

# PEPO AKTUELL 064 /2023

Deutsche Polyneuropathie Selbsthilfe e. V.  
Selbsthilfeheimat für Polyneuropathie Betroffene

[www.polyneuro.de](http://www.polyneuro.de)

[www.polyneuro-bayern.de](http://www.polyneuro-bayern.de)



**Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vom 08.11. bis 11.11.2023 in Berlin**

**Berichte über Vorträge zur Polyneuropathie**

**Ute Kühn**

**Die nachfolgenden Vorträge der renommierten Mediziner habe ich versucht – hoffentlich einigermaßen verständlich – wiederzugeben. Auch in weiteren, im Rahmen des Kongresses gehaltenen Vorträgen wurde deutlich, wie wichtig die ausführliche Diagnostik der Polyneuropathie ist, einschließlich der genetischen Untersuchungen. Von einer intensiven Diagnostik hängt es ab, welche Therapien für welche Formen der Polyneuropathie sinnvoll und hilfreich sind. Ganz besonders beeindruckend waren die Informationen von Frau Dr. Winter zur Nervensonografie, aber auch die im Vortrag von Herrn Prof. Lehmann erwähnte, erst seit kurzer Zeit bekannte Paronodopathie.**

**Eine für uns Patienten wichtige Aussage von Frau Prof. Üçeyler: „Wir sind Neurologinnen und Neurologen, wir sagen nicht, das ist**

eine Polyneuropathie, da kann man nichts machen“ spricht vielen von uns aus dem Herzen. Mein Wunsch ist, dass Sie als Leser und Polyneuropathie-Betroffene einen Einblick bekommen, was sich aus Mediziner-Sicht auf dem Gebiet der PNP tut.

Eines ist sicher: Wir werden gehört und sind nicht allein!

## **Dr. Natalie Winter – Universitätsklinik Tübingen**

### **Ultraschall in der Diagnostik von Neuropathien: ein kritischer Blick aus der Praxis**

**Mit folgender Feststellung beginnt Dr. N. Winter ihren Vortrag:**

Polyneuropathie-Veränderungen an den Nerven haben viele Ursachen. Es gibt nicht nur die diabetische Polyneuropathie, sondern auch die hereditären (*erblichen*) Polyneuropathien wie z.B. CMT1 (*Charcot-Marie-Tooth-Syndrom*), von den erworbenen Neuropathien wie die immunvermittelten Neuropathien bis hin zu anderen Erkrankungen, bei denen Nerven nur ein betroffenes Organ darstellen, neben vielen weiteren Problemen wie z.B. ein Lymphom oder die Sarkoidose.

Umso wichtiger ist es, dass es Diagnose-Tools gibt, sodass Diagnosen gestellt werden können und dass man gute Verlaufsparmeter hat.

#### **Nervenschall**

Es gibt verschiedene Verlaufsparmeter. Eine davon ist die Echogenität: Wie sieht der Nerv aus? Ist er echoreicher oder ist er normal? Kann man die Faszikel (*Nervenfaserbündel*) abgrenzen oder ist alles vergrößert und verquollen? Der wichtigste Parameter ist die Nervenquerschnittsfläche.

Die Vaskularisierung (*Durchblutung des Gewebes*) bei Vaskulitiden (*entzündliche Erkrankung der Blutgefäße*) muss man anschauen. Ein

wichtiger Parameter ist die erhöhte Vaskularisierung, oder bei chronischem Engpasssyndrom wie dem Karpaltunnelsyndrom kann es nochmal mehr Hinweise geben.

Wenn man sich zusätzlich die Umgebung anschaut, schließt das den Muskel mit ein. Der Muskel kann sehr viel Auskunft geben, wieviel axonale (*Axone: Nervenfortsätze*) Schädigung da ist und wie die Progression ist. Auch Muskelveränderungen können mit der Klinik (*von außen wahrnehmbare Krankheitszeichen*) sehr gut korrelieren, so dass man neben den Nerven auch die Muskeln als Verlaufsparemeter gut heranziehen kann.

Die Nerven werden in zwei Ebenen angeschaut, im Querschnitt und bei Auffälligkeiten auch im Längsschnitt.

Es gibt viele Studien zu den Normwerten für die Nervenquerschnittsflächen.

### **Konzepte in der Diagnostik**

Eine Grundsatzidee ist, dass die demyelinisierende (*Zerstörung der Myelinscheiden der Nerven*) Polyneuropathie oder die Polyneuropathie mit Myelinbildungsstörung eher dicke Nerven aufweisen. Das ist z.B. bei der CMT1, aber auch bei der erworbenen Neuropathie wie CIPD der Fall.

Bei der hereditären Neuropathie gilt: je dicker der Nerv, umso langsamer leitet er.

Bei Diabetes mellitus sieht man keine Nervenvergrößerung.

### **Unterschiedliche Möglichkeiten von Nervenbefunden bei Polyneuropathie**

- Regionale, multifokale (*mehrere Herde betreffend*) Schwellungen mit gesunden Abschnitten (inflammatorisch [*entzündlich*])
- Generalisierte, homogene Schwellung (hereditär)
- Keine Schwellung (degenerativ)

### **Bildgebung bei CIDP**

CIDP ist für die Polyneuropathie eine sehr signifikante Erkrankung. Sie zeigt im Ultraschall eine multifokale Verdickung der Nerven. Über 90 % der Patienten weisen Nervenverdickungen auf. Diese Verdickungen sind eher an den Wurzeln der Oberarmnerven/Oberschenkelnerven zu finden.

