Barré Syndrom
Ggf.	gegebenenfalls
IgG4	Immunglobulin G4
INCAT	engl. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>
I-RODS	engl. <i>Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale</i>
IVIG	Intravenöse Gabe von Immunglobulinen
K	Kalium
MADSAM	engl. <i>Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Polyneuropathy</i>
MCS	Mentaler Summenwert
mgl.	möglich
MMN	Multifokale motorische Neuropathie
MR	Magnetresonanz
MRC	engl. <i>Medical Research Council</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N.	Nervus
Na	Natrium
NF	Neurofascin
PCS	körperlicher Summenwert
PMP	Peripheres Myelin Protein
RA	Rheumatoide Arthritis
SD	Standardabweichung

SF-36	engl. <i>36-item short-form health status scale</i>
tCIDP	typische CIDP
V.a.	Verdacht auf
WHO	engl. <i>World Health Organization</i>
whrl.	wahrscheinlich
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FSS in Patient*innen mit CIDP (total), typischer CIDP und atypischer CIDP.....	35
Abbildung 2: BDI-II in Patient*innen mit CIDP (total), typischer CIDP und atypischer CIDP (0-13 Punkte = keine Depression, 14-19 Punkte = milde Depression, 20-28 Punkte moderate Depression, 29-63 Punkte = schwere Depression)	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und demographische Charakteristika der Patient*innenpopulation im Vergleich zwischen typischer CIDP und atypischer CIDP (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; Angabe des Alters als Mittelwert (MW) in Klammern Standardabweichung (SD); n.s.= nicht signifikant).....	30
Tabelle 2: Kohortenfragebogen; Begleiterkrankungen und Kontakt zu Noxen bei der CIDP (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s.= nicht signifikant)	32
Tabelle 3: Kohortenfragebogen, Begleitsymptome (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s.= nicht signifikant)	33
Tabelle 4: Kohortenfragebogen; Subjektive Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Gehstrecke (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s.= nicht signifikant)	34
Tabelle 5: Ergebnisse der standardisierten Fragebögen bezüglich Depression, Fatigue und Lebensqualität dargestellt anhand Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); n.s.= nicht signifikant.....	35
Tabelle 6: Kohortenfragebogen; Berentung und Einkommen (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s. = nicht signifikant)	37
Tabelle 7: Klinische Begleitsymptome, Fatigue, Depression und Lebensqualität bei CIDP-Patient*innen mit unterschiedlichem CDAS (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; Angabe der übrigen verglichenen Merkmale als Absolutzahlen (n) und in Klammern prozentuale Häufigkeit; n.s. = nicht signifikant).....	38
Tabelle 8: Klinische Begleitsymptome, Fatigue, Depression und Lebensqualität bei CIDP-Patient*innen mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; Angabe der übrigen	

vergleichenen Merkmale als Absolutzahlen (n) und in Klammern prozentuale Häufigkeit; n.s. = nicht signifikant).....39

Tabelle 9: Unterschiede bei Fatigue, Depression und Lebensqualität bei unterschiedlicher Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; n.s. = nicht signifikant)39

Tabelle 10: Unterschiede bei Fatigue, Depression und Lebensqualität bei CIDP-Patient*innen mit unterschiedlichem Krankheitsbeginn (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; n.s. = nicht signifikant)40

1 Abstrakt

1.1 Deutsch

Die Chronisch Inflammatorisch Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist die häufigste periphere immunvermittelte Neuropathie, welche man in eine typische CIDP und atypische Varianten unterteilen kann.

Ziel dieser Studie war es, die CIDP hinsichtlich Parameter, die über die klassischen EFNS (*European Federation of Neurological Sciences*) definierten klinischen Kriterien hinausgehen, besser zu charakterisieren, um insbesondere eine bessere Abgrenzung der atypischen Varianten zu ermöglichen. Konkret wurde das Auftreten besonderer klinischer Begleitsymptome wie Tremor, Dyspnoe und Cold Paresis sowie Begleiterkrankungen bei der CIDP erfasst. Weiterhin interessierten uns die subjektive Bewertung des Krankheitsverlaufs und mögliche beeinflussende Faktoren wie das Auftreten von Depression und Fatigue.

Zu diesem Zweck wurde die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie mit einer Kohorte von insgesamt 84 Patient*innen mit typischer CIDP und atypischen Varianten durchgeführt. Zur Datenerhebung erfolgte das Erstellen eines elektronischen Patient*innenregisters, das Ausfüllen verschiedener standardisierter (FSS, BDI-II, SF-36) und nicht-standardisierter strukturierter Fragebögen („Kohortenfragebogen“) sowie regelmäßige klinische Untersuchungen und Beurteilungen. Die Häufigkeit der erhobenen Parameter wurde zwischen Patient*innen mit typischer und atypischer CIDP verglichen.

Klinische Begleitsymptome wie Cold paresis (53%) und Tremor (55,6%) wurden häufig beschrieben. Patient*innen mit typischer CIDP sprachen besser auf die Therapien an und wiesen stabilere neurologische Langzeitergebnisse auf. Weiterhin berichteten sie häufiger über Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II oder Rheumatoide Arthritis. Patient*innen mit atypischer CIDP zeigten dagegen einen instabileren Krankheitsverlauf sowie häufiger Merkmale einer Depression. Objektiver Therapieerfolg und subjektive Krankheitswahrnehmung stimmten nicht immer überein. In unserer Kohorte war die Prävalenz der Fatigue mit insgesamt 62,2% hoch, Hinweise für eine Depression fanden sich bei 34,6% der Patient*innen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigten sich geringere Werte in der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es zeigte sich, dass bei CIDP-Patient*innen mit einem langsamen Krankheitsbeginn, instabilen oder progredienten Krankheitsverlauf

eine Depression ausgeprägter war und die gesundheitsbezogene Lebensqualität schlechter bewertet wurde.

Die erhobenen Daten weisen darauf hin, dass die subjektive Krankheitsbewertung sowie häufige Symptome wie Tremor und Cold Paresis aber auch Depression und Fatigue bei Patient*innen mit CIDP in der ärztlichen Routine zu selten erfragt werden. Eine gesteigerte Sensibilität gegenüber den hier erfragten Begleitsymptomen ist die Voraussetzung für deren frühzeitige Erkennung und Behandlung und könnte zu einer besseren Lebensqualität beitragen. Inwieweit diese Parameter sich gegenseitig beeinflussen oder als diagnostische Parameter zur Abgrenzung gegenüber anderen Polyneuropathien und zur Unterscheidung zwischen typischer und atypischer CIDP dienen können, muss Gegenstand zukünftiger größer angelegter und kontrollierter Studien sein.

1.2 English

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is the most common peripheral immune-mediated neuropathy, which can be divided into typical CIDP and atypical variants.

Aim of this study was to better characterize CIDP in terms of parameters beyond the classical EFNS (European Federation of Neurological Sciences) defined clinical criteria, in particular to better delineate the atypical variants. We recorded the occurrence of concomitant clinical symptoms such as tremor, dyspnea, and cold paresis, as well as concomitant diseases in CIDP. Furthermore, we were interested in the subjective evaluation of the disease course and possible influencing factors such as the occurrence of depression and fatigue.

Therefore, the present prospective observational study was conducted with a cohort of 84 patients suffering from typical CIDP and atypical variants. Data collection involved creation of an electronic patient registry, completion of various standardized (FSS, BDI-II, SF-36) and non-standardized structured questionnaires ("cohort questionnaire"), and regular clinical examinations and assessments. The frequency of the collected parameters was compared between patients with typical and atypical CIDP.

Clinical symptoms such as cold paresis (53%) and tremor (55.6%) were frequently described. Patients with typical CIDP responded better to treatment and had more

stable neurological long-term outcomes. Furthermore, they reported more frequently concomitant diseases such as diabetes mellitus type II or rheumatoid arthritis.

Patients with atypical CIDP showed a more unstable course of their disease and more frequent features of depression. Objective treatment success and subjective disease perception did not always coincide. In our cohort, the overall prevalence of fatigue was high (62.2%) and evidence of depression was found in 34.6% of patients. Compared with the normal population, lower scores were seen in subjective health-related quality of life. Depression was more pronounced and health-related quality of life was rated worse in CIDP patients with a slow onset, unstable or progressive disease course.

The collected data indicate that subjective disease assessment as well as common symptoms such as tremor and cold paresis but also depression and fatigue in patients with CIDP are too rarely asked about in routine medical practice. Increased sensitivity to the accompanying symptoms surveyed here is a prerequisite for their early recognition and treatment and could contribute to a better quality of life. The extent to which these parameters may influence each other or serve as diagnostic parameters to distinguish CIDP from other polyneuropathies and to differentiate between typical and atypical CIDP must be the subject of future larger-scale and controlled studies.

2 Einleitung

2.1 Vorkommen und Wesen der CIDP

Die häufigste chronisch verlaufende immun-vermittelte entzündliche Polyneuropathie ist die Chronisch Inflammatorisch Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) [1]. Trotzdem ist die CIDP eine seltene periphere Nervenerkrankung, deren Prävalenz in verschiedenen Regionen der Welt zwischen 1,0-8,9/100.000 Erwachsenen variiert [2-5]. Am häufigsten tritt sie im Alter von 40-60 Jahren auf [6]. Insgesamt sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen [2]. Bei mehr als 50% der Betroffenen kommt es zu einer merklichen körperlichen Behinderung [4].

Man unterscheidet die typische CIDP von atypischen Varianten. Die typische CIDP macht mehr als 50% aller Fälle aus, und ist gekennzeichnet durch eine symmetrische proximale und distale Muskelschwäche mit sensorischen Defiziten in beiden Armen und Beinen und abgeschwächten oder erloschenen tiefen Sehnenreflexen [7, 8]. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel progredient, seltener kann er auch schubförmig oder monophasisch sein [9]. Schmerzen sind beim Auftreten der Erkrankung selten [10]. Im Gegensatz zum Guillain-Barré Syndrom (GBS) sind die Hirnnerven nur selten betroffen und eine Beteiligung der autonomen Nerven oder der für die Respiration zuständigen Nerven ist eine Ausnahme [11, 12].

Neben der oben genannten typischen Form der CIDP gibt es eine Reihe von sogenannten atypischen Formen der CIDP (20-50%). Dazu gehören die rein sensible CIDP (3,5-35%), die rein motorische CIDP (<10%), die prädominant distale CIDP (10%), auch DADS (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy) genannt, die asymmetrische Manifestation (multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy – MADSAM) (ca. 4-15%) sowie fokale Varianten (2%) [8, 13, 14].

2.2 Pathogenese, Diagnose und Therapie der CIDP

Die ursächlichen pathogenetischen Mechanismen für das Auftreten einer CIDP sind noch nicht abschließend geklärt. Nervenbiopsien der von einer CIDP betroffenen Personen zeigten Infiltrate bestehend aus Makrophagen und T-Zellen [15-17]. Eine Schlüsselrolle im Auftreten der CIDP scheint den autoreaktiven T-Zellen und ihrer Antwort auf Myelin-Antigene wie P0, P2 und PMP-22 zuzukommen [18-20]. Daneben gibt es aber auch Hinweise für humorale Immunmechanismen, die vor allem bei

Personen mit atypischer klinischer Manifestation beschrieben wurden [21]. So konnten bei bis zu 6,5% der Personen mit einer CIDP Autoantikörper gegen Contactin-1 nachgewiesen werden, einem paranodalen Axolemma-Protein [22]. Bis zu 12% der Personen mit einer CIDP weisen Antikörper gegen NF186 (Neurofascin 186), ein Adhäsionsmolekül im Bereich der Ranvier-Schnürringe, auf, bis zu 18% Antikörper gegen NF155, ein paranodales Protein [21, 23]. Da die Mehrzahl der betroffenen Personen zudem eine Besserung der Symptomatik nach einer Immuntherapie zeigt, geht man davon aus, dass die CIDP eine immunvermittelte Erkrankung ist [24].

Zur Diagnose einer CIDP gehört neben der klinischen Symptomatik der Nachweis einer Demyelinisierung durch eine elektrophysiologische Untersuchung [25, 26]. Nachdem über einen langen Zeitraum verschiedene elektrophysiologische Diagnosekriterien parallel existierten, werden aktuell die erstmals 2006 durch die *European Federation of Neurological Sciences* (EFNS) veröffentlichten und 2010 überarbeiteten einheitlichen elektrophysiologischen Diagnosekriterien einer CIDP angewendet [26, 27]. Unterstützende Kriterien für die Diagnosestellung einer CIDP sind nach EFNS 2006 ein erhöhtes Liquorprotein ohne erhöhte Leukozytenzahlen, eine Anreicherung des Kontrastmittels Gadolinium in Nervenwurzeln oder Nervenplexus oder eine Hypertrophie einer Nervenwurzel oder eines Nervenplexus im MRT, Anzeichen für eine primäre Demyelinisierung in der Nervenbiopsie oder eine klinische Verbesserung der Beschwerden nach Immuntherapie [27]. Darüber hinaus stellen bildgebende Verfahren wie die Nervensonographie und die MR-Neurographie ein weiteres supportives Kriterium zur Abgrenzung von anderen möglichen Differenzialdiagnosen dar und werden in praxi immer häufiger als additive Diagnostik angewendet [1, 28, 29].

Zur Behandlung der CIDP sind drei first-line Therapien zugelassen: Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIG), die Behandlung mit Kortikosteroiden oder ein therapeutischer Plasmaaustausch [7, 30].

Die Therapie mit IVIG zeichnet sich durch ein oftmals günstigeres Nebenwirkungsprofil und einen meist schneller sichtbaren Therapieerfolg gegenüber einer Behandlung mit Kortikosteroiden aus [7, 31-33], eine Therapie mit Kortikosteroiden kann jedoch oftmals zu längeren Remissionen führen [31, 33]. Obwohl eine Behandlung mittels Plasmaaustausch meist ähnlich effektiv wie die beiden anderen first-line Therapien ist, wird sie meist als dritte Wahl eingesetzt, da sie deutlich invasiver für die Patient*innen und eine Symptomlinderung meist kurzzeitiger ist [32, 34]. Obwohl mehr als 80% der Patient*innen unter einer der genannten Therapiemöglichkeiten eine Verbesserung

ihrer Beschwerden zeigen [8], bleibt eine Heilung der Erkrankung durch sie unwahrscheinlich und die Mehrheit der Patient*innen ist dauerhaft auf eine der genannten Therapieoptionen angewiesen [8, 33, 35]. Bei therapierefraktären Patient*innen können andere medikamentöse Alternativen versucht werden, darunter eine Behandlung mit Immunmodulatoren wie Azathioprin, Methotrexat und intramuskuläres Interferon β -1a, deren Ansprechrate sich in Studien jedoch geringer zeigte [36-38].

2.3 Probleme bei Diagnose und Behandlung der CIDP

Obwohl es inzwischen einheitliche Diagnosekriterien nach EFNS für eine CIDP gibt, stellt insbesondere die Diagnosestellung der atypischen Formen der CIDP aufgrund der heterogenen Manifestation sowie der schlechter definierten klinischen Kriterien [13, 26, 39] immer noch eine große Herausforderung dar. Dies birgt das Risiko einer hohen Anzahl von Fehldiagnosen [39]. Da Patient*innen je nach Unterform der CIDP anders auf die medikamentösen first-line Therapien ansprechen [13], ist eine korrekte Diagnosestellung elementar, um einen wirksamen und zügigen Therapiebeginn sicherzustellen und einer Langzeitbehinderung [40] und unnötigen Behandlungskosten vorzubeugen [39].

Auch die Einschätzung des Therapieansprechens stellt den/die Behandler*in vor Schwierigkeiten. Zur objektiven Messung eines Therapieerfolgs können Scores wie die *INCAT* (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) *disability scale* [41] oder der *MRC* (Medical Research Council) *sum score* [42], die Messung der Griffstärke durch den Vigorimeter [43] und eine Verbesserung der Gehstrecke um mindestens 50% herangezogen werden [20]. Objektiver und subjektiver Therapieerfolg müssen in der Praxis jedoch nicht unbedingt übereinstimmen [44, 45]. Oben genannte Scores spiegeln nur schlecht Veränderungen in der funktionellen Leistungsfähigkeit oder im Wohlbefinden der Patient*innen unter einer Therapie wider, Bereiche die für die Lebensqualität jedoch sehr wichtig sind [45].

Eine weitere Charakterisierung der CIDP hinsichtlich Merkmalen, die nicht Bestandteil der bisherigen täglichen Routineuntersuchung sind, kann somit möglicherweise zum Wissen der bislang wenig verstandenen atypischen Varianten beitragen und eine frühere adäquate Diagnosestellung ermöglichen. Zudem könnten die Erfassung der subjektiven Bewertung des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens sowie

möglicher beeinflussender Faktoren wie Depression und Fatigue wichtige ergänzende Parameter im Verständnis der Krankheitsbewertung darstellen.

2.4 Besondere klinische Begleitsymptome der CIDP

In der täglichen Routine der Behandlung von CIDP-Patient*innen fallen besondere klinische Begleitsymptome auf, die häufig berichtet werden, bislang aber wenig beschrieben sind.

2.4.1 Tremor

Über die Häufigkeit eines Tremors bei der CIDP ist die Studienlage uneinheitlich. In einer Studie mit 102 Patient*innen mit einer chronischen dysimmunen Neuropathie, wozu eine CIDP, eine Multifokale Motorische Neuropathie (MMN) und eine paraproteinämische Neuropathie zählen, wurde Tremor als ein mögliches, aber nicht häufig vorkommendes Begleitsymptom beschrieben. Dabei war der Tremor das prädominante Symptom bei 4 der 102 Patient*innen und stellte sich als Aktionstremor der Arme dar [46]. In einer groß angelegten Studie von 2013 konnte gezeigt werden, dass bis zu 58% der Patient*innen mit einer CIDP an einem Tremor als Begleitsymptom litten, welcher sich unter einer spezifischen medikamentösen anti-Tremor Therapie nicht verbesserte [47]. Unter einer spezifischen Therapie der zugrundeliegenden Neuropathie verbesserte sich der Tremor nur bei einer Minderheit der Patient*innen. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere des Tremors und der Krankheitsdauer sowie Schwäche, gemessen anhand des *MRC Sum Scores*, konnte nicht dargestellt werden [47]. Elektrophysiologisch konnte dagegen eine Korrelation zwischen der Schwere des Tremors und der F-Wellen-Latenz, der motorischen Spätantwort nach Reizung eines peripheren Nervens, nachgewiesen werden [47].

2.4.2 Cold Paresis

Der Einfluss der Temperatur auf Symptome neurologischer Erkrankungen ist komplex und bislang nur unvollständig verstanden [48]. Im Jahre 1890 beschrieb Professor Wilhelm Uhthoff das Phänomen einer vorübergehenden Sehstörung nach körperlicher Anstrengung oder nach einem Anstieg der Körpertemperatur bei einigen Personen mit

einer Multiplen Sklerose, z.B. beim Einnehmen eines heißen Bads, später auch Uhthoff Phänomen genannt [49, 50].

Allerdings beschreiben Patient*innen mit peripheren Nervenerkrankungen auch oft eine Zunahme der körperlichen Symptome unter Kälte, Cold Paresis genannt [48]. Bei Personen mit einer MMN, welche ebenfalls über eine Cold Paresis klagen, könnte eine dauerhafte Membrandepolarisation entzündlich veränderter Nervenfasern, die nur bei Raumtemperatur Impulse weiterleiten können, ursächlich für die beobachtete Zunahme der körperlichen Schwäche sein [51]. An diesen entzündlich veränderten Nervenläsionen könnte die durch Kälte bedingte thermische Reduktion der Na-K-Pumpen Aktivität eine weitere Depolarisation und einen Leitungsblock verursachen [48]. Diese Mechanismen könnten auch bei der CIDP vorliegen. Die pathogenetischen Mechanismen für das Auftreten einer Cold Paresis sind jedoch noch nicht abschließend geklärt [48].

