

Abteilung VI Neurologie und Psychiatrie
Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Dr. med. A. Kornhuber

**Axonale Polyneuropathie
bei
peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Andrea Susanne Ziegler

geb. in Nördlingen

2004

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Frank Weber

2. Berichterstatter: PD Dr. Hayrettin Tumani

Tag der Promotion: 8. Juli 2005

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Allgemeines.....	7
1.2 Blutversorgung peripherer Nerven.....	10
1.3 Bisherige Studien zum Thema	11
1.4 Fragestellung.....	13
2 Patientengut und Methodik	15
2.1 Patientengut.....	15
2.2 Untersuchungsmethoden	17
2.3 Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Klinische Daten	28
3.2 Elektrophysiologische Untersuchungsergebnisse	31
4 Diskussion.....	44
4.1 Klinisch-neurologische Untersuchung	44
4.2 Elektrophysiologische Untersuchungen	46
5 Zusammenfassung	68
Literaturverzeichnis	70

Abkürzungsverzeichnis

γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ABI	ankle-brachial-index, Blutdruckdifferenz zwischen Messung am Unterschenkel und am Oberarm
A-Fasern	schnell leitende Nervenfasern
A β -Fasern	Hautafferenzen für Berührung und Druck
AGE	Advanced Glycation End Product, glykiertes Endprodukt
ASR	Achillessehnenreflex
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
A δ -Fasern	Nervenfasern, die Kälte- und Schmerzempfindung leiten
C-Fasern	Nervenfasern, die Wärme- und Schmerzempfindung leiten
D.m.	Diabetes mellitus
/Div	pro Division = pro Bildschirmabschnitt
DL	distale Latenz
DML	distal motorische Latenz
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EMG	Elektromyographie/Elektromyogramm
EP	Evozierte Potentiale
Fc	F-Wellen-Chronodispersion
Fmax	maximale F-Wellen-Latenz
Fmin	minimale F-Wellen-Latenz
Fp	F-Wellen-Persistenz
F-Welle	motorische Spätantwort als Ausdruck einer rückläufigen Entladung von Alpha-Motoneuronen (F steht für „Fuß“)
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
H-Reflex	Hoffmann-Reflex
M.	Musculus

Mall. med.	Malleolus medialis
MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
N.	Nervus
NDS	Neurologic disability score, Score zur Erfassung des
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
patholog.	pathologisch
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Polyneuropathie
PSR	Patellarsehnenreflex
	Schweregrades von Polyneuropathien
SE	Standardabweichung
SNAP	sensibles Nervenaktionspotential
TSH	Thyreoidea Stimulierendes Hormon

1 Einleitung

In mehreren, zum Teil tierexperimentellen Studien konnte bisher gezeigt werden, dass eine Ischämie – sei sie nun akut oder chronisch – zu einer Polyneuropathie führen kann, die wahrscheinlich durch eine ischämische Schädigung des Nervengewebes verursacht wird. Die Ergebnisse sind widersprüchlich: So wurde von einigen Autoren eine axonale Läsion der Nerven beschrieben (1, 15-17, 20, 38, 49, 54, 58, 59, 68, 72), andere wiederum beschrieben eine Demyelinisierung (13, 37, 50, 55). Kontroversen gibt es auch bezüglich der Frage, ob es sich eher um eine monomelische oder eher um eine symmetrische Neuropathie handelt (7, 16, 23, 31, 55, 59, 72, 73). Zudem wurde bisher kaum diskutiert, welche Nervenfasertypen bevorzugt befallen sind oder ob es ein konstantes Muster der klinischen und neurophysiologischen Veränderungen gibt. Ziel dieser Arbeit ist, eine Antwort auf diese Fragen zu finden.

1.1 Allgemeines

1.1.1 Polyneuropathie

Unter Polyneuropathie versteht man eine diffus ausgebreitete Erkrankung der peripheren Nerven (einschließlich – fakultativ – der Hirnnerven). Das polyneuropathische Syndrom ist auf eine Schädigung mehrerer oder aller peripherer Nerven zurückzuführen.

