

[Diese Differentialdiagnose nicht vergessen](#)

Blutzucker vorbildlich eingestellt, doch mit wenig Nutzen

Dr. med. Amélie Pauchet^a, Dr. med. Laura Marino^a, Prof. Dr. med. Anne Wojtusciszyn^a, Prof. Dr. med. Thierry Kuntzer^b

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme;

^bUnité nerf-muscle, Département des neurosciences

Fallbeschreibung

Eine 51-jährige Patientin leidet an Typ-2-Diabetes, der vor drei Monaten während eines stationären Aufenthalts aufgrund eines Malum perforans mit Osteomyelitis am Mittelfuss diagnostiziert wurde, und sucht ärztlichen Rat, da stärker werdende neurologische Symptome aufgetreten sind. Sie gibt an, dass sie während des Spitalaufenthalts ein lediglich an den Zehen spürbares Kribbeln bemerkt habe, einige Wochen nach der Entlassung seien ein den Schlaf störendes Brennen und eine Abnahme der Sensibilität sowie Parästhesien aufgetreten. Diese Symptome hätten sich innert einiger Wochen auf Hände und Füße und dann auf den ganzen Körper ausgebreitet. Zunächst seien die Symptome nur in der Nacht aufgetreten, nunmehr seien sie Tag und Nacht vorhanden. Die Patientin leide weder an gastrointestinalen oder urologischen Beschwerden noch an orthostatischer Dysregulation, berichtet jedoch über einen Verlust der Schweißsekretion an den Händen.

Im 30. Lebensjahr war die Patientin adipös (Body Mass Index [BMI] 43,3 kg/m²) und hat dann freiwillig bis auf ein Gewicht von 70 kg (BMI 26,3 kg/m²) abgenommen, das seit mehreren Jahren stabil blieb. In den letzten drei Monaten bemerkte sie jedoch einen Gewichtsverlust von 5 kg, da sie infolge des Schocks durch die Diabetesdiagnose «Angst vor dem Essen» süsser Nahrungsmittel hat.

Bei der Entlassung zeigten sich in der klinischen Untersuchung an beiden Füßen eine Pallhypästhesie und eine Unempfindlichkeit beim Monofilament-Test. Aktuell – drei Monate nach der Diagnose und dem Beginn der Diabetesbehandlung – ist an beiden Füßen nach wie vor eine Störung der Pallästhesie und eine Sensibilitätsstörung festzustellen, aber auch eine gestörte Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Berührung und spitzem Reiz (dies ist an beiden Händen ebenfalls zu beobachten). Die Stellungswahrnehmung der Grosszehe ist erhalten. Die Reflexe sind normal und die Kraft ist ohne Muskelatrophie erhalten. Ein Orthostase-Test ergibt ein

Absinken des systolischen Blutdrucks um 34 mm Hg beim Aufstehen und eine stabile Herzfrequenz von 85/min. Der übrige neurologische Befund ist normal.

Die regelmässige Medikamenteneinnahme umfasst Metformin, Insulin degludec, Insulin aspart sowie Clindamycin gegen die Osteomyelitis am Fuss. Ihr sorgfältig geführtes Blutzuckertagebuch zeigt ein ausgeglichenes Blutzuckerprofil, das das schrittweise Absetzen des Insulins erlaubt. Infolge der Verbesserung des Blutzuckerprofils im Alltag ist das glykierte Hämoglobin in drei Monaten von 14,5 auf 7,1% gesunken.

Frage 1: Welche Diagnose ist angesichts der neurologischen Beschwerden die am wenigsten wahrscheinliche?

