

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Polyneuropathien

Wenger-Wiest S, Deecke L

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (2), 18-29

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

POLYNEUROPATHIEN

S. Wenger-Wiest, L. Deecke

Abteilung für klinische Neurologie, Universitätsklinik für Neurologie, Wien

Polyneuropathies

Summary

In this review, we describe phenomenology, pathophysiology and epidemiology of polyneuropathies. The outline comprises the complete spectrum of different aetiologies, including metabolic, diabetic, hereditary, immune-mediated, inflammatory, infectious and toxic factors.

We present natural courses, diagnostic strategies as well as recent advances in the treatment of this heterogeneous group of neurological diseases. Special emphasis is on diabetic polyneuropathies due to their clinical importance.

Keywords: polyneuropathy, aetiology, diagnosis, treatment

Schließlich sollte noch der Aspekt der genetischen Ursachen von Polyneuropathien berücksichtigt werden. Die Klasse der hereditären PNP stellt wahrscheinlich nach wie vor die Hauptgruppe der undiagnostizierten Polyneuropathien dar. Pes cavus oder Hammerzehen können wichtige Hinweise für die Diagnose einer hereditären PNP liefern. Phänomenologisch sind hereditäre PNP im allgemeinen durch ihren milden, langsam progredienten Verlauf gekennzeichnet und führen selten zu anhaltenden Funktionseinschränkungen.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit werden das klinische Erscheinungsbild, die pathophysiologischen Aspekte und die Epidemiologie der Polyneuropathien beschrieben. Es wurde versucht, dabei das gesamte Spektrum der verschiedensten Ätiologien inklusive metabolischer, diabetischer, hereditärer, immunologisch-entzündlicher sowie infektiöser und toxischer Faktoren zu berücksichtigen. Aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe neurologischer Erkrankungen werden klinischer Verlauf, diagnostische Maßnahmen und jüngste Fortschritte in der Behandlung für jede Untergruppe getrennt behandelt. Der Schwerpunkt liegt aufgrund ihrer klinischen Relevanz bei der diabetischen Polyneuropathie. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; 3 (2): 18–29.

Herausforderung. Die Berücksichtigung bestimmter Fragestellungen kann dabei wegweisend sein.

Zunächst sollte geklärt werden, ob die klinische Symptomatik dem typischen Muster einer symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathie folgt oder ob nicht bereits die Phänomenologie eine klare Differentialdiagnose zulässt. Als Beispiele seien hier die Mononeuritis multiplex, die sensorisch ataktische Polyneuropathie, die Gruppen der vorwiegend autonomen Polyneuropathien und die der akuten Polyneuropathien genannt.

Nach Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung stellt die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit den nächsten logischen Schritt in der weiterführenden Diagnostik dar. Ergeben sich Hinweise auf eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit bzw. weist die Befundkonstellation auf einen demyelinisierenden Prozeß hin, so ist die Liste der Differentialdiagnosen kurz (Tabelle 1).

Erworbene Polyneuropathien werden häufig durch eine medikamentöse Therapie induziert. Andere Ursachen sind Begleiterkrankungen, wobei Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz hier am häufigsten beteiligt sind. Die systemische Vaskulitis und okkulte Malignome sind in diesem Zusammenhang ebenfalls als ätiologische Faktoren anzuführen.

Im Hinblick auf routinemäßige Labordiagnostik sollten bei Patienten mit Verdacht auf PNP daher Blutzuckerspiegel, Hämoglobin, Serumkreatinin, komplettes Blutbild, Lungenröntgen, BSG, Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper, Immundefizienz und Plasmaproteine bestimmt werden. Die Durchführung einer Nervenbiopsie kann bei bestimmten Fragestellungen hilfreich sein, stellt jedoch keine routinemäßige Untersuchung dar.

Im folgenden sollen die wichtigsten Formen der PNP vorgestellt werden.

EINLEITUNG

Die Diagnosestellung einer Polyneuropathie (PNP) stellt im klinischen Alltag in der Regel keine Schwierigkeit dar, doch macht die Tatsache, daß eine Vielzahl von Ursachen zu ähnlichen klinischen Symptomen und Beschwerden führen kann, die Differentialdiagnostik geradezu zur

Tabelle 1: Differentialdiagnose demyelinisierender Polyneuropathien

Guillain-Barré Syndrom
Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
Monoklonal proteinassoziierte Neuropathie
Osteosklerotisches Myelom
Diphtherie
Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie Typ 1
Hereditäre Druckparese

DIABETISCHE POLYNEUROPATHIE

Die diabetische Polyneuropathie (dPNP) stellt eine der häufigsten Begleit- oder Folgeerkrankungen des Diabetes dar und ist die häufigste Form aller Neuropathien in den westlichen Industrienationen. Versuche, die Inzidenz und den Schweregrad der dPNP abzuschätzen, wurden durch unterschiedliche Einschlusskriterien, unterschiedliche Populationen sowie die oft fehlenden Ausschlüsse anderer Ursachen erschwert. In einer prospektiven Studie an Amerikanern nordeuropäischer Herkunft wurde bei 54 % von Patienten mit Typ 1-Diabetes und bei 45 % von Patienten mit Typ 2-Diabetes die Diagnose einer dPNP gestellt [1]. Eine symptomatische dPNP trat jedoch nur bei 15 % der untersuchten Patienten auf, und keiner der Patienten litt an einem funktionseinschränkenden neurologischen Defizit. Untersuchungen konnten zeigen, daß dabei die Schwere einer PNP eher mit dem Ausmaß der hyperglykämischen Stoffwechsellage als mit der Dauer des bestehenden Diabetes korrelierte [2]. Weitere Studien konnten zeigen, daß die Prävalenz der dPNP mit der Dauer der Erkrankung zunahm und daß offenbar eine starke Korrelation zwischen dem Vorliegen einer PNP, einer diabetischen Retinopathie und einer Nephropathie besteht.

Die häufigste klinische Manifestationsform der dPNP ist die distal-symmetrische sensible Neuropathie. Die schmerzlose Form ist durch eine Berührungsempfindungsstörung sowie eine Einschränkung des Lage- und Vibrationsempfindens charakterisiert. Pathophysiologisch sind dabei vorwiegend die großkalibrigen markhaltigen Nervenfasern betroffen. Die Beschwerden der Patienten bestehen dementsprechend vorwiegend in Parästhesien sowie Spannungs- und Druckgefühlen in den unteren Extremitäten. In der klinischen Untersuchung finden sich distal abgeschwäch-

te oder fehlende Reflexe. Typischerweise sind die Empfindungs- und Tiefensensibilitätsstörungen initial auf Zehen und Fußsohlen beschränkt. Sie werden in ihrer Verteilung später dann socken- oder strumpfförmig, wobei durchaus objektivierbare Neuropathiezeichen vorliegen können, ohne daß subjektive Beschwerden bestehen. Der Ausfall der Tiefensensibilität kann in ausgeprägten Fällen sogar zum klinischen Bild einer sensorischen Ataxie führen. Im Gegensatz zur alkoholischen Polyneuropathie ist die dPNP aufgrund der Störung sudomotorischer Nervenfasern oft durch trockene Haut gekennzeichnet, wodurch eine gewisse Disposition zu Ulzera gegeben ist. Die schmerzhafte Form der symmetrisch-sensiblen Neuropathie ist durch brennende Par- und Dysästhesien („burning feet“) im distalen Bereich beider unteren Extremitäten charakterisiert, die bei Berührung oft hyperpathische Beschwerden machen. Die Schädigung betrifft hier vor allem die kleinkalibrigen marklosen Nervenfasern („small fiber neuropathy“). Es findet sich bei erhaltener epikritischer Sensibilität eine Schmerz- und Temperaturempfindungsstörung, oft verbunden mit trophischen Veränderungen.