Manifestationsformen

Am häufigsten ist der distal-symmetrische Verteilungstyp mit einem nebeneinander von motorischen und sensiblen Symptomen an Füßen und Händen mit einer Ausbreitungstendenz nach proximal und mit charakteristischer socken-, strumpf- und handschuhförmiger Verteilung (8, 14). Hierbei kann ein symmetrisch-sensibler

Manifestationstyp und ein symmetrisch-sensomotorischer Manifestationstyp unterschieden werden (26).

Daneben unterscheidet man den proximal-symmetrischen Verteilungstyp mit einer bevorzugt proximalen motorischen Beteiligung (eine primär proximale sensible Beteiligung bei Polyneuropathien ist äußerst selten), den multifokalen und fokalen Verteilungstyp sowie die Neuropathie einzelner oder mehrerer Hirnnerven, isoliert oder in Kombination mit einer Polyneuropathie der Extremitäten (8).

Klassifikation

Eine systematische Einteilung der Polyneuropathien bereitet immer noch Schwierigkeiten, da zwar bezüglich der Ätiologie ein hoher Differenzierungsgrad erreicht ist, die Pathogenese aber bei vielen Typen noch nicht oder nur sehr unvollkommen bekannt ist. Gängig ist jedoch eine Einteilung in entzündliche, vaskulär bedingte (einschließlich Kollagenosen), exotoxische, endokrin-metabolische, nutritiv bedingte, infektiöse sowie hereditäre Polyneuropathien (siehe Tabelle 1) (42).

Neundörfer beschrieb 1987 einen Wandel des Ätiologiespektrums der Polyneuropathien. Während bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts die entzündlichen Formen deutlich dominierten, haben zum Ende des 20. Jahrhunderts die toxischen und metabolischen Formen immer mehr an Bedeutung gewonnen. Ursachen dieses Wandels sind zum einen die Zunahme bestimmter Erkrankungen, die mit einer Polyneuropathie einhergehen (z.B. Diabetes mellitus, Alkoholismus) sowie die Abnahme anderer, epidemisch auftretender Erkrankungen, die heute kaum mehr eine Rolle spielen (z.B. Diphtherie); zum anderen ist die Diagnostik in den letzten Jahren erheblich verfeinert worden, so dass eine differenziertere Zuordnung zu den einzelnen Erkrankungstypen möglich geworden ist (45). In einer von Neundörfer in dem Zeitraum vom 1.1.1970 bis 31.12.1974 durchgeführten Beobachtung von 1725 Fällen von Polyneuritis und Polyneuropathie wird der Begriff der ischämischen Neuropathie im Rahmen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit noch gar nicht erwähnt. Hier fiel auf, dass die größte Anzahl der Patienten an Alkoholismus (30,8%) oder an Diabetes mellitus (28,5%) litt. 16,6% hatten eine Polyneuropathie mit ungeklärter Ätiologie (45).

Tabelle 1: Liste der häufigsten Polyneuropathien

Genetisch bedingte Polyneuropathien

- Hereditäre motorische und sensible Neuropathien
- Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen
- bei Porphyrie oder primärer Amyloidose

Polyneuropathie bei Stoffwechselstörungen

- bei Diabetes mellitus
- bei Urämie
- bei Leberzirrhose
- bei Gicht
- bei Hypothyreose

Polyneuropathie bei Mangel- und Fehlernährung

Polyneuropathie bei Vitamin-B12-Resorptionsstörungen

Polyneuropathie bei Dysproteinämien und Paraproteinämie

Polyneuropathie bei Infektionskrankheiten

- Lepra, HIV-Infektion, Mononukleose, Diphtherie, Botulismus, Borreliose, Typhus und Paratyphus

Polyneuropathie bei Arteriopathien

- Periarteriitis nodosa
- Arteriosklerose
- Andere Kollagenosen

Polyneuropathie bei Sprue und anderen Resorptionsstörungen

Polyneuropathie bei exogen-toxischen Störungen

- Äthyl, Blei, Arsen, Thallium, Lösungsmittel, medikamentös u.a.

