

Polyneuropathie bei Diabetes mellitus

Schmerzhafte Nervenschädigung

Bei zunehmender Prävalenz des Diabetes mellitus ist in den kommenden Jahren auch mit einer steigenden Anzahl der Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie zu rechnen, so dass unter schmerztherapeutischen Gesichtspunkten ein wachsender Bedarf an effizienten Therapiestrategien besteht.

CHRISTIAN GEBER, HEIDRUN KRÄMER, FRANK BIRKLEIN



Nur ein Teil der Diabetiker entwickelt eine schmerzhafte Neuropathie. Häufig tritt lediglich eine schmerzlose Nervenschädigung auf.

- 30 Polyneuropathie bei Diabetes mellitus**
Schmerzhafte Nervenschädigung
- 34 Missbrauch**
Opfer müssen sich wehren
Interview mit Dr. Hans-Ludwig Kröber, Berlin

- 36 Neurologische Kasuistik**
Kavernom mit zwei unterschiedlichen Verläufen
- 44 Epilepsiechirurgie**
Therapie für pharmakoresistente Epilepsien

- 46 CME Neuropsychiatrische Symptome bei Demenzen**
Verhaltensauffällig im Alter
- 55 CME Fragebogen**

Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache von Polyneuropathien in westlichen Ländern. Die Prävalenz der Polyneuropathie bei Diabetikern liegt studienabhängig zwischen 28 und 55 Prozent, wobei etwa 16 Prozent aller Diabetiker eine schmerzhafte diabetische Polyneuropathie (dPNP) entwickeln, die die Lebensqualität erheblich einschränken kann [1, 2]. Gegenwärtig ist noch nicht bekannt, warum nur ein Teil der Diabetiker eine schmerzhafte Neuropathie entwickelt, bei anderen Patienten jedoch lediglich eine schmerzlose Nervenschädigung auftritt. Als einziger unabhängiger Risikofaktor mit einer Odds-Ratio von 3,0 prädisponiert das weibliche Geschlecht dazu, eine schmerzhafte diabetische Neuropathie zu entwickeln [3, 4].

Die konsequente Blutzuckereinstellung stellt sowohl für die schmerzhafte als auch für die schmerzlose diabetische Polyneuropathie die zentrale kausale Therapiemaßnahme dar, um das Fortschreiten der PNP zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen.

Die weitere Therapie sollte sich nach den vorhandenen Symptomen richten. So bedürfen Schmerzen bei diabetischer Neuropathie einer gezielten, sich an den Mechanismen der Schmerzentsstehung orientierenden Intervention. Nachfolgend werden Mechanismen der Schmerzentsstehung erläutert und therapeutische Optionen aufgezeigt.

Die Diagnostik leitet die Therapie

Die dPNP betrifft das gesamte periphere Nervensystem, also motorische, sensible und autonome Nervenfasern [5]. Diese Fasertypen sind nicht zwangsläufig gleich stark geschädigt, was die klinische Symptomatik sehr variantenreich macht. In selteneren Fällen (circa 10 Prozent) kann eine Nervenfunktionsstörung, insbesondere zu Beginn der Erkrankung mit einer isolierten Funktionsstörung der dünnen Nervenfasern (= small-fiber dPNP) vorliegen. Da die Klinik beziehungsweise die Leitsymptome die symptomatische Therapie bestimmen, ist es sinnvoll, die dPNP anhand der in Tabelle 1 gelisteten klinischen Kriterien zu unterscheiden, wobei nachfolgend die schmerzhaften Formen der dPNP im Vordergrund stehen.

Der Nachweis der Nervenschädigung ist für die Diagnose einer Polyneuropathie und das Vorliegen neuropathischer Schmerzen essenziell [6]. Neben einer gründlichen klinisch-neurologischen Untersuchung nimmt die Neurografie eine zentrale diagnostische Rolle ein: Da sie im Falle einer isolierten oder vorwiegenden Small-fiber dPNP unauffällig sein kann, sollte bei typischen neuropathischen Beschwerden auch ein Bedside-Test (z. B. Pin-Prick-Test, Warm-/Kalttempfinden) zur Analyse der dünnen Fasern durchgeführt werden [12]. An spezialisierten Zentren steht zur genaueren funktionellen Beurteilung der

Nervenfaserfunktionen die „Quantitative sensorische Testung“ zur Verfügung [7]. Zunehmende Bedeutung gewinnt die morphologische Beurteilung der Innervationsdichte dünner Nervenfasern anhand von Hautstanzbiopsien, die im Einzelfall sinnvoll sein kann [8].