2.4.3 Dyspnoe

Eine neuromuskuläre Schwäche, die zu einem respiratorischen Versagen führt, ist bei der CIDP ungewöhnlich [11]. In den EFNS Kriterien spielt eine respiratorische Affektion in Form von Dyspnoe oder gar respiratorischem Versagen keine Rolle [27]. Dennoch zeigte sich in einer Studie, dass die Latenzzeit nach Stimulation des Nervus phrenicus in 88% der Fälle bei Patient*innen mit einer CIDP verlängert und das durchschnittliche zusammengesetzte Muskelaktionspotenzial des Diaphragmas bei ihnen signifikant niedriger in seiner Amplitude war verglichen mit einer Kontrollgruppe [52]. Gleichzeitig klagte in genannter Studie jedoch nur eine Minderheit der Patient*innen über eine klinisch auffällige Belastungsdyspnoe, ohne Auffälligkeiten in der Auskultation oder in einem Röntgenbild aufzuweisen. Dies spricht für eine häufige subklinische Beteiligung des Nervus phrenicus bei der CIDP [52]. Auch andere Autor*innen konnten feststellen, dass es bei der Mehrzahl der Personen mit einer CIDP zu abnormalen elektrophysiologischen Veränderungen des Nervus phrenicus kommt [53].

In der Literatur finden sich vereinzelt Fallstudien, welche ein respiratorisches Versagen in Zusammenhang mit der CIDP beschreiben, gelegentlich sogar mit der Notwendigkeit einer kurzzeitigen Intubation und maschinellen Beatmung [11, 54, 55].

2.5 Depression, Fatigue und Lebensqualität bei der CIDP

Um bei der CIDP neben der routinemäßigen Untersuchung klinischer Parameter sowie objektiver Scores auch die subjektive Krankheitsbewertung zu erfassen, ist es wichtig, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beurteilen und Faktoren zu berücksichtigen, welche Einfluss auf diese haben könnten [45].

2.5.1 Depression

Chronische Erkrankungen können sich negativ auf den mentalen Status und die psychische Gesundheit einer Person auswirken [56]. Mittels Fragebögen zum Erfassen einer Depression konnte festgestellt werden, dass 9% der CIDP-Patient*innen in einer Studie aus den Niederlanden über Symptome einer solchen klagten [57]. Eine weitere Studie zeigte sogar, dass mehr als 40% der an einer CIDP erkrankten eingeschlossenen Personen moderat oder stark an Ängsten und Depressionen litten [58]. Da sich eine Depression bei Patient*innen mit CIDP signifikant negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken kann [59], sollte sie in der klinischen Routine erfragt werden. Darüber hinaus ist es wichtig zu evaluieren, welche krankheitsspezifischen Merkmale diese beeinflussen können.

2.5.2 Fatigue

Fatigue ist ein häufiges Begleitsymptom neurologischer Erkrankungen [60], so auch bei der CIDP [61, 62]. Krupp et al. definierten Fatigue 1988 als „Gefühl physischer Müdigkeit und einem Fehlen von Energie, anders als Traurigkeit oder Schwäche“ (Übersetzung durch die Verfasserin) [63]. Es konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden zwischen dem Ausprägungsgrad einer Fatigue und der allgemeinen körperlichen Kraft, dem Alter und der Dauer der Grunderkrankung [61]. Eine Fatigue kann zu den Symptomen der CIDP gehören, die Patienten am meisten beeinträchtigen [64], und stellt einen häufigen Grund für das Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung dar [65]. Die zugrunde liegende Pathophysiologie bleibt jedoch weitestgehend unbekannt [66]. Unter einer medikamentösen Behandlung der CIDP kann sich eine Fatigue, gemessen anhand der *Fatigue severity scale* (FSS), verbessern [66]. Andererseits kann die Fatigue trotz einer adäquaten medikamentösen Therapie der CIDP mit objektiv messbarer Verbesserung der körperlichen Kraft

unverändert bestehen bleiben [61]. Selten kann eine Fatigue sogar das einzig subjektiv wahrgenommene Symptom einer CIDP sein [67]. Da sich auch eine Fatigue signifikant negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken kann [59], sollte sie bei CIDP-Patient*innen ebenfalls routinemäßig konkret erfragt und nach Möglichkeit therapiert werden.

2.5.3 Lebensqualität

Lebensqualität kann definiert werden als „die Sichtweise eines Individuums bezüglich seiner Position im Leben im Kontext der Kultur und der Wertesysteme, in denen es lebt, und in Bezug auf seine Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (Übersetzung durch die Verfasserin) [68]. Schon durch andere Autoren wurde darauf hingewiesen, dass dem Einfluss chronischer neurologischer Erkrankungen und ihrer Behandlung auf das funktionelle, emotionale und soziale Wohlergehen der Patient*innen mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden muss und eine Therapiebewertung auch anhand der Gesundheitswahrnehmung der Patient*innen erfolgen sollte [44, 69]. Eine Therapiebewertung erfolgt dementsprechend inzwischen auch anhand einer Messung der Lebensqualität und von Veränderungen derselben [70].

Da es sich bei der CIDP um eine chronische Erkrankung handelt, kann sie die Lebensqualität betroffener Personen signifikant beeinflussen [59]. Um die Lebensqualität von Patient*innen objektiv zu messen, gibt es verschiedene Fragebögen. Ein häufig verwendeter Fragebogen ist der SF-36 (*36-item short-form health status scale*) [70]. Eine hohe Punktzahl in diesem steht für eine bessere Lebensqualität und eine bessere Gesundheit [59, 71]. In Studien mit CIDP-Patient*innen konnte gezeigt werden, dass der durchschnittliche SF-36 Wert der Patient*innen deutlich niedriger lag als der Durchschnittswert einer gesunden Vergleichsgruppe. Zudem zeigte sich, dass der SF-36 Wert stieg, wenn die Patient*innen eine objektiv messbare Verbesserung der Beschwerden beobachten konnten [70]. Patient*innen mit einer CIDP weisen in den Unterskalen zur körperlichen Funktionalität des SF-36 Fragebogens die niedrigsten Werte auf [64].

Als Einflussfaktor auf die Lebensqualität ist der Beschäftigungsstatus bei chronischen Krankheiten zu berücksichtigen, dies wurde auch bei Patient*innen mit einer CIDP dargestellt [72].

2.6 Zielsetzung

Übergeordnetes Ziel dieser prospektiven, monozentrischen und epidemiologischen Studie war es, die CIDP hinsichtlich Parameter, die über die klassischen EFNS-definierten klinischen Kriterien hinausgehen und vornehmlich auf der Selbstauskunft von Patient*innen beruhen, besser zu charakterisieren. Hierbei sollten Patient*innen unserer Kohorte hinsichtlich des Auftretens von besonderen klinischen Parametern, nicht körperlichen Begleitsymptomen und Begleiterkrankungen untersucht werden. Weiterhin erhoben wir die subjektive Bewertung des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens durch die Patient*innen und mögliche Einflussfaktoren darauf. Nachfolgend erfolgte der Vergleich dieser Parameter zwischen Patient*innen mit typischer und atypischer CIDP.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob sich spezifische Krankheitscharakteristika auf einige der erfassten klinischen Parameter und nicht-körperlichen Begleitsymptome auswirken.

Für diese explorative Studie wurden folgende konkrete Ziele festgelegt:

1. Wie unterscheiden sich typische und atypische CIDP hinsichtlich spezifischer Krankheitscharakteristika, Therapieerfolg sowie Begleiterkrankungen?
2. Wie unterscheiden sich typische und atypische CIDP hinsichtlich des Vorkommens der Begleitsymptome Cold paresis, Tremor und Dyspnoe?
3. Unterscheiden sich subjektive Krankheitsbewertung, Vorkommen von Fatigue und Depression sowie Einschränkung der Lebensqualität bei Patient*innen mit typischer und atypischer CIDP?
4. Wie wirken sich spezifische Krankheitscharakteristika auf die erfassten klinischen Parameter und nicht-körperlichen Begleitsymptome aus?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer prospektiven Kohortenstudie, welche CIDP-Patient*innen über eine Dauer von 10 Jahren beobachtet und sowohl klinische als auch immunologische Parameter kontinuierlich erfasst (CIDP-Kohortenstudie). Die Studie erfolgt am *Neurocare Research Center* und der neurologischen Hochschulambulanz der Charité Campus Mitte. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité bestätigt (EA1/025/11) und in Einverständnis mit der *Declaration of Helsinki* durchgeführt. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert, um einen adäquaten Datenschutz zu gewährleisten. Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum April 2013 bis November 2014 klinische Parameter und Begleitsymptome bei Patient*innen mit einer CIDP erfasst. Dafür wurden verschiedene standardisierte (BDI, FSS, SF-36) und nicht standardisierte strukturierte (Kohortenfragebogen) Fragebögen durch die Patient*innen ausgefüllt und ein elektronisches Patient*innenregister erstellt. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung klinischer Parameter im Rahmen der ärztlichen Konsultation in der neurologischen Hochschulambulanz der Charité Campus Mitte. Die Einschlusskriterien für die CIDP-Patient*innen der vorliegenden Studie waren Volljährigkeit, Vorhandensein einer sicheren, wahrscheinlichen oder möglichen CIDP anhand der EFNS Diagnosekriterien [26] sowie hochgradiger Verdacht auf eine CIDP bei noch nicht voll erfüllten EFNS Diagnosekriterien. Weiterhin musste eine regelmäßige ärztliche Konsultation in der CIDP-Sprechstunde der neurologischen Hochschulambulanz Charité Campus Mitte erfolgen und das Einverständnis zum Ausfüllen von Fragebögen für die vorliegende Studie erklärt werden. Ausschlusskriterien stellten Polyneuropathien anderer Ätiologie wie z.B. angeborene Polyneuropathien dar.

Anhand der Auswertung der Informationen des elektronischen Patient*innenregisters wurden die für diese Arbeit geeigneten Patient*innen während einer ärztlichen Routinekonsultation im o.g. Zeitraum in der neurologischen Hochschulambulanz Charité Mitte über den Ablauf der Studie unterrichtet. Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie erfolgte nach ärztlicher Aufklärung.

3.2 Auswahl der Patient*innen und primäre Datengewinnung

Zunächst wurde durch die Verfasserin im Zeitraum von April 2013 bis November 2014 ein elektronisches Register zu den Patient*innen, die regelmäßig die CIDP-Sprechstunde der neurologischen Hochschulambulanz Charité Campus Mitte besuchten, erstellt und gepflegt. Dabei wurden in diesem Register folgende Informationen aus den vorhandenen Patient*innenakten, älteren Arztbriefen und Befunden aus dem klinischen Informationssystem SAP zusammengetragen:

- Diagnose
- Diagnosesicherheit nach EFNS 2010
- Jahr des Symptombeginns
- Jahr der Diagnosestellung
- Verlauf der Erkrankung
- Beginn der Erkrankung
- bisherige Krankheitsgeschichte
- Begleiterkrankungen
- Familienanamnese
- vegetative Anamnese
- Sozialanamnese
- bisher erfolgte Diagnostik im Rahmen der CIDP-Diagnosestellung
- bisher erfolgte Therapien

Diese Informationen wurden auf dem elektronischen Hauptdatenblatt für jeden/jede Patient*in erfasst. Zusätzlich wurde ein elektronisches Unterdatenblatt für jeden ärztlichen Termin in der Hochschulambulanz angelegt. Einträge von älteren Konsultationen wurden übernommen. In diesem Unterdatenblatt wurden die aktuelle Anamnese, der aktuelle Untersuchungsbefund, die aktuelle Medikation sowie das weitere therapeutische Vorgehen festgehalten. Zusätzlich wurden (wenn vorhanden) der *INCAT disability score*, die aktuelle Gehstrecke und der *MRC Sum Score* für jede ärztliche Konsultation aus den Patient*innenakten übernommen oder an den Untersuchungsterminen festgehalten.

3.3 Datenerhebung während der ärztlichen Konsultation

Während der routinemäßigen ärztlichen Konsultation der Patient*innen in der neurologischen Hochschulambulanz Charité Campus Mitte wurden zusätzlich folgende Parameter zu den teilnehmenden Patient*innen erhoben:

- Krankheitsverlauf: Für unsere Studie erfolgte eine Unterteilung des Verlaufs der CIDP in 2 übergeordnete Gruppen zum besseren Vergleich: „Schubförmig“ und „Progredient“, die selteneren monophasischen Verlaufsformen wurden mit den schubförmigen zusammengefasst.
- Art des Krankheitsbeginns: Der Beginn der CIDP kann akut (Progression < 4 Wochen) subakut (4-8 Wochen) oder graduell (> 8 Wochen) sein [73]. Für diese Studie erfolgte eine Unterteilung des Beginns der Erkrankung in die zwei übergeordneten Gruppen: „langsam progredient“ (Progression über einen Zeitraum von mehr als acht Wochen) und „rasch“ (Progression über einen Zeitraum von weniger als acht Wochen).
- Krankheitsaktivität: Der *CIDP Disease Activity Status* (CDAS) ist ein einfaches Messinstrument, welches es erlaubt, die Krankheitsaktivität einer CIDP zu beurteilen [74]. Anhand der Betrachtung der aktuellen medikamentösen Behandlung, der Therapiedauer, der *Follow-up* Zeit, des Therapieansprechens und der Ergebnisse der neurologischen Untersuchung während des letzten *Follow-up's* lässt sich ein/eine Patient*in in eine der folgenden Kategorien einordnen: „cured“ (stabile neurologische Untersuchungsergebnisse und keine aktive Behandlung der CIDP seit 5 Jahren oder länger), „remission“ (stabile neurologische Untersuchungsergebnisse und keine aktive Behandlung der CIDP seit weniger als 5 Jahren), „stable active disease“ (anhaltend unter Immuntherapie, um stabile neurologische Untersuchungsergebnisse für 1 Jahr vorzuweisen), „improving“ (kürzlich begonnene Immuntherapie für länger als 3 Monate, aber kürzer als 1 Jahr, auf die Therapie ansprechend) und „unstable active disease“ (alle anderen) [74]. Der hier berücksichtigte CDAS wurde in zeitlicher Nähe zur Erhebung der anderen Fragebögen erhoben. Wir fassten für die Auswertung die Kategorien des CDAS, mit objektiv messbaren stabilen neurologischen Ergebnissen für mindestens 1 Jahr („cured“, „remission“ und „stable active disease“) als eine Kategorie zusammen (CDAS stabil) und stellten

sie den beiden übrigen Kategorien („improving“ und „unstable active disease“) gegenüber (CDAS instabil).

- Diagnosesicherheit: Die Diagnose (typische CIDP oder atypische CIDP) wurde anhand der EFNS-Diagnosekriterien [26] gestellt und die Patient*innen anhand ihrer Untersuchungsergebnisse in die Gruppe der sicheren, wahrscheinlichen oder möglichen CIDP eingeteilt [25]. Um Patient*innen mit in die Studie aufzunehmen, bei welchen die Diagnose einer CIDP klinisch sehr wahrscheinlich erschien, die Diagnosekriterien nach EFNS jedoch noch nicht voll erfüllt waren, fügten wir den drei oben genannten Gruppen noch die Gruppe „Verdacht auf CIDP“ hinzu. Um die statistische Auswertung zu vereinfachen, erfolgte anschließend eine Unterteilung der Diagnose der Patient*innen in „sichere CIDP“ versus „wahrscheinliche / mögliche / V.a. CIDP“.
 - Objektiver Therapieerfolg: Der objektive Therapieerfolg wurde anhand des *INCAT disability scores* [41] des *MRC sum scores* [42] oder anhand einer Verbesserung der Gehstrecke evaluiert.
 - Der *INCAT disability score* bewertet die funktionelle Behinderung der oberen und unteren Extremität der befragten Patient*innen und kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei niedrige Werte für weniger Beeinträchtigung sprechen [41]. Ein Therapieerfolg liegt dann vor, wenn es zu einer Verbesserung im *INCAT disability score* um einen Punkt oder mehr kommt [75].
 - Der *MRC sum score* beurteilt die Einschränkung der Muskelkraft in sechs Muskelgruppen und kann Werte zwischen 0 und 60 annehmen, wobei ein Wert von 60 keine Beeinträchtigung der Muskelkraft widerspiegelt [42].
- Basierend auf Vorpublikationen unserer Arbeitsgruppe definierten wir einen positiven Therapieerfolg, wenn es zu einer Verbesserung im *MRC sum score* um 2 oder mehr Punkte in zwei verschiedenen Muskelgruppen kam, wenn es zu einer Verbesserung um einen Punkt oder mehr im *INCAT disability score* oder zu einer Verbesserung der Gehstrecke um 50% oder mehr kam [20, 76, 77].

3.4 Fragebögen und Ablauf

Für unsere Studie erfragten wir darüber hinaus das Vorhandensein von Fatigue und Depression sowie die Einschränkung der Lebensqualität. Dafür benutzten wir standardisierte strukturierte Fragebögen. Während der CIDP-Sprechstunde an der neurologischen Hochschulambulanz der Charité Campus Mitte wurden die für die Studie geeigneten Patient*innen nach erfolgter Einverständniserklärung zur Studienteilnahme über die verschiedenen auszufüllenden Fragebögen aufgeklärt. Ihnen wurden die verschiedenen Fragebögen erklärt, bei Schwierigkeiten wurde ihnen assistiert. Mit einigen Patient*innen wurden die Fragebögen telefonisch ausgefüllt. Die ausgefüllten Fragebögen von zwei Patient*innen mussten aufgrund methodischer Fehler von der Auswertung ausgeschlossen werden.

3.4.1 *Fatigue Severity Scale* (FSS)

Eine Möglichkeit, um Fatigue objektiv zu messen, ist der Fragebogen „*Fatigue Severity Scale*“ (FSS) [78]. Dieser Fragebogen besteht aus 9 Elementen und erfragt die Schwere der Fatigue in verschiedenen Situationen der Woche vor Erhebung [79]. Der/die Patient*in muss die passende Antwort auf einer Skala von 1 bis 7 angeben, wobei 1 ein starkes Widersprechen und 7 eine starke Zustimmung beschreibt [78]. Das Endergebnis spiegelt den Mittelwert der beantworteten Elemente wider [79]. Basierend auf diversen vorangegangenen Studien [78, 79] übernahmen wir als Cut-off Wert einen Mittelwert ≥ 4 in der FSS zur Feststellung einer vorhandenen Fatigue.

3.4.2 *Beck's Depression Inventory II* (BDI-II)

Eine der bekanntesten Skalen zur Evaluierung des Schweregrades einer Depression bei Jugendlichen und Erwachsenen ist der „*Beck's Depression Inventory*“ (BDI), dessen erste Version von Beck et al. erstmals 1961 veröffentlicht wurde [80].

Die überarbeitete Version *Beck's Depression Inventory II* (BDI-II) erschien 1996 [81]. Der BDI-II ist ein Fragebogen, welcher aus 21 Elementen besteht. Jedes Element muss auf einer Skala von 0-3 bewertet werden (wobei ein höherer Wert für eine ausgeprägtere Symptomatik spricht) und bezieht sich auf die Ausprägung in den vorangehenden 2 Wochen [82]. Die verschiedenen Elemente erfragen den Schweregrad folgender Symptome, die üblich für eine Depression sind: Traurigkeit,

vorangegangene Misserfolge, Pessimismus, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Gefühle von Bestrafung, Selbstmissfallen, Selbstkritik, Suizidgedanken oder –wünsche, Weinen, Interessenverlust, Unentschlossenheit, Unruhe, Gefühle von Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderung von Schlafgewohnheiten, Verunsicherbarkeit, Veränderungen des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit oder Fatigue, Verlust der Libido [81, 83]. Der Endwert kann zwischen 0-63 variieren, wobei ein hoher Wert für ausgeprägtere Symptome einer Depression spricht [82]. Die anerkannten Bereiche des BDI-II sind folgende: ein Punktwert zwischen 14-19 spricht für eine milde Depression, ein Punktwert zwischen 20-28 spricht für eine moderate Depression und ein Punktwert zwischen 29-63 spricht für eine schwere Depression [81].