Andere Polyneuropathien

- Serogenetisch
- Sarkoidose
- Neoplasmen

Modifiziert nach Mumenthaler (42)

1.1.2 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

In Deutschland werden jährlich über zwei Millionen Menschen wegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) behandelt. Sie ist die häufigste Ursache für Schmerzen an den unteren Extremitäten. Die Prävalenz der symptomatischen Formen (ab Stadium IIa nach Fontaine) schwankt zwischen 7 und 14 Prozent, während es über die Prävalenz der klinisch asymptomatischen Form (Stadium I) in der Allgemeinbevölkerung kaum Daten gibt. Besonders in den Stadien III und IV ist die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Nach Grahmann kommt häufig eine ischämische Neuropathie hinzu, wobei genaue Zahlen zur Prävalenz fehlen (23).

1.2 Blutversorgung peripherer Nerven

Die normale Funktion peripherer Nerven ist abhängig von einer ausreichenden Blutversorgung. Periphere Nerven haben eine doppelte Blutversorgung: ein intrinsisches System (Vasa nervorum) bestehend aus longitudinalen Mikro-Gefäßen innerhalb des Perineuriums und des Endoneuriums, und ein extrinsisches System von regionalen Arterien, Arteriolen, Venolen, arteriovenösen Shunts und epineuralen Gefäßen. Das extrinsische System bildet einen Gefäßplexus mit vielen Anastomosen innerhalb der epiperineuralen Schichten der Nervenscheide. Ausgeprägte Anastomosen zwischen dem extrinsischen und dem intrinsischen System minimieren eine lokale Unterbrechung der Blutversorgung. Zudem haben periphere Nerven einen niedrigen metabolischen Verbrauch. Diese beiden Tatsachen führen dazu, dass periphere Nerven relativ resistent gegenüber einer leichten Ischämie sind (4, 41).

1.3 Bisherige Studien zum Thema

1.3.1 Axonale oder demyelinisierende Schädigung?

In verschiedenen Studien wurden anhand von Tiermodellen akute und chronische Ischämien induziert und untersucht. Zudem wurden Muskel- und Nervenbiopsien von Patienten mit akuter oder chronischer Verschlusskrankheit durchgeführt und diese wurden histologisch untersucht. In zwei Arbeiten mit Tiermodellen, bei denen eine akute Ischämie erzeugt wurde, wurde von einer primär axonalen Schädigung berichtet (48, 54), wohingegen Nukada in einer späteren Arbeit über eine Demyelinisierung nach akuter Ischämie berichtete (49).

Korthals zeigte, dass bei Katzen die Muskulatur anfälliger für strukturelle Schädigung unter Ischämie ist als Nervengewebe (35). Zwei andere Studien, die am Menschen durchgeführt wurden, zeigten im Gegensatz dazu primär neurogene Veränderungen der Muskulatur (17, 73). Da bei den von Korthals untersuchten Katzen eine akute Ischämie induziert wurde, wohingegen bei den beiden anderen Studien die Folgen einer chronischen Ischämie beschrieben wurden, wird eine unterschiedliche Regenerationskapazität von Muskulatur und Nervengewebe nach ischämischer Schädigung diskutiert.

Benstead untersuchte Ratten mit künstlich herbeigeführter peripherer Ischämie und fand, dass Endothelzellen besonders empfindlich gegenüber Ischämie sind. Er weist darauf hin, dass mehrere Studien zeigten, dass die Schädigung durch Ischämie vor allem die Axone betrifft. Dagegen würden einige neuere histologische Studien auch von einem Betroffensein anderer Strukturen, z. B. Schwann-Zellen, Perineuralzellen und jetzt in seiner Studie auch Endothelzellen berichten. Benstead möchte mit seiner Arbeit zeigen, dass bei der diabetischen oder bei anderen ischämischen Neuropathien unabhängig von der Schädigung der endoneurialen Umgebung die Ischämie zu einer Veränderung der Mikrogefäße beiträgt, welche dann sekundär wieder zu einer Ischämie des nachfolgenden Gewebes führt (3).

Histologische Untersuchungen bei Patienten mit einer pAVK in den unterschiedlichen Stadien erbrachten meist Zeichen einer axonalen Degeneration mit anschließender Reinnervation, z.T. mit sekundärer Demyelinisierung (1, 17, 58, 59). England postuliert die Denervierung gar als erste neurologische Manifestation der pAVK (16). Im Gegensatz dazu wurde von anderen Autoren eine primäre Demyelinisierung und Remyelinisierung zusätzlich zur Wallerschen Degeneration beschrieben (13).