Die symmetrisch-motorische (paretische) Neuropathie kommt deutlich seltener vor und ist vor allem durch distal betonte Atrophien und Paresen gekennzeichnet, wobei in seltenen Fällen jedoch auch isolierte proximale Formen mit Beteiligung der Knie- und Hüftbeuger vorkommen können. Letztere sind häufig bei der sehr seltenen Form der sogenannten diabetischen Radikulopathie betroffen, die initial durch nächtliche Schmerzen in Hüfte und Oberschenkeln und darauffolgende Paresen charakterisiert ist, welche sich unter optimaler Diabeteseinstellung innerhalb eines Zeitraumes von etwa 2 Jahren zurückbilden können.

Schließlich wird noch ein asymmetrischer Manifestationstyp der dPNP un-

terschieden, bei dem neben der symmetrischen Störung ein weiterer Nerv affiziert ist. Sind jedoch mehrere Einzelnerven betroffen, so spricht man von einer Mononeuropathia multiplex.

Eine Sonderform der dPNP stellt die diabetische Hirnnerven-Mononeuropathie dar. Diese findet sich vor allem bei älteren Patienten und betrifft zumeist den III. Hirnnerv. Am Beginn stehen oft frontale Kopfschmerzen, gefolgt von einer Okulomotoriusparese, die üblicherweise die Pupillomotorik ausspart. Eine Affektion des N. abducens wird ebenfalls beobachtet, wobei es nahezu immer zu einer Vollremission kommt.

Die sogenannte akute diabetische thorakale Radikulopathie stellt ebenfalls eine bei älteren Patienten vorkommende Sonderform dar. Neben Schmerzen und Sensibilitätsstörungen am Thorax finden sich auch Paresen der Bauchwandmuskulatur.

Neben den genannten Sonderformen der dPNP sind noch Krankheitsentitäten zu nennen, die bei Diabetes mellitus gehäuft auftreten. So findet sich bei etwa 30 % aller Patienten ein Karpaltunnelsyndrom, wobei in nur einem geringen Prozentsatz Beschwerden geklagt werden. Lähmungen des N. peroneus und N. ulnaris werden ebenfalls gehäuft bei Diabetikern beobachtet. Zu erwähnen ist, daß auch entzündliche Neuropathien eine erhöhte Inzidenz bei Diabetes mellitus aufweisen.

Kohortenstudien zeigten, daß sich die dPNP oft über Jahre hinweg langsam verschlechtert, wobei die Progression durch optimale Stoffwechseleinstellungen sehr wohl verhindert werden kann [3]. Deutliche neurologische Funktionseinbußen bzw. rapide Progression einer PNP-Symptomatik sind atypisch für eine dPNP und sollten immer an andere PNP-Erkrankungen denken lassen.

Bei der distal-symmetrischen dPNP kommt es sowohl zur Schädigung

des Axons als auch der Myelinscheide. Aufgrund des vorwiegenden Befalls markhaltiger Nervenfasern finden sich als Zeichen von Demyelinisierungs- und Remyelinisierungsprozessen sogenannte Zwiebschalenformationen.

Im Rahmen der proximalen asymmetrischen dPNP ließen sich teilweise Gefäßverschlüsse und vaskulitisähnliche Veränderungen an Mikrogefäßen nachweisen [4]. Als Ursache der Gefäßverschlüsse wurden neben Basalmembranveränderungen im Sinne von Hyperplasien u. a. auch Endotheldegenerationen und Endothelfensterungen sowie Thrombosen gefunden. Auch die neuropathologischen Veränderungen der Mikrogefäße korrelierten in mehreren Studien mit dem Ausprägungsgrad der Neuropathie.

Die genaue Pathogenese der dPNP ist nach wie vor ungeklärt. Es wird ein multifaktorielles Geschehen mit komplexen Interaktionen zwischen direkten metabolischen Störungen und indirekten vaskulären Effekten angenommen. Experimentelle Untersuchungen weisen auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Polyolstoffwechsel hin. Nach dieser Theorie induziert die hyperglykämische Stoffwechsellaage eine erhöhte Aktivität der Aldosereduktase, welche zur Anhäufung von Sorbitol und schließlich auch von Fruktose führt. Durch den damit verbundenen Verbrauch von NADPH wird in der Folge Myoinositol vermindert intrazellulär aufgenommen und die Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase blockiert. Eine Reduktion der mit der Proteinkinase-C assoziierten Isoenzyme führt letztlich zu Endothelschädigung und Mikroangiopathie.

Ein weiterer pathogenetischer Faktor liegt möglicherweise in einem Ungleichgewicht zwischen NADP und NADPH, wobei letzteres bei der Umwandlung von Glukose zu Sorbitol verbraucht wird. Der NADPH-Mangel verringert die Möglichkeit,

freie Radikale zu eliminieren, welche direkt zur Endothelschädigung, zu Funktionsstörungen und strukturellen Schädigungen an Nervenaxonen beitragen.

Auch Störungen im Fettstoffwechsel, wie die reduzierte Umwandlung von Linolensäure in Gammalinolensäure und die damit verbundene reduzierte Bildung von Prostaglandinen, werden ätiologisch diskutiert [5].

Die Tatsache, daß Nervenwachstumsfaktoren wie „nerve growth factor“ (NGF), „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) oder Neurotrophin-3 (NT-3) eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des peripheren Nervensystems spielen, führten zu Studien, die die Bedeutung dieser neurotrophen Faktoren in der Genese der dPNP untersuchten. In diesem Zusammenhang deuten mehrere Untersuchungen darauf hin, daß eine Verminderung des NGF einen entscheidenden Einfluß auf die Entstehung der dPNP hat [6].

In der Zusammenschau der beschriebenen ätiologischen Hypothesen kann derzeit kein einheitliches Konzept favorisiert werden. Es wird aktuell eher angenommen, daß es durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren zur Ausbildung eines *Circulus vitiosus* aus oxidativem Streß, mitochondrialer Dysfunktion und Ischämie kommt, der schließlich zur Gewebeschädigung führt.