Die Dicke der Nerven ist kein Korrelat für die klinische Schwere der CIDP, wohl aber die Muskelveränderungen.

Auch hier gibt es erste Ideen, dass nicht jede CIDP gleich ist. Es gibt unterschiedliche Verläufe.

### **Diagnostik der CIDP**

Die Ultraschalluntersuchung ist inzwischen in den Leitlinien der DGN mit aufgenommen. Zuvor ist jedoch der Ausschluss anderer Diagnosen in den Leitlinien gefordert und erst bei möglicher CIDP angezeigt.

In der Diagnostik ist die Untersuchung der sensiblen Nerven inzwischen ebenfalls eingeschlossen.

Differentialdiagnosen müssen abgeklärt und anders behandelt werden.

Es ist ein Kritikpunkt, dass der Ultraschall erst nach Ausschluss aller anderen Diagnosen erfolgen kann.

Dr. Winter: „Ich will ja etwas haben, was ich relativ schnell verfügbar habe, sicher verfügbar habe und nach Möglichkeit auch kosteneffizient, um meine Diagnostik weiter zu planen, um weitere Schritte zu planen oder um meine Diagnose schon stellen zu können, und nicht erst andersrum, wenn alles andere schon raus ist.“

In einer niederländischen Studie konnte gezeigt werden, dass der Ultraschall sehr gut geeignet ist, gerade chronisch vermittelte Polyneuropathien sensitiv zu delektieren. Der Ultraschall ist sensitiver

im Vergleich zur Elektrophysiologie, dafür die Elektrophysiologie aber etwas spezifischer.

Ultraschall ist als Screening angezeigt und die Elektrophysiologie bei unklaren Polyneuropathien. Im angesprochenen Modell sollen nicht nur immunvermittelte Neuropathien, sondern auch die hereditären Neuropathien selektiert werden. Deshalb wurde ein Scoring-System entwickelt, bei dem mehrere Nerven geschallt werden, um nicht nur Inflammationen proximal (*zur Körpermitte hin*) betont selektieren zu können, sondern auch kleinere Veränderungen wie Vaskulitiden.

Neben der Diagnostik hat man so auch einen objektiven Therapie-marker sowie Verlaufsparemeter.

Die Elektrophysiologie kann oft schwierig oder auch nicht mehr ableitbar sein. Sie ist daher oftmals zur Verwendung nicht geeignet. Beim Ultraschall sieht man, dass die Nervenschwellung sich verändern kann. Andersherum aber auch, wenn der Patient sich verschlechtert, dann können die Nerven wieder dicker werden. Es ist ein dynamischer Prozess, vor allem bei Krankheitsbeginn.

Im Therapie-Responder (*Ansprechen der Therapie*) ist es auch möglich, die Therapie vorherzusagen: wer profitiert von der Therapie und wer nicht? Bei wem könnte man auch eine Therapie-Pause versuchen?

### **Andere immunvermittelte Neuropathien**

Dr. Winter berichtet über einen 64jährigen Patienten, der eine Therapie mit PD1-Inhibitor (Nivolumab) seit 2 Monaten erhalten hat. Er hat rasch eine proximal betonte Armparese entwickelt. Das Absetzen der Therapie hat keinen Erfolg gebracht. Die Therapie mit IVIG 2g/kg Körpergewicht zeigte eine deutliche Verbesserung. Im Ultraschall waren die Nerven deutlich geschwollen.

Außerdem erwähnte Dr. Winter, dass Medikamente, die sich gegen einen Tumor richten, sich in seltenen Fällen auch gegen die Nerven richten können, sodass sich Formen wie bei GBS oder CIDP zeigen.

### Hereditäre Polyneuropathien

Die hereditären (*erblichen*) Polyneuropathien haben zuletzt mehr an Bedeutung gewonnen, weil man jetzt für die ATTR-Amyloidose und SORD-Neuropathien eine wirksame Therapie hat. Aber auch für CMT1 laufen Studien, so dass es wichtig ist, an diese Polyneuropathien zu denken.

Die Dicke der Nerven ist je nach Typ der Neuropathie unterschiedlich:

- CMT1A = 33 mm<sup>2</sup>
- CMT1B = 19 mm<sup>2</sup>
- CMTX = 17 mm<sup>2</sup>
- CMT2 = 8 mm<sup>2</sup>
- ATTRv = 15 mm<sup>2</sup>
- Morbus Fabry = 8 mm<sup>2</sup>
- HNPP = 7 mm<sup>2</sup>

*(Diese Angaben sollen lediglich zeigen, welche unterschiedliche Dicke die Nerven je nach Krankheitsbild aufweisen)*

Wenn bei hereditären Neuropathien Nervenverdickungen auftreten, dann treten sie an allen Nerven auf. Diese entwickeln sich erst im Laufe der Zeit. Im Säuglingsalter ist noch keine Verdickung zu sehen, erst im Laufe der Jahre sieht man immer deutlicher, dass der Nerv bei der CMT1A erheblich an Größe zunimmt.

Die hereditäre **ATTR-Amyloidose** ist sehr selten, es ist keine Myelinscheidenstörung. Hier handelt es sich um eine Ablagerungserkrankung. Fehlgefaltetes Protein aus der Leber lagert sich in allen Orga-

nen ab, u.a. in den Nerven und im Herzen, so dass sich dort an mehreren Stellen Vergrößerungen finden, anders als bei anderen hereditären Polyneuropathien. Es kann sehr ähnlich aussehen wie bei der CIDP.