In einer anderen Studie wurde bei akuter Ischämie eine axonale Degeneration beobachtet. Bei chronischer Ischämie trat diese zwar auch auf, hier wurde jedoch hauptsächlich eine Demyelinisierung und Remyelinisierung beschrieben (50).

Auch bei Vaskulitiden induzierte der Verschluss der Vasa nervorum eine axonale Degeneration der meisten Nervenfasern ohne wesentliche segmentale Demyelinisierung. Die dick myelinisierten Fasern waren dabei empfindlicher für die Ischämie als die dünnen (20).

Es zeigt sich also, dass die bisher durchgeführten histologischen Untersuchungen zum Teil widersprüchlich erscheinende Ergebnisse lieferten, im Großen und Ganzen kann man jedoch von einer axonalen Degeneration, z.T. mit sekundärer Demyelinisierung, als histologisches Schädigungsmuster nach Ischämie ausgehen.

In elektrophysiologischen Studien wurden sowohl axonale Schädigungen mit Denervierung/Reinnervation – und zwar sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen oder vaskulitischen Ischämie (15, 16, 20, 38, 68, 72) – als auch Demyelinisierungen (37, 55) beschrieben. Zudem wurde meist eine positive Korrelation zwischen der Schwere der Polyneuropathie und der Schwere der Ischämie beschrieben, und zwar ebenfalls sowohl bei der chronischen pAVK (13, 15, 16, 22, 55, 58, 72) als auch bei akuter Ischämie (35, 38). Es konnte aber – allerdings in einer histomorphologischen Studie – keine Korrelation der Unterschiede in Art und Schwere der histologischen Veränderungen der untersuchten Nerven mit der Schwere der pAVK gefunden werden konnte (17).

1.3.2 Welche Nervenfasertypen sind bevorzugt betroffen?

Auf die Frage, ob ein bestimmter Nervenfasertyp bevorzugt von der ischämischen Schädigung betroffen ist, gibt es bisher nur sehr wenige Antworten. Einerseits wurde ein bevorzugter Befall der schnell leitenden, dick myelinisierten Fasern beschrieben (20, 40), andererseits wurde zusätzlich über eine Erhöhung der Kälteschwelle berichtet, welche auf die Schädigung der nicht myelinisierten bzw. der dünnen myelinisierten Fasern hinweist (72). Bei einem Tiermodell mit einer durch ein Tourniquet erzeugten Ischämie kam es gar zu einem bevorzugten Befall der dünnen myelinisierten Fasern (54). Ebenso wurden bisher sowohl distal betonte motorische und sensible Defizite beschrieben (16, 39, 72) als auch rein motorische (38) bzw. rein sensible Ausfälle (13, 68).

1.3.3 Monomelische oder symmetrische Neuropathie?

Auch die Frage, ob es sich bei der ischämischen Polyneuropathie um eine monomelische oder um eine symmetrische Neuropathie handelt, wurde bisher sehr kontrovers diskutiert: In vielen Studien wird über eine monomelische Neuropathie bei akuter oder chronischer Ischämie berichtet (16, 23, 55, 59, 72, 73). Dagegen wurde zum einen sehr wohl auch bei pAVK-Patienten eine symmetrische Polyneuropathie (31), zum anderen bei der vaskulitischen Polyneuropathie – welche ebenfalls auf eine hypoxisch-ischämische Schädigung der durch diese Gefäße versorgte Nerven zurückzuführen ist – eine distal-symmetrische Form beschrieben (7).

1.4 Fragestellung

Es gibt bereits mehrere Studien, die sich mit der ischämischen Neuropathie beschäftigten. Es konnten bisher jedoch keine eindeutigen Aussagen darüber getroffen werden, ob es ein durchgängiges Muster klinisch-neurophysiologischer Veränderungen gibt, oder ob die neurophysiologischen Veränderungen mit dem klinischen Schweregrad der AVK einhergehen. Außerdem steht nicht fest, welche neurophysiologischen Parameter sich am besten zur Diagnose einer AVK-bedingten Polyneuropathie eignen.

