Spital Limmattal

Polyneuropathie – wenn die Nerven nerven

Dr. med. Manuela Theiler
Oberärztin Neurologie
Spital Limmattal

Hausarztfortbildung 01.12.2016

Fallbeispiel

- 60-jährige Patientin
- PA: DM Typ 2, seit 5 J. insulinpflichtig
- Sympt.: seit 1 J. unangenehmer, brennender Sz im Bereich beider Fusssohlen, Tragen von Schuhen sei unangenehm
- Befunde: ASR fehlt, Pallhypästhesie bimalleolär, verminderte Spitz-/Stumpfdiskrimination, Hypästhesie sockenförmig
- → distale symmetrische Polyneuropathie

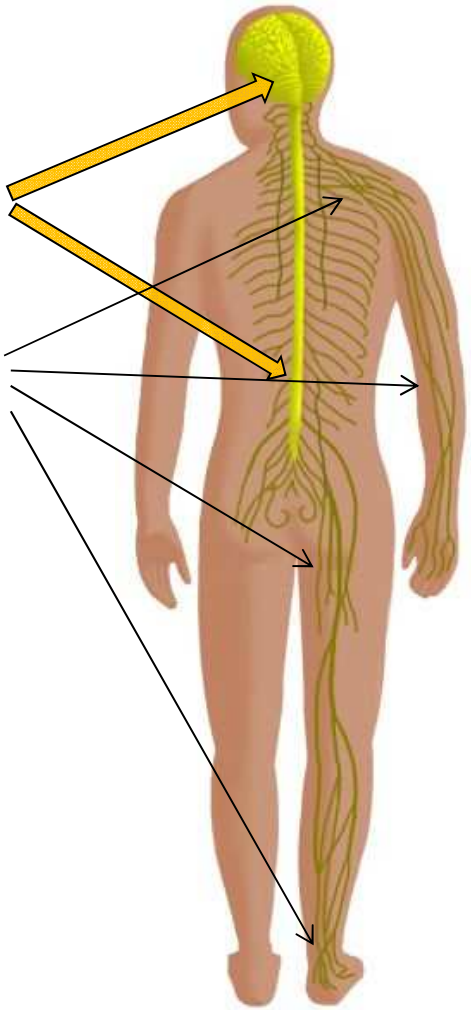
Definition

- Generalisierte Erkrankung des **peripheren Nervensystems**. Zu diesem gehören alle motorischen, sensiblen und autonomen Nerven ausserhalb des zentralen Nervensystems mit ihren Hüllstrukturen und versorgenden Blut- und Lymphgefässen.