Die Verteilung der Nervenvergrößerung ist bei CMT1 an allen Stellen des Nerts, bei CIDP finden sich regionale Vergrößerungen.

### **Zusammenfassung**

Ziel ist es, einen Algorithmus zu entwickeln. Der Algorithmus umfasst immer:

- Klinische Untersuchung
- Elektrophysiologie zusammen mit dem Ultraschall. Nur eins von beiden kann nicht sein. Es gehört immer die Morphologie und die Funktion zusammen. Der Ultraschall alleine kann nie alleine stehen.

-

Die Idee ist, mit solchen Algorithmen schneller zu einer Diagnose zu kommen oder diagnostische Schritte planen zu können.

Die Herausforderung ist, dass dieses schnellere Screen-Methoden für niedergelassene Ärzte wären, die nicht die Zeit haben, zwei Stunden lang Patienten zu untersuchen. Dann könnte gezielt im stationären Setting die weitere Abklärung erfolgen.

*Dieser Vortrag zeigt, dass die Nerven-Ultraschall-Untersuchung eine wichtige zusätzliche Methode ist, um die Ursache der Polyneuropathie zu finden.*

## **PD Dr. Petra Baum - Universitätsklinikum Leipzig** **Neues zu erworbenen und erblichen Neuropathien**

Die Polyneuropathie (PNP) ist mit 1 % die häufigste Erkrankung des peripheren Nervensystems, im Alter mit bis zu 7 %. Es gibt wohl Patienten, die lt. Leitlinie nicht ausreichend diagnostiziert sind.

### **Obligate Diagnostik:**

- Anamnese/Vorerkrankungen/Familienanamnese/Medikamente
- Klinische Untersuchung
- Elektrophysiologie – ENG, EMG (ggf. autonome Funktionsdiagnostik, quantitative sensorische Testung – wenn nur dünne Fasern betroffen sind)

### **Basislabor:**

BZ, HbA1c, BSG, CRP, Diff.-Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Immundefixation, TSH, Vitamin B12, Folsäure

### **Ergänzende Diagnostik:**

- Genetik
- Liquor
- Nervenultraschall.

### **Was gibt es Neues?**

#### **Gliederung der PNP:**

- Hereditäre PNP
- Erworbene PNP
  - toxisch
  - diabetisch
  - autoimmun vermittelt



### **Hereditäre PNP:**

die häufigste ist CMT (HMSN)

HMN

HS(A)N

STN häufig Mutationen

Mit EDTA-Blut (*ungerinnbar gemachtes Blut*) wird die Exom (*Gesamtheit der Gene*) Genom (*Erbgut*)-Sequenzierung vorgenommen. Bei unklaren PNP lohnt es sich, die genetische Abklärung voranzustellen.

200 Patienten wurden mit genetischer Abklärung untersucht. Das Ergebnis war recht hoch. Bei 30 Patienten (15 %) fanden sich pathogene Mutationen (*krankhafte Veränderungen der Erbinformation*) unterschiedlicher Art, am häufigsten im Transthyretin-Gen.

Bei 100 Genen findet man unterschiedliche Häufigkeiten:

- CMT 1 (>90 % genetisch gesichert)
- CMT 2 (bis 30 % genetisch gesichert)

Es kommen immer neue Gene hinzu. So auch bei der motorischen HMN.

Mutationen: HSPB 1 (10,4 %)

GARS 1 (9,8 %)

BICDR (8 %)

DNAJ (6,7 %)

3,1 % biallelische (*betrifft mütterliches und väterliches Gen*) SORD-Mutationen.

Für die hATTR gibt es bereits Therapieoptionen. Hier kommt es im Transportprotein durch Fehlfaltungen zu Ablagerungen, nicht nur

im peripheren Nervensystem, sondern auch in Herz, Auge, Niere und Gastrointestinaltrakt.

Neben stabilisierenden und abbauenden Therapien gibt es jetzt Therapien, die direkt die Transthyretin-Produktion reduzieren oder stoppen. Das sind Gen-modifizierende Therapien die an der mRNA angreifen.

### **Erworbene Polyneuropathien:**

- Toxische PNP durch Alkohol, aber auch durch Chemotherapeutika
- Antiinfektiva (HAART, Fluorchinolone)
- Herz-Kreislauf-Medikamente (Antiarrhythmika)
- Neurologisch-psychiatrische Medikamente (Phenitoin, Pyridoxin, Levodopa)
- Patienten mit Parkinson bekommen Levodopa. Etwa 50 % bekommen eine axonale PNP.

Zu den erworbenen PNP gehört auch die diabetische PNP. 50 % der Diabetiker entwickeln eine PNP. Bereits nach einem Jahr ist die PNP nachweisbar. Die Optimierung des Glucose-Spiegels ist erforderlich (HbA1c <6,5 mmol/l).

Vorsicht bei sehr hohen HbA1c (über 8,5 mmol/l). Eine zu rasche Absenkung kann eine therapieinduzierte PNP in Form einer schmerzhaften Small Fiber NP auch mit einer autonomen Beteiligung verursachen.

Die Patienten sollen angehalten werden den Lebensstil zu optimieren, vor allem bei metabolischem Syndrom und Typ2-Diabetes: Adipositas alleine kann schon eine PNP verursachen. Auch hier sollen die Patienten aufgeklärt werden.

### **Behandlung:**

Opiate werden hier nicht mehr empfohlen.

