

Schmerzhafte sensorische Neuropathie

Diagnostik und Therapie

NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE

Schmerzhafte sensorische Neuropathien können vielfältige Ursachen haben und sind symptomatisch schwierig zu behandeln.

In ihrer Darstellung im «New England Journal of Medicine» geben Jerry R. Mendell und Zarife Sahenk einen Überblick über die schmerzhaften sensorischen Neuropathien, der hier unter praktischen Gesichtspunkten, insbesondere auch jenen der therapeutischen Möglichkeiten des nicht einfach zu behandelnden Krankheitsbilds, zusammengefasst wird.

Die Liste möglicher Ursachen einer schmerzhaften sensorischen Neuropathie ist lang (Tabelle 1). Wichtig ist die Unterscheidung nach der Art der befallenen Nervenfasern. Häufigstes Krankheitsbild bei Patienten über 50 Jahre ist die schmerzhafte Neuropathie der dünnen Fasern (Small-Fiber-Neuropathie): Hier sind nur die dünnen myelinisierten (A- δ) und nozizeptiven unmyelinisierten C-Fasern betroffen. Dieser Typ der Neuropathie wird oft nicht erkannt, und auch bei genauer Abklärung lässt sich in höchstens 10 Prozent eine Ursache finden. Eine andere, grosse Gruppe bilden die Neuropathien, bei denen sowohl dünne als auch dicke (A- β - und A- α -) Fasern betroffen sind, die für Propriozeption, Vibrations-sinn, Muskeldehnungsreflexe und Muskelkraft verantwortlich sind. In dieser

Gruppe lässt sich viel eher eine Ursache aufdecken; ein wichtiges Beispiel ist die diabetische periphere Neuropathie.

Abklärung

Ausgehend von der Fallvignette einer 67-jährigen Frau mit zunehmender Symptomatik einer schmerzhaften sensorischen Neuropathie in beiden Füssen diskutieren die Autoren die klinischen Gesichtspunkte.

Schmerzqualität

Wichtig ist zunächst die Prüfung, ob eine Neuropathie oder eine Schädigung von peripheren Nerven vorliegt. Neuropathischer Schmerz wird oft als brennend («die Füsse im Feuer»), schneidend, stechend oder einschliessend beschrieben. Schmerz bei sekundärer Nervenschädigung (z.B. Kompression) wird eher als Kribbeln, Taubheitsgefühl oder «wie tot» geschildert und verschlimmert sich oft nachts oder beim Stehen oder Gehen. Auslöser einer peripheren Nervenreizung lassen sich im Rahmen von Anamnese und Befunderhebung eruieren, etwa plantare Fasziitis, Arthritis, Bursitis, Sehnenentzündungen, Polymyalgia rheumatica oder lumbosakrale Radikulopathien.

Neurologische Befunde

Bei Neuropathien mit ausschliesslichem oder überwiegendem Befall von dünnen Nervenfasern (Small-Fiber-Neuropathie) besteht ein dramatischer Unterschied zwischen den Symptomen und den feststellbaren neurologischen Defiziten. Bei der, wie erwähnt ganz überwiegend idiopathischen, schmerzhaften sensorischen Small-Fiber-Neuropathie älterer Menschen besteht ein Verlust der Wahrnehmung von Nadelstichen in den Füssen, der sich pro-

Merk-sätze

- Häufigste Formen sind die (meist idiopathische) schmerzhafte Small-Fiber-Neuropathie und die diabetische Neuropathie.
- Bei der Small-Fiber-Neuropathie besteht ein dramatischer Unterschied zwischen den Symptomen und den feststellbaren neurologischen Defiziten.
- Nach Anamnese, Begleitumständen und dem Muster der abnormen Befunde in der elektroneurologischen Untersuchung ergeben sich Hinweise auf sinnvolle weitere Abklärungen.
- Erwartungen und realistische Behandlungsziele müssen direkt angesprochen werden, und es ist klarzustellen, dass eine vollständige medikamentöse Schmerzlinderung unwahrscheinlich ist.
- Ungenügend untersucht ist die Frage, welche Kombinationstherapien mit unterschiedlichen Angriffspunkten in der Schmerzleitung eine adäquatere Linderung bieten können.