An erster Stelle in der Behandlung der dPNP steht die Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellaage. So konnte der Effekt einer optimalen Stoffwechseleinstellung auf die Entwicklung einer dPNP in mehreren Studien bewiesen werden [7, 8]. Unter rigorosen Blutzuckerkontrollen entwickelten nur 5 % der Patienten mit Typ 1-Diabetes eine dPNP, während 13 % der Patienten mit konventioneller Therapie eine dPNP bekamen [7]. Die Optimierung der Stoffwechsellaage scheint jedoch nur bei Patienten mit Typ 1-Diabetes melli-

tus einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung einer dPNP zu haben, wie eine prospektive britische Studie an nahezu 4000 Patienten mit Typ 2-Diabetes zeigte [9].

In der Schmerzbehandlung der dPNP werden mehrere Therapieansätze propagiert. Neben Carbamazepin (400–800 mg/d) wird eine Therapie mit Antidepressiva empfohlen. Bezüglich der Effektivität einer Kombinationsbehandlung von trizyklischen Antidepressiva (75 mg Amitriptylin) mit Neuroleptika (3 mg Fluphenazin) liegen nur wenige klinische Daten vor. Die Effektivität der Monotherapie mit trizyklischen Antidepressiva ist durch Studien gut belegt, wobei die wirksamen Dosen der einzelnen Substanzen von 25 bis 350 mg/d variieren können. Die Anwendung selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) scheint ähnliche Erfolge zu bringen (die empfohlene Tagesdosis von Citalopram liegt bei 40 mg). Sollten die o.g. Therapie-maßnahmen nicht wirksam sein, kommen Behandlungsversuche mit 900–3600 mg Gabapentin in Frage. Patienten mit nächtlichen Schmerzzuständen und Restless Legs-Syndrom sprechen oft gut auf L-Dopa an.

Eine weitere Substanz, die in mehreren Studien an Patienten mit dPNP getestet wurde, ist Thioctsäure (Alpha-Liponsäure). Experimentelle Untersuchungen sprachen für einen günstigen Effekt dieser Substanz auf die Lipidperoxidation. In der ALADIN-Studie konnte eine Besserung von Schmerzen und Parästhesien unter einer dreiwöchigen intravenösen Therapie mit 600 mg Thioctsäure täglich nachgewiesen werden [10]. Im Rahmen einer späteren Studie (Thioctsäure wurde über drei Wochen intravenös und anschließend sechs Monate *per os* gegeben) fand sich im Vergleich zu Placebo jedoch kein zu unterscheidender Effekt bezüglich Neuropathiebeschwerden [11]. Auch Aldosereduktaseinhibitoren, Acylcarnitin oder Aminoguanidin wurden untersucht, aufgrund

unterschiedlich angelegter Studiendesigns herrscht jedoch nach wie vor kein Konsens über den praktischen Einsatz dieser Substanzen [12]. Jüngste therapeutische Studien mit rekombinantem humanem Nervenwachstumsfaktor zeigten einen positiven Effekt sowohl auf den klinischen Befund als auch auf die elektrophysiologischen Parameter [13].

METABOLISCHE STÖRUNGEN

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz entwickeln in ca. 60 % eine PNP. Das Risiko einer urämischen Neuropathie hängt dabei sowohl von der Dauer als auch von der Schwere der Niereninsuffizienz ab. Eine Verlangsamung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wird üblicherweise bei einer Kreatinin-Clearance unter 10 % des Normalwertes beobachtet. Die urämische Neuropathie ist klinisch durch eine distal betonte sensomotorische Symptomatik charakterisiert und weist üblicherweise einen langsam progredienten Verlauf auf. Die Hauptbeschwerden bestehen in Dysästhesien an den unteren Extremitäten; motorische Defizite sind selten. Das histopathologische Kennzeichen einer urämischen Neuropathie ist die axonale Degeneration, wobei als Ursache die Einwirkung neurotoxischer Substanzen diskutiert wird. Sowohl Dialyse als auch Nierentransplantation haben einen positiven Effekt auf die PNP-Symptome. Dabei kann die Dialyse eine urämische Neuropathie sowohl verhindern, stabilisieren oder auch verbessern, und eine Nierentransplantation kann oft auch nach Monaten eine schwere urämische Neuropathie verbessern.

Im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen wird ebenfalls über periphere Neuropathien berichtet.

Milde distal betonte Polyneuropathien werden fallweise im Verlauf

eines Hypothyreoidismus, einer Akromegalie oder einer Polyzytämie beobachtet. Diese Polyneuropathien werden generell nicht von motorischen Defiziten begleitet, die sensorischen Symptome können jedoch erheblich sein. Ausgeprägte axonale Polyneuropathien werden häufig bei intensivpflichtigen Patienten beobachtet, die an Multiorganversagen und Sepsis leiden. Die Pathogenese dieser als Critical Illness-PNP bezeichneten Entität ist weitgehend ungeklärt [14]. Ein klinisch ähnliches Bild kann durch die sogenannte Critical Illness-Myopathie entstehen, welche vor allem bei Intensivpatienten auftritt, die mit hochdosierten Glukokortikoiden oder langwirkenden Blockern der neuromuskulären Übertragung behandelt wurden [15].

HEREDITÄRE POLYNEUROPATHIEN

Die Klassifikation der hereditären Polyneuropathien (hPNP) unterliegt derzeit einem ständigen Wandel. Ähnlich wie bei anderen hereditären Erkrankungen wird die ursprüngliche Einteilung zunehmend durch eine genetische Klassifikation ersetzt [16]. Hereditäre Polyneuropathien werden sehr häufig übersehen bzw. nicht als solche diagnostiziert. Eines der wenigen klinischen Anzeichen, die eine hPNP charakterisieren, ist der langsam progrediente Verlauf oft über Jahre. Andere Kennzeichen sind der symmetrische Beginn und die symmetrische Verschlechterung der Symptomatik, während asymmetrische Progredienz zumeist auf eine erworbene PNP hinweist. Bei Verdacht auf eine hPNP stellt die genaue Erhebung der Familienanamnese den Grundpfeiler der weiterführenden Diagnostik dar, eine negative Familienanamnese schließt die Diagnose einer hPNP freilich keineswegs aus, da der milde Verlauf der Symptome in der Familie oft unerkannt bleibt und rezessive Erbgänge berücksichtigt werden müssen. Der

nächste Schritt ist die Untersuchung von Verwandten ersten Grades, die – wenn auch zeitaufwendiger – oft effektiver und kostensparender ist als die sofortige Durchführung der verschiedensten genetischen Untersuchungen. Unsere Kenntnisse über die genetischen Ursachen der einzelnen hPNP haben in den letzten Jahren enorm zugenommen [17–19]. Die Einteilung der hPNP nach klinischen Gesichtspunkten unterscheidet derzeit folgende Erkrankungen:

1. Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie (HMSN I–VII)
2. Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie
3. Hereditäre motorische Neuropathie (sogenannte spinale Muskelatrophie) (Tabelle 2)

Genetische Untersuchungen für bestimmte Krankheitsentitäten sind nun verfügbar, wie z. B. die Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie [20, 21], und sollten trotz fehlender Therapieansätze doch durchgeführt werden, nicht zuletzt im Hinblick auf Diagnosesicherung, Prognosestellung und genetische Beratung. Die Liste der identifizierten Genloci bzw. assoziierten Gene nimmt sowohl für autosomal-dominante als auch rezessive hPNP immer noch zu [22, 23]. Hereditäre Polyneuropathien sind allgemein durch einen sehr milden Verlauf gekennzeichnet und beeinträchtigen somit nicht die Lebenserwartung.