Empfehlung zur Schmerztherapie: Pregabalın oder Dulexitin (Evidenz A)

Amitryptilin in Monotherapie oder auch in Kombinationstherapie:

- Amitryptilin + Pregabalın
- Dulexitin + Pregabalın
- Pregabalın + Amitryptilin

Die Schmerzreduktion ist bei Monotherapie 40 % (50 % sind ohne Schmerzen), bei Kombinationstherapie 54 %.

### **Autoimmun vermittelte PNP:**

GBS mit seinen Varianten:

- GBS subakute Form
- MMN motorisch
- MADSAM
- Sensible PNP
- Paraproteinämisch (MAG+)
- Vaskulitische NP

Das GBS ist die häufigste Ursache für akute neuromuskuläre Lähmungen. Im frühen GBS-Stadium finden sich oft nur subtile Veränderungen.

Mittels Elektrophysiologie wird differenziert zwischen demyelisierend und axonal, um auch Aussagen zur Prognose zu machen.

Die Prävalenz der Immunneuropathie beträgt

- HMSN 20 - >30 (bis 50) : 100.000
- CIDP 5:100.000
- MMN <1:100.000

Die Diagnosekriterien für CIDP sind revidiert worden. Bei der CIDP finden sich klinisch in mindestens zwei Extremitäten progrediente oder schubförmige motorisch/sensible Störungen mit einer Beschwerdedauer  $\geq 2$  Monaten (Hypo- oder Areflexie)

In der Elektrophysiologie sieht man mindestens zwei betroffene motorische Nerven und mindestens 2 sensible Nerven:

### **Unterstützende Kriterien sind:**

- Therapieansprechen
- Bildgebung
  - MR-Neurografie
  - Nervensonografie
  - Liquor
  - (Nervensonografie) CIDP lässt sich nicht damit verifizieren, vaskulitische NP schon.

Bei der Nervenbiopsie können dauerhafte Störungen verursacht werden wie

- sensible Defizite
- Wundheilungsstörungen
- anhaltende Schmerzen

Die diagnostische Aussagekraft ist nicht sehr hoch.

Vaskulitische Neuropathien finden sich bei:

- systemisch – z.B. bei Lupus erythematoses
- Sjögren-Syndrom
- rheumatoider Arthritis

Parainfektios:

- z.B. Hepatitis B/C
- HIV
- Lymphome

### **Isolierte Vaskulitis des peripheren Nervensystems**

Nicht systemisch vaskulitische PNP:

- Radikuloplexus NP (diabetisch/nicht diabetisch)
- Kutane Vaskulitis (vor einer Biopsie sollte ein erweitertes Labor erfolgen oder auch eine kleine Tumorsuche. Die rein isolierte Vaskulitis ist sehr selten.)
- Sjögren Syndrom (eine Studie zeigt häufige neurologische Mitbeteiligung. Sie zeigt sich bei 40% entweder in Form einer rein motorischen NP, einer Hirnnervenbeteiligung oder einer Small Fiber NP)

### **Zusammenfassung:**

Polyneuropathien sind mit 1 % die häufigsten Erkrankungen des peripheren, im Alter bis zu 7 %.

Wichtig in der Diagnostik ist das Basislabor, weil der Diabetes immer noch die häufigste Ursache darstellt.

Die Basisdiagnostik umfasst: Anamnese, klinische Untersuchung, Basislabor, Elektrophysiologie.

Toxische PNP soll anhand der Medikamentenanamnese und der Vorerkrankungen abgeklärt werden.

Vorsicht bei L-Dopa-Gabe bei Parkinson-Krankheit.

Erbliche PNP sind um ein Vielfaches häufiger als die letztendlichen PNP. Deshalb frühzeitig die genetischen Untersuchungen veranlassen.

Bei rasch progredientem, schubförmigem Verlauf ist immer die Elektrophysiologie besonders wichtig, um zu entscheiden, ob eine erweiterte Diagnostik und Behandlung eingeleitet wird.

Bei allen PNP, egal welcher Ursache, immer auch die symptomatischen Therapien mit im Auge behalten. Dem Patienten Heilmittel verordnen, sie mit Hilfsmitteln versorgen und die neuropathischen Schmerzen behandeln.

## **Prof. Helmar Lehmann – Direktor der Neurologischen Klinik Leverkusen**

### **Behandlung entzündlicher Polyneuropathie: Eskalation oder Erhaltungstherapie?**

#### **CIDP**

Prof. Lehmann zeigt das Fallbeispiel eines 40jährigen Patienten. Die Symptome bei diesem Patienten sind distale Paresen, hochgradige sensible Ataxien und Tremor. Der Patient wird leitliniengerecht mit Immunglobulinen behandelt.

Insgesamt hat der Pat. über 3 Monate alle 4 Wochen intravenöse Immunglobuline (IVIg) bekommen, zunächst in einer Dosierung von 2g/kg Körpergewicht, dann 1g/kg Körpergewicht. Nach 3 Monaten berichtete er, dass es ein bisschen besser sei, aber nicht richtig gut. Prof. Lehmann fragt: „Ist das schon ein Therapieerfolg?“

#### **Wann spricht eine CIDP nicht auf IVIG an, wann reagiert sie auf IVIG?**

Der Zeitpunkt, wann die Therapie umgestellt werden sollte, ist nicht genau definiert. Ein großer Anteil der Patienten berichtet erst nach 3 Monaten über eine Verbesserung. Eine Studie zeigt, dass es eine schrittweise Verbesserung über eine längere Zeit gibt.

