

Ischämische Neuropathie bei arterieller Verschlusskrankheit

Friedrich Grahmann¹
Bernhard Neundörfer²
Armin Wagner¹

Zusammenfassung

Eine häufig unterschätzte Komplikation der schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) stellt die ischämische Neuropathie dar. Bei der klinischen Symptomatik treten motorische Defizite gegenüber Schmerzen und Sensibilitätsstörungen zurück. Überwiegend handelt es sich um asymmetrische oder monomelic, nur die Beine betreffende Manifestationstypen. Alle Nervenfaserklassen sind betroffen. Neben der ischämischen Neuropathie findet sich häufig die Kombination mit einer diabetischen Neuropathie, gekennzeichnet durch klinische und neurophysiologische Unterschiede. Die Therapie ist symptomatisch, und die Prognose wird entscheidend von dem zugrunde liegenden Gefäßleiden, aber auch von dem erhöhten kardialen Risiko dieser Patienten bestimmt.

Schlüsselwörter: periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämische Neuropathie, Makroangiopathie, diabetische Mikroangiopathie

Summary

Ischemic Neuropathy Caused by Peripheral Arterial Disease

To a large extent, ischemic neuropathy is an underestimated complication of severe stages of peripheral arterial occlusive disease (PAD). Concerning neurologic symptoms, pain and sensory deficits prevail over motor impairment. Predominantly, asymmetric and monomelic manifestation types of the legs are present. All nerve fiber classes are affected. Ischemic neuropathy in nondiabetics with pure large vessel disease and macroangiopathy is often combined with diabetic neuropathy. It is generally accepted today that the latter has a multifactorial etiology leading to microangiopathy and hyperglycemia being a main factor with some clinical and neurophysiological differences. Therapy has to be symptomatic and prognosis is determined by the underlying vascular disease and the increased cardiac risk due to the involvement of the cardiac autonomic nervous system.

Key words: peripheral arterial disease, ischemic neuropathy, large vessel disease, diabetic microangiopathy

Jährlich werden in Deutschland insgesamt über zwei Millionen Menschen, davon 215 000 stationär wegen einer arteriosklerotischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) behandelt. Sie ist am häufigsten für Schmerzen an den unteren Extremitäten verantwortlich. Die volkswirtschaftlichen Kosten sind mit circa 2,7 Milliarden DM relativ hoch. Über die Prävalenz der klinisch asymptomatischen Form (Grad 1 nach Fontaine) in der Allgemeinbevölkerung gibt es kaum Daten. Die Prävalenz der sym-

nach Fontaine (mit Ruheschmerz beziehungsweise zusätzlicher Gangrän) erheblich beeinträchtigt und entspricht im Schweregrad der von Nierenkarzinom-Patienten (13).

Häufig wird die pAVK noch durch eine begleitende ischämische Neuropathie kompliziert, wobei genaue Zahlen zur Prävalenz fehlen. Die Neuropathie prägt durch sensible Reizerscheinungen und Schmerzen das klinische Gesamtbild der Gefäßerkrankung, beeinflusst den Krankheits- und Therapieverlauf ungünstig, erschwert die Rehabilitation

und ist bei Mitbeteiligung des kardialen autonomen Nervensystems auch mitverantwortlich für eine erhöhte kardiale Mortalität dieser Patienten.

Im Folgenden soll diese häufige neurologische Begleiterkrankung der schweren pAVK näher erörtert werden.

Pathogenese

Durch die reiche Vaskularisierung besteht eine physiologische, relative Ischämieresistenz

Sensible Reizerscheinungen	Schmerzen Parästhesie Dysästhesie
Sensible Ausfallserscheinungen	Hypästhesie Hypalgesie Pallhypästhesie Thermhypästhesie
Autonomes Nervensystem	pathologische Herzfrequenzvariabilität trophische Hautveränderungen Ödeme (diabetische) Ulzera
Motorisches Nervensystem	Paresen (überwiegend leichtgradig)

ptomatischen Formen schwankt zwischen circa 7 und 14 Prozent (8, 14, 18). Die der pAVK zugrunde liegende arteriosklerotische Makroangiopathie ist oft mit der diabetischen Mikroangiopathie vergesellschaftet. Unabhängig von der angewandten Therapie ist die Lebensqualität der Patienten vor allem in den höheren Krankheitsstadien 3 und 4

der peripheren Nerven gegenüber anderen Geweben, und nur schwere Durchblutungsstörungen unter Einschluss der nutritiven Vasa nervorum führen zu einer manifesten Polyneuropathie (PNP). Obwohl die schwere chronische pAVK häufig mit einer ischämiebedingten PNP einhergeht, steht die neurologische Symptomatik im Vergleich zu den Auswirkungen der Ischämie auf Muskel und Haut im Hintergrund (1, 2, 9, 15, 20, 21, 22). Daher wird sie meistens übersehen, zumal selten eine neurologische Untersuchung erfolgt. Aus diesem Grund und