IMMUNOLOGISCH-ENTZÜNDLICHE POLYNEUROPATHIEN

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Das GBS stellt die häufigste Ursache einer akuten generalisierten peripheren Parese in der westlichen Welt dar [24]. Im Vollbild der klinischen Symptomatik macht die Diagnosestellung keine Schwierigkeit. Die

Initialsymptome bestehen häufig in Parästhesien, die an den unteren Extremitäten beginnen und sich stündlich nach proximal ausdehnen können. Eine motorische Schwäche wird zumeist einige Stunden bis Tage später manifest, wobei auch ein isolierter motorischer Typ möglich ist. Neben der symmetrisch aufsteigenden Form werden auch asymmetrische Formen sowie Hirnnervensymptome oder autonome Symptome beschrieben. Auch Schmerzen, insbesondere dysästhetische Schmerzen in den Gliedmaßen, können als Initialsymptom auftreten [25]. Die motorischen Defizite nehmen in der Regel in den ersten Tagen der Erkrankung zu und bleiben danach über Tage bis Wochen stabil, wobei sowohl leichte als auch schwere Paresen auftreten können. Lebensbedrohliche Atemlähmungen kommen bei 30 % der Patienten vor. Obwohl das Ausmaß der zu erwartenden Paresen initial schwer abschätzbar ist, läßt sich als generelle Regel feststellen, daß das Maximum der Muskelschwäche innerhalb von 14 Tagen erreicht wird, worauf üblicherweise eine stabile Phase von ca. 4 Wochen folgt. Die meisten Patienten weisen nach einem Jahr Vollremission bzw.

nahezu vollständige Rückbildung der Symptomatik auf, allerdings verbleiben ca. 15 % ans Bett gebunden bzw. rollstuhlpflichtig. Zu erwähnen ist zudem, daß ca. 3 % der Patienten zu wiederholten Episoden von GBS neigen.

Das pathologische Korrelat des GBS besteht in einer segmentalen Demyelinisierung im Bereich des gesamten peripheren Nervensystems durch Makrophagen, wobei offenbar eine Kombination aus zellmedierten und humoralen immunologischen Mechanismen vorliegt. Die immunologische Ätiologie wird durch die Tatsache erhärtet, daß über Influenza-Vakzine als möglicher präzipitierender Faktor eines GBS berichtet wurde [26]. Eine auffallende Assoziation zwischen vorangegangener *Campylobacter jejuni*-Infektion und Anti-Gangliosid-Autoantikörpern wurde ebenfalls bei GBS-Patienten gefunden [27]. Rein motorische und axonale Varianten des GBS konnten dabei auf spezifische IgG Antikörper gegen Ganglioside zurückgeführt werden [28]. Jüngste epidemiologische Studien deuten zudem auf offenbar unterschiedliche pathogenetische Faktoren bei milden und schweren Formen des GBS hin [29, 30].

Die klinische Diagnose des GBS wird durch den typischen Liquorbefund mit erhöhtem Eiweiß bei fehlender Pleozytose und normalem Liquorzucker unterstützt. Die elektrophysiologischen Parameter zeigen häufig Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit oder noch häufiger einen proximalen Leitungsblock. Weder der Liquorbefund noch die Nervenleitgeschwindigkeit sind jedoch diagnostisch und können insbesondere in den ersten Krankheitstagen normal sein.

In therapeutischer Hinsicht konnte in großangelegten Studien die Effektivität von Plasmaaustausch und intravenöser Immunglobulintherapie sowohl bei leichteren als auch bei schweren Formen des GBS belegt werden [31, 32]. Der therapeutische Effekt scheint vor allem in der Modulation des Entzündungsprozesses zu liegen und weniger in einer Remyelinisierung oder Regeneration der peripheren Nerven. Voraussetzung ist der Therapiebeginn innerhalb der ersten zwei Wochen, wobei 5 Behandlungen in 5–10 Tagen erfolgen sollten. Beide Therapieformen scheinen gleich effektiv zu sein, eine Kombination der beiden zeigt jedoch

Tabelle 2: Charakteristika hereditärer Neuropathien

	Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie	Hereditäre motorische Neuropathie
Klinik	Distale Muskelatrophie, Schwäche pes cavus, Hypästhesien	Distale Hypästhesien, variable Dysautonomie, neurogene Arthropathie	Muskelatrophie und Schwäche, zumeist proximal
Läsionsort	Axon oder Schwannsche Zellen	Hinterwurzel und autonome Ganglienzellen	Vorderhornzellen
Vererbung	Zumeist autosomal-dominant, selten autosomal-rezessiv oder x-chromosomal	Autosomal-dominant, Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant, Autosomal-rezessiv
Genetisches Defizit	Charcot-Marie-Tooth Typ 1, Duplikation oder Punktmutation des Gens PMP22 Punktmutation des Po-Gens Punktmutation des Cx32-Gens Charcot-Marie-Tooth Typ 2 Linkage zu 1p, 3q, und 7p	Unbekannt	Werdnig-Hoffmann Erkrankung, Linkage zu 5q Kennedy-Syndrom, Defekt im Androgenrezeptor-Gen (CAG triplet repeat)

keinen zusätzlichen Vorteil [33]. Glukokortikoide erscheinen weder isoliert noch in Kombination mit Plasmaaustausch als wirksam [34]. Über den therapeutischen Einsatz von Liquorfiltration liegen erste Ergebnisse vor [35].

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Ähnlich wie das GBS stellt die CIDP eine immunmedierte demyelinisierende Neuropathie dar, in klinischer Hinsicht unterscheidet sie sich jedoch durch den protrahierten Beginn der Symptomatik, welcher sich über Wochen bis Monate erstrecken kann. Nach langsam progredienter Verschlechterung der Symptome treten schließlich motorische Defizite auf, die oft Behinderungen mit sich ziehen. Remissionen sind möglich, Beteiligung des autonomen Nervensystems oder der Atemmuskulatur werden nicht beobachtet. Für die CIDP bestehen keine pathognomonischen klinischen oder Laborbefunde, und die Diagnosestellung erfolgt durch die Kombination aus Anamnese, Klinik, NLG und azellulärem Liquor mit Proteinerhöhung. Nervenbiopsie kann die Diagnostik unterstützen, ist jedoch nicht beweisend. Einige Fälle in der Literatur zeigten eine Assoziation mit Malignomen [36, 37]. Analog zum GBS zeigten kontrollierte Studien Plasmaaustausch und intravenöse Immunglobulintherapie auch bei der CIDP als effizient, oft erstreckt sich der therapeutische Nutzen aber nur auf eine kurze Zeitspanne. Im Gegensatz zum GBS sind hier Glukokortikoide wirksam. Der Einsatz von Beta-Interferon erwies sich in einer Doppelblindstudie als wirkungslos [38]. Die Initialtherapie sollte nach den derzeitigen Richtlinien mit intravenöser Immunglobulintherapie [39] oder Glukokortikoiden [40] durchgeführt werden, bei fortgeschrittener Erkrankung ist jedoch Plasmaaustausch [41], Cyclophosphamid [42] oder Cyclosporin [43] indiziert.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Das klinische Bild der MMN ist durch eine langsam progrediente, asymmetrische, distal betonte Muskelschwäche charakterisiert. Die Arme sind frühzeitig betroffen. Der elektrophysiologische Nachweis multipler motorischer Leitungsblokkaden ist Schlüssel zur Diagnose. Sensible Symptome fehlen in der Regel, insbesondere findet sich auch kein umschriebener Leitungsblock sensibler Fasern. Während das klinische Bild somit an eine beginnende Vorderhornerkrankung denken lässt, weist die Assoziation mit GM₁-Antikörpern auf das Vorliegen einer generalisierten immunologischen Erkrankung hin.