Anatomie

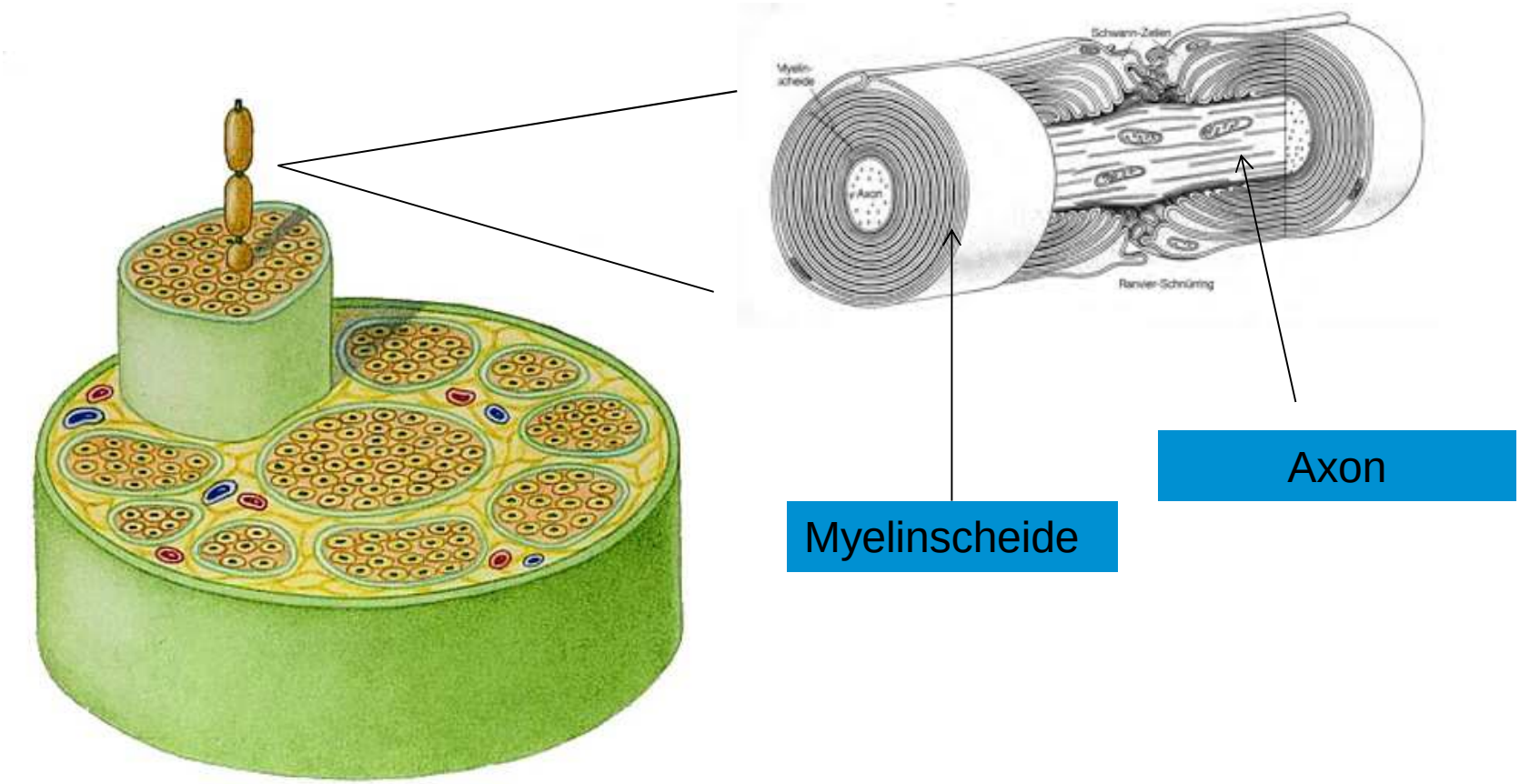
Zentrales Nervensystem

Peripheres Nervensystem



Spital Limmattal

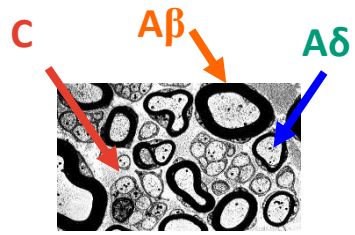
Nervenanatomie

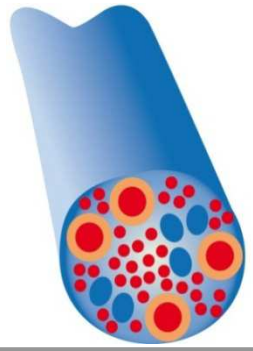


Spital Limmattal

Periphere Nervenfaser

Schnitt durch ein Nervenfaszikel (Elektronenmikroskop)





grosse, dickmyeliniserte Aβ-Fasern = “Nicht-Nozizeptoren”

kleine, dünnmyelinisierte Aδ-Fasern

Unmyelinisierte C-Fasern

“Nozizeptoren”

Faser-Typ	Beschaffenheit	Geschwindigkeit (m/s)	Funktion	Perzeption
Aβ (gross)	dick-myelinisiert	30–70	Berührung Druck Vibration	Scharf Gut lokalisiert
Aδ (small)	dünn-myelinisiert	5–30	**Schmerz (Nadelstich)** Temperatur (Kälte-Schwelle)	Scharf Gut lokalisiert
C (small)	unmyelinisiert	≤1	**Schmerz (Temperatur, Druck, chemisch)**	Dumpf Unscharf lokalisiert