ximal bis zu den Knien, aber selten höher ausdehnt. Auch die Berührungsempfindung ist vermindert, aber alle anderen Wahrnehmungsqualitäten bleiben erhalten. Im Gegensatz dazu sind bei Befall dünner und dicker Fasern meist eine verminderte Propriozeption, der Verlust der

Schmerzhafte sensorische Neuropathie

Tabelle 1: **Primäre Typen der schmerzhaften sensorischen Neuropathie**

Neuropathietypen	Stichworte
Idiopathische schmerzhafte sensorische Small-Fiber-Neuropathie	Alter > 50 J.; Eigenreflexe normal; nur Nadelstich-Sensibilität peripher reduziert; EMG und ENG normal
Diabetische periphere Neuropathie	patholog. BZ-Werte; Eigenreflexe ↓; (fast immer) abnormal: EMG und ENG
Vererbte Neuropathien	Familienanamnese; Fussdeformitäten; Eigenreflexe gewöhnlich ↓; abnormal: EMG, ENG
Periphere Neuropathie bei Bindegewebserkrankungen	Rheumatoide Arthritis, Lupus, Sjögren etc.; EMG, ENG abnormal; pos. Serologie
Vaskulitis der peripheren Nerven	bekannte Vaskulitis; multifokale Untersuchungsbefunde; EMG und ENG abnormal
Neuropathie bei monoklonaler Gammopathie	Alter > 50 J.; variable Befunde; Elektrophorese abnorm; EMG, ENG fast immer abnormal
Paraneoplastische sensorische Neuropathie	Risikofaktoren; Eigenreflexe ↓; EMG, ENG abnormal
Familiäre Amyloid-Neuropathie	pos. Familienanamnese; Eigenreflexe ↓; Orthostase; v. a. Small-Fiber-Schädigung
Erworbene Amyloid-Neuropathie	bekanntes Plasmozytom/monoklonale Gammopathie; EMG und ENG abnormal; ENG kann Karpaltunnelsyndrom zeigen
Neuropathie bei Nierenversagen	bekannte Nierenerkrankung; Eigenreflexe ↓; variable sensorische Befunde
Hereditäre sensorische autonome Neuropathie	Familienanamnese; Fussulzera; sensorische Befunde variabel; EMG, ENG abnormal
Sarkoidose-Polyneuropathie	Lungensarkoidose; Mononeuropathia multiplex oder Polyneuropathie; Lungen-Röntgen
Arsen-Neuropathie	Anamnese: Exposition; Eigenreflexe ↓; Verlust aller sensor. Qualitäten; Arsen Spiegel ↑
M. Fabry	Beginn vor Alter 20 J.; EMG, ENG normal; Alpha-Galaktosidase-A-Spiegel ↓
Zöliakie	gastrointestinale Symptome; variable neurolog. Untersuchungsbefunde; Antigliadin-IgA pos.
HIV-assoziierte Neuropathie	Anamnese; variable Befunde ausser Verlust der distalen Nadelstich-Wahrnehmung

EMG: Elektromyogramm; ENG: Elektroneurografie

Eigenreflexe und eine Muskelschwäche festzustellen. Ein Verlust des Vibrations-sinns in den Zehen kann bei älteren Menschen als normal betrachtet werden, nicht jedoch wenn er sich bis zu den Fuss-gelenken erstreckt.

Zur Abgrenzung eines Tarsaltunnelsyndroms eignet sich das Tinel-Zeichen: Kribbeln bei Perkussion und Schmerzhaftigkeit bei Palpation des Flexor-Retina-culums.