¹ Neurologische Universitätskliniken (Direktor: Prof. Dr. med. Armin Wagner), Leipzig

² Neurologische Universitätskliniken (Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Neundörfer), Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg

wegen des schlechten Allgemeinstands dieser Patienten gibt es kaum alterskorrelierte klinische Studien und praktisch keine Angaben zur Prävalenz der ischämischen Neuropathie in der Literatur (12). Pathogenetisch steht die Makroangiopathie ganz im Vordergrund. Als ein wesentlicher zusätzlicher vaskulärer Risikofaktor kommt aber häufig ein Diabetes mellitus dazu, der zusätzlich zur Makro- auch zu einer Mikroangiopathie führt und die peripheren Nerven zusätzlich schädigt. Die diabetische Neuropathie ist nach heutiger Ansicht multifaktoriell bedingt, wobei die Hyperglykämie als Hauptfaktor und Auslöser angesehen wird (24).

Klinik

Bei der ischämischen Neuropathie handelt es sich überwiegend um eine Erkrankung des höheren Lebensalters über 65 Jahre, von der überwiegend Männer betroffen sind. Die monomelische Manifestationsform, bei der nur ein Bein betrof-

fen ist beziehungsweise die asymmetrische Schwerepunktneuropathie machen über 90 Prozent der Fälle aus.

Die neurologischen Symptome sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. In einer eigenen prospektiven Studie an 50 Patienten mit ischämischer Neuropathie (12) zeigte sich, dass bei allen das klinische Leitsymptom in sensiblen Plus- oder Minussymptomen mit teilweise schweren, kausalgiformen Schmerzen und Reizerscheinungen bestand. Zwar hatten nur 26 Prozent motorische Ausfälle mit überwiegend leichtgradigen Lähmungen, aber bei 45 Prozent ließen sich pathologische motorische Nervenleitgeschwindigkeiten als Ausdruck einer subklinischen Funktionsstörung an peripheren Nerven nachweisen. 30 Prozent unserer Patienten wiesen eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems auf (11, 12). Vergleichszahlen anderer Arbeitsgruppen fehlen bisher in der Literatur. Besonderes Augenmerk ist auf die kardiale autonome Neuropathie mit Herzfrequenzstarre und der Gefahr

des schmerzlosen Herzinfarkts zu legen, da sie zur erhöhten Mortalität dieser Patienten beiträgt.

Die klare klinische Differenzialdiagnose zwischen ischämisch-makroangiopathischem und diabetisch-mikroangiopathischem Fuß (16, 27) ist durch die häufige Kombination von pAVK, Diabetes mellitus und neuropathischem Syndrom noch zusätzlich erschwert. Während sich die in *Tabelle 2* zusammengefassten klinisch-neurophysiologischen Befunde des eigenen Patientenkollektivs von einer altershomogenen Kontrollgruppe aus zehn internistisch und neurologisch gesunden Patienten großteils statistisch signifikant unterschieden, war dies zwischen den einzelnen Neuropathiegruppen ohne und mit Diabetes nur bei den elektromyographischen Befunden (EMG) und der Auslösbarkeit des sympathischen Hautreflexes der Fall (12).

Proximale motorische oder kraniale Hirnnerven-Neuropathien beziehungsweise Mononeuropathien des

Tabelle 2

Klinisch-neurophysiologische Befunde im eigenen Patientenkollektiv
Unterschiede der ischämischen Neuropathie (IN) ohne und mit Diabetes mellitus (DM)
Typ 1 und 2 versus altershomogene Kontrollen

	IN ohne DM	IN mit DM Typ 1	IN mit DM Typ 2
Manifestationstyp			
Monomelisch	46,2 %	9,1 %	46,2 %
Schwerpunktsneuropathie	50,0 %	54,5 %	53,8 %
EMG		83 % (p = 0,001 vs. IN)	
akute neurogene Läsion	38 %		
mittlere NLG (m/s)			
N. peroneus (motorisch)	ns	++	+
N. tibialis (motorisch)	ns	+++	+
N. suralis	++	+++	++
Thermometrie			
Wärmeschwelle	+	++	ns
Kälteschwelle	+	+++	ns
Hitzeschmerzwelle	ns	ns	++
Kälteschmerzwelle	ns	ns	ns
Vibratometrie	++	++	++
Sympathischer Hautreflex			
Auslösbarkeit	+++	+	++
Amplitudendifferenz > 50 %	+	+++	++
Herzratenvariabilität	+	+	+