- a) Nährstoffmangelbedingte Neuropathie
- b) Distale diabetische Polyneuropathie
- c) Toxische Neuropathie (Antibiotika)
- d) Proximale motorische Neuropathie
- e) Behandlungsinduzierte Neuropathie

Aufgrund der Gewichtsabnahme in der Vergangenheit und der verminderten Nahrungsaufnahme ist ein Vitaminmangel mit sekundärer Polyneuropathie möglich. Eine distale Polyneuropathie im Zusammenhang mit dem Diabetes ist gesichert, da mikro- und makrovaskuläre Komplikationen oftmals bereits zum Zeitpunkt der Diagnose von Typ-2-Diabetes vorliegen und die Patientin aufgrund eines Malum perforans behandelt wird. Im Gegensatz zu anderen Antibiotika (Metronidazol, Linezolid, Nitrofurantoin) und Medikamenten (antiretrovirale Therapie, Chemotherapeutika) gilt Clindamycin nicht als neurotoxisch. Die proximale motorische Neuropathie (diabetische Amyotrophie) ist bei Diabetesbetroffenen selten und äussert sich durch Beinschmerzen, die einer Muskelschwäche der Oberschenkelmuskulatur und des Quadrizeps vorausgehen; dies entspricht nicht dem klinischen Bild unserer Patientin. Angesichts der raschen Verschlechterung, der gleichzeitigen Verbesserung der Blutzuckerwerte und der orthostatischen Hypotonie wird



Amélie Pauchet

eine akute, schmerzhafte diabetische Neuropathie in Verbindung mit der Behandlung vermutet.

Frage 2: Welche Blutuntersuchungen sind für die Diagnosestellung nützlich?

- a) TSH, Nieren- und Leberfunktion
- b) Kalzium und Protein-Immunelektrophorese
- c) Serologie: Borreliose und HIV
- d) B-Vitamine (1, 6, 9, 12)
- e) Alle

Als Ätiologie in Betracht zu ziehen sind metabolische (Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörung), entzündliche (Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Lupus erythematodes, Zöliakie, monoklonale Gammopathie), nährstoffmangelbedingte (Vitamine B₁, B₆, B₉, B₁₂ und E; Kupfer), genetische (Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, familiäre Amyloidose), toxische (Alkohol, Medikamente) und infektiöse Ursachen (HIV, Hepatitis C, Lyme-Borreliose, Syphilis). Im Hinblick auf diese Möglichkeiten sind die entsprechenden Laboruntersuchungen zu veranlassen: Ein Basisbefund (HbA_{1c}, Thyreotropin [TSH], antinukleäre Antikörper [ANA], SSA(Ro)-Antikörper, SSB(La)-Antikörper, Immundefixationselektrophorese, B-Vitamine, Kalzium) kann je nach Grad des klinischen Verdachts vervollständigt werden (Virusserologie, Transglutaminase-Antikörper, ...) [1]. Sämtliche Blutwerte der Patientin sind im Normbereich. Die wahrscheinlichste Ursache der Neuropathie ist folglich der Diabetes, aber durch welchen Mechanismus?

Frage 3: Welche Spezialuntersuchung ist angezeigt, um einen Hinweis auf die Diagnose zu erhalten?

- a) Biopsie des Nervus suralis
- b) Elektroneuromyographie (ENMG)
- c) Elektroenzephalographie (EEG)
- d) Kipptischuntersuchung
- e) Angiologische Untersuchung der unteren Extremitäten

Die distale längenabhängige Polyneuropathie, eine klassische Neuropathie bei an Diabetes Erkrankten, rechtfertigt aufgrund ihrer hohen Prävalenz keine Elektroneuromyographie (ENMG) – doch jede andere Neuropathie sollte durch einen Neurologen abgeklärt werden. In unserem Fall – angesichts der raschen Progression, der Ausdehnung und der Intensität der Symptome, die für eine klassische diabetische Polyneuropathie untypisch sind – ergibt die Untersuchung der Nervenleitung eine nicht längenabhängige, sensomotorische Polyneuropathie mit Schädigung der grossen (verringerte Amplitude der sensiblen Potentiale am Nervus suralis) und kleinen

Nervenfasern (keine sudomotorische Reaktion an beiden Fusssohlen). Das klinische Bild und die Dominanz der Schädigung der kleinen Nervenfasern sind mit einer akuten behandlungsinduzierten Neuropathie vereinbar.

