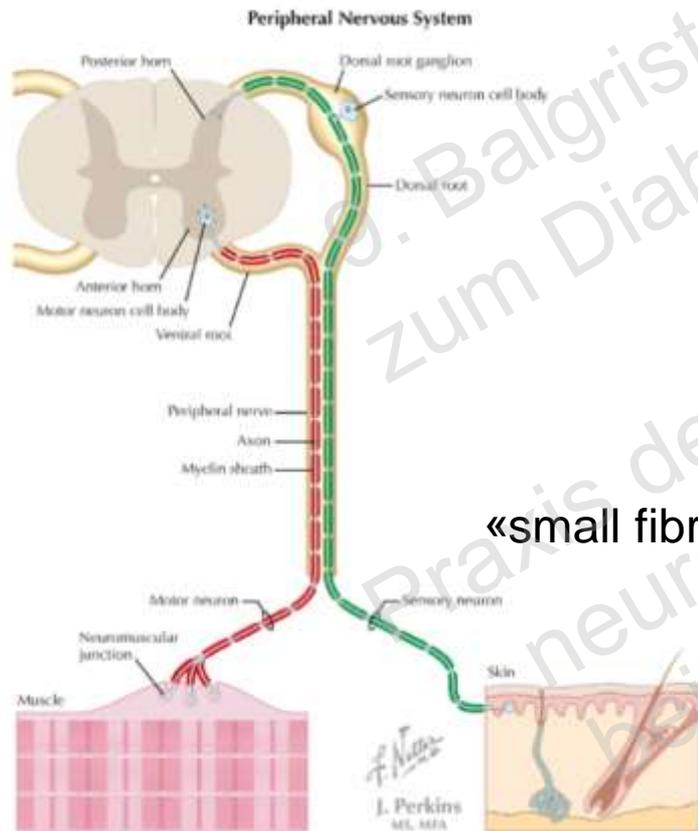


Diabetische Polyneuropathie Diagnostik und Therapie

Symposium zum diabetischen Fuss
Universitätsklinik Balgrist 04. – 05.11.2021

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

- 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

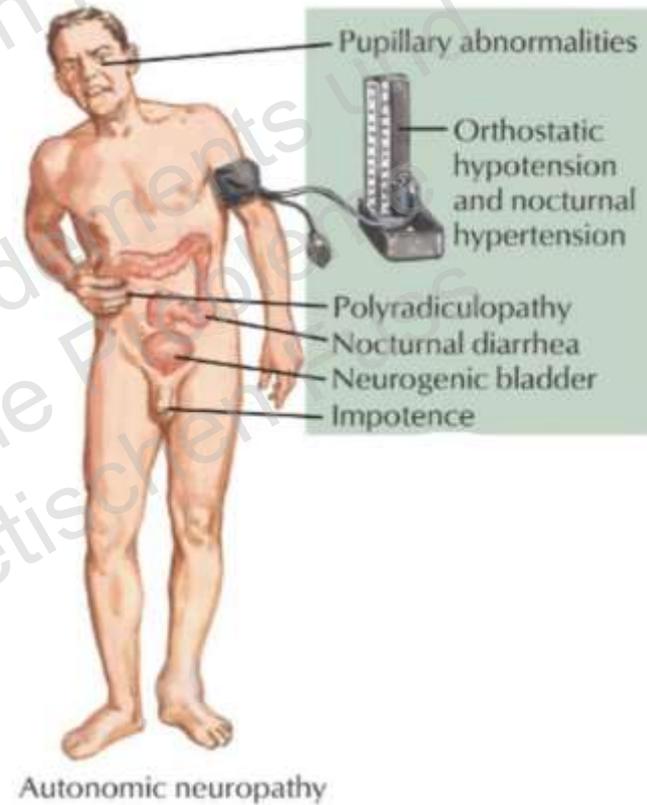
- nach Durchmesser und **Nervenleitgeschwindigkeit**
 - nach Erlanger / Gasser (1937)

• 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»

