

Diagnostik und Therapie der Polyneuropathie

Symposium «Neues zum diabetischen Fuss-Syndrom»
Universitätsklinik Balgrist 07. – 08.11.2019

Dr. med. Nikolai Pfender
Oberarzt Neurologie/ Neurophysiologie
Zentrum für Paraplegie
Universitätsklinik Balgrist

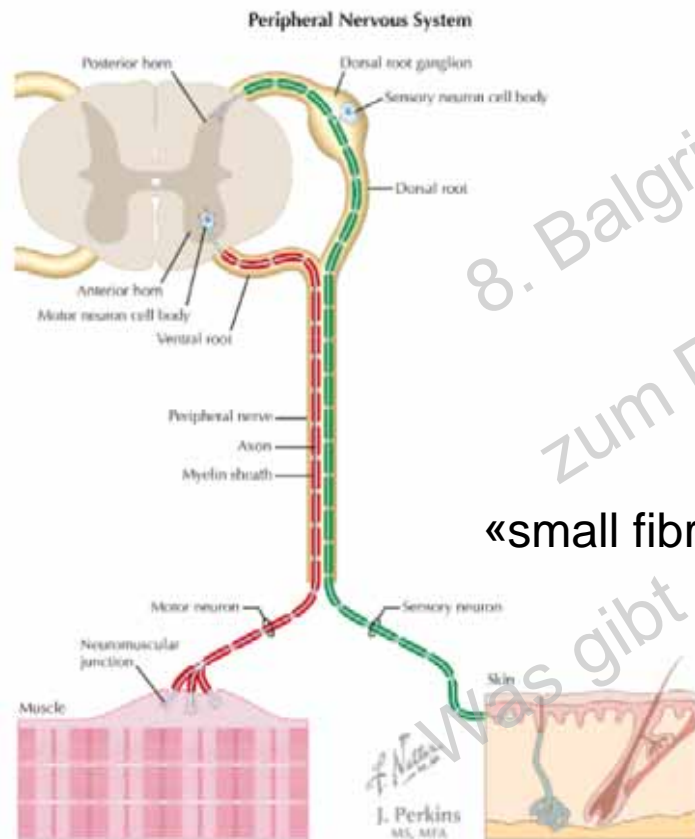
- Definition und Epidemiologie der Polyneuropathie
- Symptomatik der Polyneuropathie
- Diagnostik der Polyneuropathie
 - Speziell neurophysiologische Diagnostik
- Ursachen und Einteilung der Polyneuropathie

- Vertiefende Beispiele
 - Diabetische Polyneuropathie
 - Ursachen der small fiber Neuropathie
 - Polyneuropathie bei familiärer TTR Amyloidose

- Therapie der Polyneuropathie

- Zusammenfassung

- Polyneuropathien sind **generalisierte Erkrankungen** des PNS
- Dies umfasst die ausserhalb des Zentralnervensystems (ZNS) liegenden motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit Schwann-Zellen, ganglionären Satellitenzellen, bindegewebigen Hüllstrukturen sowie die zugehörigen Blut- und Lymphgefäße



Klassifikation von Nervenfasern

- nach Durchmesser und Nervenleitgeschwindigkeit

nach Erlanger / Gasser (1937)

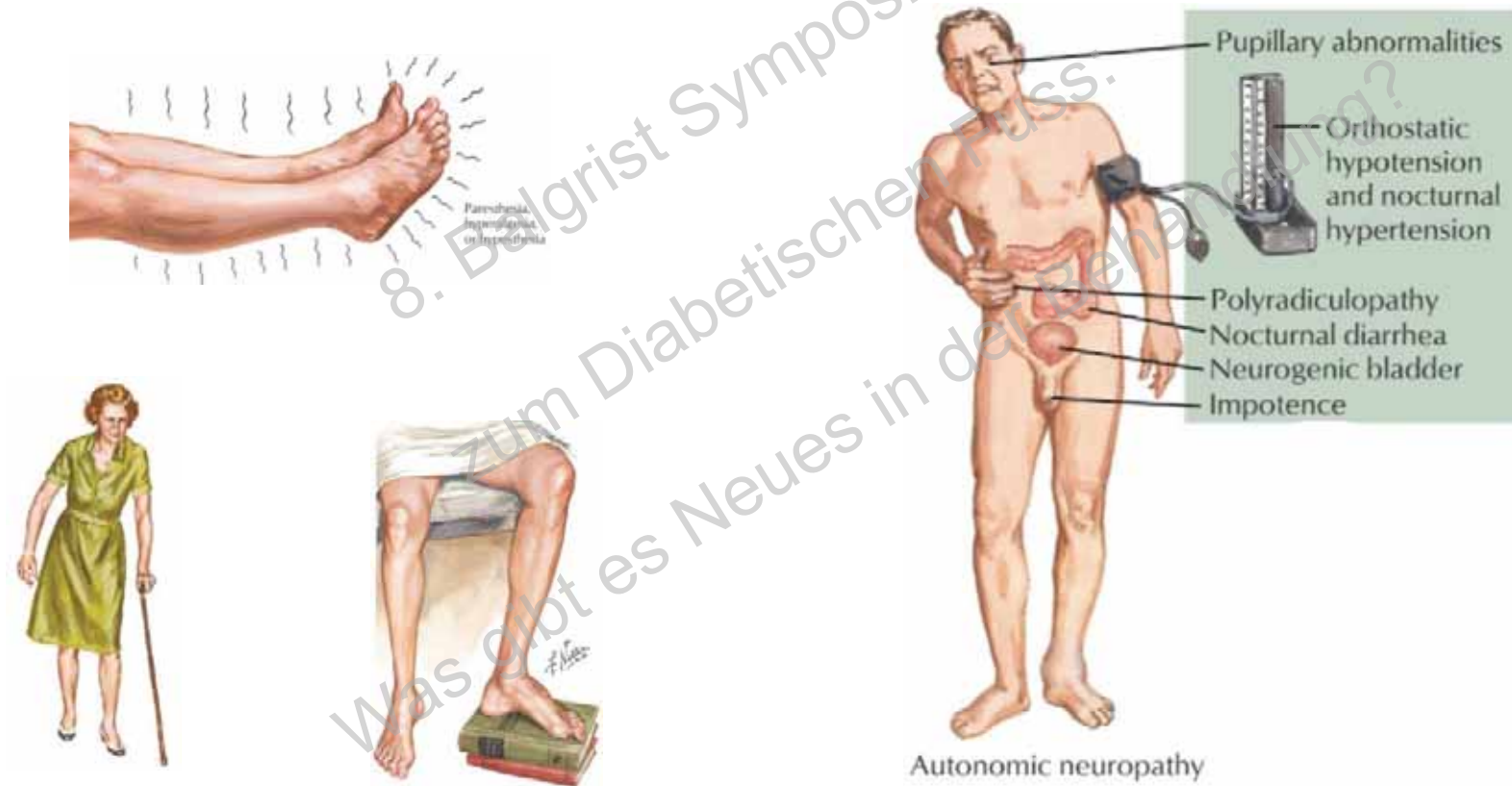
• A α	10-20 μm	60-120 m/s	L/H: I
• A β	7-15 μm	40-90 m/s	L/H: II
• A γ	4-8 μm	30-50 m/s	
• A δ	2-5 μm	10-30 m/s	L/H: III
• B	1-3 μm	5-20 m/s	
• C	0,5-1,5 μm	0,5-2 m/s	(marklos) L/H: IV

«small fibres»

Polyneuropathie - Symptomatik

Table 2 | Characteristics of large and small fiber function and their assessment^{2,3,5,1,5,3-55}

	Large fiber neuropathy	Small fiber neuropathy
Symptom	Numbness, tingling, gait instability	Burning pain, electrical shock, stabbing pain
Examination	Reflexes, proprioception, vibration	Temperature, pinprick sensation
Function	Pressure, balance, muscle strength	Pain sensation, protective sensation



Polyneuropathie - Epidemiologie

- Jährliche Inzidenz in westlichen Industrienationen 118/100.000
- Prävalenz insgesamt 1%
 - Für >55-Jährige 3 %
 - Für >65-Jährige 7%, Frauen sind häufiger betroffen

Table 2. Common Causes of Distal Symmetric Polyneuropathy

Diseases	Comment
Metabolic	
Diabetes	Most common cause, accounting for 32%-53% of cases ^a
Prediabetes	Glucose tolerance test has highest sensitivity ^a
Chronic kidney disease	Neuropathy particularly severe when chronic kidney disease is caused by diabetes
Chronic liver disease	Neuropathy typically mild
Idiopathic	24%-27% of all cases ^a
Toxin (alcohol)	Second most common cause (requires in-depth questioning) ^a

Geschätzte Prävalenz der small fibre Neuropathie in Niederlanden bei 52.95 pro 100 000

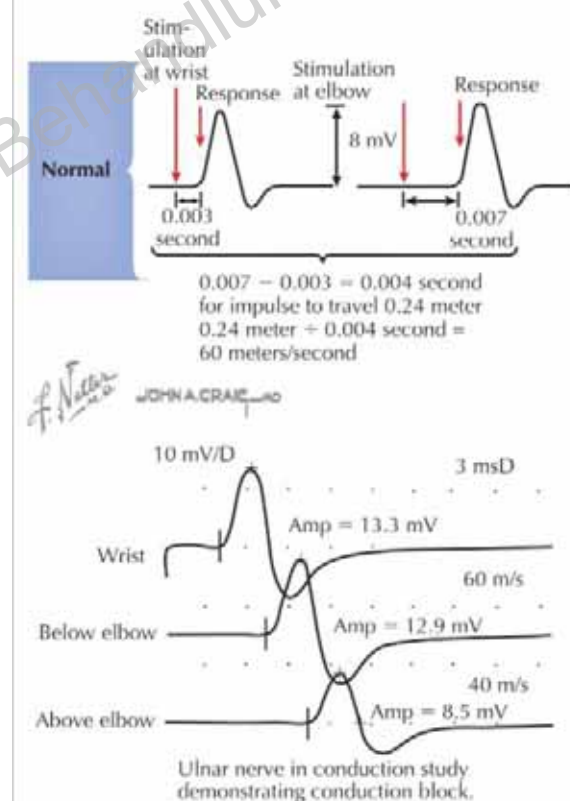
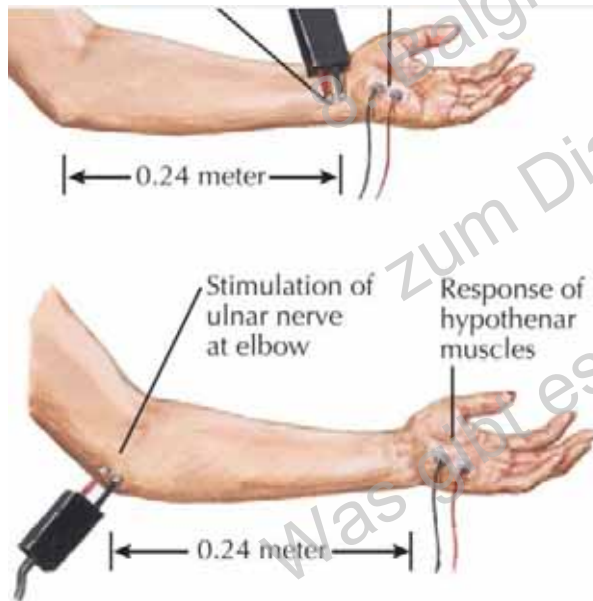
- Davon abzugrenzen sind **physiologische Alterserscheinungen**:
 - >60 Jahren zunehmende Zahl abnormer Fasern mit Zeichen der Waller-Degeneration, segmentaler Demyelinisierung sowie Abnormitäten und Variation der internodalen Distanz
 - eine Reduktion der Mechanorezeptoren in Gelenken und Haut
 - Zahl sympathischer Neurone im Rückenmark nimmt pro Dekade um etwa 8% ab
- **Klinisches Korrelat**:
 - Der Achillessehnenreflex ist bei 38% der >65-Jährigen nicht auslösbar; die Reflexe der oberen Extremitäten fehlen lediglich bei 5%
 - Ein reduzierter Vibrationssinn, besonders distal an den Beinen, wurde bei 71% einer gesunden Altersgruppe ohne funktionelle Einschränkungen nachgewiesen