Eine Nervenbiopsie ist Fällen vorbehalten, in denen man eine Vaskulitis oder endoneurale Ablagerungen wie bei einer Amyloidose vermutet. Eine Elektroenzephalographie (EEG) eignet sich nicht für periphere Nervenschädigungen. Mithilfe der Kipptischuntersuchung kann eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems bestätigt werden, diese wurde jedoch bereits durch den Orthostase-Test drei Minuten nach dem Aufstehen (Schellong-Test) und durch die ENMG bestätigt. Eine vaskuläre Störung könnte zu den Fussläsionen beitragen, würde aber nicht die neurologischen Symptome erklären.

Frage 4: Wie können die neuropathischen Schmerzen dieser Patientin am besten behandelt werden?

- a) Opiate
- b) Prednison
- c) Pregabalin oder Gabapentin
- d) Antidepressiva der Klasse Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)
- e) Lidocain- oder Capsaicin-Salbe

Als Mittel der Wahl zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sind in erster Linie Pregabalin oder Gabapentin sowie Antidepressiva vom SNRI-Typ wie Venlafaxin und Duloxetine in Betracht zu ziehen [1, 2]. Trizyklische Antidepressiva zählen ebenfalls zur Erstlinientherapie, ihre anticholinergen (Mundtrockenheit, Verstopfung, Dysurie) und zentralen Wirkungen (Verwirrtheit) erfordern allerdings bei bestimmten Personen eine vorsichtige Anwendung (Amitriptylin ist in der Schweiz nicht in geringer Dosierung verfügbar, mit Trimipramin in Tropfenform ist indes eine schrittweise Anpassung der Dosierung möglich). Die Wahl der Therapie soll Begleiterkrankungen berücksichtigen (depressiver Zustand, Schlafstörungen, Ängste) und im Falle unerwünschter Wirkungen angepasst werden. Opiate werden nicht als Erstlinientherapie verwendet. Bei Prednison besteht die Gefahr, dass es die Blutzuckerregulation beeinträchtigt, zudem wurde keine eindeutige Wirksamkeit gegen eine nicht-entzündliche Neuropathie nachgewiesen. Topische Salben mit anästhesierender Wirkung sind bei derart umfassender Beeinträchtigung nicht geeignet. Bei unserer Patientin behandeln wir, angesichts der sekundären Schlafstörungen, mit Pregabalin, dessen Dosis schrittweise gesteigert wird (es sind bis zu 600 mg/Tag möglich). Dies ermöglicht eine gute Schmerzkontrolle.

Frage 5: Welche Aussage zur Heilungsprognose ist am ehesten richtig?

- a) Es ist keine Verbesserung der Symptome oder Heilung möglich.
- b) Bei allen Betroffenen verschwinden die Symptome nach sechs Monaten.
- c) Eine Heilung ist unter Umständen möglich.
- d) Die Symptome werden mit der Zeit unvermeidlich stärker.

Wird die Diagnose spät gestellt, ist die Prognose der akuten, schmerzhaften diabetischen Neuropathie schlecht und es besteht die Möglichkeit der irreversiblen Schädigung der sensorischen Nervenzellen der posterioren Spinalganglien. In diesem Fall ist keine Heilung möglich. In der Anfangsphase der Neuropathie ist die Prognose bei funktionellen Störungen der Erregbarkeit der Nervenfasern innerhalb von zwei bis drei Monaten günstig. Danach ist eine mehrmonatige axonale Regeneration erforderlich, wenn der Stoffwechsel der Axone beeinträchtigt ist und strukturelle Schäden an den längsten Axonen vorliegen.

Diskussion

Periphere Neuropathien der sensiblen, motorischen oder vegetativen Fasern sind bei an Diabetes Erkrankten häufig. Das beschriebene klinische Bild verdeutlicht die Möglichkeit einer doppelten Assoziation: Zunächst liegt eine symmetrische, längenabhängige

Polyneuropathie vor (mit Beteiligung der grossen und kleinen Nervenfasern), zu der sich eine behandlungsinduzierte Neuropathie gesellt.

