

Diagnostik und Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie

In der Allgemeinarztpraxis sind Schmerzen ein häufiger Konsultationsgrund. Treten diese in distal symmetrischer Verteilung auf, ist immer an eine Polyneuropathie zu denken. Dieses Krankheitsbild bedarf einer weiteren neurologischen Abklärung.

GUNTHER LANDMANN

Rund jeder dritte Patient konsultiert den Hausarzt aufgrund von Schmerzen. Leitsymptome von Polyneuropathien sind meist distal symmetrische sensible und motorische Störungen, aber auch sogenannte neuropathische Schmerzen, die neurologisch abzuklären sind. Bei der Small-fibre-Neuropathie (Kleinfaserneuropathie) sind neurologische Zeichen nur spärlich zu finden; die Schmerzen stehen im Vordergrund der Beschwerden.

Häufigkeit von Polyneuropathien und neuropathischen Schmerzen

Die Prävalenz der Polyneuropathie beträgt 2 bis 3 Prozent in der Allgemeinbevölkerung, bei Patienten über 55 Jahre beträgt sie 8 Prozent (1). Die häufigste Ursache einer Polyneuropathie ist der Diabetes mellitus mit 34,8 Prozent, die

Tabelle 1:
Häufigkeit der Polyneuropathien in der Allgemeinbevölkerung (nach Engelhardt, 1994 [2])

Ätiologie	Häufigkeit in %
Diabetes mellitus	34,8
ungeklärt	22,0
Alkohol	11,1
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	6,3
infektiös	5,4
Vaskulitis	4,1
Chronisch-inflammatorische demyelinisierende	
Polyneuropathie (CIDP)	4,1
Malabsorption	3,8
paraneoplastisch	2,7
Hereditäre Polyneuropathien (HMSN)	2,2
Paraproteinämie	1,1
toxisch (ohne Alkohol)	0,9
Amyloidose	0,5
Tomakuläre Neuropathie	0,2
sonstige	0,9

Merksätze

- ❖ Polyneuropathien sind meist durch distal symmetrische sensible und/oder motorische Symptome beziehungsweise sogenannte neuropathische Schmerzen gekennzeichnet.
- ❖ Die Verdachtsdiagnose einer Polyneuropathie und neuropathischer Schmerzen kann bereits in der Hausarztpraxis gestellt werden. Zur Diagnosesicherung ist eine neurologische Abklärung notwendig.
- ❖ Bei Fehlen typischer klinischer Zeichen muss an die Kleinfaserneuropathie gedacht werden.
- ❖ Therapeutisch stehen für die schmerzhafte Polyneuropathie Trizyklika, Kalziumkanalmodulatoren, selektive Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer sowie Opiate zur Verfügung, bei Durchbruchschmerzen die Kombination von Tramadol und Paracetamol, bei lokal umschriebener Schmerzlokalisierung ist das Capsaicin-8-Prozent-Pflaster eine Option.

zweithäufigste Ursache die alkoholtoxische Polyneuropathie mit 11,1 Prozent. Immerhin bleiben 22 Prozent der Polyneuropathien in ihrer Genese unklar (2). Bei einer Nachuntersuchung nach einem Jahr konnte die Ursache der ungeklärten Polyneuropathien bei einem Drittel der Fälle geklärt werden. Hier sind die häufigsten Diagnosen eine vaskulitische Polyneuropathie, eine Polyneuropathie bei Vitamin-B₁₂-Mangel oder eine Polyneuropathie bei Paraproteinämie (Tabelle 1). Die Prävalenz neuropathischer Schmerzen in der Allgemeinarztpraxis beträgt 3,3 bis 8 Prozent (3, 4). Die Prävalenz der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie bei Typ-2-Diabetikern beträgt beispielsweise 26 Prozent (5).

Klinische Manifestation und Diagnostik der Polyneuropathien

Häufig klagten die Patienten über sensorische Negativ- beziehungsweise Positivzeichen. Erstere sind die Angabe von Taubheitsgefühl, Laufen wie auf Watte sowie unsicheres Gehen auf unebenem Untergrund. Klinisch kann man eine Hypalgesie, Hypästhesie, Thermhypästhesie und Pallhypästhesie finden. Zur klinischen Untersuchung dieser Befunde

Kasten:

Klinischer Algorithmus in der Diagnostik der schmerzhaften Polyneuropathie

A: Anamnese

- ❖ Distal symmetrischer, neuropathischer Schmerzcharakter wie brennend, elektrisierend, einschneidend, kribbelnd, einschnürend.
- ❖ Angabe von Taubheitsgefühl, Laufen wie auf Watte, Gangunsicherheit als Hinweise auf ein sensorisches Defizit. Motorische Symptome wie eine Schwäche beziehungsweise Hinweise auf eine autonome Beteiligung wie Synkope, Ruhetachykardie, Magenentleerungsstörung, trophische Störungen der Haut (schmerzlose Ulzera an den Füßen).