Spital Limmattal

- Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es zumeist distal an den unteren Extremitäten zum Verlust des Vibrationsempfindens sowie zu einem Verlust der Achillessehnenreflexe

Häufigkeit

- 2. häufigster Konsultationsgrund beim Neurologen nach Schlaganfall

- Prävalenz 2-7%, 15% bei >40jährigen

Symptome

Sensibel/motorisch
Kribbeln, Ameisenlaufen
Pelziges- oder Taubheitsgefühl (Dysästhesien), wie auf Watte gehen bis zu Gangunsicherheit
Elektrisieren, v.a. akral Kälte- oder Wärme-Missempfindungen (Parästhesien) bis zu fehlender Temperaturempfindung
Schwellung oder Engegefühl
Schmerz-Fehlinterpretation (z.Bsp. Hyperalgesie, Allodynie) oder Schmerzlosigkeit
Muskelkrämpfe oder -zuckungen
Schwäche und Muskelschwund

Symptome

Autonom
Schweisssekretions- und andere Hauttrophik-Störungen
Verdauungsstörungen
Blasenentleerungs-, Erektions-Störungen
Fehlende vegetative Symptome, z.Bsp. bei Hypoglykämie

Einteilung

- **akute Form** einer PNP (Entwicklung in den letzten 4 Wo)
- **subakute** (4-8 Wo)
- **chronische** (über 8 Wo)

  → entscheidend für Dringlichkeit der Abklärungen/Behandlung

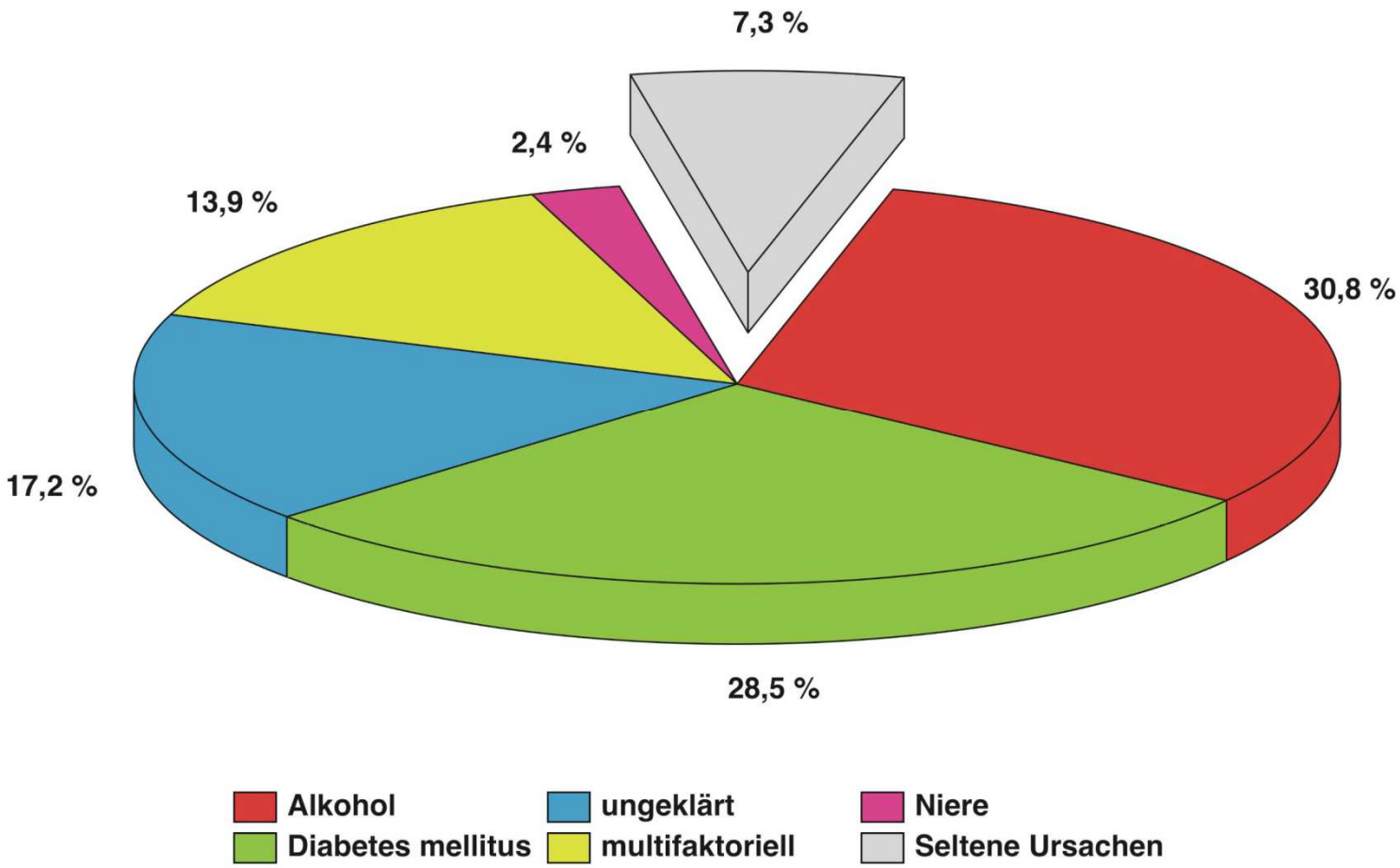
- Verteilung der Symptome/Befunde
  - Symmetrisch vs. asymmetrisch
  - Proximal vs. distal
  - Kombination dieser Lokalisationen