#### **Aus welchen Gründen spricht eine CIDP nicht auf IVIG an?**

Etwa 3/4 der Patienten spricht auf Immunglobulin-Therapie an. Wenn die Patienten nicht auf die IVIG-Therapie ansprechen, müsste man sich fragen was dahinterstecken könnte.

Man sollte nicht zu früh sagen, die Therapie sei in der Dosierung nicht ausreichend, sondern man sollte einen ausreichenden Zeitraum abwarten. In einer Studie haben ca. 1/3 der Patienten eine

verzögerte Therapieantwort gezeigt, also erst nach einer längeren Zeit auf die Therapie angesprochen.

Wenn der Patient nicht auf die Therapie anspricht, muss man sich fragen, ob man die ausreichende Therapie hat oder nicht die richtige Diagnose.

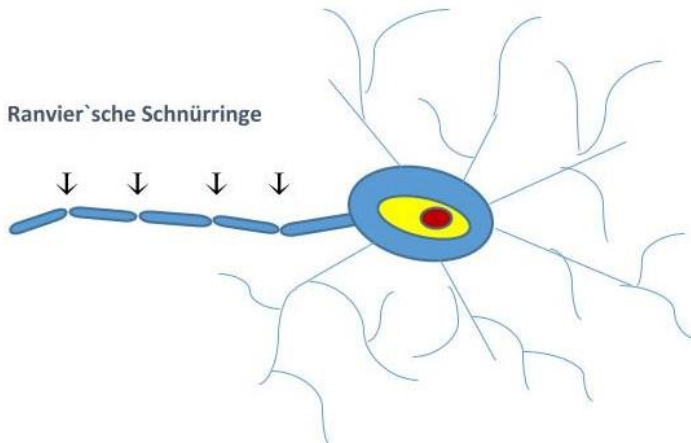
Eine amerikanische Studie zeigt, dass 47 % der Patienten, die sich mit der Diagnose CIDP vorstellten, keine CIDP aufwiesen. Es fanden sich viele andere Differenzialdiagnosen, allen voran die diabetische PNP, ALS (kann zu Beginn eine CIDP imitieren), Fibromyalgie und viele mehr.

Wenn der Patient nicht auf die Therapie anspricht, ist es dann das falsche Medikament für die falsche Diagnose? Vielleicht hat man es aber auch mit einer etwas neueren Differentialdiagnose zu tun.

Vielleicht hat der Patient keine CIDP sondern eine Paranodopathie. Die klinische Besonderheit ist hier, dass sie überwiegend motorisch ist, eine axonale Schädigung aufweist und nicht auf IVIG anspricht. Paranodopathien zeigen einen Phänotyp (*äußeres Erscheinungsbild*), ähnlich wie die CIDP. Bei etwa 10 % der Patienten finden sich Antikörper, die gegen Strukturen gerichtet sind, die im Bereich der Ranvier'schen Schnürringe exponiert werden.

Die Ranvier'schen Schnürringe sind wesentlich für die saltatorische (*sprunghafte*) Erregungsleitung.

Entscheidend ist, dass diese Patienten nicht gut auf Immunglobuline ansprechen. Diese müssen dann anders behandelt werden.



*schematische Darstellung des Nervis*

*Grafik: Ute Kühn*

### **Die weitere Frage ist die Frage nach der IVIG-Konzentration**

Die Patienten werden alle nach der Zulassungsstudie behandelt, zunächst in einer Dosis von 2g/kg Körpergewicht und dann alle drei bis vier Wochen 1g/kg Körpergewicht.

Prof. Lehmann: „Aber das kann man natürlich auch durchaus hinterfragen. In der klinischen Praxis ist es durchaus so, dass wir dann auch schon mal überlegen Immunglobuline schon mal zu reduzieren, die Dosis etwas zu reduzieren, oder auch die Dosis zu erhöhen, also die Frage der Konzentration. Haben wir die richtige Konzentration für unseren Patienten, der vermeintlich nicht auf Immunglobuline anspricht?“

Es gibt Patienten, bei denen Immunglobuline sehr schnell katabolisiert werden. Wenn man den Patienten den IgG-Serumspiegel misst, sind diese deutlich niedriger als bei anderen Patienten. Das lässt möglicherweise den Schluss zu, dass man den Patienten auch mit anderen, höheren Dosen behandeln muss.



### **Wie soll man diese Patienten behandeln?**

Eine Möglichkeit wäre, die Dosis zu erhöhen. Es gibt Patienten, die hohe Dosen oder sogar sehr hohe Dosen von Immunglobulinen benötigen. Es gibt manche Menschen, die benötigen mehr als 2g/kg Körpergewicht pro Monat. Diese werden oftmals fälschlicher Weise als refraktär (*nicht ausreichend*) angesehen.

In der sogenannten „Second line Behandlung“ der CIDP gibt es einige Medikamente (wie Azathioprine, Mycophenolate mofetil, Steroide oral, Ciclosporin A und Methotrexate), deren Wirksamkeit bei CIDP nicht belegt ist, manche sogar negativ beurteilt werden. Nur etwa 50 % der Patienten sprechen auf diese Zweitlinien-Therapien an.

Prof. Lehmann sagt, dass er gerne Rituximab und Immunglobuline als Kombinationstherapie gibt.

In einer Grafik zeigt Prof. Lehmann, dass die Kraft (in den Füßen) der Patienten unter Immunglobulinen schnell besser wird, aber auch schnell wieder abnimmt. Unter Therapie mit zusätzlich Prednisolon und einem weiteren Immunsuppressivum zeigt die Grafik eine deutliche Verbesserung der Kraft und einen weniger starken Kraftverlust.

