

Polyneuropathien: Leitlinien und Alltag

Neurologie

JATROS

08. September 2016

Autor:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Udo Zifko

Neurologische Abteilung, Evangelisches Krankenhaus Wien

E-Mail: ordination@zifko.at

Die Polyneuropathie bedarf einer ausführlichen und gewissenhaften Diagnostik zur Erfassung der Ätiologie. Anschließend ist ein breites therapeutisches Regime notwendig, um die nicht kausal heilbare Erkrankung bestmöglich zu managen und den Verlauf positiv zu beeinflussen. Ein therapeutischer Nihilismus sollte bei der Behandlung der Polyneuropathie jedenfalls der Vergangenheit angehören.

Definition

Bei Polyneuropathien (PNP) handelt es sich um generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Sie umfassen somit die motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwann-Zellen, ganglionären Satellitenzellen, bindegewebigen Strukturen (Peri- und Epineurium) sowie die versorgenden Blut- und Lymphgefäße.

Einteilung

Die Einteilung kann nach zeitlichen, klinischen, neurophysiologischen und ätiologischen Gesichtspunkten erfolgen. Im klinischen Alltag ist die Kombination dieser Faktoren hilfreich.

Klinische Einteilung

Diese beruht auf der Anamnese und Symptomschilderung des Patienten sowie dem Ergebnis der klinisch-neurologischen Untersuchung. Die Beschwerden sind vielfältig (Tab. 1). Gerade nach den autonomen Symptomen sollte bei der Anamnese durch den Arzt aktiv gefragt werden, sie sind wesentlich in der interdisziplinären Betreuung von PNP-Patienten.

<p>Sensible Symptome: Kribbeln; Ameisenlauf; Wärme- und Kältemissempfindungen; Stechen; Elektrisieren; „Bamstigkeits“-Gefühle; Gefühl des Eingeschnürtseins; Taubheitsgefühl; Schwellungsgefühl; Gefühl des unangenehmen Drucks; Gefühl, auf Watte zu gehen; Gangunsicherheit mit Zunahme bei Dunkelheit; vermindertes/fehlendes Temperaturempfinden; schmerzlose Wunden</p>
<p>Motorische Symptome: Muskelkrämpfe; Muskelschwäche – Frühzeichen Zehenspreizung; Muskelatrophie, vor allem kurze Zehenextensoren; Muskelzuckungen</p>
<p>Autonome Symptome: Pupillenstörungen; Ödeme; Ulkus; fehlende relative Reaktion bei Hypoglykämie (Problem bei diabetischer Ruhetachykardie – Herzfrequenzstarre-PNP); gestörte Glukoseverwertung; fehlendes Gefühl für Blasenfüllung; Blasenentleerungsstörung; Hypo- oder Anhidrose; fehlender Schmerz bei Koronarischämie; gastrointestinale Symptome (Ösophagusdystonie, Gastroparese, Obstipation, Cholezystopathie, Diarrhö); fehlender Wehenschmerz; retrograde Ejakulation; fehlender Hoden- druckschmerz; erektile Dysfunktion; Orgasmusstörung; orthostatische Hypotonie (!!)</p>

Tab. 1: Symptome der Polyneuropathie

<p>Symmetrisch-sensibler Manifestationstyp: idiopathisch-axonale PNP, alkoholische PNP, Großteil der diabetischen PNP-Formen einschließlich PNP bei pathologischer Glukosetoleranz, Thiaminmangel-PNP, Vitamin-B12-Mangel-PNP, „Small fibre“-Neuropathien u.a.</p>
<p>Symmetrisch-sensomotorischer Typ: z.B. GBS, Porphyrie, hereditäre Formen, Critical-illness-PNP u.a.</p>
<p>Distal symmetrische PNP mit ausgeprägten autonomen Symptomen: diabetische autonome PNP, Sjögren-Syndrom, hereditäre sensible autonome Neuropathie, Amyloid-PNP u.a.</p>
<p>Asymmetrische Manifestationstypen: vaskulitische PNP, multifokale motorische PNP, Borreliosesymptome, neuralgische Schulteramyo- trophie, hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen, Sarkoidosen, diabetische Amyotrophie u.a.</p>
<p>Proximale Verteilung bzw. proximale und distale Verteilung: GBS, CIDP, Porphyrie, Plexusneuritis, proximale diabetische PNP</p>

Tab. 2: Klinischer Verteilungstyp

Zeitlicher Verlauf

Das Krankheitsbild wird eingeteilt in akute Formen (<4 Wochen), z.B. Guillain-Barré-Syndrom (GBS), subakute Formen (4–8 Wochen), z.B. chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), und chronische Formen (>8 Wochen) – die allermeisten Neuropathien. Wesentlich ist, dass einzelne Krankheitsbilder, wie die vaskulitische PNP, sowohl akute als auch chronische Verlaufsformen zeigen.