Intravenöse Immunglobulingaben werden derzeit als Therapie der ersten Wahl angesehen [39]. Eine wiederholte Gabe ist üblicherweise notwendig. Der Nachweis einer möglichen positiven Wirkung von Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid erfordert randomisierte Studien. Glukokortikoide können zu einer Verschlechterung führen [39] und sollten vermieden werden.

Monoklonal proteinassoziierte Polyneuropathie

Eine mit monoklonaler Gammopathie assoziierte Polyneuropathie findet sich bei einigen Patienten mit Amyloidose, multiplem Myelom, Morbus Waldenström oder Lymphomen.

Bei Fehlen einer hämatologischen Erkrankung wird von einer „monoclonal gammopathy of undetermined significance“ (MGUS) gesprochen [44]. Obwohl nicht bewiesen, wird MGUS als ätiologischer Faktor in der Genese der Neuropathie diskutiert, wobei mehrere Pathomechanismen in Frage kommen [45, 46]. MGUS-Neuropathien weisen oft eine ausgeprägte segmentale Demyelinisierung auf, und das klinische Bild entspricht dem einer CIDP.

IgM-assoziierte Neuropathien sind durch schwerere Symptome und ausgeprägte Ataxie charakterisiert, was auf einen immunglobulinspezifischen Pathomechanismus weist [47].

Eine therapeutische Wirksamkeit von Plasmaaustausch konnte im Rahmen einer kontrollierten Studie bei Patienten mit IgG- und IgA-Gammopathien, nicht jedoch bei solchen mit IgM-Gammopathien nachgewiesen werden [48]. Über die Wirksamkeit von Chlorambucil, Melfalan und Prednisolon liegen nur unkontrollierte Arbeiten vor.

Amyloidneuropathien

Polyneuropathien, die durch die Ablagerung von Amyloid in peripheren Nerven charakterisiert sind, finden sich bei ca. 17 % der Patienten mit systemischer Amyloidose sowie im Rahmen der hereditären autosomal-dominanten familiären Amyloidpolyneuropathie [49]. Beide Formen sind klinisch durch eine symmetrische sensorimotorische Polyneuropathie mit autonomer Beteiligung gekennzeichnet. Die Diagnose der Amyloidneuropathie wird durch Nervenbiopsie gesichert. Die familiäre Amyloidpolyneuropathie führt häufig zu Behinderung. An therapeutischen Maßnahmen zeigte sich einzig die Lebertransplantation, die die Progredienz verhindert, als wirksam [50]. Patienten mit PNP als klinischem Kardinalsymptom der zugrundeliegenden Amyloidose wiesen eine mediane Lebenserwartung von nur 25 Monaten auf [51].

Osteosklerotisches Myelom

Das osteosklerotische Myelom, auch Plasmazytom genannt, ist eine Myelomvariante, die durch osteosklerotische Knochenläsionen gekennzeichnet ist. Die Läsionen sind sehr häufig mit Polyneuropathie, Organomegalie, endokrinen Anomalien, monoklonaler Gammopathie sowie Haut-(Skin-)Veränderungen verbunden („POEMS“-Syndrom). Die Poly-

neuropathie ist ebenfalls demyelinisierend und ähnelt klinisch der CIDP. Die Diagnosestellung eines POEMS-Syndroms ist insofern wichtig, als die Bestrahlung der Knochenläsionen nachhaltige Verbesserungen der Neuropathie nach sich ziehen kann. Der eigentliche ätiologische Faktor in der Entwicklung eines POEMS ist derzeit ungeklärt, der sogenannte „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) sowie Cytokine werden als auslösende Faktoren diskutiert.

Paraneoplastische Neuropathie

Paraneoplastische Neuropathien können als Erstsymptomatik einer Tumorerkrankung auftreten und dann in vielen Fällen zur Diagnosestellung führen, oder sie präsentieren sich erst später im Verlauf der Erkrankung. Sensomotorische sowie rein sensorische Formen sind häufig. In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich das Bild einer axonalen Schädigung; segmentale Demyelinisierung findet sich nur selten bei hämatologischen oder soliden Tumoren. Bei der paraneoplastischen sensorischen Neuropathie – die in vielen Fällen mit dem kleinzelligen Bronchuskarzinom assoziiert ist – lassen sich häufig Anti-Hu-Antikörper nachweisen. Diese besitzen eine hohe diagnostische Wertigkeit, ihr Fehlen schließt jedoch eine paraneoplastische Ursache nicht aus [52]. Rauer et al. [53] wiesen bei Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Symptomen Anti-HuD-spezifische oligoklonale Banden im Liquor und somit eine intrathekale Synthese von HuD-spezifischen Antikörpern nach. Dies unterstützt die autoimmunologische Hypothese in der Pathogenese der Anti-Hu-assoziierten paraneoplastischen neurologischen Syndrome. Anti-CV2-Antikörper, eine andere Gruppe paraneoplastischer Antikörper, konnten bei Patienten mit gemischt axonal/demyelinisierender sensomotorischer Neuropathie nachgewiesen werden [54]. Der Nachweis von nikotinischen AChR-Antikörpern bei Patienten mit paraneo-

plastischer autonomer Neuropathie muß noch bestätigt werden [55].

Therapeutisch stehen bei der paraneoplastischen Neuropathie verschiedene Immuntherapien zur Verfügung. Diese zeigen mäßige Erfolge.

Unter Overlap-Syndromen versteht man das Auftreten mehrerer paraneoplastischer Phänomene bei demselben Patienten. So ist etwa die Kombination von sensorischer Neuropathie mit paraneoplastischer Enzephalomyelitis häufig.

Vaskulitische Neuropathie

Die periphere Neuropathie bei Vaskulitis tritt durch Mitbeteiligung der Vasa nervorum im Rahmen eines systemisch entzündlichen Prozesses auf (typische Form: Mononeuritis multiplex). Das Auftreten einer Neuropathie spricht in der Regel für eine bereits fortgeschrittene Gefäßbeteiligung, und der Verlauf ist häufig – wie bei der systemischen Erkrankung – schubförmig oder fluktuierend.