3.4.3 Der *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*

Der SF-36 wurde durch das *Boston Health Research Institute* in den USA entwickelt und dient dazu, den Gesundheitsstatus von Personen der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen, die älter als 14 Jahre alt sind [84, 85]. Er ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument [86] und beinhaltet 36 Items, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität eines Individuums erfragen [85]. Mittels des Fragebogens können 8 Dimensionen der Lebensqualität beurteilt werden, die sich an der WHO-Definition von Gesundheit orientieren, darunter die körperliche Funktionsfähigkeit, der körperliche Schmerz, die körperliche Rollenfunktion, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die soziale Funktionsfähigkeit, die Vitalität, die emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden [87, 88].

Die 36 Items des SF-36 sind diesen 8 Dimensionen zugeordnet und lassen sich zu acht Skalen des subjektiven Gesundheitserlebens zusammenfassen. Die Antwortmöglichkeiten sind mehrstufig Likert-skaliert oder dichotom. Die Werte der Subskalen können Werte von 0 (schlechteste Lebensqualität) bis 100 (beste Lebensqualität) einnehmen. Es kommt zu einer Auswertung auf Ebene der Subskalen, durch Gewichtung der einzelnen Subskalen erhält man zwei übergeordnete Dimensionen, den körperlichen Summenwert (im folgenden PCS genannt) und den mentalen Summenwert (im folgenden MCS genannt) [89, 90]. Hohe Werte im SF-36 Fragebogen stehen für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität [91]. Werden Fragen ausgelassen, so ist es innerhalb einer Subskala möglich, fehlende Itemwerte

durch den Mittelwert der beantworteten Items zu ersetzen, wenn mindestens die Hälfte der Items einer Subskala beantwortet wurden [88, 89].

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der teilnehmenden Patient*innen an dieser Studie, erhoben wir die beiden zusammenfassenden Werte PCS und MCS. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte nach Handbuch.

3.4.4 Kohortenfragebogen

Da sich die subjektive Patient*innenwahrnehmung von objektiv messbaren Scores unterscheiden kann [44], erstellten wir zur Selbstevaluation den nicht standardisierten strukturierten „Kohortenfragebogen“.

Der Kohortenfragebogen ist im Anhang dargestellt. In die vorliegende Arbeit wurden daraus Antworten zu folgenden Parametern aufgenommen:

- Subjektive Beurteilung der Entwicklung der Erkrankung seit Diagnosestellung und im kurzfristigen Verlauf (seit Januar 2012) (um statistisch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, wurden die Antwortmöglichkeiten „gebessert“ und „gleich geblieben“ zusammengefasst und die Antwortmöglichkeiten „verschlechtert“ und „wechselnd“ wurden ebenfalls zusammengefasst)
- Bewältigte Gehstrecke und Vorhandensein einer Gehhilfe zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Kohortenfragebogens (Wir fassten die Antworten „Gehstock auf einer Seite“, „2 Krücken“, „Rollator“ und „Rollstuhl“ als „vorhandene Gehhilfe“ zusammen und stellten sie gegenüber der Antwort „keine Gehhilfe“)
- Vorhandensein von Begleiterkrankungen, welche ähnliche Beschwerden wie eine CIDP hervorrufen können und somit die Diagnosestellung einer CIDP erschweren können (auch Kontakt zu Schwermetallen oder Gasen, übermäßiger Alkoholkonsum)
- Nettoeinkommen
- Berentung aufgrund der CIDP und Zeitraum bis zur Berentung nach erfolgter Diagnosestellung
- Verschlechterung der Beschwerden unter Kälte allgemein und seit Januar 2012
- Verbesserung der Beschwerdezunahme unter Kälte durch eine begonnene Therapie
- Vorhandensein von Tremor allgemein und seit Januar 2012
- Verbesserung des Tremors unter einer begonnenen Therapie

- Vorhandensein anderer möglicher Ursachen für den Tremor
- Vorhandensein von Dyspnoe allgemein und seit Januar 2012
- Verbesserung der Dyspnoe unter einer begonnenen Therapie
- Vorhandensein anderer möglicher Ursachen für die Dyspnoe

Für die Parameter Entwicklung der Erkrankung, Verschlechterung der Beschwerden unter Kälte, Dyspnoe und Tremor erfolgte im Fragebogen zusätzlich gezielt nochmals die Frage nach dem Vorhandensein oder Veränderungen seit Januar 2012. Diese Unterscheidung führten wir ein, um einen für den/die Patient*in besser zu überblickenden Zeitraum von zwei Jahren anzubieten.

Die in diesem Fragebogen aufgelisteten Begleiterkrankungen orientieren sich unter anderem an einem Paper von Mygland et al., welches Krankheiten auflistet, die das Symptom einer Polyneuropathie zeigen können [5].

3.5 Auswertung der Ergebnisse

Die Auswertung der standardisierten Fragebögen (FSS, BDI, SF-36) erfolgte nach Handbuch. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in einer Exceltabelle (Microsoft® Excel® für Mac 2011 Version 14.2) zusammengetragen, um die nachfolgende statistische Auswertung zu ermöglichen.

3.5.1 Statistische Auswertung

Für kontinuierliche Daten (z.B. Alter) wurde bei ausreichender Normalverteilung Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Für kategorielle Daten (z.B. Geschlecht) wurden absolute und relative Häufigkeiten berichtet. Alle Charakteristiken wurden sowohl für die Gesamtgruppe der Patient*innen als auch für die beiden Subgruppen typische und atypische CIPD angegeben.

Statistische Tests beziehen sich auf den Vergleich der Patient*innen mit typischer versus atypischer CIPD. Für die Auswertung der nominalskalierten und dichotomen Items (z.B. subjektive Entwicklung der Erkrankung) wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Beim Vergleich ordinaler Daten (z.B. Zeitpunkt der Berentung) wurde der lineare Trend-Test verwendet. Aufgrund der relativ kleinen Teilpopulationen in den beiden Hauptkategorien typische CIPD beziehungsweise atypische CIPD wurden jeweils

exakte Statistiken gewählt. Die kontinuierlichen Items des BDI, SF36 und FSS sowie das Alter wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet.

Unterschiede zwischen den Untergruppen beim CDAS, Verlauf und Beginn in Bezug auf BDI, FSS und dem SF-36 wurden mit dem t-Test ermittelt. Um Unterschiede zwischen den Untergruppen beim CDAS bei Begleitsymptomen wie Tremor/Cold paresis/Dyspnoe zu analysieren, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Um Unterschiede bei den Untergruppen der Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung in Bezug auf BDI, FSS und SF-36 zu analysieren, wurden einfache ordinale Regressionsmodelle gerechnet (Beispielhaft: abhängige Variable = Dauer der Symptomatik in Kategorien : <1 Jahr, 1-2 Jahre, 3-7 Jahre, ≥8 Jahre, unabhängige Variable = jeweiliger Score).

Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ verwendet. Da es sich um eine explorative Studie handelt, wurde keine Adjustierung für multiples Testen angewandt. Die p-Werte in dieser explorativen Studie sind nur bedingt interpretierbar, da eine Vielzahl sekundärer Fragestellungen statistisch getestet wurde. Nachfolgend sind in den Tabellen nur die statistisch relevanten p-Werte dargestellt oder p-Werte, bei welchen eine Tendenz erkennbar ist. Andere p-Werte sind mit n.s. (nicht signifikant) beschrieben.

Das Vorgehen der statistischen Auswertung wurde mit Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin abgesprochen und von ihr bestätigt. Die statistische Auswertung erfolgte mit ihrer Hilfe sowie durch Unterstützung von Frau Kristina Schindler.

4 Ergebnisse

4.1 Patient*innen mit typischer CIDP weisen häufiger einen objektivierbaren Therapieerfolg und stabileren Krankheitsverlauf auf und werden frühzeitiger diagnostiziert

Variable	Total (n=84)	Typische CIDP (n=36)	Atypische CIDP (n=48)	p-Wert
Alter MW(SD)	64 (12)	64 (13)	63 (11)	n.s.
Weiblich n(%)	29 (34,5)	19 (52,8)	10 (20,8)	0,003
Diagnose n(%)				
- sichere CIDP	40 (47,6)	19 (52,8)	21 (43,8)	n.s.
- whrl./mgl./V.a.	44 (52,4)	17 (47,2)	27 (56,3)	
CIDP davon				
- whrl.	n= 31	n= 17	n= 14	
- mgl.	n= 12	n= 0	n= 12	
- V.a.	n= 1	n= 0	n= 1	
CDAS n(%)				
- CDAS stabil	52 (61,9)	27 (75,0)	25 (52,1)	0,042
- CDAS instabil	32 (38,1)	9 (25,0)	23 (47,9)	
Beginn n(%)				
- langsam	62 (73,8)	28 (77,8)	34 (70,8)	n.s.
- rasch	22 (26,2)	8 (22,2)	14 (29,2)	
Verlauf n(%)				
- schubförmig	26 (30,9)	12 (33,3)	14 (29,1)	n.s.
- progredient	58 (69,0)	24 (66,6)	34 (70,8)	
Therapieerfolg n(%) ; n= 83	66 (79,5)	33 (94,3)	33 (68,8)	0,005
Zeit zwischen Erstsymptomen und Diagnose n(%)				
- ≤ 1 Jahr	34 (40,5)	17 (47,2)	17 (35,4)	n.s.
- ≤ 2 Jahre	10 (11,9)	6 (16,7)	4 (8,3)	
- 3-7 Jahre	25 (29,8)	8 (22,2)	17 (35,4)	
- ≥ 8 Jahre	15 (17,9)	5 (13,9)	10 (20,8)	

Tabelle 1: Klinische und demographische Charakteristika der Patient*innenpopulation im Vergleich zwischen typischer CIDP und atypischer CIDP (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; Angabe des Alters als Mittelwert (MW) in Klammern Standardabweichung (SD); n.s.= nicht signifikant)

Insgesamt konnten 84 Patient*innen mit in unsere Studie aufgenommen werden, darunter 29 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren und unterschied sich kaum in den beiden verglichenen Gruppen (typische CIDP versus atypische CIDP). Es zeigte sich, dass in unserer Kohorte Frauen in der Gruppe der typischen CIDP häufiger waren.

Wir sahen, dass in der Gruppe der atypischen CIDP die diagnostische Unsicherheit tendenziell größer ist.

Es zeigte sich, dass tendenziell mehr Patient*innen unserer Kohorte stabile neurologische Ergebnisse für 1 Jahr oder mehr vorweisen konnten. Dabei fiel auf, dass Patient*innen mit einer typischen CIDP deutlich häufiger einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen (CDAS stabil) als Patient*innen mit atypischer CIDP.

Die Mehrzahl der Patient*innen wies einen langsamen Krankheitsbeginn und einen progredienten Krankheitsverlauf auf, ohne deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen tCIDP (typische CIDP) und aCIDP (atypische CIDP).

Bei einem Großteil der Patient*innen lag ein objektiv messbarer Therapieerfolg (gemessen anhand des *INCAT disability score*, dem *MRC sum score* oder der Gehstrecke, siehe Methodenteil) vor. Patient*innen mit einer typischen CIDP zeigten dabei häufiger einen objektivierbaren Therapieerfolg.

In unserer Kohorte erhielt die Mehrzahl der Patient*innen mit typischer Manifestation ihrer CIDP ihre Diagnose innerhalb der ersten zwei Jahre, davon fast 50% innerhalb des ersten Jahres. Bei mehr als der Hälfte der Patient*innen mit einer atypischen CIDP erfolgte die Diagnosestellung dagegen erst nach 3 Jahren oder später.

4.2 Patient*innen mit typischer CIDP geben häufiger einen Diabetes Mellitus Typ II und eine Rheumatoide Arthritis als Begleiterkrankung an

Variable	Total (n=84)	Typische CIDP (n=36)	Atypische CIDP (n=48)	p-Wert
Begleiterkrankungen				
n(%)				
-Diabetes mellitus II	24 (28,6)	16 (44,4)	8 (16,7)	0,007
-Spinalkanalstenose	12 (14,3)	7 (19,4)	5 (10,4)	n.s.
-Borreliose	4 (4,8)	1 (2,8)	3 (6,3)	n.s.
-Diphtherie	3 (3,6)	0 (0)	3 (6,3)	n.s.
-Sphinkter Störung	5 (6,0)	2 (5,6)	3 (6,3)	n.s.
-Vitamin B12 Mangel	16 (19,1)	7 (19,4)	9 (18,8)	n.s.
-Vaskulitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
-Porphyrie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
-Urämie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
-Gicht	11 (13,1)	7 (19,4)	4 (8,3)	n.s.
-Sarkoidose	2 (2,4)	1 (2,8)	1 (2,1)	n.s.
-Hyperlipidämie	21 (25)	8 (22,2)	13 (27,1)	n.s.
-Hypothyreose	15 (17,9)	7 (19,4)	8 (16,7)	n.s.
-Kollagenose	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
-Zöliakie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
-Multiples Myelom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
-Rheumatoide Arthritis	9 (10,7)	7 (19,4)	2 (4,2)	0,030
-Lupus erythematodes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
-Krebserkrankung	16 (19,1)	5 (13,9)	11 (22,9)	n.s.
-HIV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
Kontakt zu Schwermetallen oder Gasen n(%) ; n=83	19 (22,9)	9 (25,7)	10 (20,8)	n.s.
Übermäßiger Alkohol-Konsum n(%) ; n=83	13 (15,7)	4 (11,1)	9 (19,2)	n.s.

Tabelle 2: Kohortenfragebogen; Begleiterkrankungen und Kontakt zu Noxen bei der CIDP (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s.= nicht signifikant)

Die von uns erfragten Begleiterkrankungen können teilweise ähnliche Symptome wie eine CIDP hervorrufen oder vorhandene Symptome einer CIDP verstärken. Patient*innen mit einer typischen CIDP berichteten häufiger, an einem Diabetes mellitus Typ II oder einer Rheumatoiden Arthritis zu leiden als Patient*innen mit einer atypischen CIDP. Die übrigen Begleiterkrankungen zeigten keinen deutlichen Unterschied im Vorkommen bei typischer versus atypischer CIDP.

Obwohl toxische Neuropathien selten sind, stellen sie dennoch eine wichtige Gruppe unter den erworbenen Neuropathien dar. Sie können unter anderem nach Kontakt mit Schwermetallen oder Gasen oder bei Alkoholikern auftreten [92]. In seltenen Fällen kann sich auf eine toxische Neuropathie auch eine immunvermittelte Komponente auflagern [93]. Um eine mögliche Beeinflussung der CIDP durch den Kontakt mit

Schwermetallen oder Gasen sowie durch einen übermäßigen Alkoholkonsum zu untersuchen, fragten wir in unserem Kohortenfragebogen nach entsprechendem Kontakt dazu. Dabei gaben 22,9% der Patient*innen einen Kontakt zu Schwermetallen oder Gasen und 15,7% einen übermäßigen Alkoholkonsum in der Krankenvorgeschichte an.

4.3 Cold Paresis und Tremor sind häufig angegebene Begleitsymptome bei der CIDP

Variable	Total (n=84)	Typische CIDP (n=36)	Atypische CIDP (n=48)	p-Wert
Cold paresis n(%) ; n=71	38 (53,5)	17 (56,7)	21 (51,2)	n.s.
Cold paresis Verbesserung durch Therapie n(%) ; n=39	6 (15,4)	2 (13,3)	4 (16,7)	n.s.
Tremor n(%) ; n=81	45 (55,6)	23 (65,7)	22 (47,8)	n.s.
Tremor Verbesserung durch Therapie n(%) ; n=51	13 (25,5)	6 (25,0)	7 (25,9)	n.s.
Tremor andere Ursache n(%) ; n=50	1 (2,0)	1 (4,6)	0 (0)	n.s.
Dyspnoe n(%) ; n=82	24 (29,3)	8 (23,5)	16 (33,3)	n.s.
Verbesserung Dyspnoe durch Therapie n(%) ; n=30	3 (10,0)	1 (9,1)	2 (10,5)	n.s.
Andere Ursache Dyspnoe n(%) ; n=34	13 (38,2)	6 (37,5)	7 (38,9)	n.s.

Tabelle 3: Kohortenfragebogen, Begleitsymptome (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s.= nicht signifikant)

Für die Begleitsymptome Cold Paresis, Tremor und Dyspnoe stellen wir die Ergebnisse seit Krankheitsbeginn dar, da der Zeitraum ab Januar 2012 ähnliche Resultate erbrachte. Eine Cold paresis gaben mehr als die Hälfte aller Patient*innen an ohne wesentlichen Unterschied zwischen solchen mit typischer und atypischer CIDP. Wenn eine Cold Paresis angegeben wurde, dann zeigte sie nur selten eine Verbesserung unter der medikamentösen Therapie der CIDP. Auch ein Tremor wurde von mehr als der Hälfte aller Patient*innen angegeben, tendenziell häufiger von Patient*innen mit einer typischen CIDP. Eine Verbesserung des Tremors zeigte sich nur bei einem Viertel der Patient*innen unter einer medikamentösen Therapie der CIDP. Andere Ursachen für einen vorhandenen Tremor wurden nur sehr selten gefunden. Eine Dyspnoe gaben 29,3% aller Patient*innen an, wobei sie sich nur selten unter einer medikamentösen

Therapie verbesserte. Bei 38,2% aller Patienten war nicht die CIDP Ursache der angegebenen Dyspnoe.

4.4 Die Mehrheit der Patient*innen schätzt ihren Krankheitsverlauf als sich verschlechternd ein

Variable	Total (n=84)	Typische CIDP (n=36)	Atypische CIDP (n=48)	p-Wert
Subjektive Verschlechterung n(%)				
- seit Diagnose	52 (61,9)	20 (55,6)	32 (66,7)	n.s.
- seit 01/2012	41 (48,8)	13 (36,1)	28 (58,3)	0,051
Gehstrecke aktuell n(%)				
- keine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,067
- < 10 m	1 (1,2)	0 (0)	1 (2,1)	
- 10-100 m	19 (22,6)	13 (36,1)	6 (12,5)	
- 100-500 m	17 (20,2)	7 (19,4)	10 (20,8)	
- 500-2000 m	25 (29,8)	8 (22,2)	17 (35,4)	
- >2000m	22 (26,2)	8 (22,2)	14 (29,2)	
Gehhilfe aktuell n(%)	33 (39,3)	19 (52,8)	14 (29,2)	0,042

Tabelle 4: Kohortenfragebogen; Subjektive Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Gehstrecke (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s.= nicht signifikant)

Um die subjektive Einschätzung des Krankheitsverlaufs durch die Patient*innen zwischen unseren beiden Subgruppen vergleichen zu können, fragten wir nach der Entwicklung der Erkrankung seit Diagnosestellung und innerhalb der vergangenen zwei Jahre (seit Januar 2012). Die Mehrzahl aller Patient*innen (61,9%) gab an, dass es seit Diagnosestellung zu einer subjektiven Verschlechterung oder einem wechselhaften Verlauf ihrer Erkrankung gekommen war. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Subgruppen zeigte sich nicht. Für den kurzfristigen Zeitraum (seit Januar 2012) stellte sich dagegen ein größerer Unterschied zwischen beiden Subgruppen dar. Mit 58,3% der Patient*innen mit einer atypischen CIDP gaben deutlich mehr Patient*innen an, an einem wechselhaftem Verlauf oder einer Verschlechterung ihrer Erkrankung gelitten zu haben als Patient*innen mit einer typischen CIDP (36,1%).