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

	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



- 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

- 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

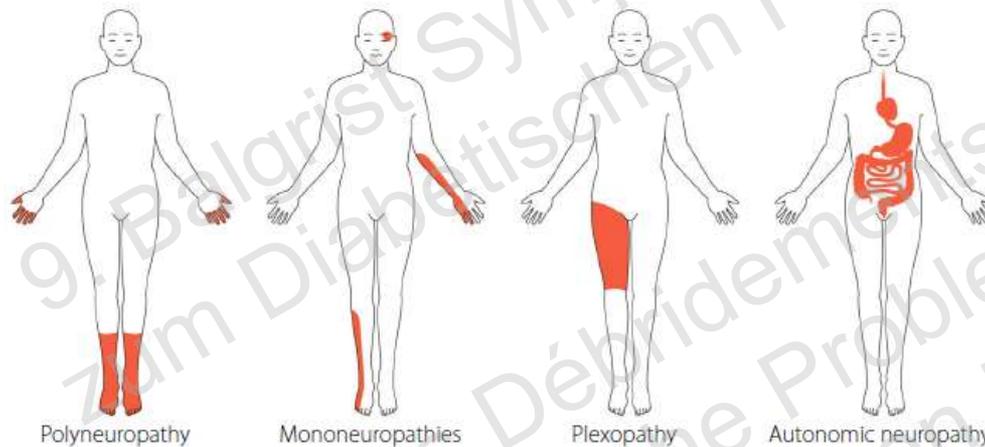


Table 1 | Classification of diabetic neuropathies

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
- Eine DPN ist in 85-90% an der Ätiologie des diabetischen Fussyndroms beteiligt
- Neben der vaskulären Pathologie stehen auch direkte neuropathische Faktoren im Fokus (dorsal root ganglion cell)

- Anamnese mit persönlichen Grunddaten und diabetesspezifischen Daten
 - Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome (z. B. sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Krämpfe, Taubheitsgefühl), insbesondere anamnestische Erfassung von Schmerzintensität, -lokalisation und schmerzauslösenden Situationen (mithilfe validierter Fragebogen).
 - Inspektion und klinische Untersuchung (Hautfarbe, trophische Störungen, Fußdeformität, Fussulkus, Verletzungen, Hauttemperatur).
 - Screening auf Fußkomplikationen und pAVK
 - Einfache neurologische Untersuchungsmethoden: Untersuchung der Achillessehnenreflexe, des Vibrationsempfindens mit der 128-Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer sowie des Druck- und Berührungsempfindens mit dem 10-g-Monofilament.
- Ist eine der drei Untersuchungen pathologisch, dann soll eine Basisdiagnostik erfolgen.

Praxis des Balgrist Symptom zum Diabetischen Problems beim diabetischen Fuß

► **Tab. 1** Einfache neurologische Untersuchungsmethoden zur Diagnose der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (Durchführung immer bilateral) [1, 2].

Qualität	Untersuchung	Befunde bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie
Schmerzempfindung	<ul style="list-style-type: none"> mit Zahnstocher, Einmalnadel oder Neurotip Es sollte gefragt werden: „Ist es schmerzhaft?“ (nicht: „Können Sie die Nadel fühlen?“) 	bds. gliederabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Berührungsempfindung	z. B. mit Wattebausch	bds. gliederabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Druck- und Berührungsempfindung	10-g-Monofilament an der Plantarseite des Metatarsale 1–2; plantar distal an der Großzehe; ggfs. zusätzlich an der Basis des Metatarsale 3 und 5. Cave: Untersuchung an nicht verhornten Stellen durchführen.	positiver Screeningtest: fehlende Empfindung an zumindest einer Hautstelle
Temperaturempfindung	<ul style="list-style-type: none"> mit kaltem Metall (z. B. Stimmgabel), eiswassergekühltem Reagenzglas oder TipTherm 	bds. gliederabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Vibrationsempfindung mit 64-Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer)	<ul style="list-style-type: none"> zunächst am Großzehen-Interphalangealgelenk; falls Vibrationsempfindung bds. = 0/8, Untersuchung einer proximalen Stelle (Malleolus medialis) 	<ul style="list-style-type: none"> untere Normgrenze am Großzehen-Interphalangealgelenk: <ul style="list-style-type: none"> für Alter bis 39 Jahre 5/8¹ für Alter 40–59 Jahre 4,5/8¹ für Alter 60–74 Jahre 4/8¹ für Alter ≥ 75 Jahre 3,5/8¹
Muskeleigenreflexe	Achilles- und Patellarsehnenreflex	bds. Minderung oder Aufhebung der Auslösbarkeit

¹ Untere Normgrenzen für Vibrationsempfindung [11].