+ = statistisch signifikant; ++ = deutlich signifikant; +++ = hochsignifikant; ns = nicht signifikant; EMG = Elektromyographie; NLG = Nervenleitgeschwindigkeit

Textkasten 1

Diagnostik der ischämischen Neuropathie

- Klinisch-neurologische Untersuchung
- **Laboruntersuchungen:** Glucose, HbA1c, Transaminasen, Carbohydrat-defizientes Transferrin, Triglyceride, Cholesterin, Immunglobuline, Eiweißelektrophorese, Komplement, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Schilddrüsenmarker, Prostatamarker, Tumormarker, B-Vitamine, Folsäure, Vaskulitis-Antikörper, Infektionsmarker wie HIV oder Borreliose-Antikörper
- Motorische und sensible Neurographie mit Oberflächen Elektroden
- Nadel-Elektromyographie
- Thermometrie
- Vibratometrie
- Autonomes Nervensystem:
 - Herzfrequenzvariabilitäts-Messung (HFV)
 - Sudomotorien: Sympathischer Hautreflex (SSR), Nihydrin-Schweißtest
 - Durchblutung/Blutdruckregulation: Ultraschall-Mikrosongraphie, Nah-Infrarotmessung, Kipptischversuche
 - Hormonelle Stoffwechselregulation: Hypoglykämietest
 - Auge: Pupillometrie
 - Urogenitalsystem: Urodynamik mit Uroflowmetrie und Zystometrie, Phallometrie und somatisches Pudendus-SSEP
 - Darm: Tonometrie, Passagediagnostik

Stammes, die bei der diabetischen Neuropathie auch beobachtet werden (31), gehören nach unserer Erfahrung nicht zur Manifestationsform der ischämischen Neuropathie.

Diagnostik

Die angiologische und neurologische Anamnese mit Erfassung der vaskulären Risikofaktoren und dem Gefäßstatus einschließlich einer Dopplerverschlussdruck-Messung lässt sich am besten in multidisziplinärer Zusammenarbeit erheben. Die Neuropathie wird durch die klinisch-neurologische Untersuchung mit Reflexhammer, Wattebausch, spitzem Gegenstand zur Prüfung der Algesie und graduierter Stimmgabel qualitativ sicher erfasst und syndromatologisch diagnostiziert. Die aufwendigen laborchemischen Zusatzuntersuchungen dienen lediglich dazu, andere bekannte und eventuell behandelbare Ursachen einer Neuropathie (zum Beispiel Diabetes, Alkoholabusus, Malabsorptions- und Mangelsyndrome, immunologische, paraneoplastische, infektiöse, entzündliche, hormonelle und nephrologische Ursachen) auszuschließen.

Die neurophysiologische Diagnostik dient zur Quantifizierung und Differenzierung von Funktionsstörungen der einzelnen Nervenfaserklassen. Die somatischen, schnell leitenden, dick myelinisierten motorischen A-Alpha-Efferenzen und die sensiblen A-Beta-Afferenzen lassen sich standardisiert mit der elektrischen Bestimmung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten diagnostizieren.

Die Nadel-Elektromyographie gibt Hinweise auf akute oder chronische Denervierungsvorgänge und eine zusätzliche Begleitmyopathie in betroffenen Muskeln.

Die Thermometrie ist eine neuere, noch nicht allgemein verbreitete Methode zur Untersuchung der bei der ischämischen Neuropathie besonders betroffenen, dünn myelinisierten (A-Delta-Fasern von 1 bis 5 μ m Dicke und 5 bis 30 m/sec Nervenleitgeschwindigkeit) oder unbemerkten (C-Fasern von 0,2 bis 2 μ m Dicke und 0,5 bis 2 m/sec) Nervenfasern, die für die Schmerz- und Temperaturempfindungsleitung ver-



Abbildung: Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Grad 4 nach Fontaine) mit monomelischer ischämischer Neuropathie links. Atrophische Paresen, schmerzhaftes Parästhesien, trophische Nagelwuchsstörungen und Hautveränderungen prägen das neurologische Bild.

antwortlich sind. Sie gehört zu den sensitivsten Methoden für die der üblichen Funktionsdiagnostik sonst nicht zugänglichen, schmerzhaften Small-Fiber-Neuropathien (3, 5, 10).