Distal symmetrisch	
Symmetrisch/sensibel	Alkohol-PNP, Grossteil der diabetischen PNP, nephrogene PNP, chronisch axonale PNP, z.T. Amyloid-PNP
Symmetrisch sensomotorisch bzw. motorisch	GBS, hereditäre motorische und sensible Neuropathien
Distal symmetrisch mit autonomen Symptomen	Diabetische autonome Neuropathie, hereditäre sensible und autonome Neuropathien, Amyloid-PNP
Asymmetrische Verteilung	
Mononeuropathia multiplex, Schwerpunkt-PNP	Vaskulitische Neuropathie, diabetische monomelische Neuropathie, MMN, neuralgische Schulteramyotrophie, Borrelien-Neuropathie
Proximale oder proximale/distale Betonung	Diabetische Neuropathie, GBS, CIDP

Ätiologie

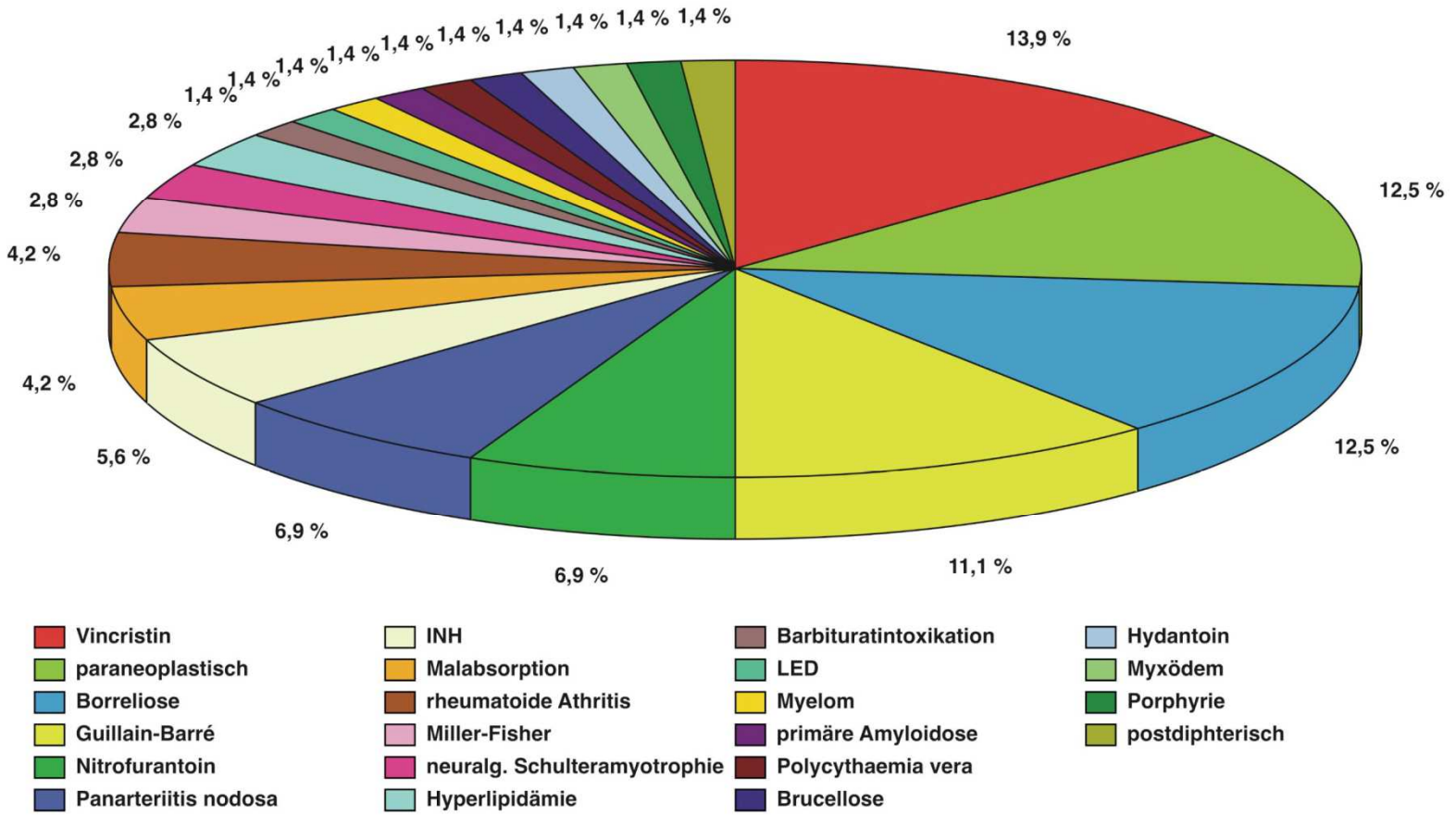
- Neuropathien assoziiert mit inneren Erkrankungen
- Immunvermittelte und infektiöse Neuropathien
- Toxische Neuropathien
- Neuropathien durch Mangelkrankheiten
- Hereditäre Neuropathien
- Mechanische Nervenschäden
- mehr als eine dieser Ursachen
- idiopathisch

Ätiologie



Spital Limmattal

Seltene Ätiologie



Spital Limmattal

Ätiologie

- Diabetogene und alkoholinduzierte Neuropathien zw. 60-70J. am häufigsten

- Chemotherapie mit Platinen oder Taxolen (sensibel-szhaft)

- Bei HIV-Patienten sind fast alle Substanzen, die verabreicht werden, möglicherweise neuropathieinduzierend

Leitsymptome:
Sensibilitätsstörungen der Beine

Patient < 50 Jahre

- Multiple Sklerose
- GBS/CIDP
- Spinale Kompression

Patient >50 Jahre

- Polyneuropathie (DM, C2,…)
- Zervikale/thorakale kompressive Myelopathie
- Primär chron. progressive MS

Leitsymptome: Sensibilitätsstörungen der Beine

- Psychogene Polyneuropathie: Nein!