Die initiale Abklärung muss Elektromyogramm (EMG) und Elektroneurografie (ENG) umfassen, schreiben die beiden Neurologen, ausser die Diagnose sei bekannt (zum Beispiel Diabetes mellitus mit bekannter Mikroangiopathie). Bei Patienten mit schmerzhafter sensorischer Neuropathie sind elektrodiagnostische Untersuchungen nützlich, um eine Mononeuropathie (z.B. Tarsaltunnelsyndrom) nach-

zuweisen oder die multiple Mononeuropathie (bei Vaskulitis) von der symmetrischen Polyneuropathie zu unterscheiden. Ebenso erlauben sie die Unterscheidung von axonalen Neuropathien (wie bei Diabetes) und demyelinisierenden Neuropathien. Normale Untersuchungsergebnisse sind vereinbar mit einer idiopathischen sensorischen Small-Fiber-Neuropathie. Hier fällt jedoch ein Schweisstest typischerweise pathologisch aus. Noch etwas sensitiver ist der Nachweis eines Verlusts intraepithelialer dünner Nervenfasern in einer Hautbiopsie. Bei Small-Fiber-Neuropathie lohnen sich ausgedehnte Laboruntersuchungen wenig, da man kaum eine (behandelbare) Ursache aufdecken wird. Allerdings sollte zumindest ein Diabetes ausgeschlossen werden.

Zusatzuntersuchungen

Nach Anamnese, Begleitumständen und dem Muster der abnormen Befunde in EMG und ENG ergeben sich Hinweise auf sinnvolle weitere Untersuchungen (z.B. Tumorsuche, Elektrophorese für monoklonale Gammopathie, Antikörperbestimmungen auf Vaskulitis und Bindegewebserkrankungen etc.). Stichworte dazu finden sich in *Tabelle 1*.

Behandlung

Das Management der schmerzhaften sensorischen Neuropathie richtet sich nach zwei Prinzipien:

1. Behandlung einer zugrunde liegenden Erkrankung (sofern möglich)
2. Strategien zur Linderung des peripheren Nervenschmerzes unabhängig von der Ursache.

Schmerz ist zwar eine Schutzantwort auf Gewebeschädigung, anhaltender Schmerz verliert jedoch diesen Sinn. Schmerz kann von Provokation unabhängig auftreten, wie bei den brennenden Parästhesien der Small-Fiber-Neuropathie, oder durch Stimuli hervorgerufen werden (z.B. Hyperalgesie auf Schmerzreize oder Allodynie, wenn blosser Berührung schmerzhaft ist). Die Ursache der Nervenschädigung, erinnern Mendell und Sahenk, diktiert den Schmerztypus nicht. Daher können unspe-