Wir betrachteten weiterhin die zurücklegbare Gehstrecke und die Benutzung einer Gehhilfe. Patient*innen mit einer atypischen CIDP konnten tendenziell etwas längere Gehstrecken bewältigen. Patient*innen mit einer typischen CIDP nutzten häufiger eine Gehhilfe zur Bewältigung der angegebenen Gehstrecke.

4.5 Hohe Prävalenz von Fatigue und Depression sowie reduzierte Lebensqualität bei der CIDP

Variable	Total (n=82)	Typische CIDP (n=35)	Atypische CIDP (n=47)	p-Wert
FSS MW (SD)	4,5 (1,7)	4,7 (1,8)	4,4 (1,7)	n.s.
SF-36 MW (SD)				
- PCS	32,1 (10,1)	31,6 (9,9)	32,4 (10,4)	n.s.
- MCS	45,5 (13,8)	47,4 (12,2)	44,1 (15,0)	n.s.
BDI MW (SD); n=78	11,5 (7,3)	9,3 (6,0)	13,1 (7,8)	0,023

Tabelle 5: Ergebnisse der standardisierten Fragebögen bezüglich Depression, Fatigue und Lebensqualität dargestellt anhand Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD); n.s.= nicht signifikant

Der erreichte Mittelwert in der FSS für die teilnehmenden Patient*innen der Studie insgesamt betrug 4,5 und lag somit über dem Grenzwert von ≥ 4 , der für das Vorhandensein einer Fatigue spricht (Tabelle 5).

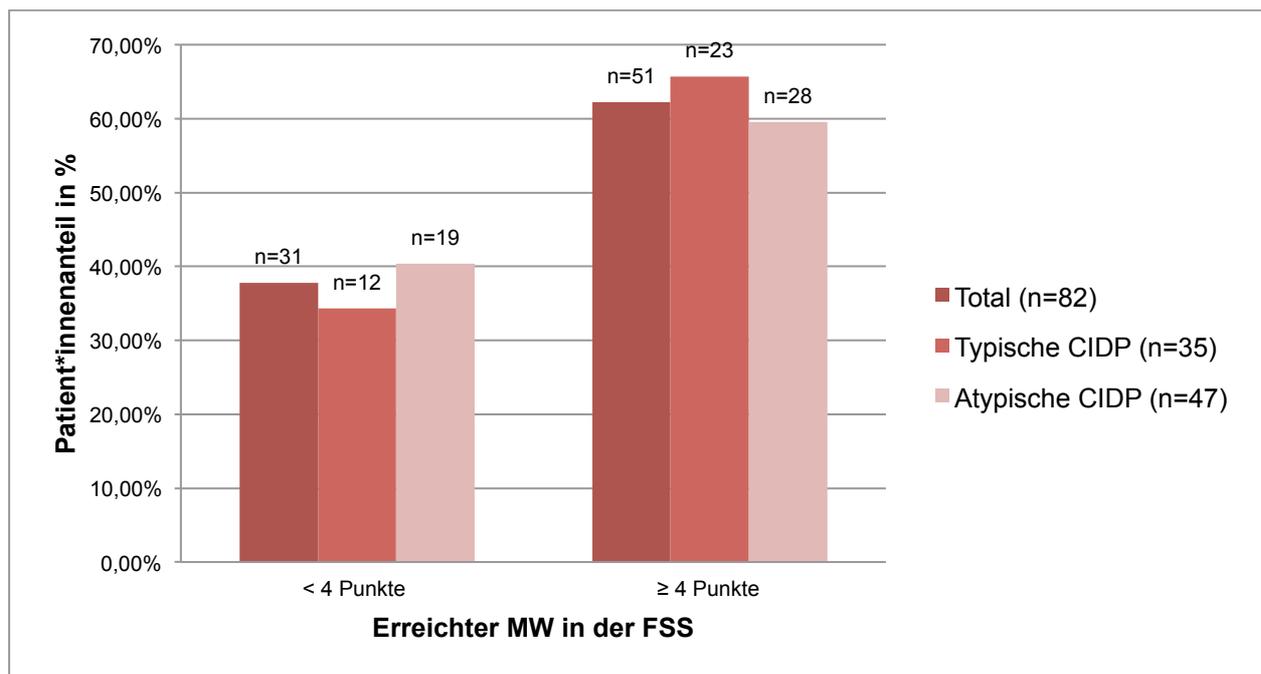


Abbildung 1: FSS in Patient*innen mit CIDP (total), typischer CIDP und atypischer CIDP

Weniger als 4 Punkte in der FSS (ohne Anzeichen für eine Fatigue) erreichten 37,8% (n=31) aller eingeschlossenen Patient*innen, darunter 34,3% der Patient*innen mit einer typischen CIDP (n=12) und 40,4% der Patient*innen mit einer atypischen CIDP (n=19). Vier Punkte oder mehr in der FSS (eine Fatigue aufweisend) erreichten mit 62,2% (n=51) aller befragten Patient*innen die Mehrzahl, darunter 65,7% (n=23) der

Patient*innen mit einer typischen CIDP und 59,6% der Patient*innen mit einer atypischen CIDP (n=28) (Abbildung 1).

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36 Fragebogens, zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich erreichtem PCS und MCS für Patient*innen mit typischer CIDP und atypischer CIDP. Jedoch wiesen die Patient*innen im MCS durchschnittlich höhere Werte auf als im PCS. Die wahrgenommene mentale Gesundheit stellte sich daher besser dar als die körperliche (Tabelle 5).

Für die Erfassung einer vorhandenen Depression und die Beurteilung ihres Schweregrades benutzten wir den BDI-II. Hierbei erreichten Patient*innen mit einer atypischen CIDP einen höheren Mittelwert als Patient*innen mit einer typischen CIDP (Tabelle 5). 65,4% (n=51) aller CIDP-Patient*innen zeigten im BDI-II keine Hinweise für eine Depression, bei 34,6% waren Hinweise für eine Depression vorhanden. 71,9% (n=23) der Patient*innen mit einer typischen CIDP und 60,9% (n=28) der Patient*innen mit einer atypischen CIDP zeigten im BDI-II keine Hinweise für eine Depression und unterschieden sich somit nicht wesentlich. Anzeichen für eine milde Depression anhand des BDI-II zeigten insgesamt 20,5% (n=16) der Patient*innen unserer Kohorte. Bei 18,8% (n=6) der Patient*innen mit einer typischen CIDP und 21,7% (n=10) der Patient*innen mit einer atypischen CIDP lagen Hinweise für eine milde Depression vor. Hinweise für eine moderate Depression wiesen 9,0% (n=7) aller Patient*innen auf. Bei 6,3% (n=2) der Patient*innen mit einer typischen CIDP und 10,9% (n=5) der Patient*innen mit einer atypischen CIDP zeigten sich Hinweise für eine moderate Depression. Hinweise für eine schwere Depression zeigten im BDI-II 5,1% (n=4) der Patient*innen. 3,1% der Patient*innen mit einer typischen CIDP (n=1) und 6,5% (n=3) der Patient*innen mit einer atypischen CIDP litten unter Symptomen einer schweren Depression (Abbildung 2).

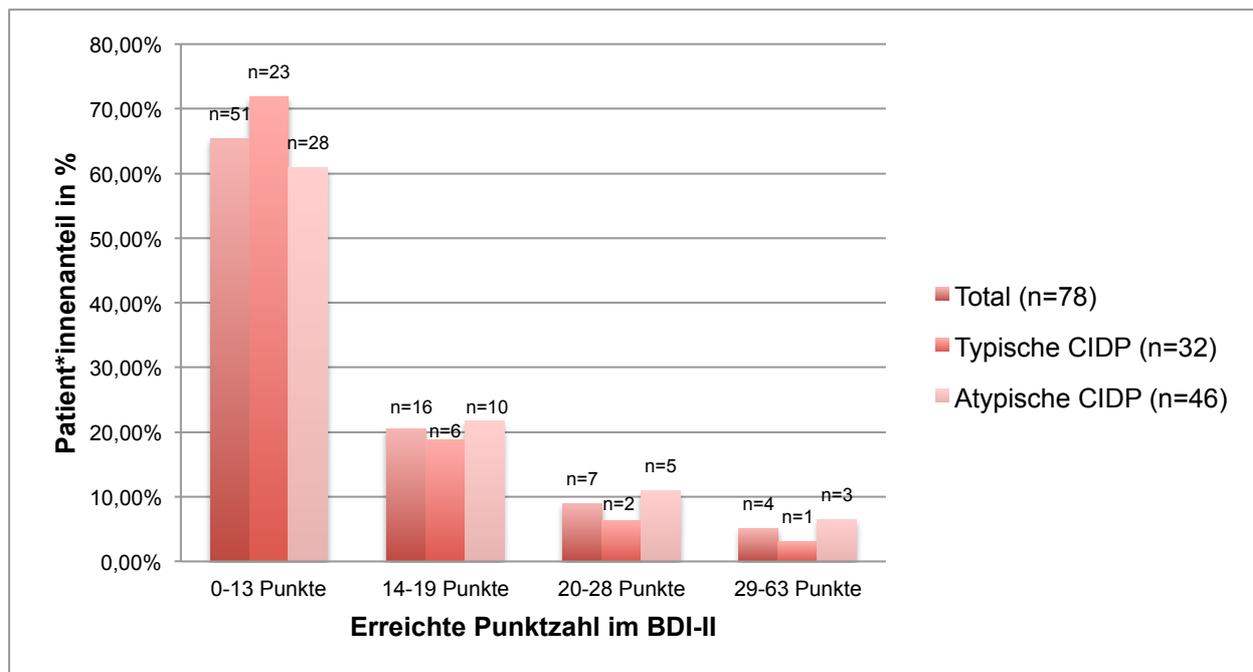


Abbildung 2: BDI-II in Patient*innen mit CIDP (total), typischer CIDP und atypischer CIDP (0-13 Punkte = keine Depression, 14-19 Punkte = milde Depression, 20-28 Punkte moderate Depression, 29-63 Punkte = schwere Depression)

4.6 Mehr als ein Drittel der Patient*innen ist aufgrund der CIDP berentet

Variable	Total (n=84)	Typische CIDP (n=36)	Atypische CIDP (n=48)	p-Wert
Einkommen n(%); n=63				
- < 2000 €	33 (52,4)	18 (64,3)	15 (42,9)	n.s.
- 2000-5000 €	26 (41,3)	9 (32,1)	17 (48,9)	
- > 5000 €	4 (6,4)	1 (3,6)	3 (8,6)	
Berentung aufgrund CIDP n(%); n=83	33 (39,8)	17 (47,2)	16 (34,0)	n.s.
Zeitpunkt der Berentung nach Diagnose n(%); n=30				
- < 6 Monate	2 (6,7)	2 (12,5)	0 (0)	n.s.
- 1/2 – 1Jahr	8 (26,7)	4 (25,0)	4 (28,6)	
- >1 – 2 Jahre	4 (13,3)	2 (12,5)	2 (14,3)	
- 2 Jahre	7 (23,3)	3 (18,8)	4 (28,6)	
- 3 Jahre	3 (10,0)	1 (6,3)	2 (14,3)	
- 4 Jahre	1 (3,3)	1 (6,3)	0 (0)	
- ≥ 5 Jahre	5 (16,7)	3 (18,8)	2 (14,3)	

Tabelle 6: Kohortenfragebogen; Berentung und Einkommen (Angabe in Absolutzahlen (n), in Klammern prozentualer Anteil; n.s. = nicht signifikant)

Um das Auftreten einer CIDP in unterschiedlichen sozialen Schichten zu untersuchen, benutzten wir das Netto-Einkommen als bestimmenden Faktor und bildeten daraus 3 Subgruppen. Dabei zeigte sich kein deutlicher Unterschied zwischen typischer und atypischer CIDP. Mehr als die Hälfte aller Patient*innen verdiente weniger als 2000€ netto monatlich.

Mehr als ein Drittel aller Patient*innen war aufgrund der CIDP berentet, dabei etwas häufiger Patient*innen mit einer typischen CIDP. Bei mehr als 50% der Patient*innen kam es innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung ihrer CIDP zur Berentung aufgrund der CIDP.

4.7 Einfluss spezifischer Krankheitscharakteristika auf Fatigue, Depression, Lebensqualität und klinische Begleitsymptome

4.7.1 Patient*innen mit instabilem Krankheitsverlauf (CDAS) zeigen mehr Zeichen für Depression und eine reduzierte mentale Gesundheit

	CDAS stabil	CDAS instabil	p-Wert
BDI	n=49	n=29	
- MW (SD)	- 10 (6)	- 14 (8)	0,028
SF-36 PCS	n=51	n=31	
- MW (SD)	- 33 (11)	- 31 (9)	n.s.
SF-36 MCS	n=51	n=31	
- MW (SD)	- 48 (13)	- 42 (15)	0,087
FSS	n=51	n=31	
- MW (SD)	- 4,4 (1,7)	- 4,5 (1,7)	n.s.
Tremor	n=51	n= 30	
- n(%)	- 30 (58,8)	- 15 (50,0)	n.s.
Cold paresis	n=44	n=27	
- n(%)	- 24 (54,5)	- 14 (51,9)	n.s.
Dyspnoe	n=50	n=32	
- n(%)	- 13 (26,0)	- 11 (34,4)	n.s.

Tabelle 7: Klinische Begleitsymptome, Fatigue, Depression und Lebensqualität bei CIDP-Patient*innen mit unterschiedlichem CDAS (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; Angabe der übrigen verglichenen Merkmale als Absolutzahlen (n) und in Klammern prozentuale Häufigkeit; n.s. = nicht signifikant)

CIDP-Patient*innen mit einem CDAS der Kategorie instabil erreichten höhere Mittelwerte im BDI als Hinweis für eine Depression. Patient*innen der CDAS Kategorie stabil zeigten tendenziell höhere Mittelwerte im SF-36 MCS und somit eine bessere psychische Gesundheit als Patient*innen mit einem CDAS der Kategorie instabil. Patient*innen mit unterschiedlichem CDAS unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich der Häufigkeit von Begleitsymptomen wie Tremor oder Cold paresis.

4.7.2 Patient*innen mit progredientem Krankheitsverlauf zeigen mehr Zeichen einer Depression und geringere Werte in der körperlichen Gesundheitsbeurteilung

	Verlauf progredient	Verlauf schubförmig	p-Wert
BDI	n=55	n=23	
- MW (SD)	- 13 (8)	- 9 (5)	0,044
SF-36 PCS	n=57	n=25	
- MW (SD)	- 30 (9)	- 38 (10)	0,001
SF-36 MCS	n=57	n= 25	
- MW (SD)	- 45 (15)	- 47 (11)	n.s.
FSS	n=57	n=25	
- MW (SD)	- 4,6 (1,8)	- 4,1 (1,6)	n.s.
Tremor	n=55	n=26	
- n(%)	- 33 (60)	- 12 (46,2)	n.s.
Cold paresis	n=49	n=22	
- n(%)	- 30 (61,2)	- 8 (36,4)	0,072
Dyspnoe	n=57	n=25	
- n(%)	- 23 (40,4)	- 1 (4,0)	0,001

Tabelle 8: Klinische Begleitsymptome, Fatigue, Depression und Lebensqualität bei CIDP-Patient*innen mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; Angabe der übrigen verglichenen Merkmale als Absolutzahlen (n) und in Klammern prozentuale Häufigkeit; n.s. = nicht signifikant)

Patient*innen mit einem progredienten Krankheitsverlauf ihrer CIDP wiesen höhere Mittelwerte im BDI auf als Patient*innen mit einem schubförmigen Krankheitsverlauf. Gleichzeitig zeigten Patient*innen mit progredientem Krankheitsverlauf niedrigere Mittelwerte im SF-36 PCS und schätzten ihre körperliche Gesundheit damit schlechter ein. Dyspnoe sowie tendenziell auch die Cold Paresis waren als Begleitsymptom häufiger bei Patient*innen mit einem progredienten Krankheitsverlauf vorhanden.

4.7.3 Patient*innen mit längerer Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung weisen geringere Werte in der körperlichen Gesundheitsbeurteilung auf

	<1 Jahr	1-2 Jahre	3-7 Jahre	≥ 8 Jahre	p-Wert
BDI	n=28	n=10	n=25	n=15	
- MW (SD)	- 12 (8)	- 9 (6)	- 13 (8)	- 11 (6)	n.s.
SF-36 PCS	n=32	n=10	n=25	n=15	
- MW (SD)	- 35 (11)	- 30 (7)	- 31 (9)	- 29 (10)	0,025
SF-36 MCS	n=32	n=10	n=25	n=15	
- MW (SD)	- 43 (13)	- 49 (16)	- 46 (14)	- 48 (14)	n.s.
FSS	n=32	n=10	n=25	n=15	
- MW (SD)	- 4,2 (1,8)	- 3,9 (1,9)	- 4,7 (1,8)	- 4,7 (1,2)	n.s.

Tabelle 9: Unterschiede bei Fatigue, Depression und Lebensqualität bei unterschiedlicher Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; n.s. = nicht signifikant)

Die Patient*innen schnitten bei zunehmender Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung auch zunehmend schlechter im SF-36 PCS Wert ab und zeigten somit eine schlechtere Beurteilung der körperlichen Gesundheit. Bei den übrigen Scores zeigte sich dieser Effekt nicht.

4.7.4 Patient*innen mit langsamen Krankheitsbeginn zeigen mehr Zeichen einer Depression und geringere Werte in der körperlichen Gesundheitsbeurteilung

	Beginn langsam	Beginn rasch	p-Wert
BDI	n=59	n=19	
- MW (SD)	- 12 (8)	- 9 (5)	0,035
SF-36 PCS	n=61	n=21	
- MW (SD)	- 30 (9)	- 37 (12)	0,023
SF-36 MCS	n=61	n=21	
- MW (SD)	- 46 (15)	- 45 (12)	n.s.
FSS	n=61	n=21	
- MW (SD)	- 4,6 (1,8)	- 4,0 (1,6)	n.s.

Tabelle 10: Unterschiede bei Fatigue, Depression und Lebensqualität bei CIDP-Patient*innen mit unterschiedlichem Krankheitsbeginn (Angabe der Ergebnisse der standardisierten Fragebögen als MW und in Klammern SD; n.s. = nicht signifikant)

Patient*innen mit einem langsamen Krankheitsbeginn zeigten höhere Mittelwerte im BDI als Patient*innen mit einem raschen Krankheitsbeginn. Auch wiesen die Patient*innen mit langsamem Krankheitsbeginn niedrigere Werte im SF-36 PCS auf und somit eine schlechtere Einschätzung der körperliche Gesundheit.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Das Ziel dieser prospektiven, monozentrischen und nicht-interventionellen Beobachtungsstudie war es, die CIDP hinsichtlich besonderer klinischer Parameter und nicht-körperlicher Begleitsymptome, die vornehmlich auf der Selbstauskunft der Patient*innen beruhen und nicht routinemäßig erhoben werden, besser zu charakterisieren. Es sollte hiermit insbesondere eine bessere Beschreibung der atypischen Varianten der CIDP erfolgen. Weiterhin untersuchten wir, wie sich die subjektive Gesundheitswahrnehmung und Krankheitsbewertung im Vergleich zum ärztlich erhobenen objektiven Therapieerfolg und Krankheitsaktivität darstellt. Depression, Fatigue, Lebensqualität und Arbeitsstatus aber auch besondere klinische Symptome wie Tremor, Cold paresis und Dyspnoe, welche Einfluss auf die subjektive Gesundheitswahrnehmung bei Patient*innen mit einer CIDP haben könnten, wurden auf ihr Vorkommen und ihre Ausprägung bei den befragten Patient*innen untersucht.