- Typische psychogene neurologische Muster:
  - Sensibles Hemisyndrom
  - Tremor/Hyperkinesie
  - Gangstörung («silly walk»)
  - Schmerzsyndrome, meist belastungsabhängig

Diagnosestellung

- Anamnese
- Klinische Untersuchung
  - Reflexbild (distale Abschwächung), motorische Störung (Parese, Atrophie, Krämpfe, Verteilungsmuster), soweit möglich eine differenzierte Unterscheidung von Sensibilitätsstörungen, wobei grob zwischen «large fibre» (Berührungs-, Vibrations- und Lage-Empfindung) und «small fibre neuropathy» (Schmerz- und Temperaturempfindung)

- bei speziellen PNP/Polyradikulopathie mögliche Mitbeteiligung von Hirnnerven
- Autonome Störungen beziehen sich hauptsächlich auf Pupillenfunktion, trophischen Hautzustand, orthostatische Probleme, kardiovaskuläre bzgl. Frequenzauffälligkeiten, gastrointestinale Probleme bzgl. unregelmässiger Darmfunktion/Stuhlgang, Cholezystopathien oder gestörte Glukoseverwertung
- Wichtig ist auch eine Erfassung des Schmerzempfindens

- erstes Laborscreening in der hausärztlichen/ internistischen Praxis

Kleines Polyneuropathiescreening:
Routinechemie: Na, K, Krea, CK, GOT, GPT, gGT, Glu
Blutbild, Diff
CRP, BSR, Elektrophorese mit Immunfixation
TSH, Vit B12, Holotranscobalamin, HbA1c
HIV, Borrelien, (Lues) Serologie
Urinstatus (inkl. Bence Jones)

Oraler Glucosetoleranztest

Welche Patienten brauchen nicht unbedingt neurologische Abklärung?

- Polyneuropathie ist unspektakulärer Nebenbefund bei Polymorbidität
- Bekannte prädisponierende Grundkrankheit
- Milde PNP
- Langjähriger Diabetes mellitus
- Alkoholkrankheit

- Bei unklarer Zuordnung der PNP-Beschwerden, natürlich bei akuten Formen, bei Progredienz funktionell einschränkender Symptome oder bei ungenügendem Effekt symptomatischer Behandlungen

→ ad Neurologen

Welche Patienten brauchen eine dringende neurologische Abklärung?

- Rasche Entwicklung der neurologischen Defizite (innert Tagen bis Wochen)
- Deutliche motorische Beteiligung (Paresen)
- Mobilität eingeschränkt
- Asymmetrische Beschwerden (Mononeuropathie multiplex)

Diagnosestellung durch Neurologen

- **ENMG**: axonal, demyelinisierend, Schweregrad, Verteilungsmuster
- Labor ergänzend
- Liquor: v.a. bei entzündlichen, Borrelien, Malignomen
- Ultraschall
- Nerven- bzw. Nerven- Muskel-Biopsie: V.a. bei DD von Vaskulitiden bzw. anderen interstitiellen Neuropathien
- genetische Abklärungen: v.a. bei hereditären
- Für DD MRI Schädel, CT Thorax/Abdomen, Gastro-/Koloskopie

Ergänzendes Laborscreening

Grosses Polyneuropathiescreening:
Routinechemie: Na, K, Krea, CK, GOT, GPT, gGT, Glu, CDT
Blutbild, Diff
CRP, BSR, Elektrophorese mit Immunfixation
TSH, Vit B12, Folsäure, Vit E, Holotranscobalamin, HbA1c
HIV, Borrelien, Lues Serologie, Hepatitis B/C-Screening
Urinstatus (inkl. Bence Jones)
Vaskulitisscreening: ANA, Anti-DNS, ANCA, RF
Anti ZNS AK (Hu, Yo, Ri, Ma, Ta, ….)

20% (30-50%??) bleiben unklar (idiopathisch)

Grundsätze der Therapie

Möglichkeiten der kurativen oder kausalen Massnahmen ausschöpfen.

Immer nach potentiellen Ursachen suchen!!

Kausale Therapien sind immer effizienter als symptomatische!

Medikamente (symptomatische Therapie) eintitrieren und lange genug beibehalten, auch wenn Wirkung noch ungenügend ist (mind. 2, besser 4 Wochen).