Wann sollte der Patient mit diabetischer Polyneuropathie zum Neurologen?

- Überwiegen von motorischen statt sensiblen Ausfällen
- rasche Entwicklung und Progredienz der Symptomatik
- stark ausgeprägte Asymmetrie der neurologischen Ausfälle, Mononeuropathie und Hirnnervenstörung
- Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage
- Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten
- Nachweis anderer neurologischer Symptome, die über das diabetische polyneuropathische Syndrom hinausgehen
- Familienanamnese einer Neuropathie

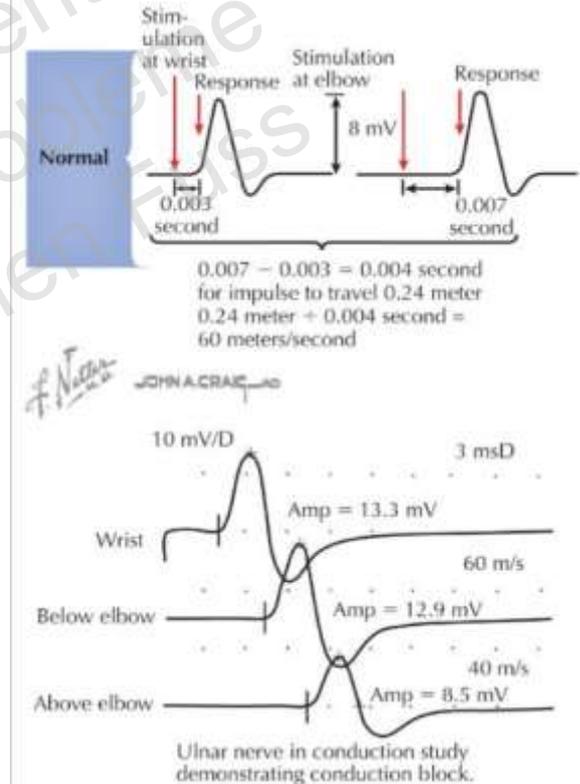
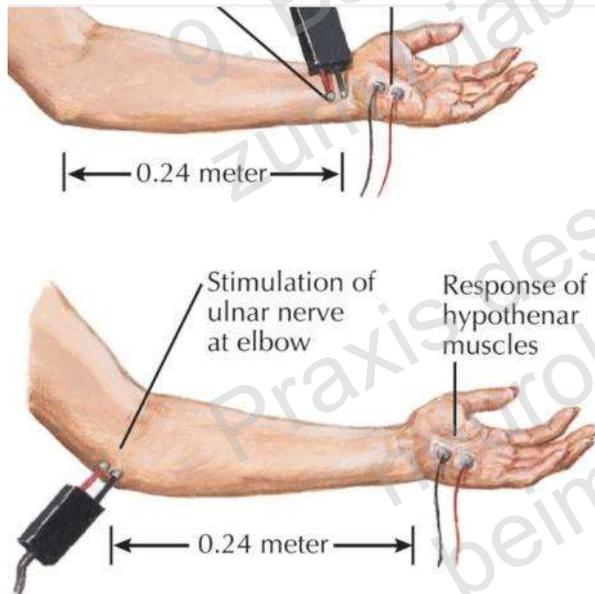
9. Balgrist Symposium
Zum Diabetischen Fuss
Praxis des Bridgements und
neurologische Probleme
beim diabetischen Fuss

Diagnostik der Polyneuropathie

- 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/ Sudoscan (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, HBV, 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-Diagnostik
 - ggf. Bildgebung (Nervenultraschall, MR-Neurographie), ggf. Tumorsuche
 - Nerv-/ Muskelbiopsie, Hautbiopsie (small fibre Neuropathie)
 - Genetik (CMT, Amyloidose)
 - Ggf. spinale Bildgebung (DD oligosymptomatische Spinalkanalstenose)