Die chronische distale Polyneuropathie oder längenabhängige Polyneuropathie ist die häufigste Form und tritt typischerweise mit einer handschuh- und sockenförmigen Schädigung auf, die zunächst sensibel (Schädigung der grossen Nervenfasern mit Hypästhesie und Ataxie beim Gehen und/oder der kleinen Nervenfasern mit Schmerzen, Dysästhesie, Schwitzdefizit und vasomotorischer Regulation) und dann motorisch ist, langsam fortschreitet, insbesondere bei schlecht kompensiertem Diabetes, und im Endstadium zu einem Charcot-Fuss führen kann (Tab. 1).

Die behandlungsinduzierte Neuropathie («treatment-induced neuropathy of diabetes» [TIND]) oder die «Insulin-Neuritis» ist selten, aber möglicherweise unterdiagnostiziert, da sie nicht bei allen Diabetespatientinnen und -patienten systematisch gesucht wird, im Gegensatz zur längenabhängigen Polyneuropathie, die Teil der jährlichen Untersuchung ist. Es handelt sich dabei um das akute Auftreten nicht längenabhängiger neuropathischer Schmerzen oder um eine Dysautonomie in den ersten acht Wochen nach einer raschen Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (definiert als Abfall des HbA_{1c}-Werts um >2% in drei Monaten), die in der Regel auf die Erstdiagnose von Diabetes oder eine Optimierung des Diabetesmanagements zurückzuführen ist [3].

Tabelle 1: Anzeichen, Symptome und Funktion der verschiedenen Arten von Nervenfasern im Falle von Neuropathie.

	Motorisch		Sensibel		Vegetativ
Beteiligte Nervenfasern	Grosse, myelinisierte Nervenfasern	Grosse, myelinisierte Nervenfasern	Kleine, leicht myelinisierte oder unmyelinisierte Nervenfasern	Kleine, myelinisierte oder unmyelinisierte Nervenfasern	
Funktion	Motorik (Kraft und Trophik)	Berührungs-, Vibrations- und Lagewahrnehmung, Gleichgewicht	Nozizeption (Temperatur- und Schmerz Wahrnehmung)	Herzfrequenz, Blutdruck, Schwitzen, Funktion des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts	
Symptome	Muskelschwäche	– Gangataxie – Gleichgewichtsstörungen und Stürze – Parästhesien	– Schmerzen (Brennen, Schmerzen, die sich wie ein elektrischer Schlag oder Messerstich anfühlen, Allodynie) – Kalte Füsse	– Orthostase-Syndrom – Trockene Haut – Gastroparese, Durchfall, Verstopfung, Stuhlinkontinenz – Erektionsstörungen, retrograde Ejakulation – Neurogene Blase	
Klinische Anzeichen	– Muskelatrophie – Kraftverlust – Hyporeflexie	– Verringerte Wahrnehmung von Stimmgabel-Vibrationen bei 128 Hz – Unempfindlichkeit beim 10-g-Monofilament-Test – Charcot-Arthropathie (Charcot-Fuss) – Verlust der Propriozeption	– Störung der Unterscheidung zwischen Berührung und spitzem Reiz – Störung der Unterscheidung zwischen warm und kalt – Anfälligkeit für Fussulkus und Amputationen	– Tachykardie in Ruhe – Schellong-Test pathologisch	

Das klinische Bild verbindet oftmals die Temperatur- und Schmerz Wahrnehmung (Brennen, Parästhesien, Allodynie, Hyperalgesie) mit einer autonomen Dysfunktion (Orthostase-Syndrom, Synkope, frühzeitiges Sättigungsgefühl, gestörte Schweißsekretion). Im Frühstadium können die Nervenleitungsparameter normal sein, auch wenn die kleinen Nervenfasern bereits geschädigt sind.