Zusätzlich altersbedingt zentrale Funktionsabnahme (präfrontal > Handlungsplanung und Motivation, subcortical > Motorik) sowie ggf. zusätzlicher orthopädischer/ internistischer Erkrankungen führen zu reduzierter Mobilität und erhöhtem Sturzrisiko

- Anamnese und klinische Untersuchung
 - Hinweise auf Dynamik und anatomische Verteilung
- Neurophysiologie
 - Neurographie, Myographie (ENMG): Hinweise auf Art der Neuropathie (axonal vs. Demyelinisierend), subklinische pathologische Veränderungen, Akuität (Myographie)
 - Ggf. QST, CHEPs, HFV, SSR (DD autonome, bzw. small fibre Neuropathie)
- Labor
 - Standard: Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, HbA1c, TSH, Holo Tc (ggf. MMA), Folsäure, BB, BSG, CRP, Immunfixation, Bence-Jones-Proteinurie
- Abklärung der Ätiologie je nach Form der Polyneuropathie
 - Erweiterte Blutuntersuchungen (CDT, HIV, HCV, HEV, Lues, Borrelien, Gangliosid-AK, onkoneuronale-Ak, ANA, ANCA, anti-SSA/B,-Ak, dsDNA-Ak, Kryoglobuline, AK gegen nodalen/ paranodalen Komplex (Neurofascin: NF-155, NF-186, Contactin-1))
 - ggf. Liquor
 - ggf. Bildgebung (Nervenultraschall, MR-Neurographie), ggf. Tumorsuche
 - Nerv-/ Muskelbiopsie, Hautbiopsie
 - Genetik (CMT, Amyloidose)

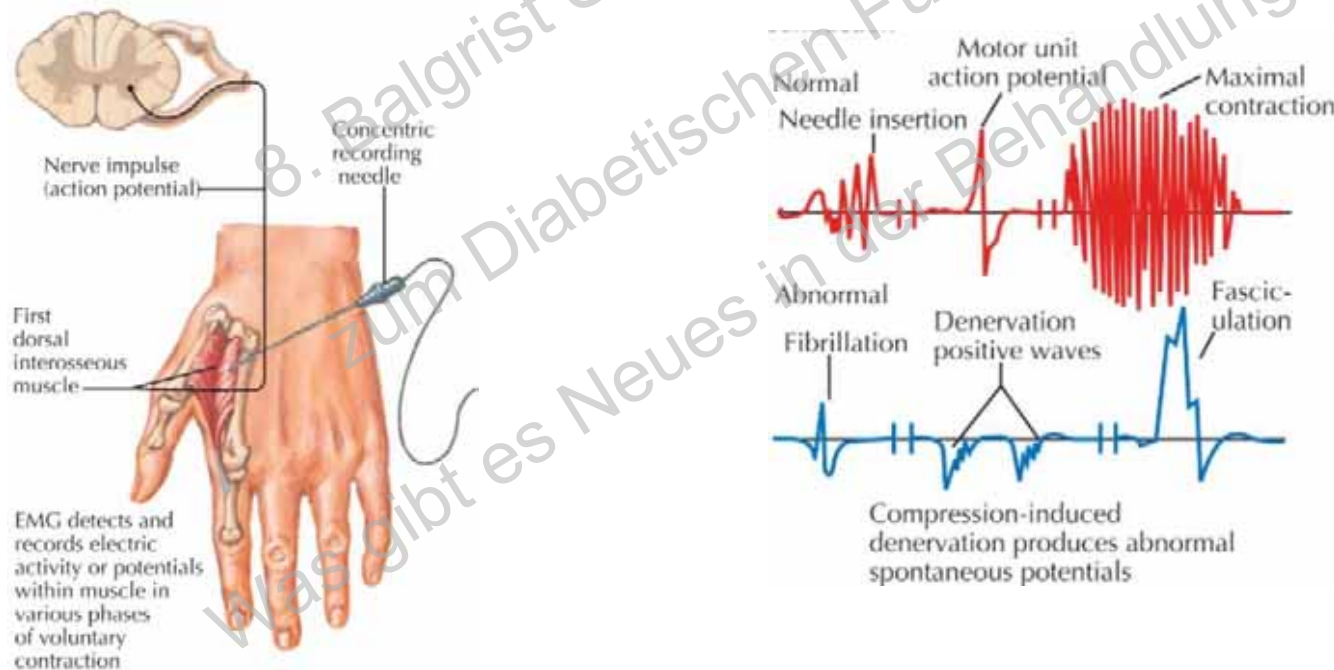
- Sensible und motorische Neurographie:

- Nachweis von Generalisierung, bzw. Verteilung und Ausmass der Neuropathie
- Nachweis einer subklinischen Beteiligung
- Unterscheidung
 - axonale PNP: gleichmässige Reduktion CMAP und SNAP,
 - demyelinisierende PNP: verlängerte dML, verlangsamte NLG, Leitungsblock, temporale Dispersion des CMAP, verlängerte F-Wellen-Latenz, A-Wellen



- Nutzen der Myographie:

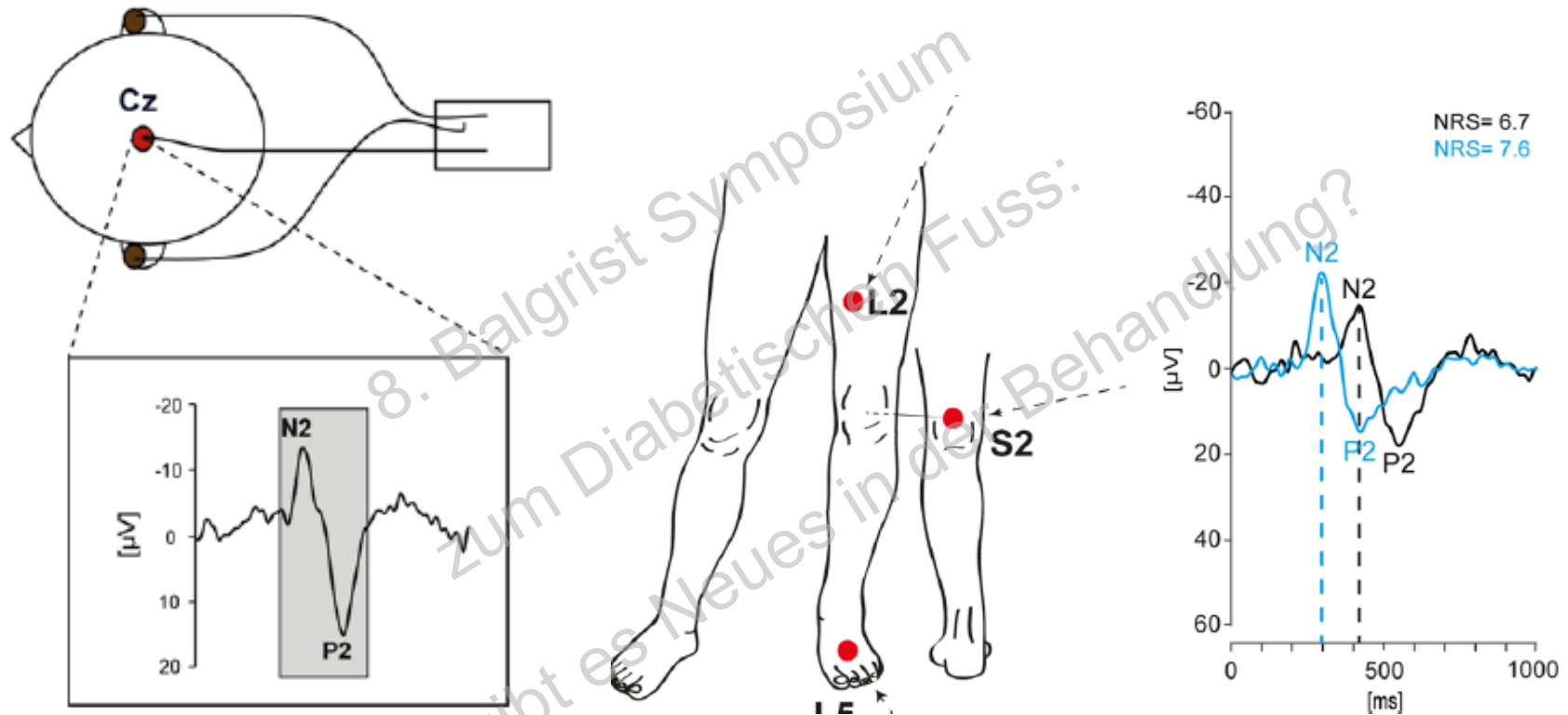
- Nachweis einer axonalen Schädigung
- Einschätzung des zeitlichen Verlaufes
 - akute Denervierung: pathologische Spontanaktivität (pSW, Fibrillationen)
 - Chronische Denervierung: Dauer der MUPS verlängert, Potentialamplitude erhöht, Phasenzahl erhöht, Satellitenpotentiale (Reinnervation), Faszikulationen, CRDs)



- Klassische neurophysiologische Methoden Neurographie und Myographie sind bei einer isolierten small fibre Neuropathie unauffällig
- Quantitative sensory Testing (QST)
 - basiert auf rating der Patienten für verschiedene Stimuli (Wärme, Kälte, Druck, Vibration), Schmerzgrenzen, Allodynie – nicht objektiv
- Contact heat evoked potentials (CHEPs) oder Laser evoked potentials (LEPs) und Pinprick evoked potentials (PREPs)
 - Objektive neurophysiologische funktionelle Messung Ad-Fasern, sowie des spinothalamischen Traktes
- Ergänzend Durchführung einer Hautbiopsie mit Darstellung der Nervenfaserdichte

Contact heat evoked potentials (CHEPs)