Zu diesem Zweck führten wir die vorliegende Studie an einer Kohorte von 84 CIDP-Patient*innen durch, darunter 36 Patient*innen mit einer typischen CIDP und 48 Patient*innen mit einer atypischen CIDP. Zur Datenerhebung nutzten wir die Informationen aus dem für diese Arbeit erstellten elektronischen Patient*innenregister der CIDP-Sprechstunde der neurologischen Hochschulambulanz Charité Campus Mitte, erhoben Untersuchungsbefunde während der regelmäßigen ärztlichen Konsultation in der dortigen Sprechstunde und ließen die teilnehmenden Patient*innen standardisierte (FSS, BDI, SF-36) und einen nicht standardisierten von uns entworfenen Fragebogen (Kohortenfragebogen) ausfüllen.

Begleitsymptome wie ein Tremor oder eine Cold paresis, die bisher nicht Bestandteil der EFNS-Diagnosekriterien für eine CIDP sind, wurden von mehr als der Hälfte aller befragten Patient*innen angegeben und verbesserten sich unter einer begonnenen Therapie der CIDP in der Regel nicht.

Patient*innen mit einer typischen CIDP sprachen objektiv besser auf die angewandten Therapien an und wiesen häufiger einen objektiv stabilen Krankheitsverlauf auf. Zudem gaben sie häufiger die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus Typ II oder Rheumatoide Arthritis an.

Patient*innen mit einer atypischen CIDP konnten zwar tendenziell längere Gehstrecken bewältigen und nutzten seltener eine Gehhilfe, zeigten jedoch häufiger Anzeichen für eine Depression.

Patient*innen mit einer atypischen CIDP bewerteten ihren Krankheitsverlauf subjektiv häufiger als schlecht. Jedoch gab auch mehr als die Hälfte der Patient*innen mit einer typischen CIDP an, subjektiv unter einer Verschlechterung der Erkrankung zu leiden, obwohl diese Gruppe zu 94,3% einen objektivierbaren Therapieerfolg und zu 75% einen stabilen Krankheitsverlauf aufweisen konnte.

Mit 62,2% litt mehr als die Hälfte der Patient*innen unserer Kohorte an einer Fatigue. Hinweise für eine Depression fanden sich bei mehr als einem Drittel der Patient*innen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patient*innen mit einer CIDP war deutlich erniedrigt, mehr als ein Drittel der Patient*innen unserer Kohorte (39,8%) war aufgrund der CIDP berentet.

Mehr Anzeichen für eine Depression wiesen Patient*innen mit einem langsamen Krankheitsbeginn, progredienten und instabilen Krankheitsverlauf auf. Eine schlechtere körperliche Gesundheitswahrnehmung (SF-36 PCS) wiesen eher Patient*innen mit einem langsamen Krankheitsbeginn, progredienten Krankheitsverlauf oder einer verzögerten Diagnosestellung auf.

5.2 Methodische Aspekte der Arbeit

5.2.1 Kohorte und Datenerhebung

Die untersuchte Kohorte wurde aus Patient*innen der gut organisierten neurologischen Hochschulambulanz der Charité Campus Mitte rekrutiert, die Teil der Universitätsklinik ist und ein weites Spektrum von auch sehr seltenen neurologischen Erkrankungen behandelt. Aufgrund der breiten und spezialisierten Diagnose- und Therapiemöglichkeiten werden hier auch oftmals schwierige oder seltene Krankheitsverläufe der CIDP behandelt, viele Patient*innen werden zur Zweit- oder auch Drittmeinung vorstellig. Dies könnte den hohen Anteil an Patient*innen mit atypischer Verlaufsform, aber auch den relativ hohen Frauenanteil bei Patient*innen mit einer typischen CIDP unserer Kohorte erklären (Tabelle 1), der höher ist als in den epidemiologischen Publikationen [2, 5, 9, 13].

Als Stärke dieser Studie ist hervorzuheben, dass es sich im Vergleich zu anderen veröffentlichten Studien um eine große Kohorte aus CIDP-Patient*innen handelt [58, 94]. Weiterhin ist hervorzuheben, dass in unserer Studie eine Vielzahl an Merkmalen erstmals auch in beiden Subgruppen der typischen und atypischen CIDP untersucht wurde. Bislang veröffentlichte Studien in der aktuellen Literatur beschränkten sich meist auf den Vergleich der erhobenen Parameter zwischen CIDP-Patient*innen und Kontrollen [61, 94]. Auch positiv hervorzuheben ist die effiziente Datenerhebung anhand des für diese Studie aufgearbeiteten und gepflegten Registers. Hierdurch konnte unser Patient*innenkollektiv hinsichtlich der Diagnosesicherheit, des Krankheitsverlaufs, des Krankheitsbeginns, des objektiven Therapieansprechens und der Krankheitsaktivität charakterisiert werden. Wir achteten auf die Vollständigkeit der Daten der Patient*innen unserer Kohorte, fehlende Daten wurden während der regelmäßigen ärztlichen Konsultation zur Optimierung der Aussagekraft dieser Studie ergänzt. Dies erlaubte es uns, auf eine große Anzahl vollständiger Datensätze zurückzugreifen. Eine Einschätzung des Krankheitsbeginns und des Krankheitsverlaufs erfolgte durch die leitende Ärztin der CIDP-Sprechstunde und wurde durch einen weiteren erfahrenen neurologischen Kollegen nochmals validiert. Zur Beurteilung des objektiven Therapieerfolgs wurden anerkannte Scores wie der *MRC-Sum Score* [42, 76, 95] und der *INCAT Disability Score* [41, 76, 95] oder auch die Verbesserung der Gehstrecke um mehr als 50% als Marker für einen Therapieerfolg genutzt [20].

Als eine Schwäche dieser Studie ist zunächst das Fehlen einer Kontrollgruppe zu nennen. Es konnte daher kein Vergleich der Ergebnisse mit altersgematchten gesunden Proband*innen und insbesondere auch nicht mit Patient*innen mit anderen Polyneuropathien erfolgen. Somit konnte zwar eine Aussage darüber getroffen werden, ob das untersuchte Merkmal häufiger bei Patient*innen mit einer typischen oder atypischen CIDP auftritt, nicht jedoch wie sich das Vorkommen zu einer Kontrollgruppe unterscheidet. Hilfsweise wurde auf Daten aus dem Bevölkerungszensus oder aus anderen Studien zurückgegriffen.

Obwohl wir eine relativ große Patient*innenkohorte rekrutieren konnten, erlaubte die Patient*innenzahl nur eine deskriptive Interpretation, da wir durch den Vergleich der Merkmale zwischen typischer und atypischer CIDP wieder kleinere Untersuchungsgruppen bildeten.

Da die neurologische Hochschulambulanz der Charité Campus Mitte oftmals Patient*innen mit schwierigen Krankheitsverläufen behandelt, wiesen unsere

eingeschlossenen Patient*innen oftmals schon einen langen Krankheitsverlauf auf, nur wenige befanden sich im Frühstadium ihrer Erkrankung.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um einen Teil einer prospektiven Beobachtungsstudie, die Unterschiede zwischen typischer und atypischer CIDP aufzeigt. Aufgrund des Aufbaus der Studie konnte die Richtung von Zusammenhängen nicht abschließend geklärt werden. So könnte das Auftreten von Depressionen zum Beispiel sowohl die Ursache als auch die Folge von Fatigue darstellen.

Auch berücksichtigten wir einige heterogene Merkmale in unserer Patientenpopulation nicht, die unter Umständen als Confounder gewirkt haben könnten. So unterschieden sich die Patient*innen unserer Kohorte unter anderem bezüglich Krankheitsschwere, angewandter Therapie und Dauer ihrer Erkrankung, wonach in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht stratifiziert wurde.

5.2.2 Fragebogeninstrumente

In der vorliegenden Studie wurden standardisierte validierte Fragebögen wie die FSS, der BDI-II und der SF-36 verwendet [78, 81, 82, 84, 85]. Da diese Fragebögen bereits in vorangegangenen Studien mit Patient*innen mit einer CIDP eingesetzt wurden [70, 72], wurden unsere Werte vergleichbarer. Bereits im Jahr 1999 hob Barbara Vickrey die wichtige Rolle einer patient*innenorientierten Ergebnismessung hervor, die sich vom objektiv messbaren Therapieerfolg unterscheiden kann [44]. Uns war es deshalb wichtig, auch die subjektive Patient*innenwahrnehmung zu berücksichtigen, weshalb wir den nicht standardisierten strukturierten Kohortenfragebogen zur Selbstevaluierung und subjektiven Krankheitsbewertung entwarfen. Weiterhin half uns dieser, fehlende Informationen z.B. bezüglich Begleitsymptomen, Begleiterkrankungen und Arbeitsstatus zusammenzutragen.

Als Schwäche des Kohortenfragebogens ist neben der fehlenden Standardisierung anzumerken, dass er sehr lang ist (siehe Anhang). Ältere Patient*innen mit Vorerkrankungen hatten oftmals Schwierigkeiten beim Ausfüllen und benötigten Assistenz. Klinische Begleitsymptome wie Cold paresis, Tremor und Dyspnoe wurden nicht objektiv gemessen, sondern ausschließlich anhand der von Patient*innen angegebenen Aussagen quantitativ erfasst. Zudem fehlen weitergehende Fragen, die eine ätiologische Zuordnung des berichteten Tremors beziehungsweise der Dyspnoe erlauben. Die von Patient*innen angegebenen Begleiterkrankungen, insbesondere die

Rheumatoide Arthritis oder auch der Diabetes mellitus Typ II, sind in ihrer Prävalenz vergleichsweise hoch und hätten durch weitere detaillierte Fragen z.B. nach mitbehandelndem Facharzt oder durch Rücksprache mit dem/der behandelnden Hausarzt/Hausärztin weiter zugeordnet werden können. So könnte die Häufigkeit dieser Parameter in unserer Patient*innenpopulation überschätzt worden sein. Bezüglich des Kontakts zu Schwermetallen oder Gasen hatten wir keinen Mindest-Kontaktzeitraum definiert, den die Patient*innen erfüllt haben mussten. Um die Aussagekraft des Kohortenfragebogens künftig zu steigern und die Ergebnisse zu validieren, müsste eine bessere Definition der Kriterien und eine objektive Überprüfung eines Teils der Antworten erfolgen, z.B. durch Kontaktieren des/der behandelnden Hausarztes/-ärztin. Das Ausfüllen der hier benutzten Fragebögen erfolgte aufgrund des großen Einzugsgebiets der Patienten nicht immer simultan zur klinischen Evaluation, was ebenfalls Einfluss auf unsere Ergebnisse gehabt haben könnte.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Repräsentativität der Stichprobe

In diese Arbeit konnten insgesamt 84 Patient*innen mit einer CIDP eingeschlossen werden, darunter 29 Frauen und 55 Männer (Tabelle 1). Die Geschlechterverteilung deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen, wo mehr Männer als Frauen von einer CIDP betroffen sind [5, 96]. Entgegen dem in der Literatur beschriebenen überwiegenden Anteil an Patient*innen mit einer typischen CIDP [8, 13], zeigte sich in unserer Kohorte ein größerer Anteil an Patient*innen mit einer atypischen CIDP. Ursächlich dafür könnte einerseits sein, dass in der neurologischen Hochschulambulanz der Charité Campus Mitte aufgrund der sehr guten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten überproportional viele Patient*innen mit schwerwiegenden oder atypischen Verläufen behandelt werden und es somit einen Selektionsbias gibt. Andererseits sind die Diagnosekriterien für die atypischen CIDP Varianten deutlich schlechter definiert [13, 27, 39] und insbesondere bei langjährigen Krankheitsverläufen und damit einhergehenden sekundär axonalen Veränderungen in der elektrophysiologischen Untersuchung ist von einer höheren Fehldiagnoserate auszugehen [39]. Dies könnte zu Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung in nicht spezialisierten Zentren und zur Weiterleitung in die Hochschulambulanz der Charité

geführt haben. Die höhere diagnostische Unsicherheit bei der atypischen CIDP spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. So waren einerseits tendenziell mehr Patient*innen mit einer atypischen CIDP nach EFNS-Kriterien in der Gruppe wahrscheinliche/mögliche/V.a. CIDP vertreten als Patient*innen mit einer typischen CIDP, andererseits zeigte sich in unseren Ergebnissen, dass es bei Patient*innen mit einer atypischen CIDP tendenziell länger dauert, bis es zu einer Diagnosestellung kommt (Tabelle 1). Das Durchschnittsalter der Patient*innen unserer Kohorte war mit 64 Jahren (Tabelle 1) ähnlich dem anderer großer Studien [2, 13].

5.3.2 Unterschiede in Beginn, Verlauf, Krankheitsaktivität und objektivem Therapieerfolg bei typischer und atypischer CIDP

Wir konnten zeigen, dass Patient*innen mit einer atypischen CIDP instabilere neurologische Langzeitergebnisse aufwiesen und deutlich seltener objektiv auf die angewandten Therapien ansprachen als Patient*innen mit einer typischen CIDP (Tabelle 1), ähnlich den Ergebnissen anderer aktueller Studien [13, 97]. Ursache hierfür könnte ein anderer zugrundeliegender Pathomechanismus [16, 76] oder auch die diagnostische Unsicherheit sein, basierend auf den bereits beschriebenen schlechteren Diagnosekriterien der atypischen CIDP [13]. Vor allem die atypischen CIDP-Varianten sprechen oftmals schlechter auf die first-line Therapien an. So konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit einer MADSAM oder DADS als atypische Varianten der CIDP seltener auf eine Therapie mit IVIGs ansprachen als Patient*innen mit einer typischen CIDP. Bei der Therapie mit Kortikosteroiden konnte dagegen kein signifikanter Unterschied dargestellt werden [13]. Patient*innen mit einer rein motorischen CIDP zeigten derweil in mehreren Studien ein Ansprechen auf IVIGs, aber nicht auf Kortikosteroide [98, 99]. Al-Zuhairy et al. konnten zeigen, dass die Langzeitbehinderung bei Patient*innen mit einer CIDP mit einer anfänglichen Verzögerung der Therapie zusammenhing [40]. Patient*innen mit der längsten Therapieverzögerung wiesen in genannter Studie die schwerste Langzeitbehinderung auf. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass eine Behinderung im frühen Krankheitsverlauf durch einen verzögerten Therapiebeginn trotz anschließender suffizienter Therapie bestehen bleiben kann, was in der Regel durch die damit einhergehenden irreversible axonale Schädigung begründet wird [40]. Als mögliche Erklärung für eine verzögerte Behandlung führten die Autoren unter anderem das Fehlen einer gesicherten Diagnose an [40]. In unserer

Kohorte zeigte sich, dass das Zeitintervall bei Patient*innen mit einer atypischen CIDP zwischen Auftreten der Erstsymptome und Diagnosestellung tendenziell länger war (Tabelle 1). Die aufgetretene Verzögerung bis zum Therapiebeginn könnte somit Einfluss auf den Therapieerfolg haben und diesen entsprechend mindern. Auch unsere weiterführenden statistischen Analysen unterstreichen diese Hypothese. Patient*innen, die eine längere Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung aufwiesen, schnitten schlechter in der Selbstbeurteilung der körperlichen Gesundheit ab (Tabelle 9). Das rechtzeitige Erkennen einer atypischen CIDP und ihrer korrekten Unterform erscheint daher elementar, um eine adäquate Therapie rechtzeitig zu initiieren und ein Therapieansprechen zu ermöglichen.

Die Mehrzahl aller unserer Patient*innen wies einen langsamen Krankheitsbeginn und progredienten Krankheitsverlauf auf, ähnlich wie es auch in der Literatur beschrieben wird [9, 73, 100]. In unserer Kohorte zeigten sich davon prozentual ähnlich viele Patient*innen mit einer typischen CIDP und atypischen CIDP betroffen (Tabelle 1). Der Krankheitsbeginn und -verlauf erscheinen daher aus unserer Sicht nicht als Marker zur Unterscheidung zwischen typischer und atypischer CIDP geeignet. Ob sich die Unterformen der atypischen CIDP im Krankheitsbeginn oder -verlauf unterscheiden wurde in dieser Arbeit nicht untersucht und sollte in folgenden Studien weiter differenziert werden.

5.3.3 Mögliche Risikofaktoren sowie Begleiterkrankungen

Einen übermäßigen Alkoholkonsum gaben 15,7% der Patient*innen unserer Kohorte an (Tabelle 2). Patient*innen mit einer typischen oder atypischen CIDP unterschieden sich diesbezüglich nicht wesentlich. Im Vergleich dazu wurde ein gesundheitsgefährdender Alkoholgebrauch bei 14% der 19-64 jährigen deutschen Gesamtbevölkerung festgestellt [101] und unterschied sich somit nicht wesentlich zu unserer Kohorte. Kontakt zu Schwermetallen oder Gasen gaben knapp 23% der Patient*innen unserer Kohorte an, ebenfalls ohne deutlichen Unterschied zwischen typischer und atypischer CIDP (Tabelle 2). Ähnlich dazu konnten Doneddu et al. in ihrer 2020 veröffentlichten Studie mit 323 CIDP-Patient*innen zeigen, dass es bei 18,9% der Patient*innen zum Kontakt mit toxischen Wirkstoffen gekommen war, ohne genauer zu differenzieren, um welche toxischen Wirkstoffe es sich handelte [102]. Eine Assoziation zwischen dem Kontakt zu

toxischen Wirkstoffen oder dem regelmäßigen Konsum von Alkohol mit der Behinderung/Beeinträchtigung oder der Lebensqualität von Patient*innen mit einer CIDP konnten die Autoren nicht feststellen [102]. Das Abfragen eines übermäßigen Alkoholkonsums eignet sich aus unserer Sicht nicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen typischer und atypischer CIDP, da offenbar eine ähnliche Verteilung wie in der Gesamtbevölkerung vorliegt. Welche spezifischen Noxen darüber hinaus als potenzielle Risikofaktoren in Frage kommen könnten, sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

28,6% der Patient*innen unserer Studienpopulation gaben anhand des Kohortenfragebogens einen Diabetes mellitus Typ II als Begleiterkrankung an, darunter deutlich häufiger Patient*innen mit einer typischen CIDP (Tabelle 2). Dieser Wert ist deutlich höher als das von Tamayo et al. 2010 beschriebene Vorkommen von Diabetes mellitus Typ II bei weiblichen und männlichen Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland, welches eine Prävalenz von 14,5% für Männer und 10% für Frauen in der Altersgruppe der 60-69-jährigen ergab [103]. In verschiedenen Publikationen reicht die beschriebene Prävalenz eines Diabetes mellitus (Typ I und II) bei Patient*innen mit einer CIDP von 9 bis 26% [104-106]. Die Studienlage ist hier nicht eindeutig. Da wir den Zeitpunkt der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ II in unserer Studie nicht erfragten, ist der von uns erhobene sehr hohe Wert eher kritisch einzuschätzen. So kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden zu einer Hyperglykämie führen [107]. Da die Behandlung mit Kortikosteroiden zu den drei first-line Therapien zählt, ist nicht auszuschließen, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patient*innen unserer Kohorte unter einem steroidinduzierten Diabetes mellitus litt. In folgenden Studien sollte daher genauer untersucht werden, ob die Erstmanifestation des Diabetes mellitus unter einer Behandlung mit Kortikosteroiden aufgetreten ist oder schon vorher bestand. Zudem haben wir den Schweregrad der diabetischen Begleiterkrankungen nicht erhoben und nicht erfragt, inwieweit es sich um eine insulinpflichtige Erkrankung oder auch nur eine latente Stoffwechsellage handeln könnte. Selbst bei erfüllten EFNS-Kriterien besteht eine diagnostische Unschärfe zwischen der CIDP mit Diabetes Mellitus in Abgrenzung zur diabetogenen Polyneuropathie [3], gerade vor dem Hintergrund des zum Teil schwierig zu objektivierenden Therapieansprechens mit intravenösen Immunglobulinen, die bei CIDP-Patient*innen mit diabetogener Stoffwechsellage bevorzugt eingesetzt werden. Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Kohorte eine höhere Prävalenz an Diabetes mellitus Typ II in der Gruppe der typischen CIDP, die mit tendenziell höherer

diagnostischer Sicherheit und einer höheren Rate an Therapieansprechern einherging, so dass insgesamt nicht von einem hohen Anteil von Fehldiagnosen auszugehen ist. Auch eine Rheumatoide Arthritis (RA) wurde von Patient*innen unserer Kohorte mit einer typischen CIDP deutlich häufiger angegeben als von Patient*innen mit einer atypischen Form. Studien aus Nord-Amerika und aus dem nördlichen Teil Europas konnten eine Prävalenz für die RA von 0,5-1,1% nachweisen [108]. Dieser Wert ist deutlich niedriger als in unserer Patient*innenpopulation. In der Literatur finden sich zum Auftreten der Rheumatoiden Arthritis bei Patient*innen mit einer CIDP bisher nur Einzelfallberichte [109, 110]. Möglich wäre, dass die Patient*innen unserer Kohorte die Rheumatoide Arthritis mit einer Arthrose verwechselt und so ihr Vorhandensein überschätzt haben, ein Effekt der durch Broadley et al. ebenfalls beobachtet werden konnte [111]. Ob das Vorhandensein einer Rheumatoiden Arthritis als Begleiterkrankung tatsächlich häufiger bei Patient*innen mit einer typischen CIDP ist, bleibt demnach kritisch zu hinterfragen, zumal wir die angegebenen Begleiterkrankungen nicht objektiv - z.B. durch die Befragung des/der behandelnden Hausarztes/Hausärztin - überprüften.