Der Typ und die Dauer des Diabetes beeinflussen das Auftreten der Neuropathie ebenso wenig wie die Art der Behandlung (Insulin oder nicht). Die Wahrscheinlichkeit, eine TIND zu entwickeln, hängt von der HbA_{1c}-Senkung ab: Bei einer Senkung von 2–3% in drei Monaten beträgt das Risiko 20%, bei einer Senkung von über 4% beträgt es 80% und bei einer Senkung von über 7% besteht ein Risiko von 100%. Auch die Ausdehnung der Störung und die Schmerzintensität korrelieren mit dem Ausmass und der Geschwindigkeit der HbA_{1c}-Senkung, ebenso wie die gleichzeitige Inzidenz einer Dysautonomie oder mikrovaskulären Störung (Auftreten und/oder Fortschreiten einer Retinopathie oder Mikroalbuminurie) [3]. Es wird auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer TIND und dem Vorliegen einer Essstörung (z.B. Anorexie) beobachtet, insbesondere bei Typ-1-Diabetes. Ein erheblicher Gewichtsverlust (>10% des Ausgangsgewichts oder mindestens 4,5 kg) ist daher ein potentieller Risikofaktor, wie auch bei unserer Patientin [3, 4].

Der pathophysiologische Mechanismus der Nervenschädigung ist noch nicht geklärt. Eine neuronale mikrovaskuläre Schädigung ist eine der wahrscheinlichen Hypothesen, die auf einem ähnlichen Mechanismus beruht wie die Netzhautschädigung, die bei der diabetischen Retinopathie beschrieben wird (die im Übrigen häufig mit TIND assoziiert ist). Vermittelt werden die Veränderungen möglicherweise durch arteriovenöse Shunts und epineurale Neovaskularisationen, die zu einer endoneuralen Ischämie der kleinen Fasern führen [4, 5]. Aber auch andere Mechanismen sind wahrscheinlich: Neuronale Apoptose durch Glukoseentzug, mikrovaskuläre Veränderung an den

Neuronen durch wiederholte Hypoglykämien, sekundäre Entzündung infolge eingeschränkter Nährstoffzufuhr (analog zur Neuropathie nach bariatrischer Operation).

Die Therapie umfasst die Behandlung der neuropathischen Schmerzen. Eine «permissive Hyperglykämie» zeigte keine Vorteile – den Blutzucker richtig einzustellen bleibt weiterhin das Ziel. Die Senkung des HbA_{1c}-Werts um weniger als 3% in drei Monaten – besonders wenn der Ausgangswert hoch ist (> 9%) und wenn andere mikrovaskuläre Komplikationen vorliegen – scheint das Risiko zu verringern, dass eine TIND auftritt [3]. Bei unserer Patientin hätte eine Verlangsamung der HbA_{1c}-Korrektur die Symptome verhindern oder lindern können, wenn eine Ernährungsberatung stattgefunden hätte, da sich die Patientin seit der Diagnose eine Kalorienrestriktion auferlegt hatte.

Angesichts akuter, atypischer neurologischer Veränderungen bei Diabetesbetroffenen sollte die behandlungsinduzierte Neuropathie also Teil der Differentialdiagnose sein, besonders bei drastischer und rascher Verbesserung der Blutzuckerregulation. Dies sollte uns jedoch nicht davon abhalten, bei Personen mit schlecht eingestelltem Diabetes eine bessere Blutzuckerkontrolle anzustreben, wobei wir jedoch an die Möglichkeit dieser seltenen Krankheit denken und eine schrittweise Korrektur des HbA_{1c}-Werts zum Ziel haben sollten.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Kelly Graham Gwathmey, Kathleen T Pearson. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *BMJ*. 2019;365:11108.
- 2 Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325–52.
- 3 Christopher H. Gibbons. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton Neurosci*. 2020;226:102668.
- 4 Christel Tran, Jacques Philippe, François Ochsner, Thierry Kuntzer, André Truffert. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14131.
- 5 Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia*. 1996;39(3):329–35.

Korrespondenz:
Dr. med. Amélie Pauchet
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois
Avenue de la Sallaz 8
CH-1011 Lausanne
amelie.pauchet[at]chuv.ch

Antworten:

Frage 1: d. Frage 2: e. Frage 3: b. Frage 4: c. Frage 5: c.