Ziel dieser Arbeit war, mit Hilfe klinischer und elektrophysiologischer Parameter darzustellen, ob und in welchem Ausmaß eine Schädigung der peripheren Nerven durch eine periphere chronische arterielle Verschlusskrankheit vorliegt. Zusätzlich soll – falls vorhanden – ein bestimmtes Schädigungsmuster eruiert werden, und es soll gezeigt werden, welche dieser Parameter durch diese Schädigung am stärksten betroffen sind. Abhängig davon kann eine Aufstellung der Parameter, die sich am besten zur Diagnose einer ischämischen Neuropathie bei pAVK eignen, erfolgen.

2 Patientengut und Methodik

2.1 Patientengut

2.1.1 Reine AVK-Patienten

Untersucht wurden 24 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ohne weitere Begleiterkrankungen, die zu einer Polyneuropathie führen können. Die Gruppe bestand aus 11 Frauen und 13 Männern, die alle im Zeitraum von Oktober 1999 bis August 2000 stationär auf der angiologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses in Ulm aufgenommen waren und konsiliarisch in der neurologischen Ambulanz des Bundeswehrkrankenhauses untersucht wurden. Das Alter der Patienten lag zwischen 27 und 87 Jahren (Median 62,5 Jahre). Bei vier Patienten wurde nur ein Bein untersucht, während bei den anderen 20 Patienten beide Beine untersucht wurden. Bei den vier Patienten, bei denen nur ein Bein untersucht wurde, bestand die AVK nur einseitig.

Aufgrund gerätetechnischer Schwierigkeiten konnten die thermästhesiometrischen Untersuchungen nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt werden. Insgesamt wurden 17 Patienten thermästhesiometrisch untersucht. Bei 12 Patienten wurden jeweils beide Beine und bei den anderen fünf Patienten wurde nur ein Bein untersucht.

2.1.2 AVK-Patienten mit Diabetes mellitus

Es wurden 13 Patienten (zwei Frauen und 12 Männer) mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und gleichzeitig bestehendem Typ II – Diabetes mellitus mit in die Studie aufgenommen. Sie waren ebenfalls im Zeitraum von Oktober 1999 bis August 2000 stationär auf die angiologische Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses aufgenommen und wurden ebenfalls konsiliarisch in der neurologischen Ambulanz vorgestellt. Das Alter

dieser Patienten lag zwischen 51 und 78 Jahren (Median 67 Jahre). Bei zwei Patienten wurde nur ein Bein untersucht, während bei den anderen beide Beine untersucht wurden. Die zwei Patienten, bei denen nur ein Bein untersucht wurde, hatten am anderen Bein jeweils am Unterschenkel Ulzera, die die elektrophysiologischen Untersuchungen unmöglich machten.

Für die thermästhesiometrischen Untersuchungen wurden aus dieser Gruppe 9 Patienten untersucht, bei sechs Patienten beide Beine und bei drei Patienten nur ein Bein.

2.1.3 Kontrollgruppe

Hierbei handelt es sich um 37 Kontrollpersonen, die weder an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit noch an einem Diabetes mellitus litten und die im gleichen Zeitraum untersucht wurden. Bei ihnen wurden dieselben klinischen, elektrophysiologischen und thermästhesiometrischen Untersuchungen wie bei den Patientengruppen durchgeführt (Ausnahme: Angiographie und Doppler-Sonographie der peripheren Beinarterien). Das Alter der Kontrollgruppe lag zwischen 28 und 87 Jahren (Median 62 Jahre). Bei dieser Gruppe wurde jeweils nur ein Bein untersucht.

Für die thermästhesiometrischen Untersuchungen wurden bei 10 Kontrollpersonen jeweils beide Beine untersucht.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Personen, die andere Erkrankungen bzw. Kontakt mit Substanzen hatten, die ebenfalls zu einer Polyneuropathie oder zu polyneuropathie-ähnlichen Symptomen führen können. Zu diesen Ausschlusskriterien zählten: Spinalkanalstenose, chronische Lumboischialgien, Guillain-Barré-Syndrom, Vaskulitiden, Kollagenosen, Niereninsuffizienz, Infektionen mit Erregern, die eine Polyneuropathie verursachen können, sowie ein Alkoholabusus bzw. Kontakt mit Lacken/Giftstoffen in der Anamnese.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Anamnestische Daten