5.3.4 Körperliche Begleitsymptome

5.3.4.1 Cold paresis

Mehr als die Hälfte der Patient*innen berichteten über eine aufgetretene Verschlechterung ihrer Symptome unter Kälte. Dies betraf sowohl Patient*innen mit typischer CIDP als auch Patient*Innen mit atypischer CIDP. Eine Abnahme dieser kältebedingten Verschlechterung erfolgte unter Therapie nur selten (Tabelle 3). In einer 2011 von Straver et al. veröffentlichten Studie gaben 44% der Patient*innen mit einer CIDP an, unter einer Cold Paresis im vorangegangenen Jahr gelitten zu haben. Eine heat paresis wurde mit 26% seltener angegeben, obwohl diese Patient*innen häufiger warmen Temperaturen ausgesetzt waren [48]. Straver et al. konnten zeigen, dass eine Cold Paresis häufiger bei Patient*innen mit einer MMN im Vergleich zu Patient*innen mit einer CIDP auftritt. Anhand multivariater Analysen konnten die Autoren gleichzeitig nachweisen, dass dieser Unterschied unabhängig vom Geschlecht, Alter oder der Erkrankungsdauer war [48]. Bei Patient*innen mit einer MMN vermutet man, dass eine Cold paresis aufgrund entzündlich veränderter Nervenläsionen auftritt, bei welchen

Axone depolarisiert sind und Nervenimpulse nur bei Raumtemperatur weitergeleitet werden können [51]. An diesen Läsionen könnte aufgrund einer Unterkühlung eine thermal bedingte Reduktion der Aktivität der Na/K-Pumpe zu einer weiteren Depolarisation führen, was einen Nervenleitungsblock hervorrufen könnte [48]. Ähnliche Mechanismen wären auch bei der CIDP denkbar.

5.3.4.2 Tremor

Ein Tremor wurde von 55,6% aller von uns befragten Patient*innen angegeben, dabei tendenziell etwas häufiger von Patient*innen mit einer typischen CIDP. Unsere Fragen zielten hierbei nur auf das Vorhandensein eines Tremors, nicht jedoch auf eine weitere ätiologische Zuordnung. Bei typischer wie atypischer CIDP verbesserte sich ein vorhandener Tremor nur bei einem Viertel der Patient*innen unter Therapie (Tabelle 3). Ähnlich zu unseren Werten konnten Saifee et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2013 zeigen, dass 58% der 26 CIDP-Patient*innen einen neuropathischen Tremor aufwiesen [47]. Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass es keinen Zusammenhang zwischen Schwere des Tremors und Krankheitsdauer oder Abschneiden im *MRC sum score* gab [47]. Unter einer symptomatisch-medikamentösen Therapie verbesserte sich der Tremor in genannter Studie bei keinem der Patient*innen, unter einer immunmodulatorischen Therapie kam es nur bei einer Minderheit der Patient*innen zur Verbesserung ihres Tremors [47]. Diese Beobachtung deckt sich mit unseren Ergebnissen. Devaux et al. zeigten in ihrer Studie mit 533 CIDP-Patient*innen, dass das Vorhandensein von anti-Neurofascin-155 Immunglobulin G4 Antikörper (anti-NF155 IgG4-Antikörper) mit dem Vorhandensein eines Tremors assoziiert sein kann [112]. In einer von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Studie konnte keine Assoziation zwischen einer autoreaktiven T-Zell Antwort auf NF-155 und einem Tremor festgestellt werden [77]. Die Studienlage hinsichtlich eines möglichen zugrundeliegenden Pathomechanismus bleibt somit unklar.

Obwohl wir keinen deutlichen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Cold paresis und eines Tremors bei Patient*innen mit typischer oder atypischer Form der CIDP feststellen konnten, zeigte sich in unseren Untersuchungen, dass beide Symptome häufig bei der CIDP vorkommen. Sie sollten daher in der klinischen Routine öfter abgefragt werden. Ob sie als Marker zur Abgrenzung der CIDP von anderen

Polyneuropathien oder auch der einzelnen Varianten dienen könnten, muss in weiteren, größer angelegten Studien untersucht werden.

5.3.4.3 Dyspnoe

Da in der täglichen Praxis immer wieder Patient*innen in der CIDP Sprechstunde der neurologischen Hochschulambulanz der Charité spontan über Dyspnoe berichteten, nahmen wir diesen Punkt in unseren nicht-standardisierten Kohortenfragebogen auf. 29,3% aller Patient*innen unserer Kohorte gaben an, unter einer Dyspnoe zu leiden, die sich unter der Therapie selten besserte (Tabelle 3).

In Studien zeigte sich bei 20% der Patient*innen mit einer akut einsetzenden CIDP eine Schwäche der Atemmuskulatur, gemessen anhand einer reduzierten forcierten Vitalkapazität [113], sowie bei CIDP Patient*innen insgesamt eine signifikant niedrigere Amplitude des mittleren zusammengesetzten Muskelaktionspotenzials des Zwerchfells und eine verlängerte Latenzzeit nach Stimulation des N. phrenicus [52]. Jedoch klagte nur eine Minderheit der Patient*innen subjektiv über eine Belastungsdyspnoe. Dabei waren die Auskultation der Lunge und ein Röntgenbild unauffällig, die Spirometrie jedoch pathologisch [52]. Denkbar wäre, dass auch die Patient*innen unserer Kohorte mit einer Dyspnoe unter einer Affektion des N. Phrenicus litten, was Gegenstand zukünftiger Studien sein sollte. Limitierend für unsere Ergebnisse muss jedoch gesagt werden, dass Luftnot unspezifisch und eines der am häufigsten beklagten Symptome ist. Sie betrifft bis zu 25% der Patient*innen im ambulanten Bereich [114].

Da eine Dyspnoe von fast einem Drittel unserer Patient*innen berichtet wurde, sollte sie wie auch bei anderen neuromuskulären Erkrankungen erfragt werden und eine Lungenfunktionsuntersuchung nebst pulmologischer Abklärung erfolgen. Möglicherweise könnte die Abnahme einer Dyspnoe neben anderen diagnostischen Kriterien auch als Therapieresponsemarker dienen.

5.3.5 Subjektive Wahrnehmung des Krankheitsverlaufs

Passend zum objektivierbaren Therapieerfolg und Krankheitsverlauf nach CDAS, die von ärztlicher Seite erhoben wurden, beurteilten deutlich mehr Patient*innen mit einer atypischen CIDP (58,3%) als Patient*innen mit einer typischen CIDP (36,1%) subjektiv ihre Erkrankung als sich verschlechternd oder mit wechselndem Verlauf innerhalb der

letzten 2 Jahre (Tabelle 4). Bezogen auf die Zeit seit Krankheitsbeginn gaben jedoch auch 55% aller Patient*innen mit einer typischen CIDP an, dass sie seit Diagnosestellung unter einer Verschlechterung ihrer Erkrankung litten, obwohl nach objektiven Kriterien ein Therapieansprechen bei 94% und ein stabiler Krankheitsverlauf nach CDAS bei 75% der Patient*innen in dieser Gruppe zu verzeichnen war (Tabelle 1). Hier wird deutlich, dass die subjektive Krankheitsbewertung deutlich vom objektiv messbaren Therapieerfolg und Krankheitsverlauf abweichen kann, wie es bereits für die Epilepsie gezeigt werden konnte [44]. Dabei ist ein objektiv messbarer Therapieerfolg nicht gleichzusetzen mit Symptombefreiheit. Andererseits könnte diese Diskrepanz auch dafür sprechen, dass die etablierten, für die objektive Bewertung herangezogenen Scores nicht sensitiv genug die möglicherweise progrediente Verschlechterung erfassen. Die fehlende Symptombefreiheit wie auch das Auftreten von Begleitsymptomen wie Tremor und Cold paresis könnte durch die Patient*innen als fehlender Therapieerfolg bzw. weitere Krankheitsprogression eingestuft werden und oben genannte Ergebnisse erklären.

Dass „die Patientenperspektive ein wichtiger Aspekt für ein umfassenderes Verständnis des Verlaufs und der Behandlung der CIDP“ (Übersetzung durch die Verfasserin) ist, hoben Hartung et al. in ihrem 2020 erschienenen Artikel hervor [115]. So spielen patient*innenorientierte Messgrößen, wie z.B. Veränderungen bei der krankheitsbezogenen Lebensqualität oder beim Arbeitsstatus und der Arbeitsproduktivität sowie das Vorhandensein von Ängsten und Depressionen bei der Bewertung von Therapieoptionen bei der CIDP zusätzlich zu objektiven Messgrößen wie dem *MRC sum score* oder der *INCAT disability scale* [115-117] eine zunehmend wichtige Rolle. In einer Studie von Draak et al. konnte sogar gezeigt werden, dass die patient*innenorientierte Skala I-RODS (*Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale*), welche die Möglichkeit der Durchführung täglicher Arbeiten und sozialer Aktivitäten bei den Patient*innen abfragt, für Patient*innen klinisch bedeutsame Veränderungen über die Zeit besser abbilden konnte als die *INCAT disability scale* [117]. Subjektive Wahrnehmung der Patient*innen bei der Therapiebewertung, Krankheitsverlauf, Lebensqualität und beeinflussende Faktoren wie Fatigue und Depression sollten demnach künftig häufiger bei der Therapiebewertung berücksichtigt werden und objektive Messgrößen ergänzen.

5.3.6 Depression, Fatigue, Lebensqualität und Arbeitsstatus bei der CIDP

5.3.6.1 Depression

Chronische Erkrankungen haben einen Einfluss auf das mentale Wohlergehen der betroffenen Patient*innen [118]. Jedoch haben sich bisher nur wenige Studien mit dem psychischen Wohlergehen von Patient*innen mit immun-vermittelten Neuropathien auseinandergesetzt [119]. In unserer Studie zeigten 34,6% der Patient*innen mit einer CIDP Zeichen einer milden bis starken Depression gemessen anhand des BDI-II (Abbildung 2). Verglichen mit einer Studie von Hinz et al., wo 23% einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung eine Depression aufwies [120], liegt unser Wert höher, jedoch nutzten Hinz et al. zur Feststellung einer Depression die *Hospital Anxiety and Depression Scale* und nicht den BDI-II. In Studien mit CIDP-Patient*innen zeigten sich jedoch ähnlich unseren Ergebnissen bei bis zu 31% der Patient*innen Anzeichen für eine Depression anhand des BDI [72], bis zu 12,1% der Patient*innen litten an einer moderaten oder schweren Depression [121]. Im Vergleich der beiden Subgruppen typische und atypische CIDP unserer Kohorte erreichten Patient*innen mit einer atypischen CIDP höhere Mittelwerte im BDI (Tabelle 5).

Festzuhalten bleibt, dass eine Depression ein häufiges nicht-körperliches Begleitsymptom der CIDP darstellen kann. Da sie die Lebensqualität betroffener Personen mit einer CIDP signifikant beeinflussen kann [59], sollte sie häufiger bei der routinemäßigen Beurteilung der Patient*innen erfragt werden.

5.3.6.2 Fatigue

Die Fatigue stellt ebenfalls einen wichtigen Einflussfaktor auf die Lebensqualität von Patient*innen mit einer CIDP dar [59]. 62,2% aller Patient*innen unserer Kohorte zeigten Symptome einer Fatigue (Abbildung 1). Der erreichte Mittelwert aller Patient*innen in der FSS lag bei 4,5 Punkten und damit im auffälligen Bereich (Tabelle 5). Patient*innen mit einer typischen und atypischen CIDP unterschieden sich dabei nicht wesentlich. Auch in der Studie von Westblad et al. waren mit 57% prozentual ähnlich viele Patient*innen mit einer CIDP von einer Fatigue betroffen [64]. Merkies et al. konnten zeigen, dass die Fatigue unabhängig von Alter, Dauer der Erkrankung und dem *MRC Sum score* auftrat. Auch zeigte sich, dass in der untersuchten Population eine Fatigue bei Frauen stärker ausgeprägt war als bei Männern [61]. Der erreichte

Mittelwert in der FSS für Frauen unserer Kohorte lag mit 4,87 Punkten höher als der erreichte Mittelwert in der FSS von 4,26 Punkten für Männer (Ergebnisse nicht im Ergebnisteil dargestellt), was die Beobachtung von Merkies et al. unterstützt. In unserer Analyse wurde ebenfalls deutlich, dass eine Fatigue auch bei unterschiedlicher Krankheitsaktivität vorhanden sein kann (Tabelle 7). In zukünftigen Studien sollte jedoch auch der mögliche Einfluss einer medikamentösen Therapie der CIDP auf das Entstehen einer Fatigue untersucht werden, da Stangel et al. 2003 beschrieben, dass eine Behandlung mit IVIGs in bis zu 8% der Behandlungsverläufe eine Fatigue hervorrufen kann [122].

Unsere Ergebnisse belegen die Häufigkeit einer Fatiguesymptomatik bei Patient*innen mit einer CIDP. Sie könnte in Zusammenhang mit der subjektiven Krankheitsbewertung eine wichtige Rolle spielen und sollte daher ebenfalls regelhaft erfragt werden. Da sich die Symptome einer Fatigue und Depression teilweise überlappen, wäre eine wichtige Fragestellung zukünftiger Studien, inwieweit diese unabhängig voneinander mit einer CIDP und möglicherweise mit der Krankheitsschwere und dem sozioökonomischen Status assoziiert sind. Unsere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass es sich bei Fatigue und Depression um zwei unterschiedliche Entitäten handelt, da sich die Prävalenzrate einer vorhandenen Depression und Fatigue in unserer Kohorte deutlich unterschied (34,6% versus 62,2% , Abbildung 1 und 2).

5.3.6.3 Lebensqualität

Die CIDP ist eine chronische Erkrankung, die in der Regel nicht geheilt werden kann. Daher spielt die Besserung der Lebensqualität in der Behandlung der CIDP eine wichtige Rolle. Der Erforschung beeinflussbarer Einflussfaktoren auf die Lebensqualität kommt somit ein hoher Stellenwert zu. Dabei wird der SF-36 häufig als Messinstrument eingesetzt. Im körperlichen Summenwert des SF-36 erreichten die von uns eingeschlossenen Patient*innen durchschnittlich 32,1 Punkte ohne deutlichen Unterschied zwischen typischer und atypischer CIDP (Tabelle 5). Dieser Wert liegt weit unter dem 2004 durch U. Ellert und B.-M. Kurth erhobenen Wert für eine deutsche Bevölkerungsstichprobe aus dem Jahr 1998 [123], wo die 60-69-jährigen Männer einen Durchschnittswert von 45,01 Punkten und Frauen von 45,74 Punkten erreichten. Bezüglich des mentalen Summenwertes zeigte unsere Kohorte einen weniger

eindrucksvoller Unterschied zur deutschen gesunden Vergleichsgruppe (Mittelwert MCS 60-69-jährige deutsche Männer 50,72 Punkte, Frauen 52,0 Punkte) [123].

In einer Studie von Westblad et al. mit CIDP-Patient*innen schnitten die Proband*innen ähnlich unserer Kohorte deutlich schlechter in den körperlichen Subskalen des SF-36 ab als in den mentalen Subskalen, verglichen mit der schwedischen Norm [64]. Dass die Patient*innen im MCS nicht schlechter abschnitten als die Vergleichsgruppe, führten die Autoren darauf zurück, dass die eingeschlossenen Patient*innen ihre CIDP-Diagnose schon Jahre vor Einschluss in die Studie erhalten und möglicherweise Coping-Strategien entwickelt hatten [64]. Merkies et al. konnten zeigen, dass das Alter und die Dauer der Symptome keinen Einfluss auf die beiden Summenwerte hatten. Auch konnten sie zeigen, dass sich die mentale Gesundheit nicht verschlechterte, wenn es zu einer zunehmenden körperlichen Beeinträchtigung kam [70], was die These mentaler Coping-Strategien stützt. Auch unsere Daten lassen mentale Coping-Strategien vermuten, da bei einer längeren Zeit zwischen Erstsymptomen und Diagnosestellung die Patient*innen tendenziell sogar höhere Mittelwerte im SF-36 MCS aufwiesen (Tabelle 9). Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität scheint für die Erarbeitung von Coping-Strategien ein wichtiges diagnostisches Kriterium zu sein.

5.3.6.4 Arbeitsstatus

Mehr als ein Drittel aller Patient*innen unserer Kohorte war aufgrund ihrer CIDP berentet, darunter tendenziell mehr Patient*innen mit einer typischen als mit einer atypischen CIDP (Tabelle 6). Auch andere Autoren konnten zeigen, dass fast ein Drittel der eingeschlossenen Patient*innen ihrer Studie aufgrund der CIDP frühberentet waren [58, 124]. Dass Patient*innen mit einer Berentung aufgrund der CIDP in der Studie von Bjelica et al. eine 12-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erkranken an einer Depression und eine 8-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erkranken an einer Fatigue im Vergleich zu noch arbeitenden Patient*innen aufwiesen [124], unterstreicht die wichtige Rolle des Arbeitsstatus bei Patient*innen mit einer CIDP. Auch für die subjektive Krankheitsbewertung könnte der Beschäftigungsstatus bei der CIDP eine wichtige Rolle spielen. So konnten Kacar et al. in einer Studie nachweisen, dass eine Berentung oder eine Arbeitslosigkeit bei Patient*innen mit einer CIDP ein signifikanter Faktor für eine schlechtere Lebensqualität ist [72]. Eine direkte Assoziation zwischen

Berentung und Lebensqualität beziehungsweise Prävalenz von Depression wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht untersucht und wäre eine weitere Fragestellung zukünftiger größer angelegter Kohortenuntersuchungen.

5.3.7 Einfluss spezifischer Krankheitscharakteristika auf Fatigue, Depression, Lebensqualität und spezifische Begleitsymptome

In unseren weiterführenden Analysen zeigte sich, dass ein langsamer Krankheitsbeginn, ein progredienter Krankheitsverlauf sowie eine längere Latenz zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung mit niedrigeren Werten im SF-36 PCS (körperliche Gesundheitswahrnehmung) einhergehen (Tabellen 8-10).