Neuropathien finden sich bei etwa 50 % der Patienten mit Panarteriitis nodosa, aber auch bei der rheumatoiden Arthritis, dem Sjögren-Syndrom oder der Wegener-Granulomatose ist eine Neuropathie häufig. Bei systemischem Lupus erythematoses entwickeln etwa 10 % der Patienten Zeichen einer Neuropathie. In der Pathogenese der primären Vaskulitis wird ein Autoimmunprozeß angenommen [56]. Obwohl die Verdachtsdiagnose der vaskulitischen Neuropathie oft bereits klinisch gestellt werden kann, ist die definitive Diagnose nur histologisch möglich. In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich eine nekrotisierende Arteriitis mit segmentalen Nekrosen, entzündlichen Infiltraten der epi- und perineuralen Gefäßwände, Blutungen sowie Gefäßverschlüssen [57]. Der Nachweis antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) kann, insbesondere bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Wegener-

Granulomatose, wertvolle Zusatzinformationen liefern [56]. Elektrophysiologisch finden sich in der Regel Zeichen einer axonalen Neuropathie. Nur selten lassen sich Leitungsblöcke im Sinne von segmentalen Demyelinisierungen nachweisen [58]. Im Vordergrund therapeutischer Maßnahmen steht die Behandlung der systemischen Grunderkrankung (hochdosierte Glukokortikoide, Cyclophosphamid).

Vaskulitis kann auch als sekundäres Phänomen auftreten. So fanden sich bei Patienten mit proximaler diabetischer Neuropathie in der Biopsie sowohl Zeichen einer epineuralen Mikrovaskulitis als auch nichtvaskulitische entzündliche Infiltrate. Der Nachweis eines entzündlichen Prozesses – mit oder ohne Vaskulitis – bei Patienten mit diabetischer Neuropathie eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten. Patienten, bei denen die Schmerzsymptomatik im Vordergrund steht, sprechen gut auf Glukokortikoide an, eine Anpassung der antidiabetischen Therapie ist jedoch ebenfalls erforderlich [56]. Andere Behandlungsmöglichkeiten wie Immunglobuline oder Immunsuppressiva werden derzeit untersucht [59].

Gelegentlich findet sich bei Patienten mit klinischen und neuropathologischen Zeichen einer vaskulitischen Neuropathie kein Hinweis auf das Vorliegen einer systemischen Vaskulitis. Diese „Non-systemic Vasculitic Neuropathy“ ist durch einen gutartigen Verlauf charakterisiert, weshalb eine eher zurückhaltende therapeutische Haltung empfohlen wird [60].

DURCH TOXINE UND MANGELER- NÄHRUNG BEDINGTE NEUROPATHIEN

Eine Vielzahl von chemischen Verbindungen und natürlich vorkommenden Stoffen sowie Medikamente können zu einer Polyneuropathie führen.

Toxische Neuropathien weisen klinisch einen distal betonten, langsam progredienten Verlauf über Wochen und Monate auf, und die elektrophysiologischen Parameter entsprechen denen einer axonalen Neuropathie.

Eine Reihe von Medikamenten sind in der Lage, eine periphere Neuropathie zu induzieren (Tabelle 3). Dabei kann sich die Symptomatik noch verschlechtern, nachdem die Substanz abgesetzt wurde. Eine der bekanntesten Neuropathien wird durch das Zytostatikum Cisplatin hervorgerufen. Gabe von Neurotrophinen konnte hierbei im Tierversuch Verbesserungen erzielen [61].

Von arbeitsmedizinischem Interesse sind vor allem die durch Industriestoffe induzierten Polyneuropathien. Diese sind ebenfalls durch axonale Schädigung charakterisiert. Zu den Industriestoffen, die Polyneuropathie verursachen können, zählen u. a. Acrylamid, Benzin, Hexacarbon, Schwefelkohlenstoff, Triorthokresylphosphat, Trichloräthylen und DDT. Die mit Metallen assoziierten Polyneuropathien sind vorwiegend durch die charakteristischen klinischen Symptome erkennbar. Die Bleipolyneuropathie etwa ist typischerweise vorwiegend motorisch, besonders an den oberen Extremitäten ausgeprägt und mit abdominalen Schmerzen und Anämie verbunden. Die Thalliumneuropathie zeigt begleitende abdominelle Schmerzen und Alopecie. Bei der Arsenvergiftung finden sich neben einer Neuropathie auch abdominelle Beschwerden, Haut- und Nagelveränderungen sowie eine Panzytopenie. Bei der chronischen Quecksilbervergiftung – etwa bei Arbeitern in Thermometer- oder Spiegelfabriken – dominieren zentralnervöse Symptome, selten kommt es auch hier zum Auftreten einer Neuropathie.

Die Diagnose der metallinduzierten PNP orientiert sich an der erhöhten Ausscheidung im Urin und erhöhten Ablagerungen in Haaren und Nägeln.

Chronischer Alkoholismus ist bekanntermaßen oft mit PNP-Symptomen verbunden, und zwar in einer Häufigkeit, daß diabetische und alkoholische PNP zusammen bereits über 90 % der PNP in der westlichen Welt stellen. Klinisch stehen schmerzhafte Par- und Dysästhesien im Bereich beider unterer Extremitäten im Vordergrund. Distale Muskelschwäche an den Beinen verbunden mit Areflexie vervollständigt das Bild. Ob der eigentliche Pathomechanismus ein nutritives Defizit oder ein direkter toxischer Effekt des Äthanolis ist, weiß man noch nicht, vielleicht beides. Dementsprechend bestehen die therapeutischen Maßnahmen in Alkoholkarenz plus ausgewogener Ernährung mit ausreichend Thiamin, was üblicherweise mit deutlicher Remission verbunden, in der Praxis allerdings denkbar schwer umzusetzen ist.

Auch bei isolierten Vitaminmangelzuständen werden Neuropathien beobachtet. So führen Thiamin-(Vitamin B₁-)Mangel (Beriberi) und Riboflavin-(Vit. B₂-)Mangel (Pellagra) zu einer schmerzhaften, vorwiegend sensorischen axonalen Neuropathie. Pyridoxin-(Vit. B₆-)Mangel ist für die unter Isoniazid auftretende Neuropathie verantwortlich. Isoniazid führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Pyridoxin. Durch gleichzeitige prophylaktische Gabe von Pyridoxin gemeinsam mit Isoniazid kann das Auftreten der Neuropathie verhindert werden. Auch Cyanocobalamin-(Vit. B₁₂-)Mangel sowie Tocopherol-(Vit. E-)Mangel können zu Neuropathien führen.