Die Funktion der sensiblen Endorgane (Vater-Pacinischen Körperchen für Vibrationsreize von 250 bis 300 Hz,

Meissner-Tastkörperchen für Reize von 30 bis 40 Hz und Muskelspindeln), der afferenten A-Beta-Fasern und die dazu gehörigen zentralnervösen Bahnen und Strukturen werden mittels der elektro-mechanischen Vibratometrie gemessen, für die es alterskorrelierte Normwerte gibt (4, 6).

Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems schließlich lassen sich relativ einfach qualitativ beziehungsweise semiquantitativ diagnostizieren. Der multisynaptische sympathische Hautreflex (Sympathetic Skin Response [SSR], peripher autonome Potenziale [PAP]) ist ein zuverlässiger Test der autonomen postganglionären, sympathisch-sudorimotorischen marklosen C-Fasern. Die afferente und zentrale Leitungszeit kann bei der Auswertung der SSR-Gesamtlatenzzeit vernachlässigt werden. Problematisch ist aber die Variabilität vor allem der SSR-Amplituden und die Habitationsneigung dieses Tests (17, 25).

Die autonome parasympathische (N. vagus) und sympathische Herzfunktion kann mit der Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität in Ruhe und Belastung diagnostiziert werden und gibt Hinweise auf eine erhöhte kardiale Mortalität der Patienten

Textkasten 2

Symptomatische Therapie der ischämischen Neuropathie

- **Allgemeine Maßnahmen**
Kalte und warme Extremitätenwickel, Wechselgüsse, Wechselfußbäder
- **Medikamentöse Therapie bei Parästhesien**
Benzodiazepine oder kleine Dosen Neuroleptika wie Haloperidol (dreimal 2,5 mg/d oral), Promethazin (dreimal 25 mg/d oral) oder Laevomepromazin (dreimal 2,5 mg/d oral)
- **Medikamentöse Therapie bei schmerzhaften Muskelkrämpfen oder Faszikulationen**
Chinin, Dantrolen, Baclofen, Procainamid, Benzodiazepine
- **Medikamentöse Therapie bei Schmerzen**
 - Bei leichten Schmerzen:**
 - Peripher wirksame Analgetika wie Salicylate, Pyrazolidinderivate, Pyrazolonderivate
 - Bei länger anhaltenden, chronischen Schmerzen:**
 - Thymoleptika wie Imipramin (24–300 mg/d oral), Amitriptylin (25–150 mg/d oral), Desipramin (50–200 mg/d oral), Clomipramin (50–75 mg/d oral) Paroxetin (bis 40 mg/d oral), Citalopram (bis 40 mg/d oral)
 - Membranstabilisatoren wie Carbamazepin (bis 600 mg/d oral), Lidocain (einmal 5 mg/kg Körpergewicht), Mexiletin (bis 600 mg/d oral)
 - Capsaicin (viermal 0,75 % Creme) eventuell in Kombination mit Neuroleptika
 - Bei schweren, therapierefraktären Schmerzen:**
 - Tramadol (bis 600 mg/d oral in 4 Einzeldosen eventuell in Retardform)
 - Buprenorphin (0,002–0,003 mg/kg Körpergewicht alle 6–8 Stunden)
 - Tilidin (bis sechsmal 100 mg/d)
 - Dihydrocodeinhydrogentartrat (bis 240 mg/d oral in 2–3 Einzeldosen)
 - Morphiumsulfat (mittlere Dosierung dreimal 30 mg/d oral)

durch maligne Arrhythmien und den schmerzlosen Herzinfarkt (7, 19, 28, 29, 30). Die übrigen Untersuchungen des autonomen Nervensystems sind im *Textkasten 1* aufgeführt und bedürfen oft interdisziplinärer Zusammenarbeit.