## **Prof. Dr. Nurcan Üçeyler - Uniklinik Würzburg**

### **Schmerzen bei Neuropathien, was tun?**

Wie ist neuropathischer Schmerz definiert?

- als eine Konsequenz einer Läsion oder einer Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems
- Zentral und peripher (das somatosensorische System hat periphere und zentrale Anteile)

***Mit den folgenden Worten begann Frau Prof. Üçeyler ihren sehr interessanten Vortrag. Wahrscheinlich werden Sie sich in manchen Aussagen wiederfinden.***

**„Auf jeder Ebene des zentralen Nervensystems kann Schmerz entstehen. Dieser Schmerz hat, anders als nozizeptiver Schmerz (*Schmerz, der von äußeren Einflüssen ausgeht*) seine Warnfunktion verloren, er chronifiziert gerne, persistiert auch gerne nach Ausschalten des Auslösers, ist eine unphysiologisch lange Reaktion.**

**Das sind die Patientinnen und Patienten, die wir in der Klinik oder auch in den Ambulanzen dann sehen und mit denen wir versuchen, die Therapien gemeinsam zu gestalten, was durchaus eine Herausforderung werden kann.**

**In Deutschland haben mehr als die Hälfte der Menschen Schmerzen, mehr als 5 % neuropathische Schmerzen. Weniger als die Hälfte der Patienten hat eine ausreichende Schmerzbehandlung. Es ist wirklich wichtig, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen. Nun ist die Frage, wie ist unser Vokabular und wie hören wir unseren Patienten zu und was suchen wir dann auch in der neurologischen Untersuchung.“**

## Die Komponenten des neuropathischen Schmerzes erläutert Prof. Üçeyler:

- **Allodynie:** normalerweise nicht-schmerzhafter Reiz wird als schmerzhaft empfunden (der Patient berichtet, er ertrage die Kleidung nicht mehr, ertrage die Socken nicht mehr, nachts muss er die Füße aus dem Bett hängen lassen, weil er die Decke nicht mehr ertrage)
  - dynamisch, statisch, thermisch (Dynamisch: wenn man drüber streicht und es tut weh. Statisch: Man drückt und es tut weh. Thermisch: gestörtes Temperaturempfinden)
- **Hyperalgesie:** schmerzhafter Reiz wird als stärker schmerzhaft empfunden (z.B. kann man nicht am Strand entlanglaufen, weil die kleinen Kieselsteinchen extrem schmerzen – eine typische neuropathische Komponente)
- **Parästhesie / Dysästhesie** (nicht schmerzhaftes Missempfinden /stark schmerzhaftes Missempfinden – z.B. als hätte man Scherben in den Socken)
- **Fehlwahrnehmungen**
  - Z.B. Gefühl von Steifigkeit, Enge, Bandagierung, Schwellung
- **Schmerzcharakter meist brennend oder elektrisierend**
- **Dauerschmerz und/oder Schmerzattacken**

## Die Diagnostik des neuropathischen Schmerzes

Prof. Üçeyler sagt: „Natürlich – wir sind Neurologinnen und Neurologen – wir machen eine gute Anamnese und wir machen eine sehr gute Schmerzanamnese, und natürlich machen wir eine vollständige neurologische Untersuchung mit besonderem Focus auf dem sensiblen System. Weil unsere Frage ist natürlich als erstes, nicht wel-

ches Medikament kann ich jetzt geben um die Schmerzen zu lindern, sondern die erste Frage ist ‚woher rührt der Schmerz‘, damit ich die Ursache, die behandelbar wäre, anders behandelbar wäre, eben nicht übersehe.“

Es wird unterschieden in Plus- und Minussymptome wie z.B.:

- Hyperalgesien (*gesteigertes Empfinden eines Schmerzreizes*) als Plusssymptom
- Missempfindungen, Taubheitsgefühl als Minussymptom

Die Neurologen müssen schauen, ob es Hinweise auf eine symptomatische Ursache gibt. Auch stellt sich für den Arzt die Frage: Ist der Schmerz plausibel. Ist es ein Versorgungsgebiet von einem Nerven? Ist es ein Dermatom? Ist es ein peripheres zentrales Muster?

**Ein ganz wichtiger Satz aus diesem Vortrag:** „Schmerz ist, wenn der/die PatientIn es sagt!“ Neuropathischer Schmerz muss keiner Grenze folgen und keiner neurologischen oder anatomischen Bildvorstellung. „Schmerz ist, wenn der Patient es sagt. Und damit müssen wir dann umgehen“ ist die Aussage von Prof. Üçeyler.

Die Pathophysiologie (*die Lehre von den krankhaft veränderten Körperfunktionen*) des neuropathischen Schmerzes ist noch nicht vollständig verstanden. Neuropathischer Schmerz entsteht durch verschiedene Komponenten. Das kann im zentralen Nervensystem sein, auch bei peripherer Verursachung, wir spüren Schmerz dann am Ende im Gehirn. Es ist ein Zusammenspiel aus einer Übererregbarkeit von Neuronen, von ektope (*nicht am natürlichen Ort befindliche*) Aktivierungen, von Veränderungen des Transcripts (*in der Transkription wird die Erbinformation der DNA auf die mRNA umgeschrieben*), von Einflüssen durch Entzündungsstoffe etc., die zusammenspielen, periphere zentrale Mechanismen, die dann letztendlich in neuropathischen Schmerzen münden. Es ist ein durch viele Faktoren verursachtes Phänomen.