Schmerzen in Zusammenhang mit dPNP müssen jedoch nicht zwangsläufig neuropathischer Genese sein. Differenzialdiagnostisch kann eine isolierte oder zusätzliche nozizeptive (z. B. myofasziale Schmerzkomponente) vorhanden sein, die gesondert zu behandeln ist. Die Differenzierung zwischen neuropathischen und nozizeptiven Schmerzen kann durch den Einsatz von Screening-Fragebögen erleichtert werden.

Erfassen der neuropathischen Schmerzkomponente

Es existieren verschiedene Fragebögen, um Symptome neuropathischer Schmerzen qualitativ und quantitativ zu erfassen. Mit Hilfe dieser vom Patienten zu beantwortenden Fragen lässt sich das Ausmaß der neuropathischen Komponente an einem chronischen Schmerzsyndrom abschätzen, um so eine effiziente Therapie planen zu können [9, 10]. Weiterhin kann mit Hilfe eines Fragebogens die Dokumentation eines neuropathischen Schmerzsyndroms erfolgen. Es wird empfohlen, Skalen zu verwenden, die die typischen Charakteristika neuropathischer Schmerzen erfassen.

Hierzu zählt insbesondere das Nebeneinander von sensiblen Negativ- (z. B. Hypästhesie) und Positivsymptomen (z. B. mechanische und thermische Hyperalgesie, Allodynie). Daneben sollte auch die Intensität der Schmerzen abgefragt werden und eine Ganzkörperzeichnung zur Abschätzung der Lokalisation und der Ausstrahlung der Symptome im Fragebogen enthalten sein.

Mit „painDETECT“ liegt ein in deutscher Sprache validierter Fragebo-

gen vor. Seine Sensitivität und Spezifität liegen bei über 80 Prozent. Dieser Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt und erfasst Schmerzintensität, -muster und -qualität [11]. Betont werden soll, dass dieses Screening keinesfalls die klinische Untersuchung ersetzt.

Therapie der schmerzhaften dPNP

Als realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen im Rahmen der dPNP sind in der Regel anzustreben:

- Schmerzreduktion um > 30 bis 50 Prozent
 - Verbesserung der Schlafqualität
 - Verbesserung der Lebensqualität
 - Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges
 - Erhaltung der Arbeitsfähigkeit
- Diese Therapieziele sollten mit den Patienten eindeutig erörtert werden [12].

Mechanismen neuropathischer Schmerzen

Die Forschung der letzten Jahre hat verschiedene Mechanismen der Entstehung neuropathischer Schmerzen aufgezeigt [13, 14]. Für eine erfolgreiche Therapie sollten diese auch möglichst gezielt antagonisiert werden. Dazu ist es nötig, Symptome in Mechanismen der Schmerzentstehung zu übersetzen. Dies gelingt nicht immer, und es können auch mehrere Arten der Schmerzentstehung parallel vorliegen, vermutlich kann aber so eine erfolgreichere Medikamentenauswahl getroffen werden. Außerdem lassen sich sinnvolle Medikamentenkombinationen aus verschiedenen Gruppen (Abbildung 1) zusammenstellen. Voraussetzung ist dabei eine jeweils wirksame Medikamentendosis.