Schmerzhafte sensorische Neuropathie

Tabelle 2: **Medikamentöse Therapie bei schmerzhafter sensorischer Neuropathie**

Medikament	Anfangsdosis	üblicher Dosisbereich	Bemerkungen
<i>Trizyklische Antidepressiva:</i>			
Amitriptylin (Saroten®, Tryptizol®)	10 mg/Tag, Steigerung um 10 mg pro Woche	75–150 mg/Tag	Trizyklische Antidepressiva sind effektiv, werden aber von älteren Patienten schlecht vertragen. Es ist daher schwierig, jeden Tag die zur Schmerzlinderung nötigen Dosen zu erreichen.
Nortriptylin (Nortrilen®)	10 mg/Tag, Steigerung um 10 mg pro Woche	75–150 mg/Tag	
<i>Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):</i>			
Paroxetin (Deroxat® u. Generika)	10 mg/Tag, Steigerung um 10 mg pro Woche	20–60 mg/Tag	Antagonisiert Codeine und Hydroxycodone.
Citalopram (Seropram® u. Generika)	10 mg/Tag, Steigerung um 10 mg pro Woche	20–60 mg/Tag	Dito
<i>Andere Antidepressiva:</i>			
Venlafaxin (Efexor®)	37,5 mg/Tag, Steigerung um 37,5 mg pro Woche	150–375 mg/Tag	Potenziert ZNS-Depression mit Tramadol und Trizyklika.
Bupropion (Zyban®)	100 mg/Tag, Steigerung um 100 mg pro Woche	200–400 mg/Tag	Potenziert Effekte von SSRI und Trizyklika.
<i>Antikonvulsiva:</i>			
Carbamazepin (Tegreto® u. Generika)	200 mg/Tag, Steigerung um 200 mg pro Woche	1000–1600 mg/Tag	Antagonisiert Lamotrigin, Phenytoin und Tramadol.
Oxcarbazepin (Trileptal®)	300 mg/Tag, Steigerung um 300 mg pro Woche	1200–2400 mg/Tag	Oxcarbazepin wird besser vertragen als Carbamazepin und ist als Zusatz zu einer Mehrfachtherapie oft nützlich.
Phenytoin (Epanutin® u. Generika)	100 mg/Tag, Steigerung um 100 mg pro Woche	300–500 mg/Tag	Effekte potenziert durch Oxcarbazepin, Paroxetin und andere SSRI.
Gabapentin (Neurontin®)	900 mg/Tag, Steigerung um 300 mg pro Woche	1800–3600 mg/Tag	Gabapentin ist eine gute Wahl als Initialtherapie. Die adäquate Therapie erfordert jedoch 1800 mg/Tag und mehr.
Lamotrigin (Lamictal®)	50 mg/Tag, Steigerung um 100 mg pro Woche	200–600 mg/Tag	Wird von Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin antagonisiert.
Clonazepam (Rivotril®)	0,5 mg/Tag, Steigerung um 0,5 mg alle 3 bis 5 Tage	5–20 mg/Tag	Clonazepam ist wegen seiner anxiolytischen Wirkung im Rahmen von Mehrfachtherapien nützlich.
Topiramamat (Topamax®)	25 mg/Tag, Steigerung um 25 mg pro Woche	400–800 mg/Tag	Antagonisiert von Phenytoin und Carbamazepin.
<i>Analgetika:</i>			
Tramadol (Tramal® u. Generika)	150 mg/Tag, Steigerung um 50 mg pro Woche	200–400 mg/Tag	Tramadol wird gut vertragen und ist bei Mehrfachtherapien nützlich.
Oxycodon (Oxicontin®)	20 mg alle 12 h, Steigerung um 10 mg pro Woche	40–160 mg/Tag	Risiko für ZNS-Depression mit Tramadol, Trizyklika und Clonazepam erhöht.
Morphin oral (z.B. MST Continus®)	15–30 mg alle 12 h	90–360 mg/Tag	Orales Morphin kann bei therapieresistenter schmerzhafter sensorischer Neuropathie notwendig sein.
<i>Topische Anästhetika:</i>			
Lidocain-Pflaster (Neurodol®)	Pflaster auf schmerzhaften Bereich auflegen	3 Pflaster für 12 h	Kann lokalisiertes Erythem, Brennen, Ödeme hervorrufen.

Schmerzhafte sensorische Neuropathie

zifische Therapien, die im einen Fall effektiv sind, auch bei Schmerzen anderer Ursache hilfreich sein.

Medikamentöse Schmerzlinderung

In ihrer Diskussion der verschiedenen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten weisen die Autoren auf die verschiedenen Wirkstoffklassen wie Antidepressiva, Antikonvulsiva und Analgetika hin (Tabelle 2). Sie sehen in der Beurteilung der Wirksamkeit der Therapien bei schmerzhaften Neuropathien eine echte Herausforderung, da Studien auch dann statistisch signifikante Ergebnisse nachweisen können, wenn nur relativ wenige Patienten eine gute oder ausgezeichnete Schmerzlinderung erfahren haben. Diese – zusammen mit einer möglichst geringen Belastung durch Nebenwirkungen – ist es aber, die die Betroffenen erwarten. Gelingt dies nicht, sind Enttäuschungen vorprogrammiert.

Am besten untersucht sind die *trizyklischen Antidepressiva*. Sowohl spontaner Schmerz wie auch Hyperalgesie sprechen auf Trizyklika an. In kontrollierten Studien erreichte etwa ein Drittel der Patienten eine 50-prozentige Schmerzreduktion. In der Praxis reichen Trizyklika bei schmerzhafter Neuropathie oft nicht aus, und ihr Einsatz wird, vor allem bei älteren Menschen, durch die Nebenwirkungen limitiert.