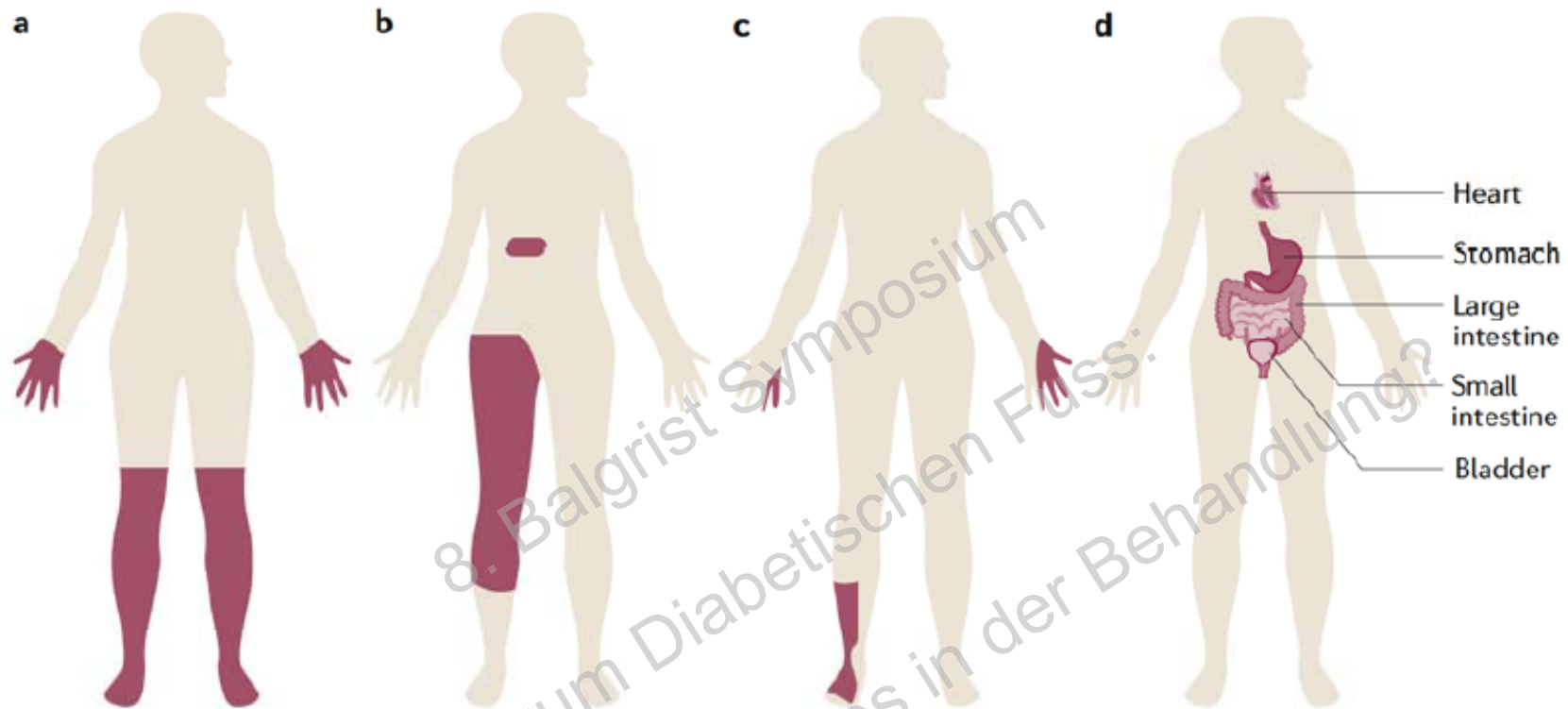
B



Einteilung der Polyneuropathie

- Nach Zeitverlauf:
 - Akut (<4 W.), subakut (4-8 W.) , chronische Verlaufsform (< 8 W.)
- Nach Verteilung:
 - Motorische, sensible, gemischte PNP
 - Distal symmetrische PNP
 - Multiplex Neuropathie
 - Proximale Neuropathie (Plexopathie, Radikuloneuropathie)
- Nach Pathophysiologie der Neuropathie:
 - Demyelinisierende PNP
 - Axonale PNP
 - Small fibre Neuropathie

Einteilung der Polyneuropathie Verteilungsmuster



a Distal symmetrisch

b Radikulopathie/
Plexopathie

c Schwerpunkt-
Neuropathie

d Autonome Neuropathie

Neurophysiologische Diagnose Bsp:

- Subakute, sensomotorische, distal symmetrische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Diabetische Polyneuropathy

- Nach der internat. Diabetes Foundation:
 - in 2017 haben 425 Mio Personen weltweit einen Diabetes, ca. 50% entwickeln im Verlauf eine PNP
 - Für 2045 werden weltweit 629 Mio Diabetes Patienten erwartet

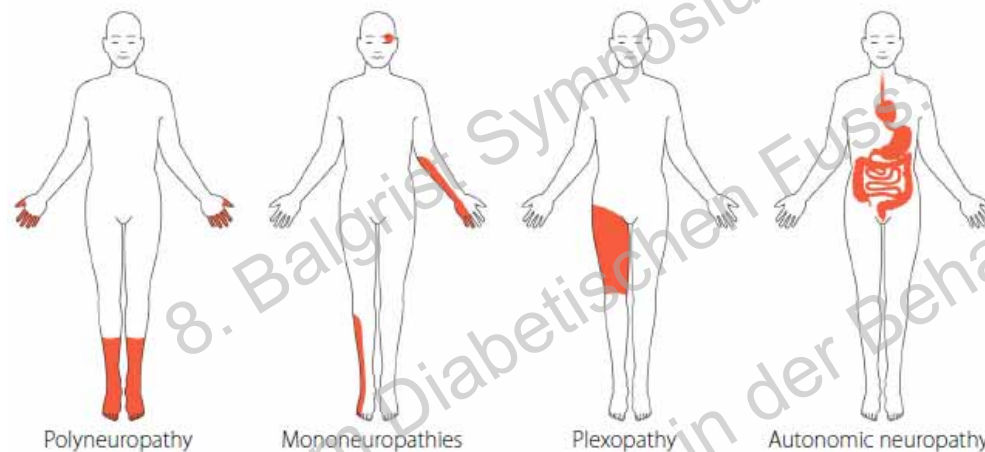


Table 1 | Classification of diabetic neuropathies

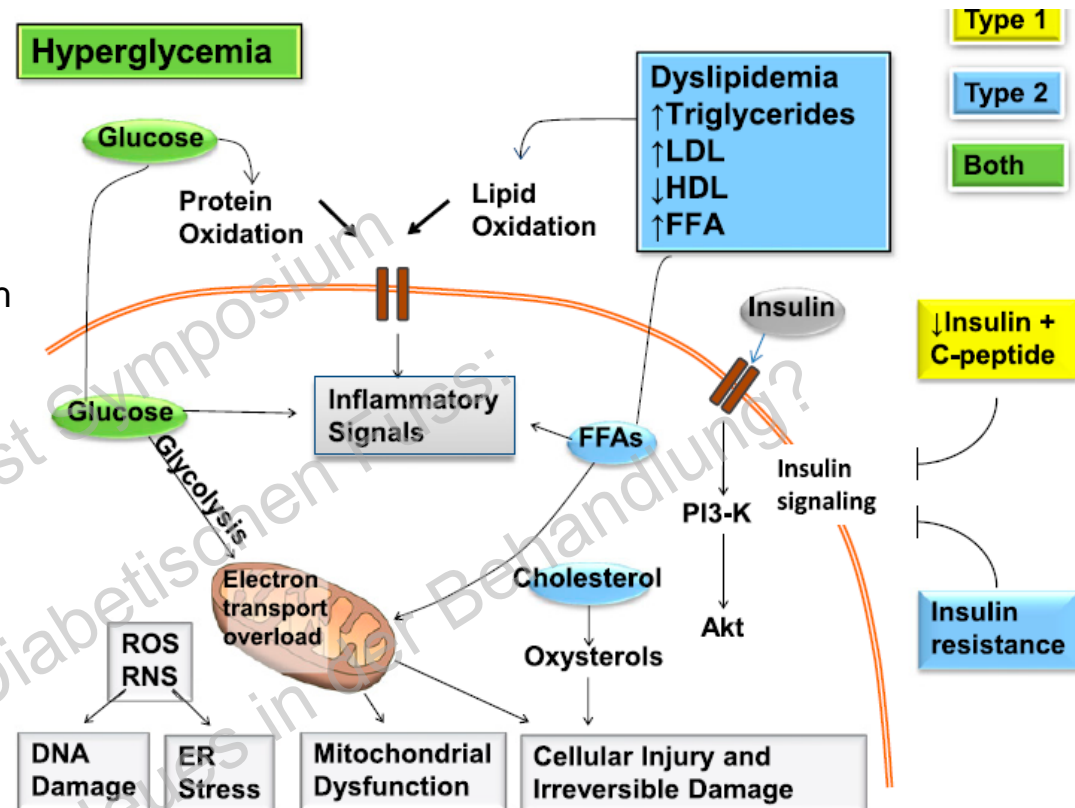
Diffuse neuropathy	Mononeuropathy	Radiculopathy	Other neuropathies
DPN primarily small fiber	Isolated cranial or peripheral neuropathy	Thoracic radiculoneuropathy	Pressure neuropathies
DPN primarily large fiber	Mononeuritis multiplex	Radiculoplexus neuropathy	CIDP
DPN mixed small and large fiber			Acute treatment induced neuropathy
DPN and autonomic neuropathy			

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; DPN, diabetic polyneuropathy.

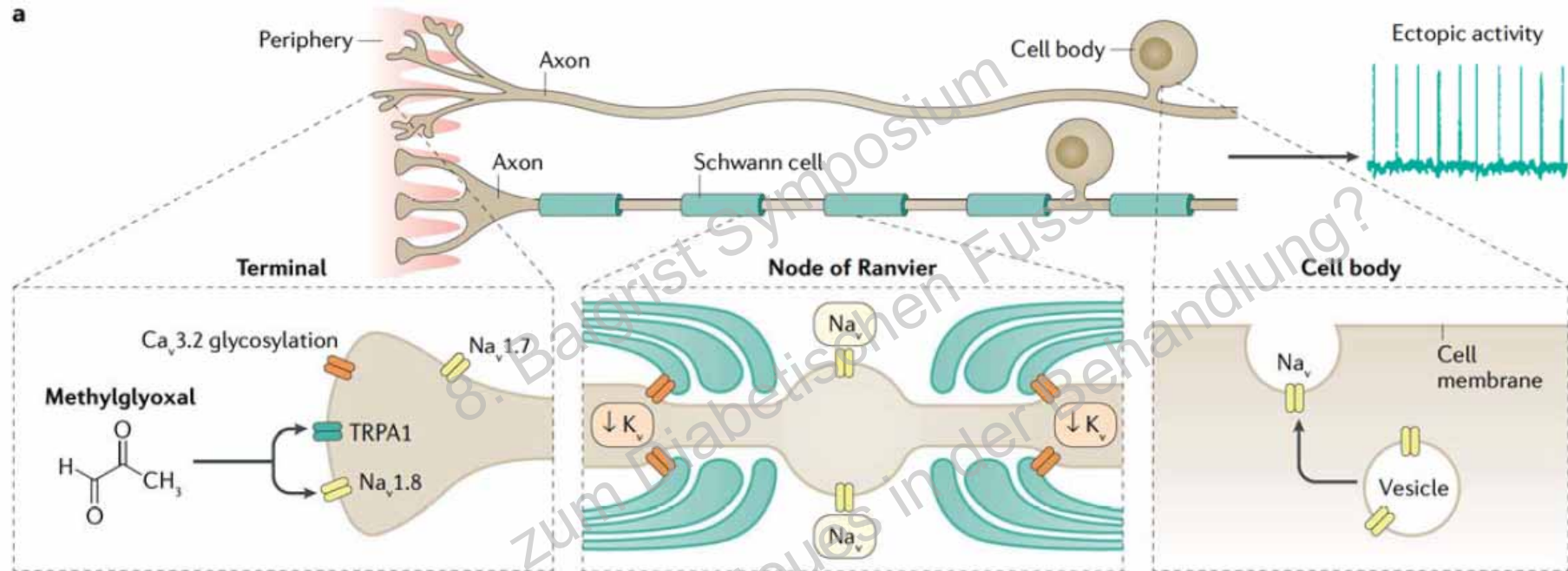
- Risikofaktoren einer diabetische PNP:
 - Erkrankungsdauer und HbA1c
 - Klassische diabetische Neuropathie tritt zusammen mit anderen Endorgankomplikationen (Retinopathie, Nephropathie) auf
 - Small fibre Neuropathie kann bereits auch früh, noch vor Diagnose des DM auftreten
 - Weitere Faktoren des metabolischen Syndroms (Dyslipidämie, art. Hypertension, stammbetonte Adipositas) sind in Typ 2 Patienten unabhängige RF, weiterhin Nikotinabusus, Alkoholabusus, hohes Alter und Körpergrösse
 - Genetisch: ACE und MTHFR Polymorphismen sind mit diabet. PNP assoziiert