## Neuropathischer Schmerz – Therapie

Wenn man einen Patienten mit neuropathischem Schmerz hat, was soll man dann machen?

- Reden, Patientenaufklärung und Edukation (*Maßnahmen zur Verbesserung des Gesundheitszustandes*) steht zu Oberst
- GEDULD - es ist ein Geduldsspiel – für den Patienten ebenso wie für die Ärztinnen und Ärzte. Es wird nicht mit einer Tablette erledigt sein - und schon gar nicht morgen. Es wird länger dauern und das muss auch dem Patienten vermittelt werden, damit er gemeinsam mit den Ärzten diesen Weg geht.
- Individuell angepasste Medikamentenauswahl, das ist für jeden Patienten anders. Wichtig ist es: Nicht jeder braucht die gleiche Dosis, aber sicher ist, dass man eine ausreichende Dosis braucht.

Wenn Patienten berichten: „Pregabalin 25 mg 1 x am Tag hatte nicht geholfen (ggf. auch 2 Tabletten), dann hatte ich Nebenwirkungen, dann habe ich aufgehört.“

In dem Fall hatte das Medikament noch keine Chance zu wirken.

- Die Medikamente gegen neuropathischen Schmerz brauchen länger - Wochen oder auch Monate, bis man wirklich sagen kann, ob es effizient ist oder nicht. Die nicht-medikamentösen Maßnahmen sind genau so wertvoll und wichtig, vor allem bei neuropathischen Schmerzen. Ob es Wärme-Kälte-Anwendungen sind, ob es Balneotherapie ist, oder ob es Tens-Anwendungen sind. „In der Leitlinie steht nirgendwo, dass es als Monotherapie gut ist, aber als Ad on

beispielsweise durchaus wirksam, und manche Patienten haben das schon rausgekriegt bevor sie zu uns gekommen sind. Denen brauchen wir das dann nicht ausreden, wunderbar. Und wenn wir noch was dazu tun können, sehr schön.“

**Medikamentösen Therapien – Prof. Üçeyler:** „Da möchte ich eine Lanze brechen für die nicht Tabletten-Formen im Sinne von topischen Anwendungen, die wir bitte im Kopfe haben sollten, und die Patienten dahingehend beraten. Vor allem wenn es lokale Schmerzen sind, das ist nicht selten bei Neuropathien. Denken wir an die lokal anwendbaren Substanzen.

Es ist nicht so, dass wir gar nichts machen können, aber es ist auch nicht unendlich. Das Arsenal ist begrenzt. Deswegen daran denken: ausreichend dosieren, ausreichend lange, nicht zu schnell die Flinte ins Korn werfen, und auch nicht zu schnell denken: Hilft alles nichts. So ist es nicht!"

### **Medikamentös topisch**

#### **Lidocain-Pflaster:**

Bei Postherpetischer Neuralgie – eine gute Option bei Neuralgie nach Herpes Zoster – 12 Stunden auftragen und 12 Stunden Pause (Tag/Nacht-Rhythmus) Es nimmt auch die Allodynie insoweit weg, weil man die Stelle abdeckt, und dann reibt auch der Stoff nicht mehr drauf, das ist sehr hilfreich. Gerne würden die Ärzte das auch mal bei anderen neuropathischen Schmerzen geben, dafür gibt es aber noch keine Zulassung. Man kann es Off-label versuchen, manchmal klappt es mit den Krankenkassen, dass man die bezahlt bekommt, insbesondere auch dann, wenn die Patienten ansprechen, zumal wenn sonst nichts Anderes angesprochen hat.

**Capsaicin-Pflaster:** hochdosiert 8 % - es ist kein Pflaster, eigentlich ist es eine Folie, sie wird auf die Stelle aufgebracht, und dann je nachdem auf welcher Stelle wird es ½ Std. drauf gelassen. Dann

kann es aber auch sein, dass es überhaupt nichts bringt, Patienten spüren gar nichts davon. Oder aber die Schmerzen sind für die nächsten 3 Monate weg, oder zumindest deutlich reduziert. Dann kommen die Patienten in 3 Monaten wieder, obwohl manche noch mehr Schmerzen haben, bevor die Schmerzen weggehen. Auch wenn die Patienten ein Schmerzempfinden auf der Schmerzscala von 10 haben, kommen sie trotzdem wieder. Das zeigt, dass dieser Schmerz mit dem ursprünglichen Schmerz weggegangen ist, und dann auch mehrere Wochen weggeblieben ist, sodass die Patienten zu dieser Behandlung gerne wiederkommen. Wenn es hilft, ist es eine durchaus wirksame Therapie.

**Botulinumtoxin:** Es gibt keine Zulassung für diese Indikation. Wegen der sehr eingeschränkten Indikationsstellungen ist es in der Leitlinie entsprechend mit Therapie der 3. Wahl angeführt.

**Individueller Heilversuch:** Amitriptylinsalbe: diese muss man in der Apotheke anmischen lassen. Sie kann manchmal wirksam sein. Auch Ambroxol-Salbe kann manchmal hilfreich sein.

**Prof. Üçeyler sagt, dass sie als Neurologen natürlich nicht sagen „das ist eine Neuropathie, da kann man nichts machen“. Die Neuropathie hat viele Ursachen und es gibt viele sehr gut behandelbare Ursachen. „Es ist unsere detektivische Aufgabe herauszufinden, was es ist und wie können wir behandeln.“**

Die Hälfte der Neuropathien sind schmerzhaft, die anderen nicht. Man weiß nicht, warum das so ist.