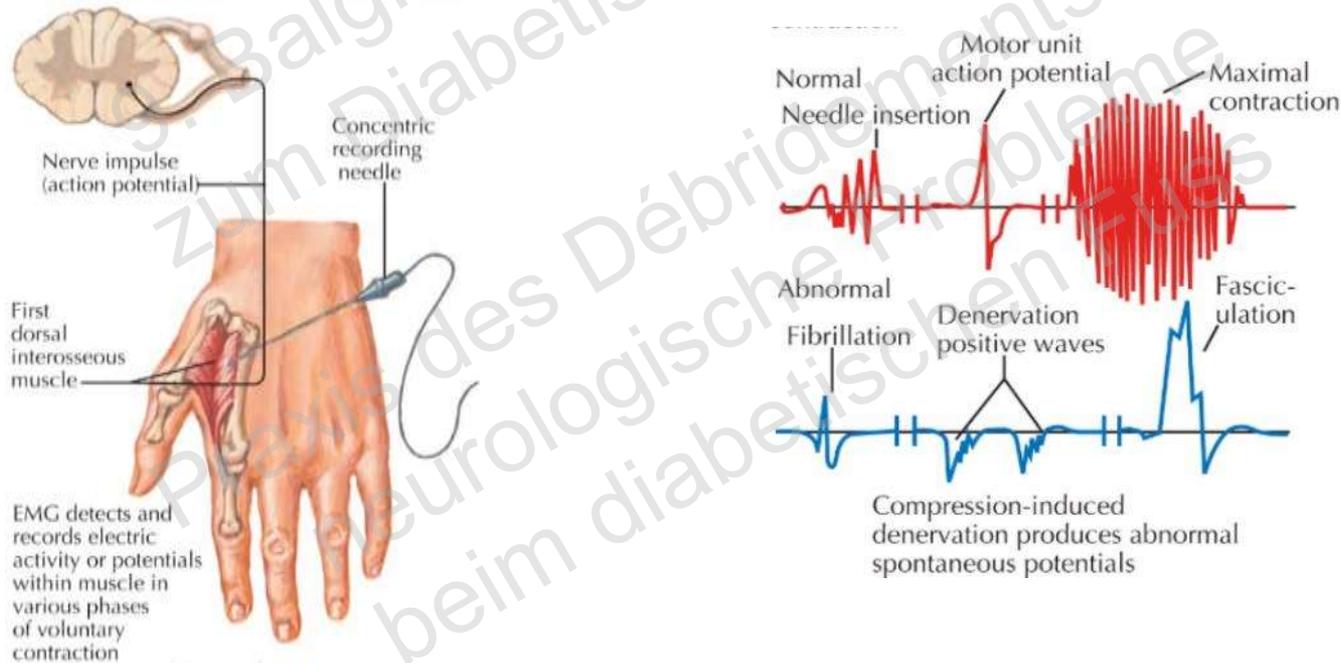
- Sensible und motorische Neurographie:

- 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:

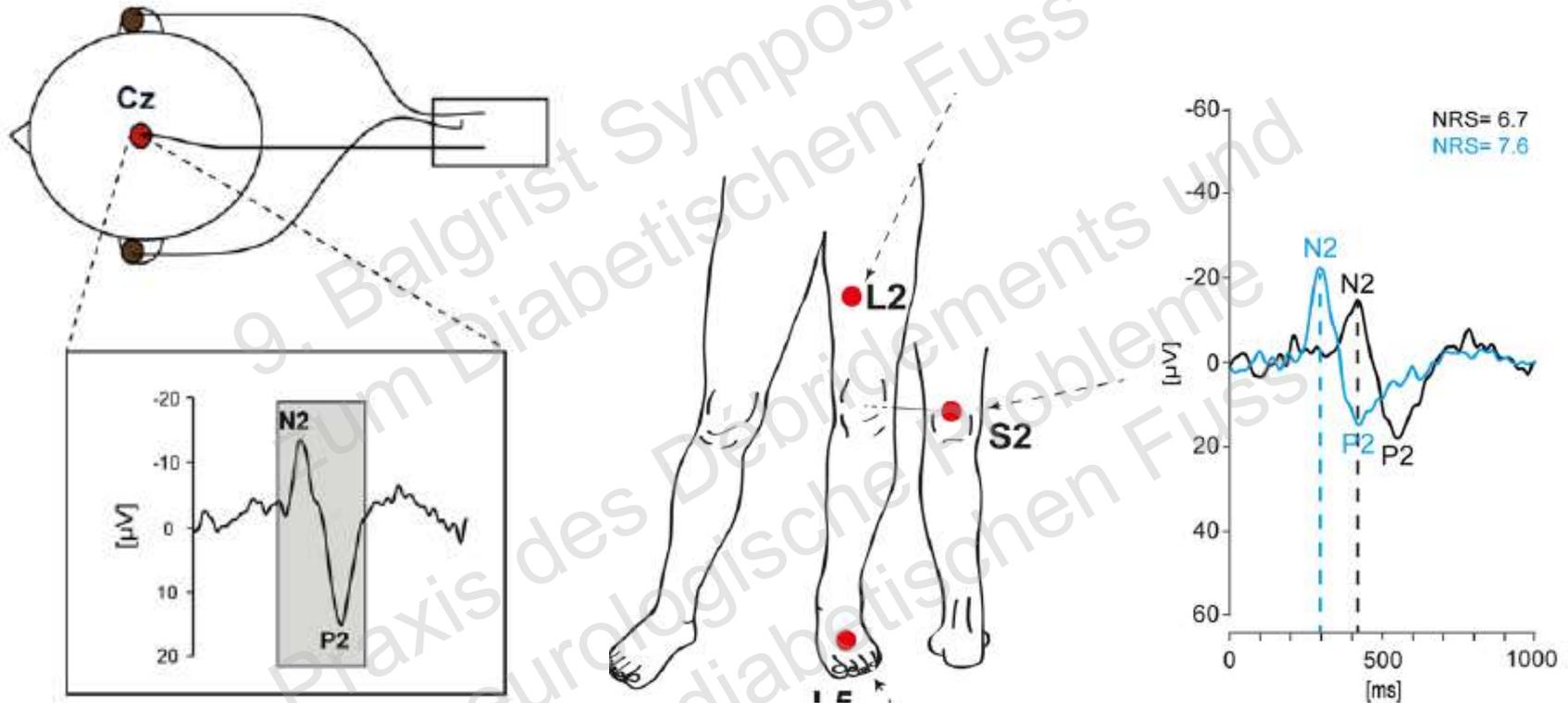
- Nachweis einer axonalen Schädigung
- Indirekte Abklärung proximaler Nerven (Schulter/Beckengürtel)
- Einschätzung des zeitlichen Verlaufes
 - akute Denervierung: pathologische Spontanaktivität (pSW, Fibrillationen)
 - Chronische Denervierung: Dauer der MUPS verlängert, Potentialamplitude erhöht, Phasenzahl 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 –
 - Gute Phänotypisierung der Symptomatik
 - nicht objektiv
 - zeitintensiv
- **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

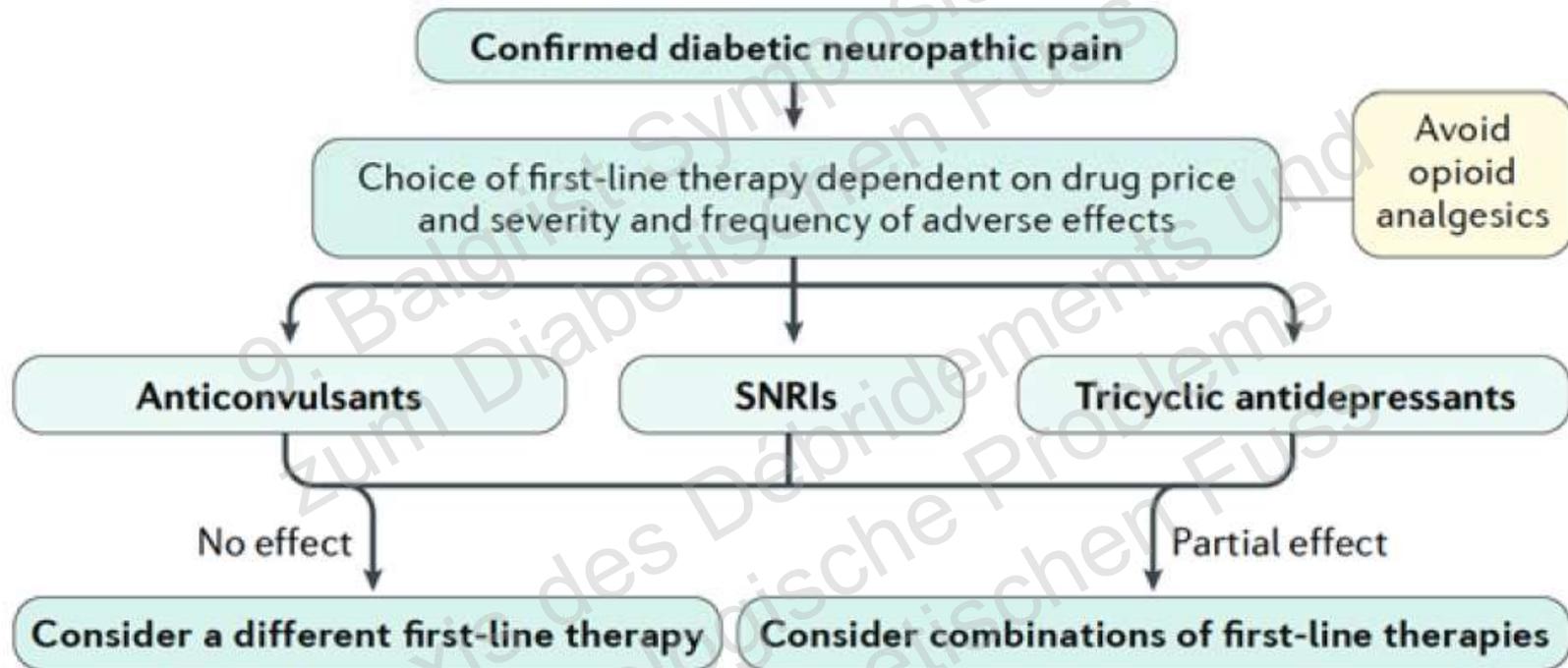
Contact heat evoked potentials (CHEPs)