Therapie

An erster Stelle steht die kausale gefäßchirurgische oder angiologische Therapie der Makroangiopathie. Sie besteht in der Wiederherstellung der arteriellen Strombahnen und damit einer Reduktion des Schweregrades der pAVK. In einer eigenen prospektiven Studie konnte sowohl durch operative (Bypass, perkutane transluminale Angioplastie [PTA]) wie auch durch konservative Therapieformen (Thrombozytenaggregationshemmer) eine klinische Verbesserung der neuropathischen Symptome erzielt werden. Parallel hierzu zeigten auch einzelne pathologische neurophysiologische Parameter teilweise eine statistisch signifikante Besserung (12). Beim Vorliegen eines zusätzlichen Diabetes ist die strenge Blutzuckereinstellung von ganz entscheidender Bedeutung für den Verlauf der Neuropathie. Die symptomatische Schmerztherapie ist sehr wichtig für eine erfolgreiche postoperative Mobilisierung und Rehabilitation der Patienten und somit für den Therapieerfolg. Ein Stufenschema mit wirksamen und in der klinischen Praxis erprobten Behandlungsmaßnahmen wird im *Textkasten 2* aufgelistet (23). Ein Effekt der oft empfohlenen Neuroleptika konnte zwar bisher nicht gesichert werden (26), doch bei quälenden Parästhesien ist zumindest ein Therapieversuch gerechtfertigt. Intensive krankengymnastische Physiotherapie ist eine entscheidende rehabilitative Maßnahme, um die paretische Muskulatur zu trainieren, Restfunktionen zu erhalten und Sekundärschäden zu vermeiden. Sie dient auch dazu, der oft anzutreffenden, passiv resignierenden Grundhaltung der Patienten gegenüber ihrem Gefäßleiden entgegenzuwirken und die Mobilisierung dadurch zu fördern.

Schlussfolgerung und Hinweise für die Praxis

Die ischämische Neuropathie tritt nur im Rahmen der Makroangiopathie bei schwerer pAVK (Stadium 3 und 4 nach Fontaine) auf. Dann allerdings stellt sie eine häufige und ernste Komplikation dar. Sie trägt auch zur erhöhten kardialen Mortalität dieser Patienten bei. Zusätzlich kann noch eine diabetische Neuropathie und Mikroangiopathie erschwerend dazukommen.

Das klinische Leitsymptom ist der distal betonte, kausalgiforme, lokale Schmerz in den Beinen. Die Symptome sind charakteristischerweise asymmetrisch oder ganz einseitig ausgeprägt. Sie bestehen in oft quälenden sensiblen Reiz- und Ausfallserscheinungen und weniger in Paresen. Symptome von Seiten des autonomen, vor allem kardialen Nervensystems treten bei knapp einem Drittel der Patienten auf und bestimmen die Prognose mit. Die klinische Syndromdiagnose lässt sich durch eine einfache neurologische Untersuchung stellen. Die Bestimmung des Ausprägungsgrades durch differenzierte neurophysiologische Funktionsdiagnostik und die laborchemische Ausschlussdiagnostik anderer Neuropathieursachen sind hingegen teuer und aufwendig und bleiben spezialisierten neurologischen Kliniken und Praxen vorbehalten.

Durch eine frühzeitige Diagnose besteht die Möglichkeit, eine spezifische neuropathische Schmerztherapie einzuleiten, die in vielen Fällen wirksam ist und die Rehabilitation dieser Patienten verbessern kann.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dt. Ärztebl 2000; 97: A 2785–2788 [Heft 42]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Doz. Dr. med. Dr. med. habil.
Friedrich Grahmann
Neurologische Universitätsklinik
Liebigstraße 22 a, 04103 Leipzig

Referiert

Irak-Sanktionen: Kindersterblichkeit erhöht

Eine Untersuchung der UNICEF weist auf eine zunehmende Kindersterblichkeit im Irak seit Verhängung der Sanktionen nach Ende des Golfkriegs hin. Die vor dem Golfkrieg bei 47 auf 1 000 Lebendgeburten liegende Säuglingsmortalität verdoppelte sich im Beobachtungszeitraum, die Kindersterblichkeit (bis fünf Jahre) verdreifachte sich nahezu.

In den autonomen Regionen im Norden des Landes, in denen spezielle Hilfsprogramme der Vereinten Nationen durchgeführt wurden, kam es dagegen zu einer Abnahme sowohl der Säuglings- als auch der Kindersterblichkeit. acc

Ali MM et al.: Sanctions and childhood mortality in Iraq. *Lancet* 2000; 355: 1851–1857.

Mohamed M Ali, Centre for Population Studies, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 49–51 Bedford Square, London WC1B 3DP, England.

Referiert

Pravastatin senkt Schlaganfallrisiko

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung von Pravastatin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde auch der Effekt auf das Auftreten von ischämischen oder hämorrhagischen Apoplexien überprüft.

In der neuseeländischen Studie zeigte sich bei über 9 000 Patienten während einer sechsjährigen Nachbeobachtungsphase eine relative Senkung des ischämischen Schlaganfallrisikos um 19 Prozent, das Risiko des hämorrhagischen Ischämieschlags konnte sogar entgegen der Erwartungen um 23 Prozent gesenkt werden. acc

White HD et al.: Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Eng J Med* 2000; 343: 317–326.

Dr. White, Department of Cardiology, Green Lane Hospital, Private Bag 92 189, Auckland 1030, Neuseeland.