Periphere Mechanismen der Schmerzentstehung

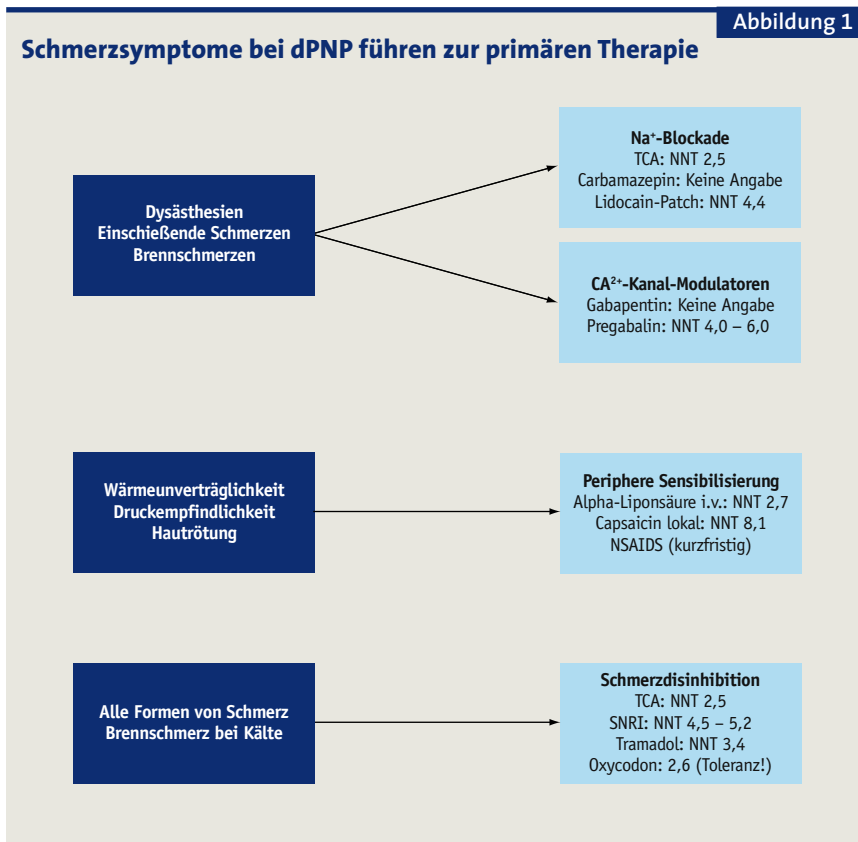
Die Axonschädigung durch Hyperglykämie, führt zu einer Instabilität des Nervenzellmembranpotenzials, die eine Spontanaktivität peripherer Axone verursacht: Diese äußert sich in Form von Dysästhesien (Kribbelmissempfindungen), einschließenden Schmerzen und dauerhaften Brennschmerzen. Wenn diese Symptome bei dPNP vorliegen, sollten Medikamente eingesetzt werden, welche die Spontanaktivität unterdrücken. Hierfür geeignet sind Na⁺-Kanalblocker. Die wichtigsten Vertreter aus dieser Stoffgruppe, für die eine Wirksamkeit bei dPNP nachgewiesen ist, sind die trizyklischen Antidepressiva (TCA) und Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin [12, 15]. Wenn systemische Nebenwirkungen dieser Präparate die Anwendung limitieren beziehungsweise eine ausreichende Aufdosierung verhindern, stehen insbesondere bei einem lokal begrenzten Schmerz (z. B. Fußrücken) auch to-

Tabelle 1

Klinische Einteilung der dPNP

Diese Einteilung bestimmt das therapeutische Vorgehen [30]:

— distal symmetrische, sensomotorische schmerzlose dPNP
— distal symmetrische, sensomotorische schmerzhaft dPNP
— proximale dPNP (Radikulopathie, Plexopathie, Mononeuropathie)
— autonome dPNP



Alle hier genannten Pharmaka wurden in kontrollierten Studien getestet. Wo immer möglich, ist die NNT („number needed to treat“) für 50 Prozent Schmerzreduktion angegeben [1]. Dieses Diagramm ermöglicht auch sinnvolle Medikamentenkombinationen, wenn Medikamente aus verschiedenen Kästen der rechten Spalte kombiniert werden.

pische Therapieoptionen zur Verfügung (z.B. Lidocain-Pflaster) [16].

Gabapentin und das neuere Pregabalin blockieren Ca^{2+} -Kanäle und stabilisieren daher ebenfalls geschädigte Axone [17]. Beide haben aber auch noch weitere wichtige Angriffspunkte am nozizeptiven System [18].

Die Axonschädigung führt zusätzlich zu einer Sensibilisierung benachbarter, noch intakter Axone [19]. Diese periphere Sensibilisierung findet man vor allem dann, wenn die Nervenschädigung noch nicht soweit fortgeschritten ist, also im Anfangsstadium der dPNP. Leitsymptome sind Unverträglichkeit von Wärme und Druck (Hitze- und Druckhyperalgesie). Möglicherweise sind auch die schmerzhaften Hautpartien gerötet und warm („Burning Feet“) als Ausdruck einer neurogenen Entzündung [20]. Wirksame Medikamente bei dPNP sind die alpha-Liponsäure [21], kurzfristig nicht-steroidale Analgetika [22] oder die Lokalthherapie mit Capsaicin [23].