Diabetische Polyneuropathy

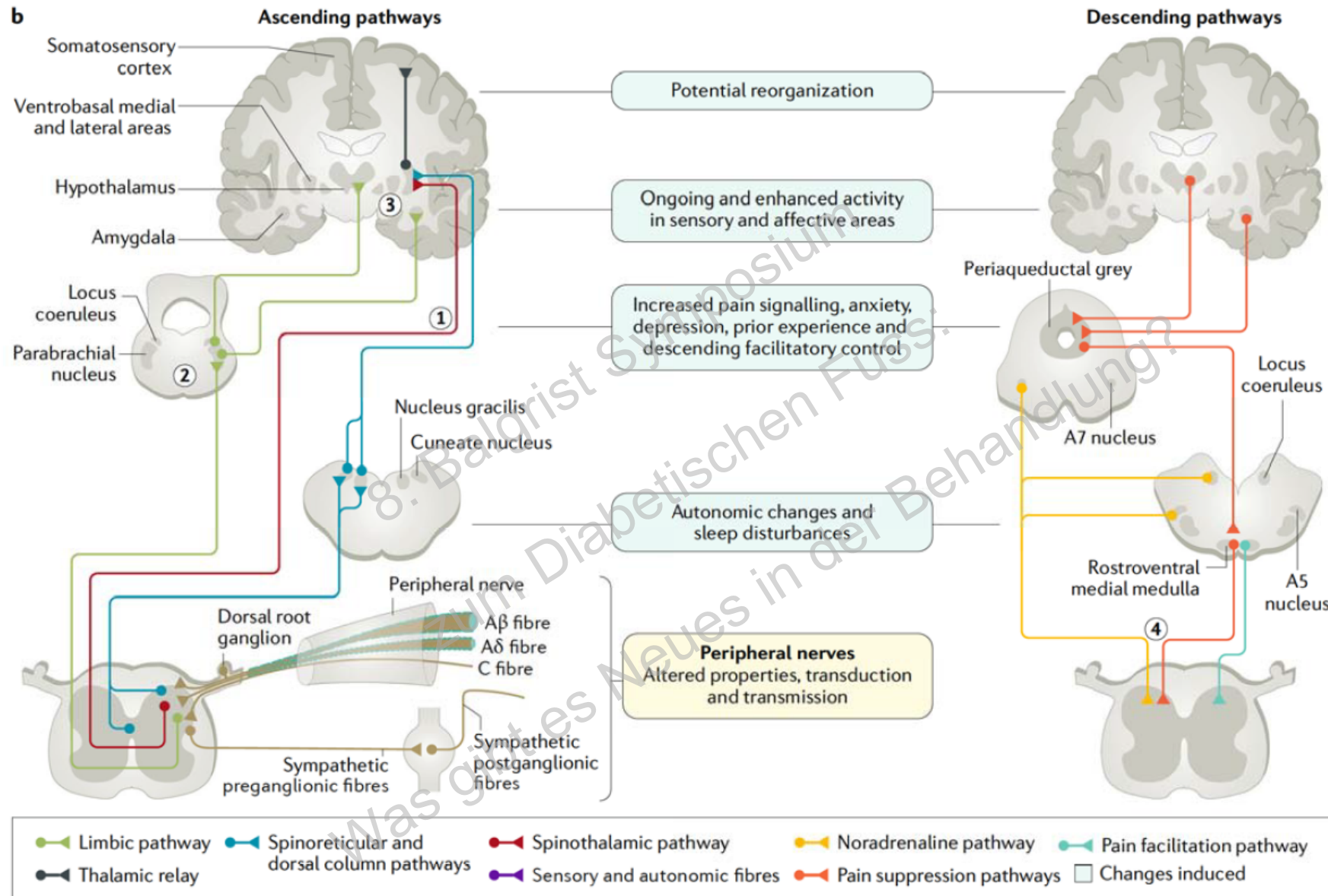
- Pathophysiologie:
- Metabolisch - primär Schwann-Pathologie
 - Acylcarnitin Ablagerung > neurotoxisch
 - Polyol/ Hexosamin-Pathway- ROS
 - AGEs
 - Lipidperoxidation
- Mikrovaskuläre Dysfunktion
 - Mikroischämie



Neuropathischer Schmerz in diabetischer PNP



Neuropathischer Schmerz in diabetischer PNP



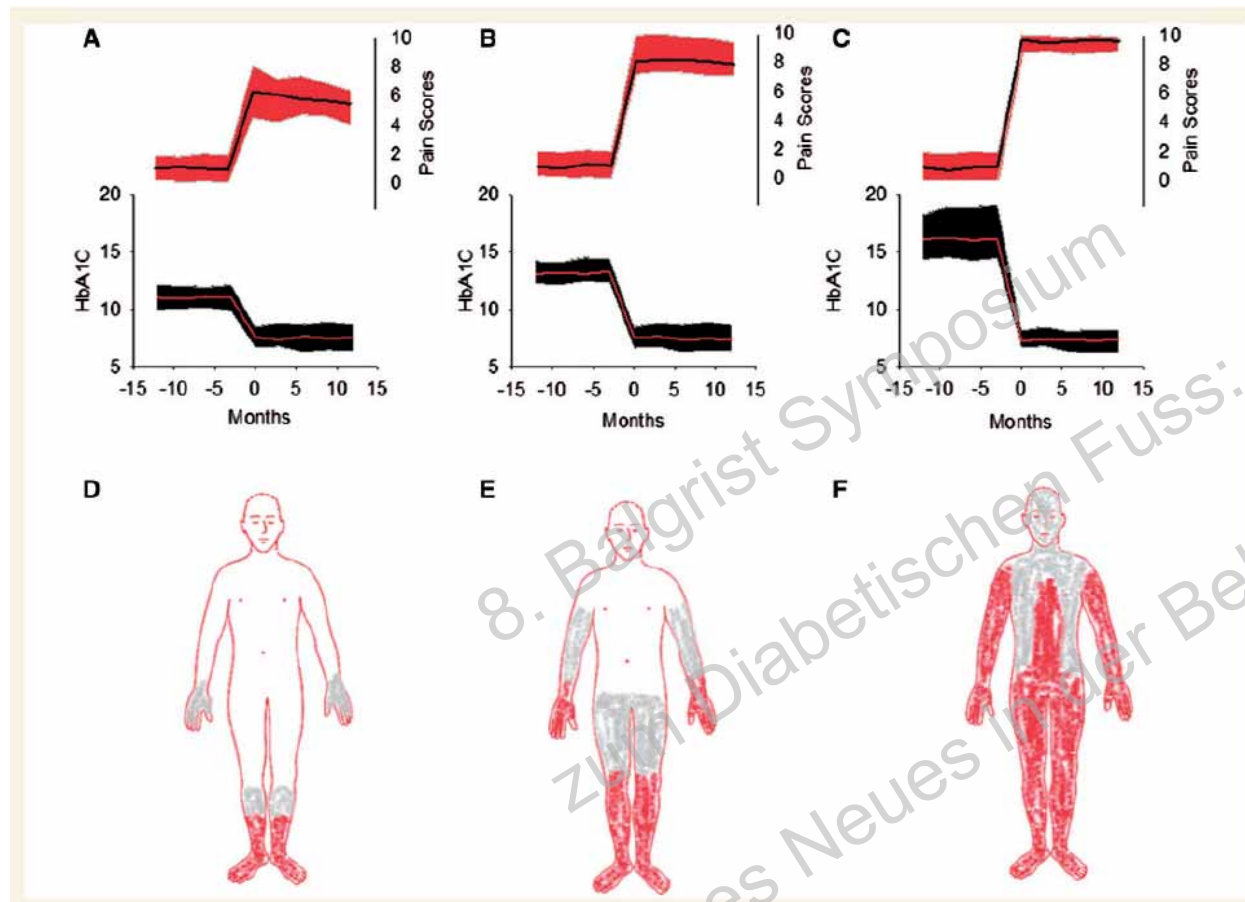
Autonome diabetische Polyneuropathie

Table 5—Symptoms and signs associated with diabetic autonomic neuropathy

CAN	Gastrointestinal	Urogenital	Sudomotor
Resting tachycardia Abnormal blood pressure regulation <ul style="list-style-type: none"> • Nondipping • Reverse dipping 	Gastroparesis (Gastropathy) <ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Bloating • Loss of appetite • Early satiety • Postprandial vomiting • Brittle diabetes 	Bladder dysfunction <ul style="list-style-type: none"> • Frequency • Urgency • Nocturia • Hesitancy • Weak stream • Dribbling • Urinary incontinence • Urinary retention 	Dry skin <ul style="list-style-type: none"> • Anhidrosis • Gustatory sweating
Orthostatic hypotension (all with standing) <ul style="list-style-type: none"> • Light-headedness • Weakness • Faintness • Visual impairment • Syncope 	Esophageal dysfunction <ul style="list-style-type: none"> • Heartburn • Dysphagia for solids 	Male sexual dysfunction <ul style="list-style-type: none"> • Erectile dysfunction • Decreased libido • Abnormal ejaculation 	
Orthostatic tachycardia or bradycardia and chronotropic incompetence (all with standing) <ul style="list-style-type: none"> • Light-headedness • Weakness • Faintness • Dizziness • Visual impairment • Syncope 	Diabetic diarrhea <ul style="list-style-type: none"> • Profuse and watery diarrhea • Fecal incontinence • May alternate with constipation 	Female sexual dysfunction <ul style="list-style-type: none"> • Decreased sexual desire • Increased pain during intercourse • Decreased sexual arousal • Inadequate lubrication 	
Exercise intolerance	Constipation <ul style="list-style-type: none"> • May alternate with explosive diarrhea 		

- Ausschluss von konkurrierenden (insbesondere behandelbaren) Ursachen - PNP Labor
- insbesondere bei Typ 2 Diabetes zusätzlich zur BZ Kontrolle Behandlung der weiteren metabolischen RF
- Interdisziplinäres Management mit Medizin (Diabetologie), Orthopädie, Ophthalmologie, Schmerztherapeuten
- Zu schnelle BZ Senkung vermeiden:
 - „treatment induced neuropathy of diabetes“