Diagnose

Anamneseerfassung

Hier ist vor allem die Erfassung von Grunderkrankungen und von differenzialdiagnostisch relevanten Erkrankungen wesentlich, insbesondere Störungen im Bereich der Wirbelsäule.

Familienanamnese

Hier sind gezielte Fragen nach Gehbehinderungen, Fußdeformitäten, auffallend dünnen Waden, aber auch nach sportlichen Aktivitäten in Kindheit und Jugendzeit (ohne in dieser Phase typische sonstige PNP-Symptome) erforderlich. Bei positiver Familienanamnese ist ein entsprechender Stammbaum für die weitere Differenzierung der hereditären Neuropathien aufzuzeichnen.

Klinisch-neurologischer Status

Neben der üblichen Statuserhebung ist besonderes Augenmerk auf Hirnnervenbeteiligung zu legen, wie dies bei Formen des GBS, der CIDP, bei Borreliose, aber auch Diphtherie oder GBS-Varianten oder diabetischen Ophthalmoneuropathien möglich ist. Die Sensibilitätsuntersuchung ist so durchzuführen, dass eine Unterscheidung in „small fibre“ versus „large fibre“ bzw. kombinierte Beteiligung möglich ist. „Small fibre“-Neuropathie-Zeichen sind insbesondere Thermhyp- bzw. -anästhesie als auch die Hypo-/Analgesie. „Large fibre“-Neuropathie-Zeichen sind vor allem socken-, strumpf- und handschuhförmige Störungen der Oberflächenberührung. Wichtig ist auch die Rumpfuntersuchung, da in weiter fortgeschrittenen Fällen auch die Bauchwand betroffen und insbesondere die mittelliniennahe Gefühlsverminderung charakteristisch ist (interkostale Nerven sind besonders lange Nerven und daher bei allen Formen der längenabhängigen Nervenschädigungen pathologisch). Zur Interpretation des Schweregrads und der Auswirkungen der sensiblen Störungen im Alltag sind die Störung des Lageempfindens, der Romberg-Test und der Strichgang sowie das Gehen bei Augenschluss eine entscheidende Hilfe. Bezüglich der Reflexveränderungen ist festzuhalten, dass in seltenen Fällen bei akutem GBS der Ausfall der Reflexe in der Frühphase (noch) nicht vorhanden sein muss und dies die Diagnose nicht ausschließt. Neben der Testung der Pupillenreaktion und der Überprüfung des Hautzustandes ist die Blutdruckmessung im Liegen und Stehen eine wichtige Hilfe zur Erfassung einer Beteiligung des autonomen Nervensystems.

Neurophysiologische Diagnostik

Die neurophysiologische Diagnostik gehört zum obligaten Diagnoseverfahren zur Erfassung der PNP. Bei einer eigenen Untersuchungsserie an 100 Patienten, die wegen einer Zweitmeinung kamen, war festzustellen, dass 12 % der Patienten keinerlei neurophysiologische Diagnostik hatten. Bei einem Teil dieser Patienten ergab die dann durchgeführte NLG-Untersuchung klinisch relevante Änderungen in den bis dahin gestellten Diagnosen. Des Weiteren ist zu beobachten, dass in vielen neurophysiologischen Befunden der Begriff einer „demyelinisierenden Polyneuropathie“ nicht den neurophysiologischen Richtlinien entspricht und gelegentlich dadurch zu diagnostischen Fehlern führt. Bezüglich der Kriterien axonaler, gemischter und demyelinisierender PNP wird auf entsprechende Fachliteratur verwiesen. Unter der Annahme einer korrekten neurophysiologischen Einteilung kann dann die weitere Klassifizierung erfolgen. Weiters kann die neurophysiologische Untersuchung durch Aufzeichnung eines Leitungsblocks spezielle Formen, wie ein akutes GBS, eine multifokale Neuropathie mit Leitungsblock und auch isolierte periphere Nervenschädigungen, gut erfassen. Die ergänzende nadelelektromyografische Untersuchung ist bei akuten Fällen zur Erfassung des Verteilungsmusters mit Sicherheit sinnvoll. Neurophysiologische Untersuchungen sind in bestimmten Fällen durch Testungen des