MIT INFektionsKRANKHEITEN ASSOZIIERTE POLYNEUROPATHIEN

Lepre

Die weltweit wohl häufigste mit Polyneuropathie verbundene Erkrankung ist die Lepra. Die meisten Fälle

finden sich in tropischen und subtropischen Regionen. Sensible Ausfälle in atypischer Lokalisation, etwa am äußeren Ohr oder über dem Jochbeinbogen, sind Kardinalsymptome. Die üblicherweise asymmetrischen motorischen Ausfälle treten erst später auf. Eine frühzeitige Diagnosestellung – durch Nerven- oder Hautbiopsie – sowie ein rascher Therapiebeginn sind wesentlich.

HIV

Im Gegensatz zu opportunistischen Infekten des ZNS und HIV-assoziierten Demenzen, welche durch den Einsatz von antiretroviralen Substanzen deutlich zurückgedrängt werden konnten, ist die Inzidenz der HIV-assoziierten Neuropathien gerade

Tabelle 3: Medikamenteninduzierte Polyneuropathien

Zytostatika

Cisplatin
Suramin
Taxoide
Vinca-Alkaloide

Virostatika

Didanosine
Stavudine
Zalcitabine

Andere antibakterielle Substanzen

Chloramphenicol
Isoniazid
Metronidazol
Nitrofurantoin

Antirheumatika

Chloroquin
Colchizin
Gold
Thalidomid

Andere

Amiodaron
Disulfiram
Phenytoin
Pyridoxine

durch die neurotoxischen Eigenschaften der obengenannten Substanzen im Ansteigen begriffen [62]. PNP-Syndrome werden sowohl in den Anfangsstadien der Infektion als auch nach Progredienz zum AIDS-Vollbild beschrieben. Die klinische Symptomatik besteht vor allem in schmerzhaften neuropathischen Beschwerden an beiden Füßen, die fallweise auch mit Hypästhesien, jedoch ohne faßbare motorische Ausfälle, einhergehen können. Ätiologisch werden dabei sowohl Faktoren wie Vitamin B₁₂-Mangel als auch der neurotoxische Effekt retroviraler Substanzen diskutiert, in vielen Fällen bleibt die Ursache ungeklärt. Die Kombination mehrerer antiviraler Substanzen scheint jedenfalls das Risiko für eine Neuropathie deutlich zu erhöhen [63]. Ebenso unklar bleibt die Frage, ob die Neuropathie durch direkte Infektion der peripheren Nerven induziert wird. Insbesondere der mit der PNP-Symptomatik assoziierte neuropathische Schmerz stellt bei AIDS-Patienten eine therapeutische Herausforderung dar. Studien zufolge leiden etwa 28 % der AIDS-Patienten an neuropathischen Schmerzen [64]. In therapeutischer Hinsicht zeigten kürzlich durchgeführte Studien mit Nerve Growth Factor sowie mit Lamotrigin einen Effekt auf den neuropathischen Schmerz [65, 66].

Das Auftreten eines GBS oder einer CIDP erfolgt oft typischerweise am Beginn der Infektion, und eine HIV-Infektion sollte bei allen Patienten mit derartigen Symptomen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Eine weitere HIV-assoziierte Erscheinungsform der PNP ist das Syndrom der multifokalen Mononeuropathie, deren typischer Biopsiefund aus nekrotisierender Vaskulitis oder Zytomegalieviruseinschlüssen besteht. Bei Patienten mit nachgewiesener CMV-Infektion zeigen sich gute Behandlungsergebnisse mit Ganciclovir [67].

Das Syndrom der lumbosakralen Polyradikulopathie ist ein äußerst beeinträchtigendes Krankheitsbild, welches häufig bei fortgeschrittenen Fällen von AIDS auftritt. Muskelschwäche in beiden Beinen verbunden mit Hypästhesien im Reithosenbereich und Blasenstörungen entwickeln sich dabei oft innerhalb von 2 Wochen. In vielen Fällen findet sich eine begleitende CMV-Infektion, welche die lumbosakralen Nervenwurzeln affiziert. Die frühzeitige Behandlung mit Ganciclovir kann zu einer deutlichen Remission führen. Das Krankheitsbild kann auch durch ein Lymphom entstehen [68].

Borreliose

PNP-Symptome finden sich häufig im Zusammenhang mit der durch Spirochäten (*Borrelia burgdorferi*) induzierten und durch Zecken übertragenen Lyme-Borreliose. Ob diese Krankheitsentität pathogenetisch durch direkten Nervenbefall seitens der Spirochäten oder durch immunologische Prozesse induziert wird, ist unklar. Klinisch stehen initial Hirnnerven-neuropathien oder spinale Radikulopathien im Vordergrund. Sehr häufig findet sich dabei eine Affektion des N. facialis als Initialsymptom, wobei insbesondere die oft bilaterale Symptomatik wegweisend ist. Die Radikulopathie ist zunächst nur durch Schmerzen im Dermatom gekennzeichnet und wird nach 1–4 Wochen von einer Muskelschwäche begleitet. Die Symptome gleichen oft multifokalen Neuropathien und zeichnen fallweise in den elektrophysiologischen Untersuchungen. Diese Symptome weisen üblicherweise eine gute Remissionstendenz innerhalb von Wochen bis Monaten auf, wobei eine Antibiotikatherapie den Heilungsverlauf beschleunigt.

Das Spätstadium der Borreliose ist dagegen durch eine milde distal betonte Polyneuropathie gekennzeichnet, welche ohne Antibiotikabehandlung keine Remissionstendenz mehr aufweist.

Ein weiterer Unterschied zum Frühstadium besteht in der fehlenden Pleozytose in der Liquoruntersuchung.

Varicella-Zoster-Virus-Infektion

Herpes-Zoster-Infektionen treten vor allem bei Patienten über 60 Jahren auf, wobei immunsupprimierte Patienten eine höhere Inzidenz aufweisen. Die Infektion betrifft überwiegend 1 bis 3 benachbarte Dermatomen unilateral, vor allem im Thorax- und Trigeminiusbereich (Ramus ophthalmicus). Die Initialsymptome bestehen in radikulären Schmerzen im affizierten Dermatom, wobei motorische Schwächen bei bis zu 30 % der Patienten vorkommen. Muskelschwäche und Schmerzen bessern sich üblicherweise spontan, außer es kommt zur Ausbildung einer postherpetischen Neuralgie (PHN), welche *per definitionem* diagnostiziert wird, wenn der Schmerz 4–8 Wochen nach Abheilung der Hautaffektionen persistiert. Eine große placebokontrollierte Studie konnte zeigen, daß Famciclovir eine deutliche Reduktion der Inzidenz von PHN bewirkte, speziell bei älteren Patienten [69].

In therapeutischer Hinsicht gelten Amitriptylin oder andere Trizyklika als erste Wahl bei der Behandlung der PHN, wobei zunehmend Gabapentin hier Anwendung findet. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie erwies sich Gabapentin als wirksames therapeutisches Agens [70].

Als Rarität können Neuropathien auch im Zusammenhang mit Erkrankungen durch andere Viren auftreten (z. B. Influenza, Masern oder Mononukleose).

Literatur

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LD 3rd, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–24.
2. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LD 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 1479–86.

3. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997; 49: 229–39.
4. Said G, Goulon GC, Lacroix C, Moulounguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1994; 35: 559–69.
5. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 531–7.
6. Faradyi V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 402–6.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561–8.
8. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 42: 727–36.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837.
10. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
11. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
12. Albers JW, Andersen H, Arezzo JC. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 1995; 38: 478.
13. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51: 695–702.
14. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA. Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819–24.
15. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21: 610–7.
16. Reilly MM. Classification of the hereditary motor and sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 561–4.
17. Schenone A, Mancardi GL. Molecular basis of inherited neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 603–16.
18. Kamholz J, Menichella D, Jani A, Garbern J, Lewis RA, Krajewski KM, Lilien J, Scherer SS, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. *Brain* 2000; 123: 222–33.
19. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, de Jonge R, Blechschmidt K, Angelicheva D, Chandler D, Worsley P, Rosenthal A, King RH, Thomas PK. N-myc downstream regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 47–58.
20. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, Angelicheva D, King RH, Ishpekova B, Honeymann K, Calafell F, Shmarov A, Petrova J, Turner I, Hristova A, Moskov M, Stancheva S, Bittles AH, Georgieva V, Middleton L, Thomas PK. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; 14: 214–7.
21. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, Le Guern E, Salih MAM, Georgiou DM, Christodoulou K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Mandich P, Schenone A, Quattrone A, Devoto M, Monaco AP. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein 2. *Nature Genet* 2000; 25: 17–9.
22. Thomas PK. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 565.
23. Bennett CL, Chance PF. Molecular pathogenesis of hereditary motor, sensory and autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 621–7.
24. Hovi T, Stenvik M. Surveillance of patients with acute flaccid paralysis in Finland: report of a pilot study. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 298–304.
25. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R, Hahn A. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1997; 48: 328–31.
26. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797–802.
27. Feasby TE, Hughes RAC. Campylobacter jejuni, antiganglioside antibodies, and Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1998; 51: 340–342.
28. Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I. Guillain-Barré syndrome with antibody to a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a. *Brain* 2000; 123: 116–24.
29. Van Koningsveld R, Van Doorn PA, Schmitz PIM, Ang CW, Van der Meche FG. Mild forms of Guillain-Barré syndrome in an epidemiologic survey in the Netherlands. *Neurology* 2000; 54: 620–5.
30. Hadden RDM, Karch H, Hartung HP, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, Weishaupt A, Cornblath DR, Swan AV, Hughes RA, Toyka KV. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56: 758–65.
31. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225–30.
32. van der Meche FGA, Schmitz PIM. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123–9.
33. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096–104.
34. Hughes RA, van der Meche FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD00 1446.
35. Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, Aulkenmeyer P, Bossenecker W, Huber-Hartmann KH, Rohrbach P, Schreiber H, Weber F, Kron M, Mehrkens HH, Ludolph AC, Rudel R. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: results of a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57: 774–80.
36. Antoine JC, Mosnier JF, Lapras J, Convers P, Absi L, Laurent B, Michael D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 188–90.
37. Bird SJ, Brown MJ, Shy ME, Scherer SS. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with malignant melanoma. *Neurology* 1996; 46: 822–4.
38. Hadden RDM, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999; 53: 57–61.
39. Hadden RDM, Hughes RAC. Treatment of immune-mediated inflammatory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 573–9.
40. Dyck PJ, O'Brian PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Barleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136–41.
41. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a double-blind, sham-controlled, crossover study. *Brain* 1996; 119: 1055–66.
42. Good JL, Chehrena M, Mayer RF, Koski CL. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51: 1735–8.
43. Barnett MH, Pollard JD, Davies L, McLeod JG. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 21: 454–60.
44. Ponsfield S, Willison H, Veitch J, Morris R, Thomas PK. Long-term clinical and neurophysiological follow-up of patients with peripheral neuropathy associated with benign monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 164–74.
45. Simmons Z. Paraproteinaemia and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 589–95.
46. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1999; 338: 1601–7.
47. Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol* 1991; 30: 54–61.
48. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SWS, Gosselin S, Bourque P, Smith BE, Kratz KM, Evans BA. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991; 325: 1482–6.
49. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45–59.
50. Bergethon PR, Sabin TD, Lewis D, Simms RW, Cohen AS, Skinner M. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology* 1996; 47: 944–51.
51. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med* 1998; 104: 232–7.
52. Grisold W, Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 617–25.
53. Rauer S, Kaiser R. Demonstration of anti-HuD specific oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid from patients with paraneoplastic neurological syndromes. Qualitative evidence of anti-HuD specific IgG-synthesis in the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2000; 111: 241–4.
54. Antoine JC, Honnorat J, Camdessavche JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, Petiot P, Kopp N, Michel D. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react

with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 214–21.

55. Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, Fealy RD, Lennon VA. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in autonomic neuropathy and cancer related syndromes. *Neurology* 1998; 50: 1806–13.

56. Said G. Vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 627–9.

57. Chia L, Fernandez A, Lacroix C, Adams D, Plante V, Said G. Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. A retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain* 1996; 119: 1091–8.

58. Mohamed A, Davies L, Pollard JD. Conduction block in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1084–8.

59. Ogawa T, Taguchi T, Tanaka Y, Ikeguchi K, Nakano I. Intravenous immunoglobulin therapy for diabetic amyotrophy. *Intern Med* 2001; 40: 349–52.

60. Chalk CH, Homburger HA, Dyck PJ. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitic peripheral neuropathy. *Neurology* 1993; 43: 1826–7.

61. Gao WQ, Dybdal N, Shinsky N, Murnane A, Schmelzer C, Siegel M, Keller G, Hefti F, Phillips HS, Winslow JW. Neurotrophin-3 reverses experimental cisplatin-induced peripheral sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1995; 38: 30–7.

62. Manji H. Neuropathy in HIV infection. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 589–92.

63. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000; 14: 273–8.

64. Hewitt DJ, McDonald M, Portenoy RK, Rosenfeld B, Passik S, Breitbart W. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1997; 70: 117–23.

65. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer ET, Hollander H, Marra C, Rubin M, Cohen BA, Tucker T, Navia BA, Schifitto G, Katzenstein D, Rask C, Zaborski L, Smith ME, Shriver S, Millar L, Clifford DB, Karalnik IJ. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology* 2000; 54: 1080–8.

66. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo controlled trial of lamotrigine for painful HIV associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 2115–9.

67. Roulet E, Assuerus V, Gozlan J, Ropert A, Said G, Baudrimont M, el Amrani M, Jacomet C, Duvidier C, Gonzales-Canali G. Cytomegalovirus multifocal neuropathy in AIDS: analysis of 15 consecutive cases. *Neurology* 1994; 44: 2174–82.

68. So YT, Olney RK. Acute lumbosacral polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome: experience in 23 patients. *Ann Neurol* 1994; 35: 53–8.

69. Trying S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Saltzman R. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. *Ann Intern Med* 1995; 123: 89–96.

70. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Müller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837–42.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)