„Treatment induced neuropathy of diabetes“



Red: neuropathic pain in all Individuals

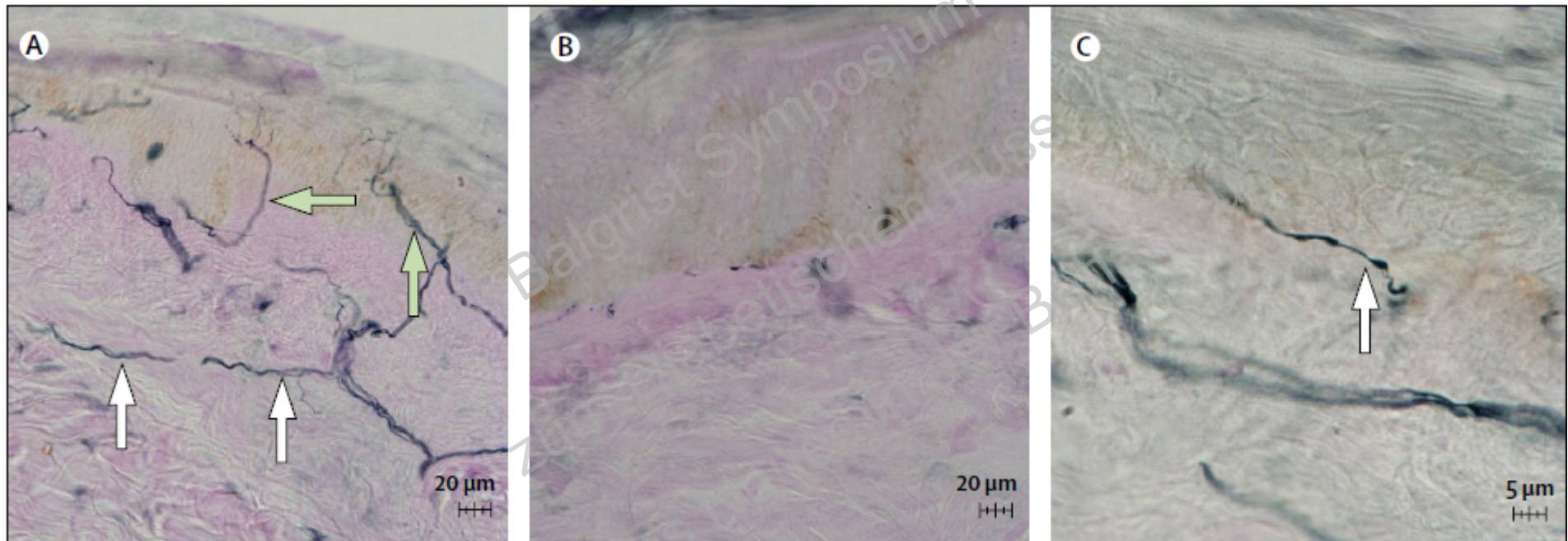
Grey: neuropathic pain in some individuals

A n=27 mit HbA1c Abfall 2-3.9%

B n=52 mit HbA1c Abfall 4-7%

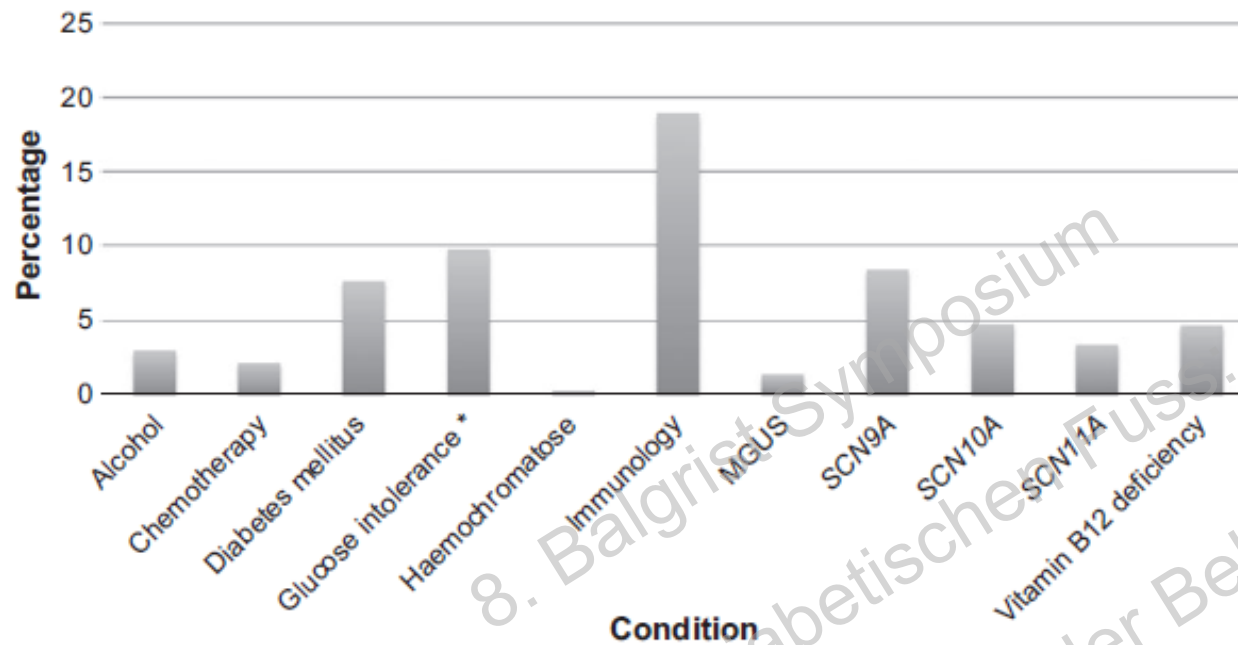
C n=25 mit HbA1c Abfall >7%

- Definition und Epidemiologie der Polyneuropathie
- Symptomatik der Polyneuropathie
- Diagnostik der Polyneuropathie
 - Speziell neurophysiologische Diagnostik
- Ursachen und Einteilung der Polyneuropathie
- Vertiefende Beispiele
 - Diabetische Polyneuropathie
 - Ursachen der small fiber Neuropathie
 - Polyneuropathie bei familiärer TTR Amyloidose
- Therapie der Polyneuropathie
- Zusammenfassung

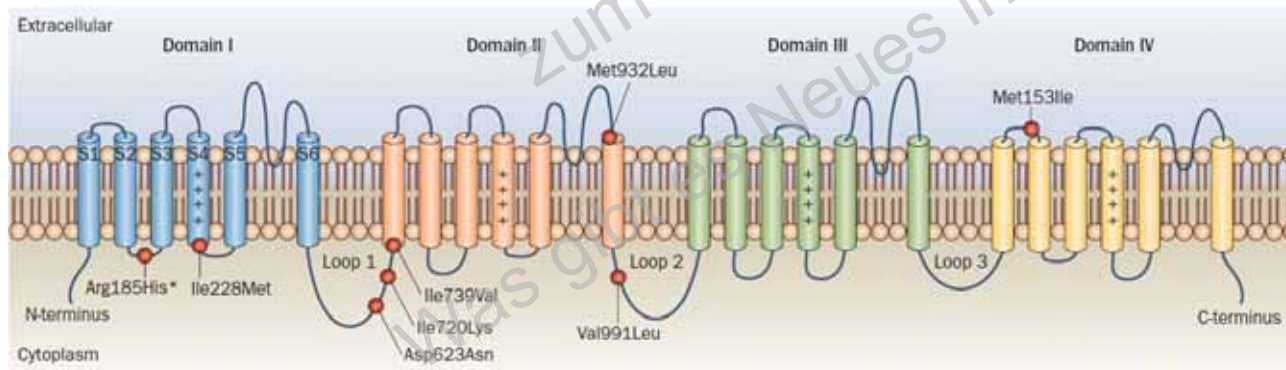


Was gibt es

Exkurs – Ursachen small fibre neuropathy



Gain-of-function mutations in Navs have been reported in around 15% of patients with SFN (Brouwer et al., 2014; de Greef et al., 2018), with SCN9A mutations being the most frequent.



SFN-associated variants in the Nav1.7

Hoeijmakers, J. G. et al. Nat. Rev. Neurol. 2012

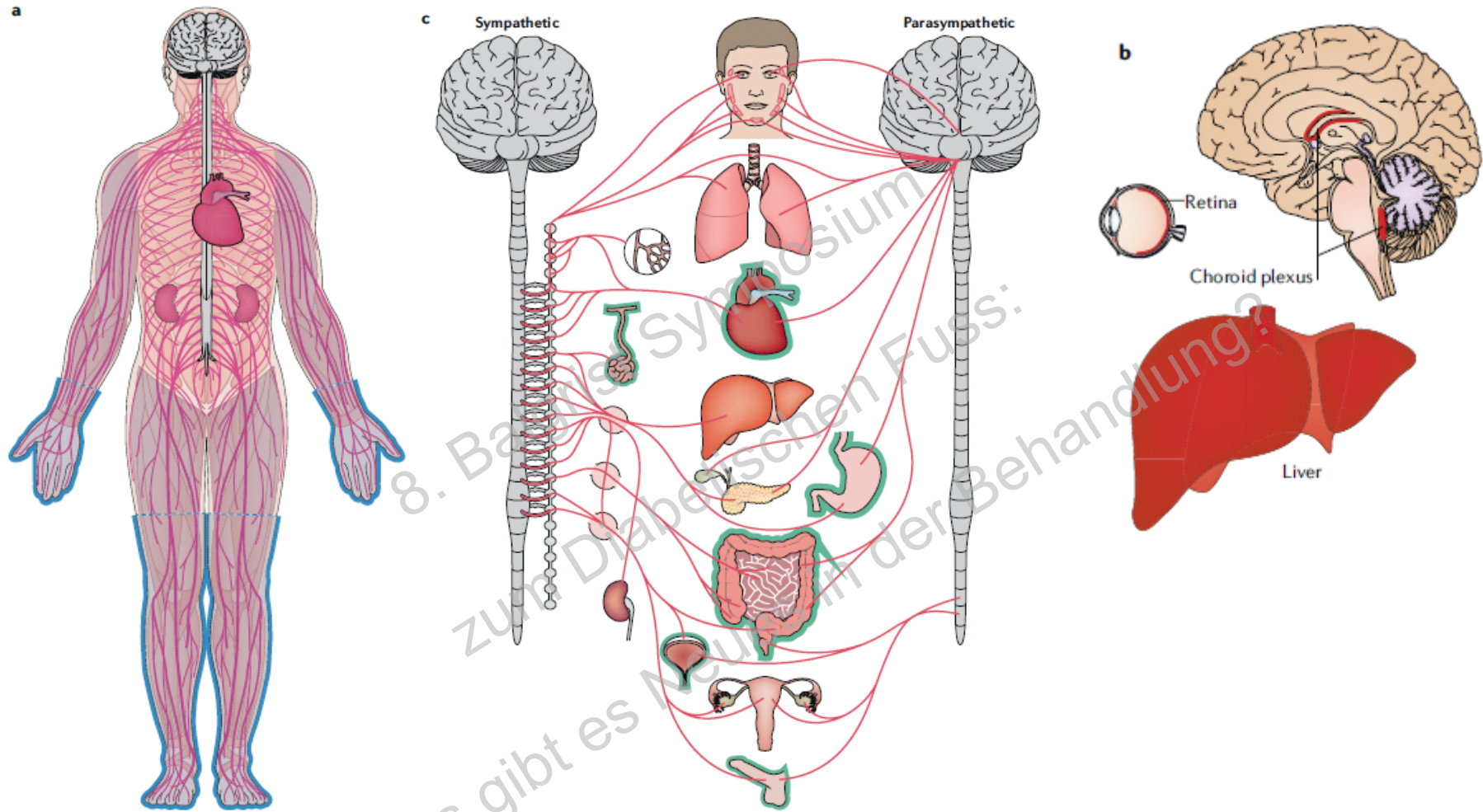
- Definition und Epidemiologie der Polyneuropathie
- Symptomatik der Polyneuropathie
- Diagnostik der Polyneuropathie
 - Speziell neurophysiologische Diagnostik
- Ursachen und Einteilung der Polyneuropathie

- Vertiefende Beispiele
 - Diabetische Polyneuropathie
 - Ursachen der small fiber Neuropathie
 - Polyneuropathie bei familiärer TTR Amyloidose

- Therapie der Polyneuropathie

- Zusammenfassung

Exkurs – PNP bei Transthyretin Amyloidose



Amyloid deposition (pink)
 Sensomot. denervation (blue, beige)