B



- Anstreben einer kausale Therapie (BZ Einstellung beim Diabetes)
- Optimierung der weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms
- Behandlung konkurrierender Ursachen (Alkoholkarenz, Vit. B12 Substitution ect.)
- Physiotherapie (Gangsicherheit, Sturzprophylaxe)
- Orthopädische Versorgung (orthopädische Massschuhe, Orthesen ect.)
- Adäquate Behandlung fokaler Neuropathie (DD Karpaltunnelsyndrom, Radikulopathie, Spinalkanalstenose)
- Neuropathische Schmerztherapie

- Eine symptomatische Schmerztherapie ist nur indiziert wenn eine alltägliche Beeinträchtigung besteht
- Als realistische Ziele einer medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben:
 - 1. Eine Schmerzreduktion um 30–50 % auf der visuellen Analogskala (VAS) oder der Numerischen Ratingskala (NRS),
 - 2. eine Verbesserung des Schlafs,
 - 3. eine Verbesserung der Lebensqualität,
 - 4. die Erhaltung sozialer Aktivitäten und der sozialen Teilhabe,
 - 5. die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.
- Die genannten Therapieziele müssen mit dem Patienten vor Beginn und im Verlauf der Therapie besprochen werden, um zu hoch gesteckte Ziele oder Erwartungen zu verhindern. So werden Enttäuschungen vermieden, aus denen eine Schmerzverstärkung resultieren kann.



Praxis des Débridements und zum Diabetischen Fuß

9: Balgrist Symposium

Praxis des Débridements und zum Diabetischen Fuß

Praxis des Débridements und zum Diabetischen Fuß

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

- Alternativen ohne klare Leitlinienempfehlung:
 - Niedrig-dosierte Capsaicin Creme lokal
 - Cannabinoide (THC, CBD) – Nachteil: zentrale UAW, teuer, hoher Aufwand
 - TENS – bei fokaler Schmerzproblematik und kooperativem Patienten eine Option
 - Alpha-Liponsäure (Radikalfänger): Datenlage nicht eindeutig, aber möglich (nicht gelistet)
 - Multimodale Schmerztherapie (Psychotherapie, ..ect.)

Schlereth T. et al., Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: DGN (Hrsg.) www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 04.11.2021)

- Diabetische Polyneuropathie ist häufig und ein wichtiger Faktor des diabetischen Fusses
- Überweisung an den Neurologen bei „red flags“ (frühes Auftreten, motorische Betonung, rasche Progredienz)
- Alternative Ursachen (metabolisch, Druckneuropathie, spinale Ursache, Vitaminmangel) nicht verpassen
- Therapie der neuropathischen Beschwerden ist symptomatisch

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

9. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss
Praxis des Débridements und
neurologische Probleme
beim diabetischen Fuss