autonomen Nervensystems zu ergänzen. Hier ist die technisch einfach durchzuführende Methode der „sympathetic skin response“ als auch der Herzfrequenzvariabilitätsuntersuchung anzuführen. Komplexere Untersuchungen sind Labors mit entsprechender Erfahrung vorbehalten. Diesbezüglich wird auch auf die Arbeitsgruppe zum autonomen Nervensystem der ÖGN hingewiesen. Auch die Durchführung von somatosensiblen evozierten Potenzialen kann in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik, gerade bei funikulärer Myelose, notwendig sein.

Labor

Die Standarddiagnostik soll auf häufige und behandelbare Ursachen der PNP abzielen. Gelegentlich sind weitere und umfangreiche Labortests, je nach Klinik und Neurophysiologie, erforderlich. Eine gießkannenartige Labordiagnostik ohne entsprechende anamnestiche, klinisch-neurologische und neurophysiologische Kenntnis wird vom Autor als nicht sinnvoll erachtet. Die Standarduntersuchungen umfassen Differenzialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Immundefixation, Bence-Jones-Protein, Schilddrüsenparameter, CRP, Nüchternblutzucker sowie bei Verdacht auf diabetische PNP HbA1c und oralen Glukosetoleranztest, Vitamin-B12-Spiegel wie auch die Bestimmung des CDT („carbohydrate-deficient transferrin“) bei Verdacht auf Alkoholmissbrauch. Speziellere Labortests umfassen die Bestimmung von Borrelienantikörpern in Serum und Liquor, Vaskulitisparametern wie ANA, ANCA, C3, C4, zirkulierenden Immunkomplexen, Kryoglobulinen, Anti-MAK-AK, Paraproteinen, Angiotensin-Converting-Enzym bei Verdacht auf Sarkoidose, Anti-GM1-AK bei Verdacht auf multifokale Neuropathien, Campylobacter-jejuni-AK, Zytomegalie-AK, Gangliosid-AK bei GBS, die Bestimmung der Delta-Aminolävulinsäure bei Verdacht auf Porphyrie sowie Untersuchungen hinsichtlich Blei, Thallium und Quecksilber bei Verdacht auf Intoxikationen. Genetische Untersuchungen sind bei positiver Familienanamnese hilfreich und sollten nach der neurophysiologischen Untersuchung spezifisch erfolgen. Hier sind eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik und eine Zuweisung des Patienten mit einem erstellten Stammbaum wesentlich.

Biopsie

Die Durchführung einer Nervenbiopsie ist dann indiziert, wenn bei progredienter und schwerwiegender PNP die Diagnose mit weniger invasiven Methoden nicht gestellt werden konnte und sich aus der Diagnose eine Behandlungskonsequenz für den Patienten ergibt. Andernfalls ist eine Nervenbiopsie nicht gerechtfertigt. Gerade bei hereditären Neuropathien ist die Biopsie wegen der zunehmenden Möglichkeit der genetischen Untersuchung deutlich in den Hintergrund getreten. Gleiches gilt für die Labormöglichkeiten bei Verdacht auf vaskulitische PNP. Bei dieser kann auch eine weniger belastende Hautbiopsie in Einzelfällen gute und therapeutisch hilfreiche Ergebnisse erbringen.

Differenzialdiagnosen

Zahlreiche Erkrankungsbilder gehören einerseits zur Differenzialdiagnose, können andererseits gleichzeitig mit einer PNP vorhanden sein. Diese Krankheitsbilder umfassen Plexuskompressionen, radikuläre Erkrankungen, Myopathien (z.B. Einschlusskörperchenmyositis mit PNP), Vorderhornzellerkrankungen, Syringomyelie, Myelopathien und andere.