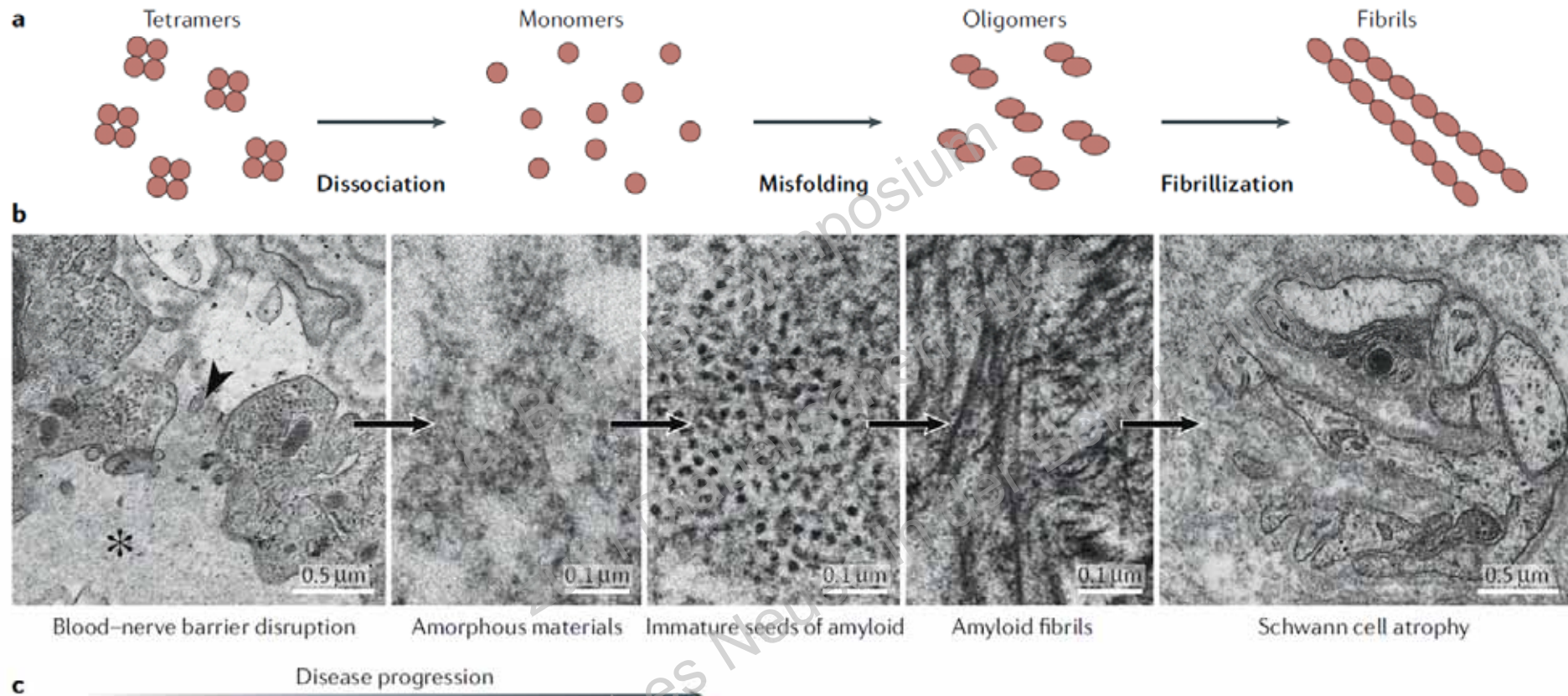
Green boarder: autonomic denervation

Red: transthyretin production

- Epidemiologie:
 - Endemische Gebiete (Portugal, Schweden, Japan, Zypern, Mallorca)
 - Zunehmende auch spontane Fälle in anderen europäischen Ländern und China
 - Portugal: jährliche Inzidenz 0.87/ 100 000, Prävalenz bei ca. 23/ 100 000
 - Weltweit ca. 10 000 Patienten

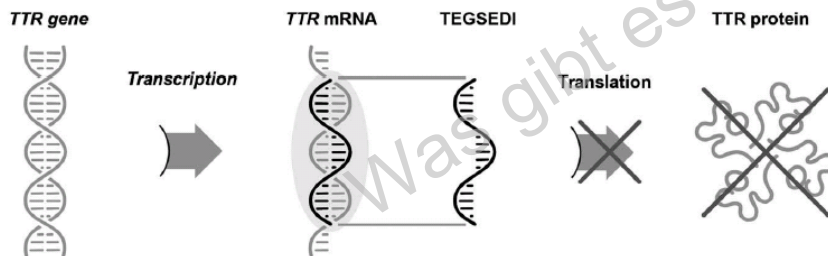
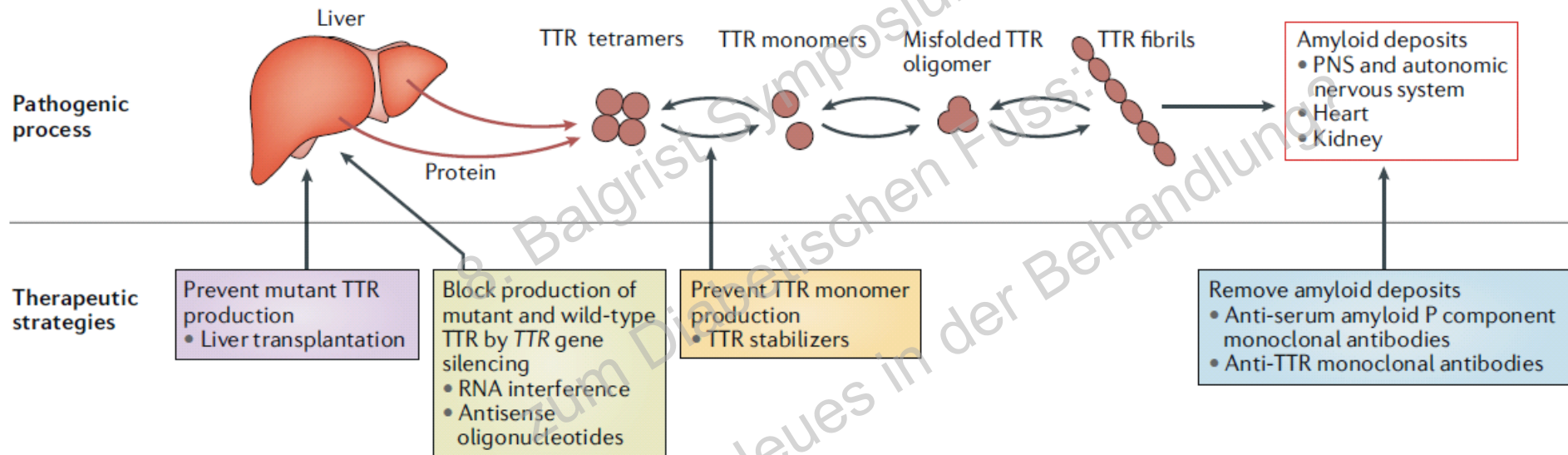
8. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss:
Was gibt es Neues in der Behandlung?

Exkurs – PNP bei Transthyretin Amyloidose



Exkurs – PNP bei Transthyretin Amyloidose

- Polyneuropathie häufig Erstsymptom
- Relevanz der Früherkennung der TTR Amyloidose sind die guten Therapieoptionen
- Vermehrt auch late onset Fälle (<60 LJ) bekannt



Tegsedi (Inotersen) durch EMA seit 2014 als Orphan drug zugelassen

Exkurs – PNP bei Transthyretin Amyloidose

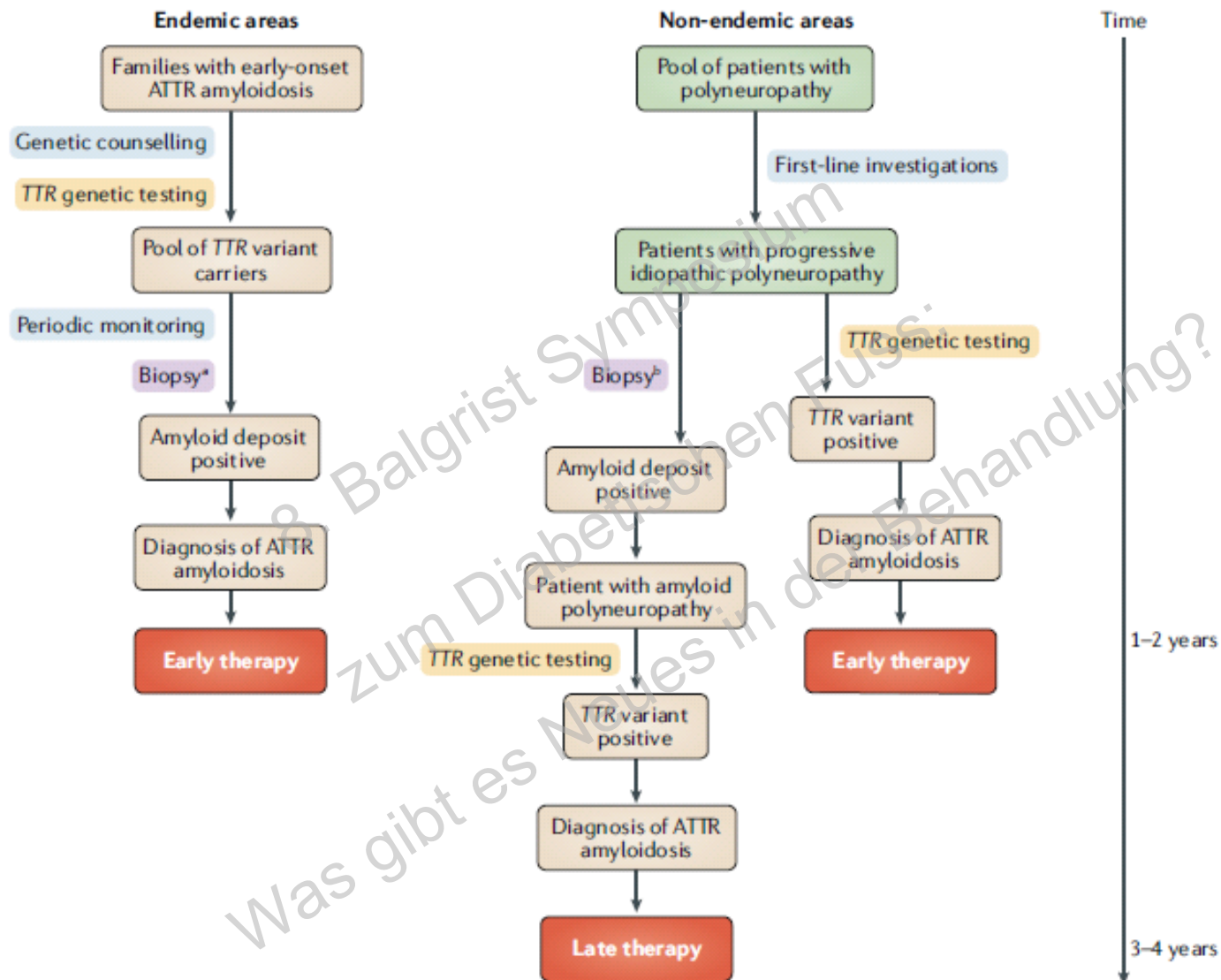
Signs, symptoms, and manifestations ^b	
Neuropathy	Progressive symmetric peripheral sensorimotor neuropathy (plus ≥ 1 other "red-flag" manifestation) is suggestive of hATTR ^a
Bilateral carpal tunnel syndrome	Bilateral carpal tunnel syndrome (especially if family history) ^a
Autonomic neuropathy	<ul style="list-style-type: none"> • Orthostatic hypotension^a • Erectile dysfunction^a • Recurrent urinary tract infection (due to urinary retention) • Sexual dysfunction • Sweating abnormalities
Cardiovascular manifestations	<ul style="list-style-type: none"> • Irregular heartbeat (atrial fibrillation most common)^a • Conduction blocks (including bundle branch blocks)^a • Congestive heart failure (including shortness of breath, generalized fatigue, and peripheral edema) • Ventricular wall thickening with preserved ejection fraction and absence of left ventricular dilation^a • Cardiomyopathy • Mild regurgitation
Gastrointestinal manifestations	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea and vomiting • Early satiety • Chronic diarrhea^a • Severe constipation^a • Diarrhea/constipation^a • Unintentional weight loss^a
Nephropathy	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria^a • Mild azotemia^a • Protein in urine • Renal failure
Ocular manifestations	<ul style="list-style-type: none"> • Dark floaters^a • Glaucoma • Abnormal blood vessels in eye • Pupillary abnormalities
Other	<ul style="list-style-type: none"> • Lumbar spinal stenosis^a • Spontaneous distal biceps tendon rupture^a

a Red-flag manifestations.

b Central nervous system symptoms can occur with certain *TTR* mutations but are not a common manifestation.