Spina et al. stellten fest, dass Patient*innen mit einem akuten Krankheitsbeginn ihrer CIDP trotz schwer beeinträchtigender Symptome zu Beginn ihrer Erkrankung nur selten langfristig unter einer schweren körperlichen Beeinträchtigung litten [100]. Mygland et al. zeigten 2005, dass 61% der Patient*innen mit einem schubförmigen oder monophasischen Verlauf 4 Jahre nach Studienbeginn symptomfrei waren oder nur minimale, nicht behindernde Symptome aufwiesen. Bei Patient*innen mit einem chronischen Krankheitsverlauf hatten dagegen nur 8% der Patient*innen minimale, nicht behindernde Symptome [73]. Beide Beobachtungen könnten erklären, wie die Art des Krankheitsbeginns und des Krankheitsverlaufs Einfluss auf die Wahrnehmung der körperlichen Gesundheit nehmen. Dass sich dagegen kein deutlicher Unterschied bei der Wahrnehmung der körperlichen Gesundheit bei unterschiedlicher Krankheitsaktivität (CDAS) zeigte, könnte damit zusammenhängen, dass die Krankheitsaktivität einer CIDP nicht unbedingt mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Auch einige in Remission befindliche Patient*innen können über eine schwere körperliche Schwäche klagen, während Patient*innen mit einer instabilen Erkrankung relativ leichte Defizite aufweisen können [125]. Dass – wie oben gezeigt – eine längere Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung zu schlechteren Werten im körperlichen Summenwert des SF-36 führt, erscheint nachvollziehbar. Durch ein Fortschreiten der Erkrankung können die körperlichen Einschränkungen in der Folge größer sein. Eine Assoziation des SF-36 mit Krankheitsschwere wie z.B. dem *INCAT disability Score* oder dem *MRC sum score* ist in unserer Kohortenanalyse nicht erfolgt, wurde allerdings in der Literatur gezeigt [126].

Wir konnten anhand des BDI-II weiterhin nachweisen, dass der Schweregrad einer depressiven Symptomatik bei einem langsamen Krankheitsbeginn, instabilem oder progredientem Krankheitsverlauf höher ist (Tabellen 7-8, 10). Es erscheint nachvollziehbar, dass ein instabiler Krankheitsverlauf und eine damit einhergehende progrediente Verschlechterung der bestehenden Symptome sich negativ auf die Entstehung und den Verlauf einer Depression auswirken können. Dieser Effekt spiegelte sich in unseren Ergebnissen bei der subjektiven Beurteilung der mentalen Gesundheit (SF-36 MCS) jedoch nicht wider. Dies könnte dadurch verursacht sein, dass sich der SF-36 MCS aus mehreren Subskalen zusammensetzt, welche die Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion sowie das psychische Wohlbefinden berücksichtigen [86]. Er ist somit komplexer und berücksichtigt auch andere Einflussfaktoren auf die mentale Gesundheit als nur das Vorhandensein einer Depression.

6 Ausblick

Die hier aufgezeigten Prävalenzen und Unterschiede zwischen typischer und atypischer CIDP können in Anbetracht des explorativen Charakters der Studie nicht abschließend erklärt werden. Jedoch bieten sie die Grundlage zur gesteigerten Sensibilität gegenüber den körperlichen und nicht-körperlichen Begleitsymptomen der CIDP, welche bisher nicht Bestandteil der EFNS-Diagnosekriterien sind.

Neben den bekannten Symptomen wie Paresen und Sensibilitätsstörungen sind anhand unserer Analysen auch ein Tremor und eine Cold paresis häufige Begleitsymptome einer CIDP. Aber auch eine Fatigue und Depression, die zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen können, sind sehr häufig und werden in der klinischen Routine bisher zu wenig wahrgenommen. Weiterhin zeigt unsere Studie, dass ein Therapieansprechen, gemessen anhand objektiver Scores, sowie Krankheitsaktivitätsmarker nach CDAS nicht immer mit der subjektiven Krankheitswahrnehmung der Patient*innen übereinstimmen. Faktoren wie Depression, Fatigue und Lebensqualität, welche die subjektive Krankheitswahrnehmung beeinflussen können, sollten daher regelmäßig in der Anamnese erfragt werden. Die genauere Charakterisierung der hier erhobenen Parameter stellt darüber hinaus die Basis für mögliche Interventionsstudien dar, die letztlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der subjektiven Krankheitswahrnehmung führen können.

In künftigen Studien sollte der Einfluss individueller Krankheitsmerkmale wie z.B. der Krankheitsschwere (z.B. INCAT, MRC), der angewandten Therapie oder auch der Krankheitsdauer auf die hier erhobenen Parameter untersucht werden. Auch sollten die erhobenen Begleitsymptome wie Tremor und Dyspnoe differentialdiagnostisch weiter abgeklärt sowie Begleiterkrankungen durch Abgleich mit vorhandenen Befunden, z.B. durch Befragung des/der behandelnden Hausarztes/Hausärztin, objektiv überprüft werden. Die Erfassung dieser bislang wenig wahrgenommenen Symptome und Parameter der Lebensqualität bei der CIDP und auch in ihren Varianten ist in der vorliegenden Studie primär deskriptiv und erlaubt keine ätiologische Zuordnung. Inwieweit sich die erhobenen körperlichen und nicht-körperlichen Begleitsymptome zudem auch als diagnostische Marker, insbesondere von atypischen CIDP-Verläufen, eignen, sollte Gegenstand größer angelegter, multizentrischer, prospektiver und kontrollierter Studien sein. Dafür sollten auch Patient*innen mit anderweitigen

Neuropathien, von denen atypische Varianten der CIDP sich teilweise schwer abgrenzen lassen, mit in die Kontrollgruppe aufgenommen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019;90(9):981-7.
2. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. *Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England*. Eur J Neurol, 2014;21(1):28-33.
3. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. *Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus*. Neurology, 2009;73(1):39-45.
4. Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999;66(5):677-80.
5. Mygland A, Monstad P. *Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway*. Eur J Neurol, 2001;8(2):157-65.
6. Robertson EE, Donofrio PD. *Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*. Current Treatment Options in Neurology, 2010;12(2):84-94.
7. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision*. Eur J Neurol, 2010;17(3):356-63.
8. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, Koutlidis R, Ayrignac X, Musset L, Fournier E, Léger JM, Bouche P. *A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2010;15(1):50-6.
9. Chiò A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, Mutani R, Calvo A. *Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007;78(12):1349-53.
10. Boukhris S, Magy L, Khalil M, Sindou P, Vallat JM. *Pain as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)*. J Neurol Sci, 2007;254(1-2):33-8.

11. Henderson RD, Sandroni P, Wijdicks EF. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and respiratory failure*. J Neurol, 2005;252(10):1235-7.
12. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases*. Brain, 1987;110 (Pt 6):1617-30.
13. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, Benedetti L, Mazzeo A, Marfia GA, Cortese A, Fierro B, Jann S, Beghi E, Clerici AM, Carpo M, Schenone A, Luigetti M, Lauria G, Antonini G, Rosso T, Siciliano G, Cavaletti G, Liberatore G, Santoro L, Peci E, Tronci S, Ruiz M, Cotti Piccinelli S, Toscano A, Mataluni G, Piccolo L, Cosentino G, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. *Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019;90(2):125-32.
14. Eftimov F, van Schaik I. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options*. Curr Opin Neurol, 2013;26(5):496-502.
15. Bosboom WM, Van den Berg LH, De Boer L, Van Son MJ, Veldman H, Franssen H, Logtenberg T, Wokke JH. *The diagnostic value of sural nerve T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Neurology, 1999;53(4):837-45.
16. Ikeda S, Koike H, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. *Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019;90(9):988-96.
17. Vital C, Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Fontan D, Barat M, Gbikpi-Benissan G, Orgogozo JM, Henry P, Brechenmacher C, Bredin A, Desbordes P, Ribière-Bachelier C, Latinville D, Julien J, Pétry KG. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases*. Ultrastruct Pathol, 2000;24(6):363-9.
18. Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, Pollard JD. *P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Ann Neurol, 2001;50(3):286-92.
19. Csurhes PA, Sullivan AA, Green K, Pender MP, McCombe PA. *T cell reactivity to P0, P2, PMP-22, and myelin basic protein in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005;76(10):1431-9.

20. Klehmet J, Goehler J, Ulm L, Kohler S, Meisel C, Meisel A, Harms H. *Effective treatment with intravenous immunoglobulins reduces autoreactive T-cell response in patients with CIDP*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015;86(6):686-91.
21. Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, Oka N, Kawamura N, Matsuse D, Kuwahara M, Suzuki H, Kusunoki S, Fujimoto Y, Ikezoe K, Kishida H, Tanaka F, Matsushita T, Murai H, Kira J. *Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy*. Ann Clin Transl Neurol, 2015;2(10):960-71.
22. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, Navas M, Araque J, Gallardo E, Illa I. *Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Ann Neurol, 2013;73(3):370-80.
23. Devaux JJ, Odaka M, Yuki N. *Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barré syndrome*. J Peripher Nerv Syst, 2012;17(1):62-71.
24. Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. N Engl J Med, 2005;352(13):1343-56.
25. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Leger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision*. Eur J Neurol, 2010;17(3):356-63.
26. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision*. J Peripher Nerv Syst, 2010;15(1):1-9.
27. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RD, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, Van den Bergh P, van Doorn PA, van Schaik IN. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*. Eur J Neurol, 2006;13(4):326-32.

28. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJ, van Es MA, Nikolakopoulos S, Visser LH, van den Berg LH. *Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies*. *Neurology*, 2017;88(2):143-51.
29. Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, Ueda A, Murate KI, Hikichi C, Shima S, Kizawa M, Komori M, Murayama K, Toyama H, Ito S, Mutoh T. *MR neurography for the evaluation of CIDP*. *Muscle Nerve*, 2017;55(4):483-9.
30. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. *Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;1(1):Cd010369.
31. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M. *Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial*. *Lancet Neurol*, 2012;11(6):493-502.
32. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Matà S, Mazzeo A, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. *A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. *Eur J Neurol*, 2010;17(2):289-94.
33. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, Beghi E. *Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015;86(7):729-34.
34. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. *Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study*. *Brain*, 1996;119 (Pt 4):1055-66.
35. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. *Immune-mediated neuropathies*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4(1):31.
36. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. *Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy*. *Neurology*, 1985;35(8):1173-6.

37. *Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study.* Lancet Neurol, 2009;8(2):158-64.
38. Hughes RA, Gorson KC, Cros D, Griffin J, Pollard J, Vallat JM, Maurer SL, Riester K, Davar G, Dawson K, Sandrock A. *Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Neurology, 2010;74(8):651-7.
39. Allen JA, Lewis RA. *CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit.* Neurology, 2015;85(6):498-504.
40. Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Andersen H, Jakobsen J. *A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Muscle Nerve, 2020;61(3):316-24.
41. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A. *Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Ann Neurol, 2001;50(2):195-201.
42. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. *Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome.* Muscle Nerve, 1991;14(11):1103-9.
43. Fünfgeld EW. *[The vigorimeter: for measurement of the strength of the hand and simulation testing].* Dtsch Med Wochenschr, 1966;91(49):2214-6.
44. Vickrey BG. *Getting oriented to patient-oriented outcomes.* Neurology, 1999;53(4):662-3.
45. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. *Measuring health-related quality of life.* Ann Intern Med, 1993;118(8):622-9.
46. Busby M, Donaghy M. *Chronic dysimmune neuropathy. A subclassification based upon the clinical features of 102 patients.* J Neurol, 2003;250(6):714-24.
47. Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MP, Katschnig P, Kassavetis P, Pareés I, Manji H, Bhatia K, Rothwell JC, Edwards MJ. *Tremor in inflammatory neuropathies.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013;84(11):1282-7.
48. Straver DC, van Asseldonk JT, Notermans NC, Wokke JH, van den Berg LH, Franssen H. *Cold paresis in multifocal motor neuropathy.* J Neurol, 2011;258(2):212-7.
49. Uhthoff W. *Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen.* Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1890;21(2):305-410.

50. Opara JA, Broła W, Wylegala AA, Wylegala E. *Uhthoff's phenomenon 125 years later - what do we know today?* J Med Life, 2016;9(1):101-5.
51. Kaji R. *Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies.* Muscle Nerve, 2003;27(3):285-96.
52. Macia F, Le Masson G, Rouanet-Larrivière M, Habonimana D, Ferrer X, Marthan R, Lagueny A. *A prospective evaluation of phrenic nerve conduction in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Muscle Nerve, 2003;28(3):319-23.
53. Cocito D, Ciaramitaro P, Rota E, Isoardo G, Cannizzo S, Poglio F, Tavella A, Castelli L, Paolasso I, Bergamasco B, Baldi S. *Subclinical electrophysiological alterations of phrenic nerve in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Neurol, 2005;252(8):916-20.
54. Tataroglu C, Ozkul A, Sair A. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and respiratory failure due to phrenic nerve involvement.* J Clin Neuromuscul Dis, 2010;12(1):42-6.
55. Costa J, de Carvalho M. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, phrenic nerve and respiratory symptoms.* Eur J Neurol, 2005;12(1):64-6.
56. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. *Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys.* Lancet, 2007;370(9590):851-8.
57. Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, van Doorn PA. *Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP.* J Peripher Nerv Syst, 2009;14(4):310-5.
58. Mahdi-Rogers M, McCrone P, Hughes RA. *Economic costs and quality of life in chronic inflammatory neuropathies in southeast England.* Eur J Neurol, 2014;21(1):34-9.
59. Bozovic I, Kacar A, Peric S, Nikolic A, Bjelica B, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djuric V, Stojanovic M, Djordjevic G, Martic V, Dominovic A, Vukojevic Z, Basta I. *Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* J Neurol, 2017;264(12):2481-6.
60. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. *Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy.* Neurology, 2013;80(4):409-16.
61. Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, van der Meché FG, van Doorn PA. *Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group.* Neurology, 1999;53(8):1648-54.

62. Gable KL, Attarian H, Allen JA. *Fatigue in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Muscle Nerve, 2020;62(6):673-80.
63. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. *Fatigue in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1988;45(4):435-7.
64. Westblad ME, Forsberg A, Press R. *Disability and health status in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Disabil Rehabil, 2009;31(9):720-5.
65. Sharma OP. *Fatigue and sarcoidosis*. Eur Respir J, 1999;13(4):713-4.
66. Boukhris S, Magy L, Gallouedec G, Khalil M, Couratier P, Gil J, Vallat JM. *Fatigue as the main presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of 11 cases*. J Peripher Nerv Syst, 2005;10(3):329-37.
67. Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger G. *Fatigue as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Muscle Nerve, 2008;38(6):1653-7.
68. *The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization*. Soc Sci Med, 1995;41(10):1403-9.
69. Devinsky O. *Outcome research in neurology: incorporating health-related quality of life*. Ann Neurol, 1995;37(2):141-2.
70. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, Samijn JP, van Doorn PA. *Quality of life complements traditional outcome measures in immune-mediated polyneuropathies*. Neurology, 2002;59(1):84-91.
71. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. Bmj, 1992;305(6846):160-4.
72. Kacar A, Bjelica B, Bozovic I, Peric S, Nikolic A, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djordjevic G, Vukojevic Z, Dominovic-Kovacevic A, Stojanovic M, Stevic Z, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnic D, Basta I. *Neuromuscular disease-specific questionnaire to assess quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2018;23(1):11-6.
73. Mygland A, Monstad P, Vedeler C. *Onset and course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Muscle Nerve, 2005;31(5):589-93.
74. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies IS, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, Cornblath DR, Hughes RA, Hahn AF, Baumgarten M, Goldstein J, Katz J, Graves M, Parry G, van Doorn PA. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease*

activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. J Peripher Nerv Syst, 2010;15(4):326-33.

75. Hughes RA, Donofrio P, Brill V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA. *Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet Neurol, 2008;7(2):136-44.

76. Staudt M, Diederich JM, Meisel C, Meisel A, Klehmet J. *Differences in peripheral myelin antigen-specific T cell responses and T memory subsets in atypical versus typical CIDP.* BMC Neurol, 2017;17(1):81.

77. Diederich JM, Staudt M, Meisel C, Hahn K, Meini E, Meisel A, Klehmet J. *Neurofascin and Compact Myelin Antigen-Specific T Cell Response Pattern in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Subtypes.* Front Neurol, 2018;9:171.

78. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.* Arch Neurol, 1989;46(10):1121-3.

79. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. *Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort.* Sleep, 2008;31(11):1601-7.

80. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression.* Arch Gen Psychiatry, 1961;4:561-71.

81. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck depression inventory–II.* Psychological Assessment, 1996.

82. Lee EH, Lee SJ, Hwang ST, Hong SH, Kim JH. *Reliability and Validity of the Beck Depression Inventory-II among Korean Adolescents.* Psychiatry Investig, 2017;14(1):30-6.

83. Sacco R, Santangelo G, Stamenova S, Bisecco A, Bonavita S, Lavorgna L, Trojano L, D'Ambrosio A, Tedeschi G, Gallo A. *Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis.* Eur J Neurol, 2016;23(4):744-50.

84. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care, 1992;30(6):473-83.

85. Zhang Y, Qu B, Lun SS, Guo Y, Liu J. *The 36-item short form health survey: reliability and validity in Chinese medical students.* Int J Med Sci, 2012;9(7):521-6.

- 86.** Ware JE, Jr., Gandek B. *Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project.* J Clin Epidemiol, 1998;51(11):903-12.
- 87.** Muller H, Franke A, Schuck P, Resch KL. *[A hospital suited version of the German SF-36 and its psychometric comparison with the original questionnaire].* Soz Präventivmed, 2001;46(2):96-105.
- 88.** Bullinger M, Kirchberger I. SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand; Handanweisung: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 1998.
- 89.** Bullinger M, Morfeld M, Kohlmann T, Nantke J, van den Bussche H, Dodt B, Dunkelberg S, Kirchberger I, Krüger-Bödecker A, Lachmann A, Lang K, Mathis C, Mittag O, Peters A, Raspe HH, Schulz H. *[SF-36 Health Survey in Rehabilitation Research. Findings from the North German Network for Rehabilitation Research, NVRF, within the rehabilitation research funding program].* Rehabilitation (Stuttg), 2003;42(4):218-25.
- 90.** Kirchberger I. *Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Anwendung, Auswertung und Interpretation.* Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin ecomed, Landsberg, 2000:73-85.
- 91.** Stoll C, Haller M, Briegel J, Meier M, Manert W, Hummel T, Heyduck M, Lenhart A, Polasek J, Bullinger M, Schelling G. *[Health-related quality of life. Long-term survival in patients with ARDS following extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)].* Anaesthesist, 1998;47(1):24-9.
- 92.** Karam C, Dyck PJ. *Toxic Neuropathies.* Semin Neurol, 2015;35(4):448-57.
- 93.** Mauermann ML, Blumenreich MS, Dispenzieri A, Staff NP. *A case of peripheral nerve microvasculitis associated with multiple myeloma and bortezomib treatment.* Muscle Nerve, 2012;46(6):970-7.
- 94.** Cao Y, Menon P, Ching-Fen Chang F, Mahant N, Geevasinga N, Fung VS, Vucic S. *Postural tremor and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Muscle Nerve, 2017;55(3):338-43.
- 95.** Peric S, Bozovic I, Pruppers MHJ, Bjelica B, Stevic Z, Faber CG, Merkies ISJ, Basta I. *Validation of the Serbian version of inflammatory Rasch-built overall disability scale in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* J Peripher Nerv Syst, 2019;24(3):260-7.