Zentrale Mechanismen bei neuropathischen Schmerzen

Die geschilderten peripheren Schmerzmechanismen führen zu einer Sensibilisierung für Schmerzreize auf spinaler Ebene. Diese äußern sich in einer Überempfindlichkeit für spitze Reize (Pin-Prick- beziehungsweise mechanische Hyperalgesie) oder einer schmerzhaften Wahrnehmung von Berührungseizen (Allodynie). Besonders geeignet zur Therapie dieser Symptome sind die Ca^{++} -Kanalmolekulatoren Gabapentin und Pregabalin [24].

Ein weiterer zentraler Mechanismus ist der Verlust der physiologischen Schmerz-inhibition im zentralen Nervensystem. Neuere Daten belegen, dass neben den genannten funktionellen Veränderungen möglicherweise auch strukturelle Veränderungen im zentralen Nervensystem bei Diabetes mellitus Schmerzen auslösen beziehungsweise verstärken können. So konnte nachgewiesen werden, dass bei Diabetikern neben einer peripheren Nervenschädigung im Sinne einer diabetischen Mono-/Polyneuropathie oder Plexopathie auch strukturelle Veränderungen im Bereich des zentralen Nervensystems – auf spinaler und supraspinaler Ebene – vorlie-

gen können. Auf spinaler Ebene imponiert eine Atrophie des Rückenmarks, die mittels MRT nachgewiesen werden konnte und mit dem Schweregrad der Neuropathie korrelierte [25].

Da zentrale deszendierende schmerzhemmende Systeme im Bereich des Hirnstamms (z.B. periaquaeduktales Grau) ihre schmerzmodulierende Wirkung bereits auf spinaler Ebene über inhibitorische Interneurone vermitteln, resultiert eine gesteigerte Schmerzempfindung möglicherweise aus einer atrophiebedingten ineffizienten Schmerzhemmung (Antinozipation) auf spinaler Ebene [26]. Hierdurch werden die gesteigerten nozizeptiven Signale aus der Peripherie unzureichend unterdrückt. Dies trägt allgemein zur Schmerzverstärkung bei. Besonders charakteristisch sind aber Brennschmerzen bei Kaltreizen. Wirksame Medikamente bei dPNP gegen diese fehlende Schmerz-inhibition sind TCA und modernere Antidepressiva, die die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme (SNRI) hemmen [27], oder aber Opiode wie Tramadol oder Oxycodon [28].

Zur Therapie neuropathischer Schmerzen bei dPNP gibt es viele Medikamente. Die erste Auswahl sollte sich nach den Schmerzsymptomen richten.

Therapie der schmerzhaften proximalen asymmetrischen PNP

Eine zusätzliche Therapieoption bietet sich bei der schmerzhaften, proximalen asymmetrischen dPNP, da bei dieser Form eine vorwiegend vaskulär-ischämische Schädigung vorliegt, die eine entzündliche Komponente aufweist. Therapiestudien konnten zeigen, dass Steroide oder intravenöse polyvalente Immunglobuline (IVIG) den Krankheitsverlauf bei proximaler dPNP verkürzen [29].

Supportive Therapiemaßnahmen

Da die schmerzhafteste dPNP in der Regel ein chronisches Schmerzsyndrom darstellt, sollten neben medikamentösen Therapieoptionen auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts eingesetzt werden [12]. Hierzu zählen psychotherapeutische Interventionen zur Behandlung psychischer Komorbi-

ditäten (z. B. depressive Stimmungslage), sowie zur Verbesserung der Compliance und der Lebensqualität. Darüber hinaus sind physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung des Bewegungsablaufes insbesondere bei zusätzlichen myofaszialen Beschwerden sinnvoll.

Fazit

Bei zunehmender Prävalenz des Diabetes mellitus ist in den kommenden Jahren auch mit einer steigenden Anzahl der Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie zu rechnen, so dass ein wachsender Bedarf an effizienten Therapiestrategien besteht.

Die Berücksichtigung der zugrunde liegenden Mechanismen der Schmerzentstehung ermöglicht einen gezielteren Einsatz medikamentöser Therapiestrategien. Aufgrund des chronischen Verlaufs sollten zusätzliche supportive Therapiemaßnahmen zur Verbesserung der Compliance und Lebensqualität ausgeschöpft werden. □

LITERATUR

bei den Verfassern

Dr. med. Christian Geber

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
E-Mail: geber@uni-mainz.de