Abbreviations: ATTR, amyloid transthyretin; hATTR, hereditary amyloid transthyretin amyloidosis.

Exkurs – PNP bei Transthyretin Amyloidose



- Anstreben einer kausale Therapie (BZ Einstellung beim Diabetes)
- Physiotherapie (Gangsicherheit, Sturzprophylaxe)
- Orthopädische Versorgung (orthopädische Massschuhe, Orthesen)
- Neuropathische Schmerztherapie

8. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss:
Was gibt es Neues in der Behandlung?

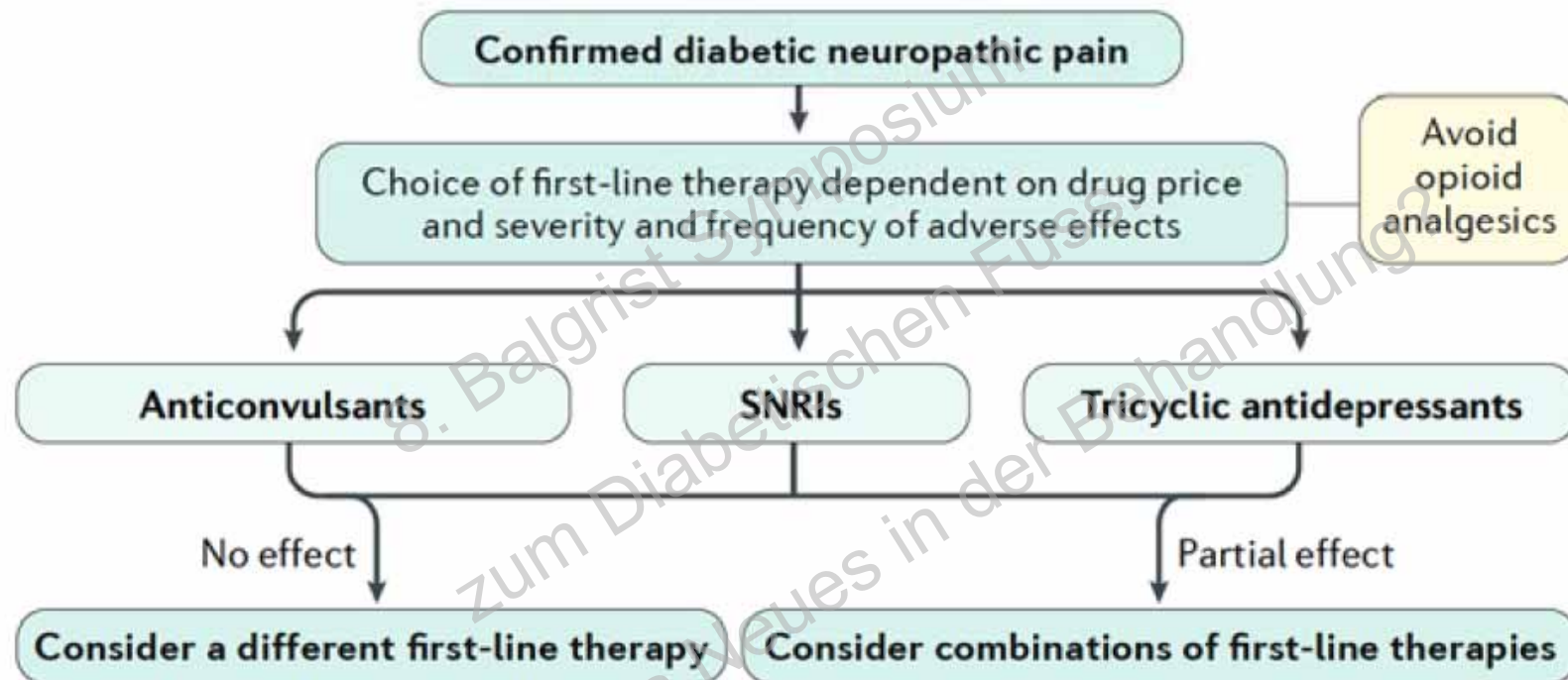
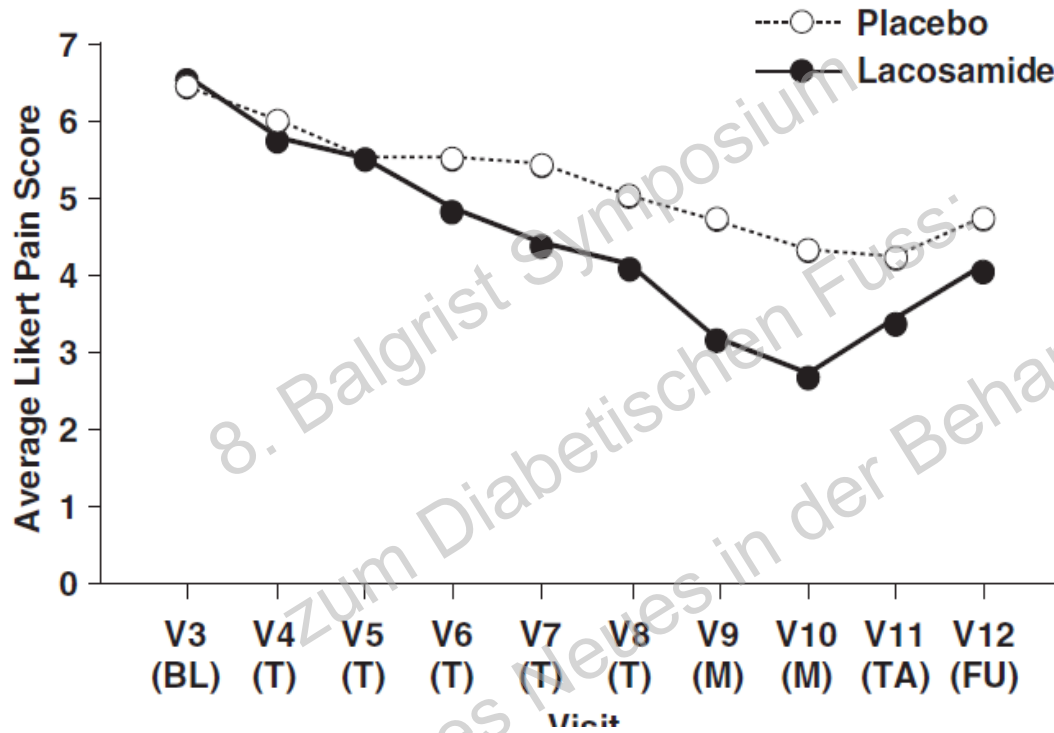


TABLE 2. Currently Recommended Neuropathic Pain Drugs^a

Drug	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
Strong recommendations for use		
Gapabentin	1200-3600 mg, in 3 divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200-3600 mg, in 2 divided doses	First line
Pregabalin	300-600 mg, in 2 divided doses	First line
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine ^b	60-120 mg, once a day (duloxetine); 150-225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25-150 mg, once a day or in 2 divided doses	First line ^c
Weak recommendations for use		
Capsaicin 8% patches	One to 4 patches to the painful area for 30-60 min every 3 mo	Second line (peripheral neuropathic pain) ^d
Lidocaine patches	One to 3 patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line (peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200-400 mg, in 2 (tramadol extended release) or 3 divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50-200 units to the painful area every 3 mo	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line ^e

Therapie neuropathischer Schmerzen



- Polyneuropathie ist ein häufiges Syndrom mit verschiedenen Ursachen
- Diabetes mellitus und Alkoholabusus sind bei uns die häufigsten Ursachen
- Es gibt eine Vielzahl seltener, aber potentiell behandelbarer Ursachen (DD TRR)
- Small fibre Neuropathie ist bislang unterdiagnostiziert, klassische neurophysiologische Diagnostik ist nicht ausreichend, neue Methoden (CHEPs, LEPS, PREPs) sind zunehmend validiert und verfügbar
- Neurophysiologische Diagnostik als Richtungsweiser der Ursachenabklärung
- Anstreben einer kausalen Therapie
- Therapie ist häufig interdisziplinär (Bsp. Diabetes, Amyloidose)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

8. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss:
Was gibt es Neues in der Behandlung?

Hauptursachen der axonalen Polyneuropathie

sensomotorisch		rein sensibel	
familiär	erworben	familiär	erworben
CMT2	Diabetes mellitus	HSAN I-IV	Cis-Platin, Oxaliplatin
Porphyrie	Alkohol, bariatrische Operation, Anorexie (akut malnutritiv: Thiamin-/Vit.-B6-Mangel) (39); Alkohol (toxisch)	spinozerebelläre Degeneration	Nitrate
	Vitamin-B12-Mangel		
	Urämie		
TTR-Amyloidose	axonaler Typ des GBS	spinale Muskelatrophie Typ Kennedy	Pyridoxin
	AL-Amyloidose		paraneoplastisch (Denny-Brown-Syndrom)
	Metronidazol		Sjögren-Syndrom
	Bortezomib		idiopathische sensible Polyneuropathie
	Linezolid		Nukleosidanaloga
	Arsen		Thalidomid

Hauptursachen der demyelinisierenden PNP

familiär	erworben
CMT _{1, 2} und 4 CMTX HNPP	AIDP (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), GBS
	CIDP (chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)
	Polyneuropathie ggfs. bei IgM-Paraproteinämie

8. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuß
Was gibt es Neues in der Behandlung?

Hauptursachen einer autonomen Beteiligung

Ausgeprägte autonome Beteiligung (Auswahl)
akute Pandysautonomie
diabetische Polyneuropathie
Polyneuropathie bei Amyloidose
GBS
Polyneuropathie bei Porphyrrie
hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ III (Familiäre Dysautonomie, Riley-Day-Syndrom)
hereditäre sensibel-autonome Neuropathie (HSAN) Typ IV
HIV-assoziierte Polyneuropathie
paraneoplastische Polyneuropathie

© Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss:
Was gibt es Neues in der Behandlung?