Neben den persönlichen Daten der Patienten, Körpergröße und Gewicht wurde eine genaue Anamnese bezüglich der AVK erhoben: Krankheitsdauer, Gehstrecke, die Lokalisation der Schmerzen nach längerem Gehen, das Vorkommen von Nekrosen, Ulzera oder schlecht heilenden Wunden und eine eventuelle Seitendifferenz der Symptomatik wurden erfragt. Bezüglich des Diabetes mellitus wurden der Diabetes-Typ, das Jahr der Erstdiagnose und die aktuelle Therapie (Diät, orale Antidiabetika, Insulin) dokumentiert. Jeder Patient wurde nach PNP-typischen Beschwerden (Schmerzen, Kribbeln/Parästhesien, Taubheitsgefühl, Berührungsschmerzhaftigkeit / evtl. „Burning feet“) gefragt und es wurde deren genaue Lokalisation dokumentiert.

Zudem wurde eine genaue Anamnese bezüglich der Risikofaktoren und der oben genannten Ausschlusskriterien erhoben.

2.2.2 Internistische und sonstige Voruntersuchungen

Jeder Patient durchlief während seines stationären Aufenthaltes die folgenden internistischen Untersuchungen:

- Stadieneinteilung nach Fontaine (Stadium I-IV).
- Festlegung des Typs der AVK nach Pulsstatus (Beckentyp, Oberschenkeltyp, Unterschenkeltyp).
- Periphere Dopplerdruckmessung in Ruhe und nach Belastung.
- Duplex-Sonographie der Beinarterien.
- Festlegung der absoluten und relativen Gehstrecke in Metern durch Laufbandergometrie.
- Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Beinarterien.
- Laboruntersuchungen (zum Ausschluss anderer Faktoren, die eine Polyneuropathie bedingen könnten): Blutzucker, HbA_{1c}, MCV, γ GT, Vitamin B12, Folsäure, TSH,

Serum-Elektrophorese, Komplementfaktoren C3 und C4, antinukleäre Antikörper und Borrelien-Antikörper. Wenn der Blutzucker normwertig war, wurde ein oraler Glucosetoleranztest zum Ausschluss einer gestörten Glucosetoleranz durchgeführt.

Zudem wurde bei dem Verdacht auf eine lumbale Spinalkanalstenose eine Röntgen-Nativdiagnostik der LWS durchgeführt. Fanden sich hier Zeichen einer Einengung der Foramina intervertebralia, degenerative Veränderungen oder ein verminderter Zwischenwirbelraum, wurde eine Computertomographie der LWS durchgeführt. Bei einem anterior-posterioren Durchmesser des Spinalkanals von 12 mm oder kleiner wurde von einer Spinalkanalstenose ausgegangen.

2.2.3 Klinisch-neurologische Untersuchungen

Motorik

Die Muskelkraft für Hüftbeugung, Hüftadduktion, Hüftabduktion, Kniebeugung, Kniestreckung, Fußbeugung, Fußstreckung, Inversion, Eversion, Zehenbeugung und Zehenstreckung wurde bestimmt und nach der „Medical Research Council-Skala“ in Kraftgrade von 0-5/5 eingeteilt.

Eventuell vorhandene Muskelatrophien wurden genau dokumentiert.

Muskeleigenreflexe/Pyramidenbahnzeichen

Es wurden der Patellarsehnenreflex (PSR), der Achillessehnenreflex (ASR) sowie das Babinski-Zeichen geprüft.

Die Beurteilung der Reflexe erfolgte in „nicht“, „schwach“, „mittellebhaft“ und „lebhaft auslösbar“.

Berührungsempfinden

Das Berührungsempfinden wurde an den Oberschenkeln, Unterschenkeln und Füßen mit Hilfe eines Wattestäbchens getestet. Hypästhetische Areale wurden genau dokumentiert.

Tiefensensibilität

Das Vibrationsempfinden wurde an der Tuberositas tibiae, am Malleolus medialis und am Großzehengrundgelenk mit Hilfe einer Stimmgabel mit Achteleinteilung geprüft. Eine Einschränkung lag vor, wenn die Patienten bei weniger als 6/8 angaben, nichts mehr zu spüren.

Der Lagesinn wurde mit dem Großzehentest geprüft. Die Probanden lagen mit geschlossenen Augen auf einer Untersuchungsfläche und mussten die Großzehenbewegungen richtig angeben.