B: Klinische Untersuchung

- ❖ Distal symmetrischer Nachweis von sensorischen Negativzeichen wie:
 - verminderte Empfindung auf Berührungsreiz (Pinsel, Watteträger)
 - verminderte Empfindung auf Schmerzreiz (Nadelstichreiz)
 - verminderte Empfindung auf Temperaturreiz (z.B. Reagenzgläser mit warmem beziehungsweise kaltem Wasser, Kältereiz durch metallischen Gegenstand wie Reflexhammer oder kalten Roller oder Alkoholspray beziehungsweise Desinfektionsspray)
 - aufgehobene Warm-Kalt-Diskrimination (Reagenzgläser mit warmem beziehungsweise kaltem Wasser).
- ❖ Distal-symmetrischer Nachweis von sensorischen Positivzeichen wie:
 - Hyperästhesie oder Allodynie (Pinsel, Watteträger)
 - Hyperalgesie (Nadelstichreiz)
 - Wärme- oder Kälteüberempfindlichkeit beziehungsweise -allodynie (z.B. Reagenzgläser mit warmem beziehungsweise kaltem Wasser, Kältereiz durch metallischen Gegenstand wie Reflexhammer oder kalten Roller oder Alkoholspray beziehungsweise Desinfektionsspray).

C: Apparative Diagnostik

- ❖ Laborbasisdiagnostik: Differenzialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Serum-Eiweiss-Elektrophorese, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), MCV (Mean Cellular Volume), CDT (Carbo-Deficient Transferrin), Nüchternblutzucker, oraler Glukosetoleranztest, Vitamin B₁₂ und Folsäure. Liegt bereits ein Diabetes vor, sollten das Blutzuckertagesprofil sowie der HbA_{1c} bezüglich der Diabeteseinstellung kontrolliert werden. Tumorsuche bei anamnestischen Hinweisen wie Nachtschweißigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust.
- ❖ Neurologische Diagnostik in allen Fällen: Durchführung der Elektro-neurografie beziehungsweise bei unauffälliger Elektroneurografie Hautbiopsie. Zusätzlich autonome Testung in Betracht ziehen.

können Nadelreize für Algesie, ein Pinsel beziehungsweise Wattebausch für Ästhesie, ein warmer (Plastik-)Gegenstand (auch Reagenzglas mit warmem Wasser) beziehungsweise ein kalter Gegenstand (z.B. Metallgegenstand oder metallischer Reflexhammer bei Zimmertemperatur, Reagenzglas mit kaltem Wasser) für die Thermästhesie benutzt werden. Bei üblicherweise distal symmetrischer (sockenförmiger) Verteilung müssen diese Qualitäten im Vergleich proximal gegen distal (Oberarm gegen Hand bzw. Oberschenkel gegen Fussrücken) untersucht werden. Das Vibrationsempfinden kann abgeschwächt sein und wird mit der 64-Hz-Stimmgabel untersucht (11).

Die sensorischen Positivzeichen äussern sich in Klagen über Parästhesien wie Kribbeln, Brennen, Ameisenlaufen beziehungsweise

hingeweise Gefühl des Eingeschnürtseins oder in Schmerzen wie Brennen («Burning Feet») und Stechen («wie tausend Nadeln»). Die sogenannte Allodynie bezeichnet eine schmerzhafte Empfindung auf nicht schmerzhafte Reize wie das Auslösen von Schmerzen durch Pinselstrichreize beziehungsweise durch Warm- oder Kaltreize. Das Klagen der Patienten über die Überempfindlichkeit gegenüber der aufliegenden Bettdecke beziehungsweise engem Schuhwerk kann beispielsweise ein Hinweis für eine Allodynie sein. Die Hyperalgesie beschreibt eine verstärkte schmerzhafte Empfindung auf leicht schmerzhafte Reize wie Nadelstichreize oder Temperaturreize. Zusätzlich können Muskelkrämpfe als motorisches Phänomen assoziiert sein. Neuropathische Beschwerden treten in Ruhe, insbesondere abends oder nachts, oft deutlicher auf. Zusätzlich kann auch eine Unruhe in den Beinen (symptomatisches Restless-legs-Syndrom) auftreten. Bei Angabe einer motorischen Schwäche ist klinisch auf Lähmungen, Muskelatrophien, Reflexabschwächung beziehungsweise -ausfall zu achten. Die Untersuchung der Koordination kann einen positiven Romberg-Test (Fallen des Patienten beim Stehen mit geschlossenen Augen), einen unsicheren Ferse-Knie-Versuch beziehungsweise einen unsicheren bis unmöglichen Seiltänzer- beziehungsweise Blindgang zeigen.