Exkurs – diabetische Polyneuropathy

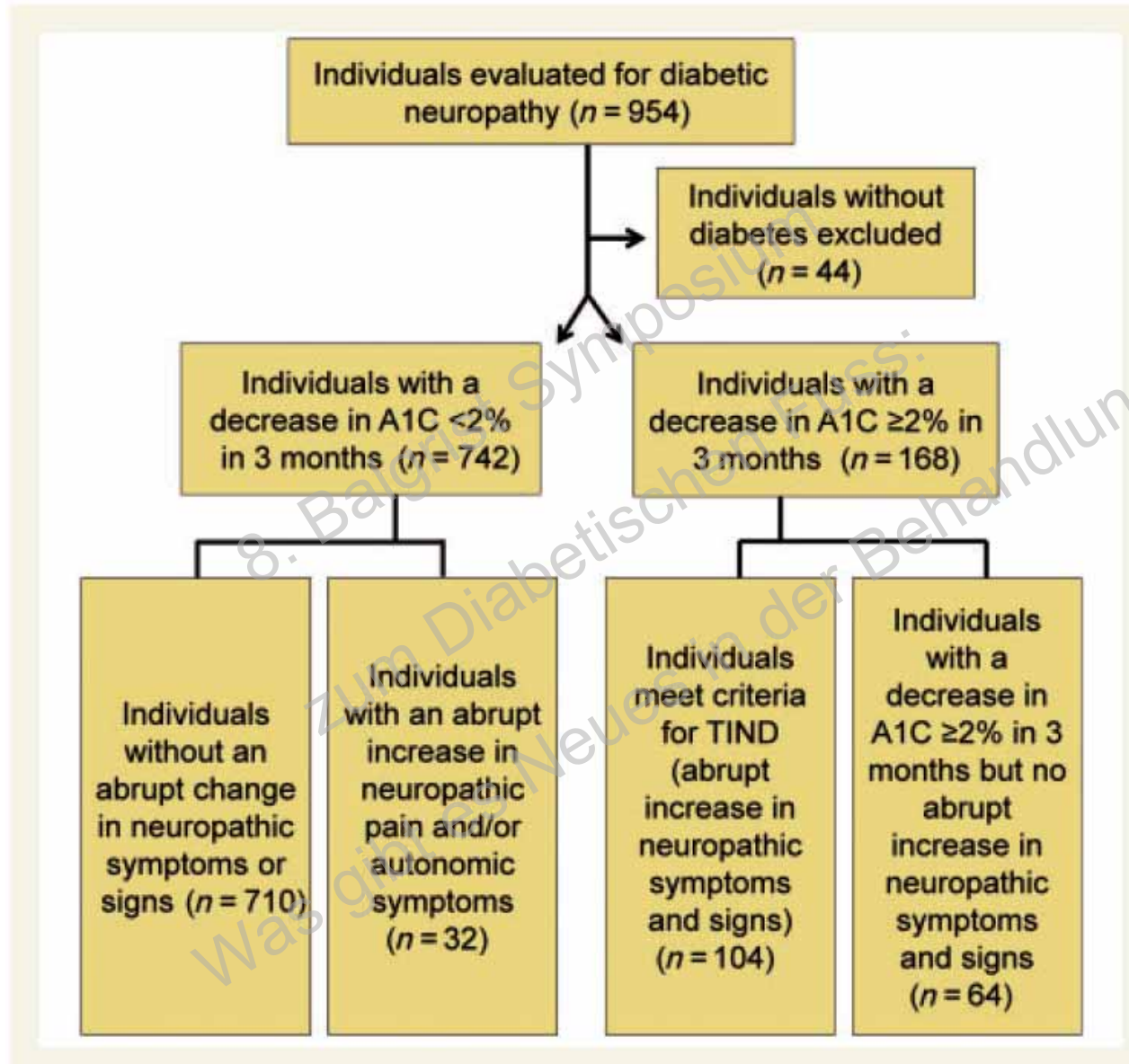


Table 5 | Drugs used to treat neuropathic pain[†]

Recommended drug	Strength of evidence (AAN)	Strength of evidence (EFNS)	Recommended dose	Common adverse effects	Mechanism of action
Pregabalin	Strong: level A	Strong: level A	150-600 mg/d in 3 doses	Weight gain, dizziness, sedation, edema	Decreases central sensitization by acting on voltage gated calcium channels
Gabapentin	Moderate: level B	Strong: level A	300-3600 mg/d in 3 doses	Weight gain, dizziness, sedation, edema	Decreases central sensitization by acting on voltage gated calcium channels
Venlafaxine	Moderate: level B	Strong: level A	75-225 mg/d (XR formulation available); may be divided into 2-3 doses	Nausea, vomiting, headache, dizziness	Inhibits serotonin and norepinephrine reuptake
Duloxetine	Moderate: level B	Strong: level A	60-120 mg/d; may be divided into 2 doses	Nausea, vomiting, headache, dizziness	Inhibits serotonin and norepinephrine reuptake
Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, desipramine, imipramine)	Moderate: level B (amitriptyline); Insufficient evidence to support use: level U (desipramine, imipramine)	Strong: level A	25-150 mg qhs	Weight gain, sedation, anticholinergic effects	Inhibits serotonin and norepinephrine reuptake, blocks sodium channels, anticholinergic
Tramadol	Moderate: level B	Strong: level A	100-400 mg/d in up to 4 doses	Nausea, vomiting, constipation, somnolence, dizziness	Mu-receptor agonist, Inhibits serotonin and norepinephrine reuptake
Oxycodone	Moderate: level B	Strong: level A	Up to 120 mg/d	Nausea, vomiting, constipation, somnolence, dizziness	Mu-receptor agonist
Morphine sulfate	Moderate: level B		Up to 120 mg/d	Nausea, vomiting, constipation, somnolence, dizziness	Mu-receptor agonist
Sodium valproate	Moderate: level B	Inefficacious: level B	500-1200 mg/d; may be in 3 doses	Weight gain, headache, tremor, sedation, alopecia, nausea, vomiting, thrombocytopenia	Enhances action of GABA or mimics action at postsynaptic receptor sites
Dextromethorphan	Moderate: level B	Moderate: level B	400 mg/d	Dizziness, sedation, restlessness, nausea	Sigma receptor stimulation
Capsaicin	Moderate: level B	Inefficacious: level B	0.075% cream up to 4 times daily	Allodynia, erythema, hypertension	Transient receptor potential villanoid-1 agonist depletes substance P
Isosorbide dinitrate spray	Moderate: level B			Hypotension, flushing, local erythema	Forms NO, acts as vasodilator, potentially increases microvascular flow
Topical lidocaine 5%	Weak: level C		Up to 12 h	Local erythema	Sodium channel inhibition
Percutaneous electric nerve stimulation	Moderate: level B		15-60 min/session	Local pain, bruising, temporary exacerbation of pain	Unclear; potentially blocks transmission of pain signals, enhances release of endorphins, serotonin
Botulinum toxin		Moderate: level B	50 U intradermally over dorsum of foot at 12 sites	Pain, bleeding, local reaction, muscle weakness	Unclear; potentially blocks nociceptor transduction
Carbamazepine		Weak: level C	100-200 mg every 4-6 h; maximum 1200 mg daily	Dizziness, sedation, nausea, vomiting, rash, blurred vision	Decreases sodium channel conductance
α-lipoic acid	Insufficient evidence to support use: level U		600 mg/d in 2 doses	Nausea, vomiting, rash	Antioxidant

*Abbreviations: AAN=American Academy of Neurology; bid=twice daily; EFNS=European Federation of Neurological Societies; qhs=every night at bedtime; XR=extended release.

†On the basis of either AAN or EFNS guidelines, the following agents are considered inefficacious: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, zonisamide, menantine, mexilitine, pentoxifylline, clonidine, lacosamide, lamotrigine, and oxcarbazepine.

Exkurs – diabetische Polyneuropathy - 2

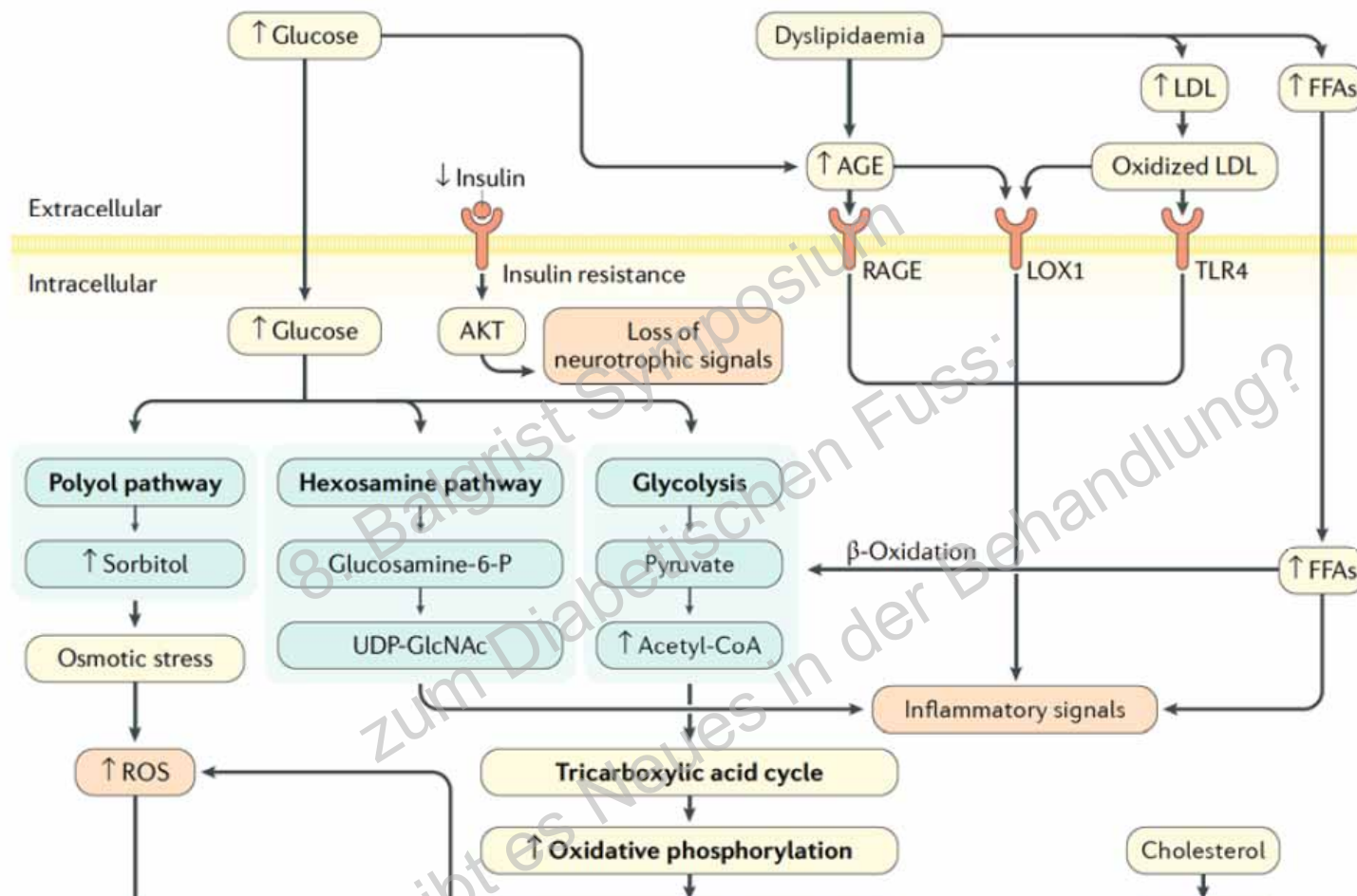


Fig. 3 | **Diabetic neuropathy pathogenesis.** Hyperglycaemia and dyslipidaemia, together with altered insulin signalling, lead to several pathological alterations in neurons, glia and vascular cells that can lead to nerve dysfunction and ultimately, neuropathy, including DNA damage, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, neurodegeneration and loss of neurotrophic signalling, and can trigger macrophage activation. The importance of these pathways in the development of neuropathy varies with cell type, disease profile and time, as distinct cell types are more or less susceptible to injury depending on the metabolic impairments. AGE, advanced glycation end-product; FFAs, free fatty acids; Glucosamine-6-P, glucosamine 6-phosphate; LDL, low-density lipoprotein; LOX1, oxidized LDL receptor 1; RAGE, AGE-specific receptor;

Exkurs – Ursachen small fibre neuropathy