- 96.** McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. *Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia.* Ann Neurol, 1999;46(6):910-3.
- 97.** Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. *Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy.* Neurology, 2000;54(3):615-20.
- 98.** Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. *Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Neurol, 2001;248(9):772-7.
- 99.** Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Yoshino H, Yuasa T, Inuzuka T. *Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Neurol, 2010;257(4):621-9.
- 100.** Spina E, Topa A, Iodice R, Tozza S, Ruggiero L, Dubbioso R, Esposito M, Bruzzese D, Santoro L, Manganelli F. *Early predictive factors of disability in CIDP.* J Neurol, 2017;264(9):1939-44.
- 101.** Batra A, Müller CA, Mann K, Heinz A. *Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol.* Dtsch Arztebl Int, 2016;113(17):301-10.
- 102.** Doneddu PE, Bianchi E, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Filosto M, Beghi E, Mazzeo A, Cosentino G, Cortese A, Jann S, Clerici AM, Antonini G, Siciliano G, Marfia GA, Briani C, Lauria G, Rosso T, Cavaletti G, Carpo M, Benedetti L, Schenone A, Liberatore G, Peci E, Spina E, Tronci S, Cotti Piccinelli S, Toscano A, Gentile L, Piccolo L, Leonardi L, Mataluni G, Ruiz M, Sabatelli M, Santoro L, Nobile-Orazio E. *Impact of environmental factors and physical activity on disability and quality of life in CIDP.* J Neurol, 2020;267(9):2683-91.
- 103.** Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. *The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany.* Dtsch Arztebl Int, 2016;113(11):177-82.
- 104.** Chiò A, Plano F, Calvo A, Leone M, Mutani R, Cocito D. *Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance?* Eur J Neurol, 2009;16(6):752-4.
- 105.** Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, Benedetti L, Bianchi E, Jann S, Mazzeo A, Antonini G, Cosentino G, Marfia GA, Cortese A, Clerici AM, Carpo M, Schenone A, Siciliano G, Luigetti M, Lauria G, Rosso T, Cavaletti G, Beghi E, Liberatore G, Santoro L, Spina E, Peci E, Tronci S, Ruiz M, Cotti Piccinelli S, Verrengia EP, Gentile L, Leonardi L, Mataluni G, Piccolo L, Nobile-Orazio E. *Frequency of diabetes and other comorbidities in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and their impact on clinical presentation and response to therapy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020;91(10):1092-9.

- 106.** Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ram Ayyar D, Sharma KR, Shebert RT. *The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Neurol Sci, 2000;173(2):129-39.
- 107.** Buchman AL. *Side effects of corticosteroid therapy.* J Clin Gastroenterol, 2001;33(4):289-94.
- 108.** Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. *The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis.* J Autoimmun, 2010;35(1):10-4.
- 109.** Zappia M, Valentino P, Bono F, Vita G, Aguglia U, Messina C, Quattrone A. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patient with rheumatoid arthritis.* Eur Neurol, 1995;35(3):177-9.
- 110.** Kedra J, Foltz V, Viala K, Tan S, Fautrel B. *Lewis-Sumner syndrome in a patient with rheumatoid arthritis: Link between rheumatoid arthritis and demyelinating polyradiculoneuropathies.* Joint Bone Spine, 2017;84(4):485-7.
- 111.** Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. *Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey.* Brain, 2000;123 (Pt 6):1102-11.
- 112.** Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, Sekiguchi K, Kokubun N, Ichikawa H, Wong AH, Yuki N. *Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Neurology, 2016;86(9):800-7.
- 113.** Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. *Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Muscle Nerve, 2010;41(2):202-7.
- 114.** Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. *The Differential Diagnosis of Dyspnea.* Dtsch Arztebl Int, 2016;113(49):834-45.
- 115.** Hartung HP, Mallick R, Brill V, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ, van Schaik IN. *Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study.* Eur J Neurol, 2020;27(1):196-203.
- 116.** Hadden RD, Marreno F. *Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction.* Ther Adv Neurol Disord, 2015;8(1):14-9.
- 117.** Draak TH, Vanhoutte EK, van Nes SI, Gorson KC, Van der Pol WL, Notermans NC, Nobile-Orazio E, Léger JM, Van den Bergh PY, Lauria G, Brill V, Katzberg H, Lunn MP, Pouget J, van der Kooi AJ, Hahn AF, Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH,

- Faber CG, Merkies IS. *Changing outcome in inflammatory neuropathies: Rasch-comparative responsiveness*. Neurology, 2014;83(23):2124-32.
- 118.** Renoir T, Hasebe K, Gray L. *Mind and body: how the health of the body impacts on neuropsychiatry*. Front Pharmacol, 2013;4:158.
- 119.** Merkies IS, Kieseier BC. *Fatigue, Pain, Anxiety and Depression in Guillain-Barré Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy*. Eur Neurol, 2016;75(3-4):199-206.
- 120.** Hinz A, Brähler E. *Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population*. J Psychosom Res, 2011;71(2):74-8.
- 121.** Mengel D, Fraune L, Sommer N, Stettner M, Reese JP, Dams J, Glynn RJ, Balzer-Geldsetzer M, Dodel R, Tackenberg B. *Costs of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Germany*. Muscle Nerve, 2018;58(5):681-7.
- 122.** Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MN, Marx P, Gold R. *Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders--a prospective study*. J Neurol, 2003;250(7):818-21.
- 123.** Ellert U, Kurth BM. *[Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2004;47(11):1027-32.
- 124.** Bjelica B, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Nikolic A, Dominovic-Kovacevic A, Vukojevic Z, Martic V, Stojanov A, Djordjevic G, Petrovic M, Stojanovic M, Peric S. *Employment status of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2018;23(3):178-82.
- 125.** Rajabally YA, Cassereau J, Robbe A, Nicolas G. *Disease status in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: inter-centre comparative analysis and correlates*. Eur J Neurol, 2015;22(11):1469-73.
- 126.** Merkies IS, Schmitz PI. *Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006;77(8):970-2.

8 Anhang

8.1 Kohortenfragebogen

Fragebogen CIDP-Sprechstunde Charité Campus Mitte

Lieber Patient, Liebe Patientin,

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit. Durch die sorgfältige Beantwortung der folgenden Fragen ermöglichen Sie es uns, Ihr Krankheitsbild besser zu verstehen und

möglicherweise neue Erkenntnisse, was Ihr Beschwerdebild angeht, zu erlangen.

Bei Fragen können Sie sich jederzeit an mich wenden.

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

I) Allgemein

a) Wie hat sich Ihre Erkrankung seit Beginn der Diagnosestellung entwickelt?

- gebessert
- verschlechtert
- gleich geblieben
- wechselnd
- Ich weiß nicht

b) Wie hat sich Ihre Erkrankung seit Januar 2012 entwickelt?

- gebessert
- verschlechtert
- gleich geblieben
- wechselnd
- Ich weiß nicht

c) Welche Laufstrecke konnten Sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (vor Therapiebeginn) bewältigen?

- weniger als 10 m
- zwischen 10-100 m
- zwischen 100-500 m
- zwischen 500-2000 m
- mehr als 2000 m
- gar nicht

d) Haben Sie damals zur Bewältigung der Gehstrecke eine Unterstützung gebraucht?

- Ja, einen Gehstock auf einer Seite
- Ja, 2 Krücken
- Ja, einen Rollator
- Ja, einen Rollstuhl
- Nein, ich konnte frei laufen

e) Welche Laufstrecke konnten Sie im Januar 2012 bewältigen?

- weniger als 10 m
- zwischen 10-100 m
- zwischen 100-500 m
- zwischen 500-2000 m
- mehr als 2000 m
- gar nicht

f) Haben Sie im Januar 2012 zur Bewältigung der Gehstrecke eine Unterstützung gebraucht?

- Ja, einen Gehstock auf einer Seite
- Ja, 2 Krücken
- Ja, einen Rollator
- Ja, einen Rollstuhl
- Nein, ich konnte frei laufen

g) Welche Laufstrecke können Sie zum jetzigen Zeitpunkt bewältigen?

- weniger als 10 m
- zwischen 10-100 m
- zwischen 100-500 m
- zwischen 500-2000 m
- mehr als 2000 m
- gar keine

b) Brauchen Sie derzeit zur Bewältigung der Gehstrecke eine Unterstützung?

- Ja, einen Gehstock auf einer Seite
- Ja, 2 Krücken
- Ja einen Rollator
- Ja, einen Rollstuhl
- Nein, ich kann frei laufen

i) Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen oder haben Sie jemals daran gelitten (Zutreffendes bitte ankreuzen)?

- Diabetes Mellitus Typ 2
- Spinalkanalstenose
- Borreliose
- Diphtherie
- Spinkräftiger Störungen
- Vitamin B12-Mangel
- Vaskulitis
- Porphyrie
- Urämie
- Gicht
- Sarkoidose
- Hyperlipidämie
- Schilddrüsenunterfunktion
- Kollagenose
- Zöliakie
- Multiples Myelom
- Rheumatoide Arthritis
- Lupus erythematodes
- Krebs: _____
- HIV

j) Sind Sie in Zusammenhang mit Ihrem Beruf oder unter sonstigen Umständen öfters in Kontakt mit Schwermetallen oder Gasen gekommen?

- Ja
- Nein

k) Haben Sie jemals über einen längeren Zeitraum übermäßigen Alkoholkonsum betrieben (wenn ja wie lange/seit wann und bis zu welchem Zeitpunkt)?

- Ja: _____
- Nein

l) Wie hoch war Ihr monatliches Brutto-Einkommen in Ihrem Beruf?

- < 2000 €
- 2000-5000 €
- > 5000 €
- Kein eigenes Einkommen
- Dazu möchte ich keine Angabe machen

II) cold paresis (=Verschlechterung unter Kälte)

a) Verschlechtern sich Ihre Beschwerden unter Kälte, z.B. im Winter?

- Ja, eine Verschlechterung der Lähmungserscheinungen und Kraftminderung kommt regelmäßig unter Kälte vor
- Ja, eine Verschlechterung der Lähmungserscheinungen und Kraftminderung kommt vor, aber nicht immer
- Eine Verschlechterung der Lähmungserscheinungen und Kraftminderung unter Kälte kommt nur sehr selten vor
- Nein, unter Kälte verschlechtern sich meine Beschwerden nicht
- Ich weiß nicht

- c) Wenn ein Tremor vorhanden war, hat sich dieser unter einer begonnenen Therapie jemals gebessert?
- Ja, unter _____
- Nein
- Ich weiß nicht
- d) Würde für den Tremor jemals eine andere Erkrankung verantwortlich gemacht?
- Ja: _____
- Nein
- Ich weiß nicht
- III) Dyspnoe
- a) Trat seit der Diagnosestellung Ihrer Erkrankung jemals Dyspnoe (Luftnot) auf?
- Ja, die Dyspnoe war über Jahre konstant vorhanden
- Ja, aber die Dyspnoe war nur ab und zu vorhanden
- Nein
- Ich weiß nicht
- b) Trat seit Januar 2012 bei Ihnen Dyspnoe auf und leiden Sie immer noch darunter?
- Ja, seit Januar 2012 leide ich unter Dyspnoe und habe aktuell immer noch Episoden mit Dyspnoe.
- Ja, seit Januar 2012 trat Dyspnoe auf, aktuell leide ich aber nicht mehr darunter
- Nein
- Ich weiß nicht
- c) Wenn ja, hat sich der Dyspnoe durch einen Therapieversuch jemals gebessert?
- Ja, durch _____
- Nein
- Ich weiß nicht
- d) Leiden Sie an einer Erkrankung des Herzens (z.B. Herzschwäche, KHK,...)?
- Ja: _____
- Nein
- Ich weiß nicht

- b) Trat bei Ihnen eine Verschlechterung Ihrer Beschwerden seit Januar 2012 auf?
- Ja, eine Verschlechterung der Lähmungserscheinungen und Kraftminderung kommt regelmäßig unter Kälte vor
- Ja, eine Verschlechterung der Lähmungserscheinungen und Kraftminderung kommt vor, aber nicht immer
- Eine Verschlechterung der Lähmungserscheinungen und Kraftminderung unter Kälte kommt nur sehr selten vor
- Nein, unter Kälte verschlechtern sich meine Beschwerden nicht
- Ich weiß nicht
- c) Hat sich die Verschlechterung Ihrer Beschwerden unter Kälte durch eine begonnene Therapie jemals verbessert?
- Ja, unter _____
- Nein
- Ich weiß nicht
- III) Tremor
- a) Trat seit der Diagnosestellung Ihrer Erkrankung ein Tremor (Zittern der Hände und Beine, insbesondere im Stehen) auf und wenn ja, war dieser dann konstant über Jahre vorhanden?
- Ja, ein Tremor ist seit dem erstmaligen Auftreten konstant da
- Ja, ein Tremor ist ab und zu da (wechselnd)
- Ja, ein Tremor war vorhanden, aber nur über kurze Zeit
- Nein
- Ich weiß nicht
- b) War bei Ihnen ein Tremor seit Januar 2012 vorhanden?
- Ja, ein Tremor war konstant vorhanden
- Ja, aber er war nur ab und zu vorhanden
- Nein
- Ich weiß nicht

e) Leiden Sie an einer Erkrankung der Lunge (z. B. Asthma, COPD,...)?

- Ja: _____
- Nein
- Ich weiß nicht

f) Würden bei Ihnen kardiale und pulmonale Ursachen für die Luftnot diagnostisch ausgeschlossen?

- Ja: _____
- Nein
- Ich weiß nicht

IV) Berufsunfähigkeit

a) Würden Sie aufgrund Ihrer Erkrankung berentet?

- Ja
- Nein

b) Wenn ja, wie viele Jahre nach Diagnosestellung erfolgte die Berentung? _____

V) Autoimmunerkrankungen

a) Sind in Ihrer Familie Autoimmunerkrankungen bekannt und wenn ja welche und bei wem? _____

b) Leiden Sie, ein Elternteil, ein Geschwister(e), eines Ihrer Kinder oder Ihrer Großeltern an einer der folgenden Autoimmunerkrankungen/Erkrankungen (Zutreffendes bitte ankreuzen und daneben präzisieren wer)?

- Diabetes Mellitus Typ I: _____
- Hashimoto-Thyreoiditis: _____
- Morbus Basedow: _____
- Morbus Addison: _____
- Rheumatoide Arthritis: _____

- Systemischer Lupus Erythematoses: _____
- Cutaner Lupus erythematoses: _____
- Sjögren Syndrom: _____
- Myasthenia gravis: _____
- Dermatomyositis: _____
- Psoriasis/ Schuppenflechte: _____
- Vitiligo: _____
- Morbus Crohn: _____
- Colitis ulcerosa: _____
- perniziöse Anämie: _____
- Multiple Sklerose: _____
- Morbus Charcot-Marie-Tooth (CMT): _____
- HNPP (hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen): _____
- Asthma: _____
- Herzinfarkt: _____

c) Ist jemals ein Mitglied Ihrer Familie mit mehreren der jeweils folgenden Symptomen auffällig geworden (Bei Zutreffen mehrerer Symptome jeder Gruppe bitte ankreuzen und daneben präzisieren wer)?

1) Primär Insulinpflichtiger Diabetes (Typ I).

- Ja, _____
- Nein
- Ich weiß nicht

2) Schilddrüsenunterfunktion mit Symptomen wie vermehrter Müdigkeit, depressiver Verstimmung, teigiger Haut, Gewichtszunahme und Konzentrationsschwäche, Behandlung mit Schilddrüsenmedikamenten.

- Ja, _____
- Nein
- Ich weiß nicht

- 3) Schilddrüsenüberfunktion mit Nervosität, vermehrtem Schwitzen und ungewolltem Gewichtsverlust mit zusätzlicher Vergrößerung der Schilddrüse (Kropf oder Struma), einem Hervortreten der Augäpfel und Behandlung mit Schilddrüsenmedikamenten?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 4) Kupferfarbene Haut (inklusive Handinnenfläche und Fußsohle) in Zusammenhang mit Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Verstopfung und Durchfall mit Kortison-Tabletten als Behandlung?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 5) Gelenkschmerzen, Morgensteifigkeit der Gelenke, Schwellung und Rötung der Gelenke, Bewegungseinschränkungen und später Gelenkdeformationen ohne äußere Ursache?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 6) Allgemeines Schwächegefühl und Abgeschlagenheit, Hautausschläge (im Gesicht Schmetterlingsförmig), Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Atembeschwerden?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 7) Erhöhte Lichtempfindlichkeit mit runden, rötlichen und schuppigen Hautveränderungen am Rücken, Dekolleté und den Streckseiten der Ober- und Unterarme?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 8) Mundtrockenheit mit Anschwellung der Speicheldrüsen und Schluckschwierigkeiten in Zusammenhang mit trockenen, rötlichen Augen und Notwendigkeit von Augentropfen?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 9) Vorzeitige Ermüdbarkeit der Muskulatur bis hin zu Lähmungserscheinungen, Schwäche der Augenlider, Schluck- oder Sprechstörungen?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 10) Muskelschwäche mit muskelerartigen Schmerzen in Zusammenhang mit rötlichen Verfärbungen und Schwellungen im Bereich des Gesichts und Halses, sowie verhärtete Hautpartien?
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 11) Rötliche erhabene juckende Hautareale mit Schuppung, vor allem an den Streckseiten der Arme und Beine, manchmal auch am ganzen Körper, Veränderungen an den Fingernägeln. In Schüben auftretend.
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht
- 12) Scharf begrenzte unregelmäßig weiße Hautflecken.
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht

13) Wiederkehrende schleimige Durchfallerkrankungen und Bauchschmerzen mit Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Später eventuell Darmfisteln (unnatürliche Verbindungen zwischen Darm, Blase und äußerer Haut).

- Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht

14) Wiederkehrende häufige Durchfälle mit Schleim- und Blutauflagerungen, krampfartige Bauchschmerzen oft im linken Unterbauch, Gewichtsabnahme und Müdigkeit.

- Die Beschwerden sind auf Geschwüre im Dickdarm zurückzuführen.
 Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht

15) Müdigkeit und Blässe durch Blutarmut, Zungenbrennen und Magenbeschwerden, eventuell Neurologische Symptome wie Gefühlsstörungen, Gangunsicherheit, Schwindel, Behandlung mit Vitamin B12.

- Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht

16) Lähmungserscheinungen, entweder schubweise oder langsam zunehmend, beginnend zwischen dem 20.-40. Lebensjahr, starke Müdigkeit, Darm- und Blasenentleerungsstörungen (Probleme beim Stuhlgang und Wasserlassen), Unsicherheit beim Gehen und Stehen sowie Sehstörungen (milchiger Schleier vor einem Auge).

- Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht

17) Im Kindes- oder Jugendalter beginnende Lähmung, Muskelschwund und Schwäche der Hände und Füße, die sich auf Arme und Beine ausbreitet. Fußheberschwäche und Gefühlsstörungen in den Füßen mit unsicherem Gang.

- Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht

18) Wiederholt bereits nach geringen mechanischen Belastungen vorübergehende Lähmungserscheinungen und Sensibilitätsstörungen einer Körperregion, eventuell Hautdefekte.

- Ja, _____
 Nein
 Ich weiß nicht

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Klose, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Chronisch Inflammatorisch Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) – Studie zu Prävalenz und Einflussfaktoren von klinischen Parametern und nicht-körperlichen Begleitsymptomen bei typischer und atypischer CIDP“ / „Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) - Study on prevalence and influencing factors of clinical parameters and non-physical accompanying symptoms in typical and atypical CIDP“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Danksagung

Ich widme diese Dissertation meiner verstorbenen Tante Mahmonir Ataei. Eine wundervolle Frau, die mich bei allem immer liebevoll unterstützt hat.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während des Erstellens dieser Arbeit unterstützt haben und zu ihrer Fertigstellung beigetragen haben.

Bei meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Juliane Klehmet, möchte ich mich für das Überlassen des Themas und insbesondere für die stetige Erreichbarkeit, die wertvollen Tipps beim Schreiben und bei der Korrektur dieser Dissertation bedanken.

Bei Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner und Frau Kristina Schindler möchte ich mich für ihre Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Bei allen beteiligten Patient*innen möchte ich mich für die Teilnahme an unserer Studie bedanken. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich mit aufmunternden Worten immer wieder zum Fertigstellen dieser Arbeit ermutigten. Bei Hanno Heuzeroth möchte ich mich dabei insbesondere für die hilfreichen Tipps bei Fragen zum schriftlichen Layout der Arbeit bedanken.

Der größte Dank gilt meinen Eltern Mahnaz Ataei und Christoph Klose. Ohne euch wäre diese Arbeit nie entstanden. Vielen Dank, dass Ihr allzeit hinter mir steht und für eure unglaublich liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.