Anamnestisch müssen die in *Tabelle 1* genannten Ursachen berücksichtigt werden. Asymmetrische Bilder könnten auf entzündliche Ursachen oder eine Vaskulitis hindeuten. Autonome Symptome wie eine Störung der Schweißsekretion, eine Tachykardie, eine Kreislaufdysregulation (Synkopen), gastrointestinale Beschwerden, Blasen-, Mastdarm- oder Potenzstörungen können auf eine Beteiligung des vegetativen Nervensystems hindeuten.

Die Diagnose einer schmerzhaften Polyneuropathie ergibt sich nach den Europäischen Leitlinien zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen (6) aus der Trias:

- A. anamnestische Angaben bezüglich Schmerzen in einer neuroanatomisch plausiblen Verteilung (z.B. distal-symmetrisch);
- B. klinische Untersuchung mit Nachweis von sensorischen Negativ- und/oder Positivzeichen in einer neuroanatomisch plausiblen Verteilung (z.B. distal-symmetrisch);
- C. apparative Diagnostik mit Nachweis einer Krankheit oder Läsion des somatosensorischen Systems, welche nach der neuen Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) Ursachen neuropathischer Schmerzen sind (7).

Bei der Polyneuropathie ist der periphere Anteil des somatosensorischen Systems wie die afferenten sensiblen Nervenfasern betroffen, welche Informationen aus Haut-, Gelenk- und Muskelrezeptoren erfassen und damit primär die Wahrnehmung sensorischer Qualitäten wie Druck, Berührung, Schmerz und Temperatur vermitteln.

Bereits in der Hausarztpraxis sollte eine Laborbasisdiagnostik durchgeführt werden. Die Transaminasen, MCV (Mean Cellular Volume) und CDT (Carbo-Deficient Transferrin) können Hinweise auf das Vorliegen einer alkoholtoxisch bedingten Polyneuropathie geben. Bei ausgeprägten neurologischen Ausfällen, bei rascher Progredienz neurologischer Ausfälle sowie bei allen unklaren Polyneuropathien muss eine rasche neurologische Abklärung erfolgen. Hier

Tabelle 2:

Symptomatische medikamentöse Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie (ausser HIV-Neuropathie) (11)

❖ Trizyklika	❖ Amitriptylin 50–75 mg
❖ Kalziumkanalmodulatoren	❖ Gabapentin 300–2400 mg
	❖ Pregabalin 50–600 mg
❖ SNRI	❖ Duloxetin 30–60 mg
	❖ Venlafaxin 75–225 mg

❖ Opioid, Kombination mit Pregabalin oder Gabapentin in Betracht ziehen	❖ Oxycodon 2 × 20–2 × 40 mg

Weitere Optionen	
❖ bei Durchbruchschmerzen (12)	❖ Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg/
❖ topische Therapie (13)	❖ Capsaicin-8%-Pflaster

können eine Vaskulitis, ein Guillain-Barré-Syndrom, eine autoimmune Polyneuropathie neben anderen Ursachen eine Rolle spielen. Natürlich müssen anamnestisch auch Hinweise auf eine hereditäre Ursache erfasst werden. Neurologisch ist die Durchführung einer Elektroneurografie notwendig und kann weitere diagnostische Schritte begründen wie weiterführende Laboruntersuchungen (Autoimmunerkrankungen, Vaskulitis, Liquoruntersuchungen, Nervenbiopsie, siehe *Kasten*).

Besonderheiten der Kleinfaserneuropathie

Die Kleinfaserneuropathie, auch bekannt als Small-fibre-Neuropathie, ist eine Sonderform der schmerzhaften Polyneuropathie. Die Diagnosestellung dieser Polyneuropathie ist erschwert, da hier wesentliche klinische Zeichen einer Polyneuropathie wie motorische Symptome (Lähmungen, Reflexabschwächungen) und die meisten sensiblen Symptome wie Abschwächung des Vibrationsempfindens und Abschwächung der Berührungsempfindung fehlen. Pathophysiologisch sind nur die kleinen Nervenfasern wie die dünn myelinisierten A-delta- und die unmyelinisierten C-Fasern betroffen. Das erklärt, warum lediglich eine Verminderung der Nadelsticheempfindung und/oder der Temperaturempfindung festgestellt werden kann. Das unterstreicht den Stellenwert einer gründlichen klinischen Untersuchung aller sensorischen Qualitäten bei der Diagnosestellung einer Polyneuropathie. Hinzu kommt, dass die Kleinfaserneuropathie der neurophysiologischen Routinediagnostik nicht zugänglich ist, da die Elektroneurografie Veränderungen der kleinen Nervenfasern nicht erfasst und diese somit normal ist (6). Nach der aktuellen Literatur ist die Durchführung einer Hautbiopsie die geeignetste Möglichkeit, die Diagnose einer Kleinfaserneuropathie mit einer hohen Sensitivität zu stellen (9, 10). Diese Hautbiopsie ist nur spezialisierten Zentren vorbehalten. Bei der Erstdiagnose bleibt die Ursache in 41,8 Prozent der Fälle unklar. Die häufigste Ursache ist auch hier der Diabetes mellitus, andere Ursachen können eine gestörte Glukosetoleranz, ein Sjögren-Syndrom, eine

monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), eine Hypothyreose, eine Psoriasisarthropathie beziehungsweise eine Zöliakie sein. Nach 2 Jahren können weitere 25 Prozent der unklaren Fälle geklärt werden, wobei dann die häufigsten Ursachen wiederum der Diabetes mellitus, die gestörte Glukosetoleranz und das Sjögren-Syndrom sind (8). Andere Quellen nennen als Ursache für die Kleinfaserneuropathie zusätzlich die alkoholtoxische Genese, die Hyperlipidämie, den M. Fabry und die Amyloidose (10).

Medikamentöse Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie

Wenn die Diagnostik eine behandelbare Ursache der Polyneuropathie zeigt (z.B. Diabetes mellitus o.a.), muss sie behandelt werden.

Die Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes hat Therapieleitlinien für die Behandlung der schmerzhaften Polyneuropathie (11) herausgegeben, wobei festgestellt werden kann, dass alle schmerzhaften Polyneuropathien, ausser der schmerzhaften HIV-Polyneuropathie, gleichartig auf medikamentöse Therapien ansprechen.

Als Medikamente stehen Trizyklika wie Amitriptylin, Antiepileptika vom Typ der Kalziumkanalmodulatoren wie Gabapentin und Pregabalin, Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer (SNRI) wie Duloxetin und Venlafaxin sowie hochpotente Opioiden zur Verfügung. Bei hochpotenten Opioiden wie Oxycodon und anderen sollte bedacht werden, dass die potenzielle Gefahr der Opiatabhängigkeit besteht beziehungsweise eine mögliche opiatinduzierte Hyperalgesie auftreten kann (*Tabelle 2*). Bei unzureichender Wirkung der einzelnen Medikamente sollte eine Kombination von Kalziumkanalmodulatoren mit Opioiden in Betracht gezogen werden.

Neu ist, dass nach den europäischen Therapieempfehlungen (12) die Kombination von Tramadol und Paracetamol als Durchbruchschmerzmedikation empfohlen wird.

Die therapeutischen Möglichkeiten der schmerzhaften HIV-Polyneuropathie sind begrenzt. Mehrere Studien belegen das Nichtansprechen auf Amitriptylin. Ein moderater Effekt wurde für Lamotrigin gezeigt (12).

Seit kürzerer Zeit ist in der Schweiz das hoch dosierte Capsaicin-8-Prozent-Pflaster zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen, die nicht an Diabetes leiden (13). ❖

Dr. med. Gunther Landmann
Oberarzt Fachbereich Neurologie
Zentrum für Schmerzmedizin
Schweizer Paraplegiker-Zentrum
Postfach
6207 Nottwil
E-Mail: gunther.landmann@paranet.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur: Die Referenzliste steht unter www.arsmedici.ch zur Verfügung.

Erstpublikation in Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie 5/2012.

Literatur:

1. England J. D., G. S. Gronseth, G. Franklin, et al.: Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005; 64(2): 199.
2. Engelhardt A.: Vaskulitische Neuropathien. Theorie und Forschung Medizin. Regensburg: Roderer Verlag, 1994.
3. Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F, Rieder A.: Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2008; 52: 132–6.
4. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ.: The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*; 2006 Apr; 7(4): 281–9.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A.: The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2006; 29: 1518–1522.
6. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jensen TS, Serra J, Treede RD.: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1010–8.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J.: Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes *Neurology*. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635
8. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G.: the diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to Neuropathology, *Brain* 2008; 131: 1912–1925.
9. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J.: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 903–12.
10. Sommer C.: Small fiber Neuropathien (Neuropathien der kleinen Nervenfasern): Verlegenheitsdiagnose oder Krankheitsentität? In: Aktuelle Neurologie, Sonderband, Thieme Verlag 2006: 311–313.
11. Renaud R, Besson M, Cedraschi C, Landmann G, Suter MR, Taub E, Büttner U.: Chronische neuropathische Schmerzen. Empfehlungen der Arbeitsgruppe (Special Interest Group, SIG) der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS); *Schweizerisches Medizinisches Forum* 2011; 11 [Suppl. 57]: 3–19.
12. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T.: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep; 17(9): 1113–e88.
13. Fachinformation Quetenza® , www.compendium.ch.