Realistische Erwartung (Schmerzfreiheit kann selten das Ziel einer symptomatischen Schmerztherapie sein; wohl aber Schmerzreduktion).

Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Pharmaka beachten.

Therapie

- Symptomatisch
  - Häufigste Therapienotwendigkeit bei Parästhesien bzw. Schmerzen
  - bei den protopathischen (dumpf, diffus, brennend) eher trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin)
  - bei den epikritischen (spitz, stechend) eher Antiepileptika (Gabapentin, Pregabalin, Oxcarbazepin)
  - Bei intensiven Schmerzen können systemisch Opiate (Fentanyl) helfen oder lokal Salben wie z.B. Capsaicin

Stufenschema der Schmerztherapie

Tabelle 5.22 Therapie schmerzhafter Polyneuropathien (Wolfe u. Trivedi 2004)

Schmerzart	*Medikament*	
lokaler Schmerz	Capsaicincreme (0,075 %) 4× tgl. (bis zu 8 Wochen lang)	
generalisiert distale Schmerzen		
• scharfer Schmerz	Antiepileptika	• Gabapentin (Neurontin) 600 – 3600 mg tgl. • Pregabalin (Lyrica) 2 × 75 – 300 mg tgl. • Carbamazepin (Tegretal) 300 – 1200 mg tgl. • Lamotrigin (Lamictal) 25 – 400 mg tgl. • Topiramat (TopamaxR) 25 – 2 × 100 mg tgl.
• diffus brennender Schmerz	schmerzdistanzierende Antidepressiva	• Amitriptylin 25 – 150 mg tgl. • Clomipramin 25 – 150 mg tgl. • Nortriptylin 10 – 150 mg tgl. • Imipramin 10 – 150 mg tgl. • Desipramin 10 – 200 mg tgl. • Doxepin 50 – 200 mg tgl. • Duloxetin (Cymbalta) SNRI[1] Hemmer, 2 × 20 bis 2 × 60 mg tgl.
• bei unzureichendem Erfolg		• Lokalanästhetika, Lidocain, Tocainid, Mexiletin • Baclofen (Lioresal 5 – 90 mg) • Clonidin (Catapresan 0,1 – 0,5 mg) (Zeigler et al. 1992) • Tizanidin (SirdaludR 3 × 2 – 4 mg) • SSRI[2] (Citalopram, Paroxetin)
	Neuroleptika	• Promethazin (Atosil 10 – 10 – 25 mg) • Chlorprothixen (Truxal 10 – 0 – 20 mg) • Levomepromazin (Neurocil 10 – 10 – 20 mg) • Haloperidol (Haldol 3 × 0,5 ml)
	Opioide	• Tramadol • Oxycodon (Oxygesic) • Pethidin • Morphin
	Tetrahydrocannabinol (Dronabinol) 2 × 2,5 mg – 2 × 10 mg tgl.	

[1] SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
[2] SSRI = Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

- Symptomatisch bei vegetativen Symptomen
  - Gastroparese
    - Metoclopramid (Paspertin®) bis 30 mg
    - Domperidon (Motilium®) bis 30 mg
    - Erythromycin 2 x 500 mg
  - Synkopen
    - EKG, Kipptischuntersuchung
    - Antihypertensiva absetzen
    - Flüssigkeit, Kochsalz !, Stützstrümpfe
    - Midodrin (Gutron®) 1-3 x 1 Tbl.
    - Fludrocortison 0,05 – 0,3 mg

- Diarrhoe
  - Loperamid (Imodium®) bis 4 mg
- Potenzstörungen
  - Sildenafil (Viagra®) 50 mg
  - Tadalafil (Cialis®) 10-20 mg
  - Vardenafil (Levitra®) 5-20 mg
  - Nebenwirkungen: Kopfschmerz, Flush, Schwindel, Sehstörungen, Palpitationen, verstopfte Nase, Dyspepsie, Rhythmusstörungen, Herzinfarkt