Studien mit *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern* (SSRI) deuten auf eine im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva geringere Wirksamkeit hin. Beispielweise war Paroxetin (z.B. Deroxat®) bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie Placebo zwar überlegen, im direkten Vergleich jedoch weniger effektiv als Imipramin (Tofranil®). Citalopram (z.B. Sero-gram®) ist etwa gleich wirksam wie Paroxetin. Fluoxetin (z.B. Fluctine®) brachte bei diabetischer Neuropathie keinen Erfolg.

Bei den *Antikonvulsiva* steht eine ganze Reihe von Substanzen zur Verfügung, die in meist kleinen Studien bei schmerzhafter Neuropathie wirksam waren. Ein typischer Vertreter der älteren Generation ist Carbamazepin (Tegretol®), dessen Nebenwirkungen aber, vor allem bei älteren Patienten, oft störend sind. Besser verträglich ist Oxcarbazepin (Trileptal®).

Phenytoin (z.B. Epanutin®) wird beim Neuropathieschmerz kaum als First-line-Therapie eingesetzt. Bei diabetischer Neuropathie sind die Behandlungsergebnisse inkonsistent.

Zwei klinische Studien belegten hingegen für Gabapentin (Neurontin®) bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie eine Wirkung, eine dritte Studie verlief negativ. Im Direktvergleich war Gabapentin Amitriptylin (z.B. Saroten®) ebenbürtig. Wichtig ist die Dosierung von Gabapentin in der Behandlung neuropathischer Schmerzen, betonen Mendell und Sahenk: Es müssen Dosen über 1600 mg täglich eingesetzt werden, was in der Praxis offenbar nicht zuverlässig geschieht. Das Nebenwirkungsprofil dieser Substanz ist günstiger als das vieler anderer Wirkstoffe, dennoch berichten gegen ein Viertel der Patienten von Schwindelgefühlen und etwa 30 Prozent von Müdigkeit.

Lamotrigin (Lamictal®) zeigte in einer einzigen kleinen Studie eine mässige Schmerzlinderung bei diabetischer oder HIV-assoziiert Neuropathie.

Bei schmerzhaften Neuropathien sind etliche weitere Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffklassen versucht worden. Bei refraktären Schmerzen stellt sich die Frage einer Behandlung mit Opioiden (z.B. Oxycodon [Oxicontin®]) oder mit Tramadol (z.B. Tramal®), das gut vertragen wird und weniger Abhängigkeits- oder Missbrauchspotenzial zu haben scheint. Studien an gegen 100 Patienten mit schmerzhafter sensorischer Neuropathie verschiedener Ursachen deuten auf eine mit den Trizyklika

vergleichbare Wirksamkeit von Tramadol hin.

Topische Lidocain-Pflaster (Neurodol®) wirken bei postherpetischer Neuropathie. Sind bei neuropathischen Schmerzen grössere Areale betroffen, wird die Anwendung schwierig; allenfalls können solche Pflaster auf eine am meisten schmerzende Stelle appliziert werden.

Alternative Therapien (z.B. Akupunktur, transkutane Nervenstimulation) haben bisher nicht gehalten, was man sich erhoffte.

Behandlungsziele formulieren

Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass mit den heute verfügbaren Therapien bei schmerzhafter sensorischer Neuropathie nur eine 30- bis 50-prozentige Schmerzreduktion zu erreichen ist, was die Erwartungen der Patienten selten zufrieden stellt. Unklar ist, ob und welche Mehrfachkombinationen mit unterschiedlichen Angriffspunkten in der Schmerzleitung eine adäquatere Linderung bieten können.

Für die Praxis mahnen sie zu einer eingehenden Auseinandersetzung mit den betroffenen Patienten. Erwartungen und realistische Behandlungsziele müssen direkt angesprochen werden, und es ist klarzustellen, dass eine vollständige Schmerzlinderung unwahrscheinlich ist. Patienten sollten ein Tagebuch der Nebenwirkungen und des Behandlungseffekts führen und regelmässig mit dem Arzt besprechen. ●

Jerry R. Mendell, Zarife Sahenk (Department of Neurology, Ohio State University, Columbus/USA): Painful sensory neuropathy. N. Engl. J. Med. 2003; 1243–1255.

Halid Bas

Interessenkonflikte werden in der Originalpublikation nicht deklariert.