Therapien

Bei den Therapien kann zwischen den kausalen und symptomatischen Therapieformen unterschieden werden. Nur nach einer entsprechenden Diagnostik mit Einhaltung aller obligaten Schritte ist eine entsprechende Therapie zu beginnen. Es ist zwischen den kausalen Therapieformen, dies vor allem bei den immunmedierten Neuropathien oder bei den vaskulitischen Neuropathieformen, und den symptomatischen Therapieformen zu unterscheiden. Bei immunmedierten Neuropathien, beim akuten GBS und den dazugehörigen Varianten sowie beim Miller- Fisher-Syndrom ist bei einer progredienten Symptomatik mit beginnenden motorischen Symptomen die Therapie mit 0,4g/kgKG Immunglobulinen i.v. durch 5 Tage gerechtfertigt und erforderlich. Die wesentlichen supportiven Maßnahmen beim GBS sind der entsprechenden weiterführenden Fachliteratur zu entnehmen. Gleiches gilt für die Therapie der vaskulitischen PNP-Formen.

Die kausale Behandlung sollte bei allen PNP, welche durch eine Grunderkrankung, Medikamente bzw. exogene Ursachen bedingt sind, angestrebt werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, da eine rasche Blutzuckersenkung bzw. eine sehr rasche und scharfe Insulineinstellung wie auch ein rascher Gewichtsverlust eine deutliche Verschlechterung des PNP-Verlaufes bewirken können.

Diabetes mellitus und Alpha-Liponsäure

Die Studienlage zeigt unterschiedliche Ergebnisse mit sowohl positiven als auch negativen Daten. Wenn die Alpha-Liponsäure in der Therapie der diabetischen PNP eingesetzt wird, so ist sie in Form einer höher dosierten intravenösen Therapie für zumindest 7 bis 14 Tage anzuwenden. Danach erst ist die orale Therapie fortzusetzen; eine kontinuierliche Einnahme ist nur bei Therapieerfolg indiziert. Bei anderen Neuropathieformen ist der Einsatz von Thioctacid ein „Off-label“-Einsatz.

Schmerzhafte Dysästhesien

Neben der Möglichkeit der Gabe von Alpha-Liponsäure bei der diabetischen PNP, welche im klinischen Alltag häufig ein gutes Ansprechen zeigt, ist eine Nervenschmerztherapie notwendig. Wenn es auch eine eindeutig positive Studienlage für Gabapentin und Pregabalin gibt, ist der Einsatz im klinischen Alltag allerdings häufig durch Pitfalls geprägt (vor allem zu rasche Aufdosierung mit vermeidbaren Nebenwirkungen und eine nicht ausreichende Enddosis). Gabapentin und Pregabalin sind individuell zu dosieren, wobei bei Patienten mit bekannter schlechter Verträglichkeit, älteren Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei geringem Körpergewicht mit der niedrigstmöglichen Dosierung 1x tgl. abends

(Gabapentin 100mg, Pregabalin 25mg) zu beginnen ist. Erst nach einigen Tagen ist bei Verträglichkeit eine Verdoppelung der Dosis (Einnahme morgens und abends) möglich und danach in Abständen von 5 bis 10 Tagen eine vorsichtige und meist kontinuierliche Dosissteigerung. Die engmaschige Begleitung der Patienten bei der Einstellung auf diese Präparate ist ebenso entscheidend für den Therapieerfolg wie die ausführliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und insbesondere die Information, dass sich die meisten Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, dumpfes Kopfgefühl, eventuell Unsicherheit und Schwindelgefühl, nach einer Adaptionsphase wieder zurückbilden. Erfolgt diese Aufklärung nicht, ist die Rate der Therapieabbrüche deutlich höher. So entscheidend das Einschleichen der Therapie mit niedrigen Dosen ist, so bedeutend ist die Notwendigkeit einer ausreichenden Dosierung im oberen therapeutischen Bereich. Diese liegt bei Gabapentin bei 2.400mg („off-label“ wurde bis 3.600mg dosiert) und bei Pregabalin bei 600mg Tagesdosis. Eine Verminderung der neuropathischen Schmerzen ist in den allermeisten Fällen gegeben.