- Ursächlich
  - entzündungshemmende Therapien (hochdosierte Kortisonbehandlung)
  - Immunsupprimierende/-modulierende Behandlung (Plasmapherese, hochdosierte Immunglobulingabe)

- Allgemein
  - Bei den chronisch verlaufenden Polyneuropathien gewinnen im Verlauf physikalische Massnahmen und orthopädische/Orthopädie-Technische Mittel an Bedeutung

Polyneuropathie bei Diabetes mellitus

- 30 % aller PNP
- symmetrisch sensibel (Par-/Hypästhesien, Szen) / motorisch (spät)
- asymmetrisch, schmerzhaft
- Hirnnervenausfälle
- Diagnose
  - Blutzucker ! HbA1c !
  - Einfluss eines metabolischen Syndroms?
- Therapie
  - Blutzucker normalisieren
  - α-Liponsäure 600mg tgl. (freie Radikale!) f. 5 Wo.
  - Fußhygiene!!

Medikamentös-toxische Polyneuropathie

- Alkohol!!
  - 30 % aller PNP!! 30% aller Alkoholiker betroffen!!
- Alkohol verursacht:
  - Epileptische Anfälle
  - Demenz
  - Kleinhirnschaden
  - Polyneuropathie durch Untergang der Nerven
- erst Taubheit, später Lähmungen
- „brennende Füße“
- Therapie
  - Abstinenz, Prognose dann gut!!
  - Benerva 300mg für 4 Wochen, danach 100mg

Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

- immunvermittelt
- Beschwerden:
  - über Wochen zunehmende Symptome
  - Rückenschmerzen → Beine
  - strumpf- / handschuhförmige Taubheit
  - Lähmungen der Oberschenkelmuskulatur
- Diagnostik
  - Nervenleitgeschwindigkeiten !!
  - Nervenwasser (Liquor): Zellen normal, Eiweiß erhöht, keine Erreger
  - Nervenbiopsie

- Therapie
  - Kortikosteroide
  - Immunglobouline
  - Plasmapherese
  - Immunsuppressiva: Azathioprin, Cyclophosphamid…

Wichtig

- Guillain Barré Syndrom
- CIDP
- Paraproteinassoziierte Neuropathien
- Paraneoplastisch
- Vaskulitis

Komplexe Erkrankungen mit grossen therapeutischen Konsequenzen

Small fiber Neuropathie

- Brennen – Schmerz (stechend) – abends im Bett – meist nur Füße
- Diagnose
  - Klinischer Befund kann / meist normal sein
  - Elektrophysiologischer Befund muss normal sein
  - Sichere Diagnose nur mit Hautbiopsie
  - DD Restless legs Syndrom (normales Schmerz-/ Temperaturempfinden)
- Ursachen
  - Sehr oft Diabetes mellitus oder toxisch (C2, Chemo)
- Therapie
  - Antikonvulsiva (Pregabalin, Carbamazepin, Gabapentin)

Take home message

- Polyneuropathie:

  Langsam progredient, distal symmetrisch, sensibel-betont: häufig

  Alkohol? Diabetes mellitus?

  Oft aetiologisch ungeklärt als isolierte PNP

- Alle anderen Polyneuropathien: komplex

  → Neurologische Abklärung dringend empfohlen

- ENMG: Unterscheidung axonal vs. demyelinisierend

Fazit

- Betreuung von Patienten ist eine Herausforderung
- Mindestens ein Drittel der längenabhängigen Polyneuropathien bleiben ungeklärt
- Dies immer von Anfang an mit den Betroffenen kommunizieren
- Nicht: „der Arzt weiß nichts“, sondern: dies kann man nach derzeitigem Wissensstand nicht klären

Danke für die Aufmerksamkeit

- Observe, record, tabulate, communicate. Use your five senses. Learn to see, learn to hear, learn to feel, learn to smell, and know that by practice alone you can become expert.

  Sir William Osler

- Well, if you don’t look, you don’t see, and what you don’t see can be very hard to find!

  Ms Frizzle - The Magic School Bus, «Ups and Downs»