Die häufigste Ursache ist Diabetes mellitus. Es genügt häufig nicht, den Diabetes zu behandeln. Die Behandlung der Schmerzen erfolgt mit den üblichen Medikamenten wie Gabapentin, Pregabalin oder auch Duloxetin.

Entweder es ist ein Systembefall bei einer Vaskulitis oder es ist eine isolierte Vaskulitis des Nervensystems. Das kann man dem Patienten nicht ansehen und ist weder klinisch, histologisch und elektro-physiologisch zu unterscheiden. Die Hälfte der Patienten hat ganz schlimme neuropathische Schmerzen. Auch hier wird die Vaskulitis behandelt. Man beginnt mit hochdosierten Glukokortikoiden und dann weiter mit immunsuppressiven Medikamenten wie z.B. Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin oder Methotrexat, je nachdem worauf der Patient anspricht und wie schwer die Symptomatik ist. Wenn man frühzeitig nach Diagnosestellung mit hochdosierte Glukokortikoiden die Behandlung beginnt, hat man eine gute Chance, dass eine Verbesserung erreicht und gehalten wird.

### **Paraneoplastische PNP (*tritt bei Krebspatienten auf*):**

Sie hat eine niedrige Prävalenz, umso wichtiger ist es, sie nicht zu übersehen!

Sie ist zwar sehr selten, aber hier steht auch Schmerz im Vordergrund, sowie die sensible Ataxie (*Störung der Bewegungskoordination*). Das sind die Patienten, bei denen die NP wie aus dem Nichts kommt, plötzlich ein starker Sensibilitätsverlust und starke Schmerzen auftreten. Die Patienten können nicht mehr von A nach B gehen. Nicht, weil sie Paresen hätten, sondern weil sie eine starke Sensibilitätsstörung haben

Manchmal ist ein Tumor die Ursache. Hier soll die Suche nach dem Tumor erfolgen. Natürlich soll dann die Tumorthherapie erfolgen. Damit sollten die neuropathischen Schmerzen zurückgehen, was sie aber nicht immer tun.

Hier kann immunsuppressive Therapie angeboten werden. Man braucht keine Sorge haben, dass der Tumor dadurch schlimmer wird. Es ist hier immer eine Zusammenarbeit mit den Onkologen erforderlich.



### **Small Fiber Neuropathie (SFN)**

Die kleinen Nervenfasern, die in den Ganglien sitzen und mit den Endästen in die Haut wachsen und die Peripherie mit den Nerven verbinden, werden krank. Die Hautstanzbiopsie ist ein Diagnostikum, um die Small Fiber Neuropathie zu identifizieren.

Ursachen der erworbenen SFN: Diabetes, Störung des Glukosestoffwechsels sowie Alkoholmissbrauch. Das deckt sich mit der PNP. Es gibt noch eine lange Liste der Ursachen wie z.B. Vitaminmangelzustände, verschiedene Entzündungen, hereditäre Formen der SFN.

„Als Neurologen sagen wir auch hier nicht, da kann man nichts machen. Wir suchen nach den Ursachen. Wenn die Behandlung nicht zu den gewünschten Erfolgen bei den Schmerzen führt, dann sind wir bei der symptomatischen Behandlung der neuropathischen Schmerzen nach den Maßgaben der Leitlinie.“

Fazit: Neuropathische Schmerzen können bei jeder NP auftreten. Nach Möglichkeit wird nach einer behandelbaren Ursache gesucht. Diese wird behandelt, und was an Schmerz übrigbleibt, wird nach den Leitlinien für den neuropathischen Schmerz behandelt. Auch die Möglichkeit der nicht-medikamentösen Therapien sowie topische Substanzen sollen ausgeschöpft werden.

*Im Anschluss an den Vortrag wurden seitens der Zuhörer viele Fragen gestellt.*

*Eine dieser Fragen war: Bei Small Fiber Neuropathie wird häufig über gastrointestinale Beschwerden geklagt, kann das sein?*

*Antwort Prof. Üçeyler: „Das kann man sich gut vorstellen, weil diese Fasern auch für das autonome Nervensystem mit zuständig sind. „*

***Für Ihre Notizen:***

## PEPO Aktuell

Rückfragen an:  
Deutsche Polyneuropathie Selbsthilfe  
e.V.

PNP Hauptverwaltung / Zentrale

Carl-Diem-Str. 108

41065 Mönchengladbach

Telefon: 02161 / 480499

[www.polyneuro.de](http://www.polyneuro.de)

[info@polyneuro.de](mailto:info@polyneuro.de)

WhatsApp: 0160 908 908 72



PNP Geschäftsstelle Bundesverband

Im AWO-ECK

Brandenberger Str. 3 – 5

41065 Mönchengladbach

Telefon: 02161 / 8277990

[www.polyneuro.de](http://www.polyneuro.de)

PNP Geschäftsstelle Landesverband NRW

(Nordrhein Westfalen)

Speicker Str. 2

41061 Mönchengladbach

Telefon: 02161 / 8207042

[www.selbsthilfe-pnp.de](http://www.selbsthilfe-pnp.de)

PNP Geschäftsstelle Landesverband Sachsen

GBS CIDP PNP Landesverband Sachsen

Rembrandstr. 13 b

09111 Chemnitz

Telefon: 0371 / 44458983

[www.pnp-gbs-sachsen.de](http://www.pnp-gbs-sachsen.de)

**PLASMA spenden rettet Leben**

## PEPO *Aktuell*