Die zusätzliche Gabe von antidepressiven Medikamenten, die den neuropathischen Schmerz beeinflussen, wie Duloxetin oder Amitriptylin, kann in manchen Fällen erforderlich sein. Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und eindeutiger depressiver Begleitsymptomatik, wie dies laut Studienlage bei 30 bis 50 % der PNP-Patienten der Fall ist, ist primär ein Antidepressivum zu wählen und erst sekundär an die zentral wirksamen antikonvulsiven Medikamente gegen neuropathischen Schmerz zu denken. Auch bei diesen Antidepressiva ist die Aufdosierung bis zum oberen therapeutischen Bereich erforderlich. Bei der Verabreichung der Antidepressiva sind auch die ausführliche Aufklärung des Patienten über den Grund der Verabreichung des antidepressiven Medikamentes und über die zu erwartende Wirkungsweise sowie das Beschreiben der möglichen Nebenwirkungen unbedingt erforderlich, um eine entsprechende Therapie-Compliance aufzubauen.

Medikamentöse Therapie der Begleitsymptome

Neben der Behandlung der primären PNP-Symptome ist auch die bereits oben beschriebene Behandlung der häufigen reaktiven Depression unbedingt erforderlich. Autonome Symptome, wie Blutdruckdysregulation, erektile Dysfunktion etc., sind der medikamentösen Behandlung üblicherweise gut zugänglich.

Nicht medikamentöse Therapieformen

Es besteht eine breite Palette an Möglichkeiten der nicht medikamentösen Therapie, wobei diese häufig nicht genutzt werden. Auch wenn es nicht für alle der unten angeführten Therapieformen ausreichende wissenschaftliche Studien gibt, ist im klinischen Alltag ein sehr gutes Ansprechen bei den folgenden Therapieverfahren gegeben:

Physikalische Therapieformen: Verschiedene Elektrotherapieformen sind für Patienten mit sensiblen und motorischen Symptomen im Rahmen der PNP hilfreich. Dazu gehören Zweizellenbäder, Iontophorese, Schwellstrom, TENS und Hochtontherapie. Bei Letzterer gibt es mehrere interessante Untersuchungsserien, welche ein gutes Ansprechen bei vielen PNP-Patienten zeigen. Auch im klinischen Alltag konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.

Physiotherapie, Ergotherapie, Krafttherapie: Zahlreiche aktive Therapieformen sind dringend erforderlich zur Verbesserung der Gangleistung, der Koordination, des Gleichgewichtes, aber auch der Feinmotorik. Ein körperliches Ausdauertraining und ein therapeutisch begleitetes Krafttraining können ebenfalls gut zu einer Verbesserung der Alltagsfunktionen beitragen.

Neurologische Rehabilitation: Begründet auf die im oberen Punkt angeführten Therapieformen, welche sowohl vorübergehend ambulant durchgeführt werden können als auch wiederholt in Form von Therapiezyklen, ist bei Patienten mit alltagsrelevanten Funktionsdefiziten, wie Gangunsicherheit, erhöhter Sturzgefahr, feinmotorischen Defiziten etc., die Durchführung einer neurologischen Rehabilitation hilfreich. Insbesondere nach akuten Neuropathien, wie GBS, Critical-illness-Neuropathie und anderen, ist eine neurologische Rehabilitation Standard und somit Teil einer ganzheitlichen Behandlung.

Nahrungsergänzungsmittel, Vitaminpräparate, Phytotherapeutika: Patienten mit chronischen Erkrankungen suchen immer wieder Möglichkeiten, über verschiedenste Vitalstoffe zu einer Genesung zu kommen. Bei einzelnen PNP-Formen, wie Vitaminmangelerkrankungen, ist die Wirksamkeit dieser Präparate wissenschaftlich belegt. Bei labormäßig nicht nachgewiesenem Vitaminmangel oder Spurenelementdefizit kann die Kombination von sinnvoll gewählten Vitamin-B-Subgruppen (B1, B6, B12) in Kombination mit gefäßerweiternden Substanzen – Ginkgo biloba, Alpha-Liponsäure sowie Zink und Magnesium – das Therapieregime unterstützen. Die eigene Erfahrung zeigt, dass eine sinnvolle und im Verlauf meist überraschend gut wirksame Kombination dieser Vitalstoffe in einem unlängst erst zugelassenen Präparat (Neutron®) zu sehr guten Therapieerfolgen führen kann. Eine diesbezüglich offene Anwendungsbeobachtung wurde gestartet; bei Interesse an einer Teilnahme kann mit dem Autor Kontakt aufgenommen werden.