„Neurologic disability score“

Die Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchung wurden nach einem validierten Schema ausgewertet („Neurologic disability score“ = NDS) (11). Hierbei handelt es sich um einen Score zur Erfassung des Schweregrades von Polyneuropathien. Der NDS wurde dieser Studie angepasst. So wurden z.B. die Punkte für die Hirnnerven und für die oberen Extremitäten weggelassen.

Die Punkte wurden folgendermaßen vergeben:

Für die Positivsymptome „Kribbelparästhesien“ sowie „polyneuropathiebedingte Schmerzen“ wurde je ein Punkt vergeben.

Zu den Negativsymptomen wurden Paresen (Fußhebung, Fußsenkung, weiter proximal gelegene Paresen), Reflexausfälle (ASR, PSR), ein gestörtes Berührungs-, Schmerz-, Vibrations- und Lageempfinden gezählt. Die Punkteverteilung erfolgte nach:

- kein Defizit – 0 Punkte
- leichtes Defizit – 1 Punkt
- mäßiges Defizit – 2 Punkte
- schweres Defizit – 3 Punkte
- kompletter Funktionsausfall oder schwerstes Defizit – 4 Punkte

Insgesamt war eine Punktzahl von 38 möglich. Dabei wurde jedes Bein einzeln betrachtet.

2.2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen

Alle elektrophysiologischen Untersuchungen wurden mit einem EMG/EP-Messplatz der Firma Cadwell, USA, vom Typ Excel[®], durchgeführt.

Bei allen elektrophysiologischen Untersuchungen wurde darauf geachtet, dass die Hauttemperatur mindestens bei 32°C lag.

Messung der NLG, Amplituden und DML

Folgende Nerven wurden untersucht:

- Nervus peroneus communis motorisch
- Nervus tibialis motorisch
- Nervus suralis sensibel

Die Stimulation der jeweils untersuchten motorischen oder sensiblen Nerven erfolgte mittels bipolarer Oberflächen Elektroden, wobei die Kathode nach distal wies. Die Ableitung erfolgte jeweils mit Oberflächen Elektroden.

Bei der motorischen Neurographie wurde die Bandbreite des Verstärkers auf 5 Hz-10 kHz, die Zeitachse auf 2-5 ms/Div und die Verstärkung auf 0,5-2 mV/Div (je nach der Amplitude des Antwortpotentials) eingestellt.

Die Nervenstimulation erfolgte mit Einzelreizen. Es wurde mit einer niedrigen Stromstärke begonnen und diese wurde allmählich erhöht, bis eine Muskelzuckung sichtbar wurde. Bei Erreichen der maximalen Amplitude des Antwortpotentials wurde die Stromstärke um weitere 25-30% erhöht, um eine supramaximale Stimulation zu gewährleisten. Nach Beendigung der Stimulation wurde der Stimulationsort (Mitte der Kathode) auf der Haut markiert und nach der Stimulation wurde die Distanz zwischen den Reizorten ermittelt.

Zur Ableitung des evozierten Muskelaktionspotentials (MSAP) wurde die differente Oberflächen Elektrode über der Endplattenregion und die indifferente über dem Sehnenansatz des entsprechenden Muskels platziert („belly-tendon-Ableitung“). Die Bestimmung der MSAP-Amplitude erfolgte zwischen dem negativen Abgang des Potentials von der Grundlinie und der größten negativen Spitze („baseline-peak-Amplitude“ oder negative Amplitude). Die distal motorische Latenz (DML) wurde bestimmt als die Zeit vom Beginn der Stimulation bis zum Beginn des MSAP. Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) zwischen den beiden Stimulationspunkten wurde nach

der Formel $v = \Delta d / \Delta t$ (Δd = Distanz zwischen den Stimulationspunkten in mm, Δt = Differenz der Leitungszeit zum Muskel nach proximaler und distaler Stimulation in ms) berechnet (5, 63).

Das verwendete EMG-Gerät ermittelte die Latenzen und Amplituden automatisch, wobei stets eine visuelle Kontrolle und gegebenenfalls eine Korrektur stattgefunden hat.

An folgenden Stellen wurde stimuliert bzw. abgeleitet:

Nervus peroneus communis:

Beim Nervus peroneus wurden beidseits die motorische Nervenleitgeschwindigkeit, die distal motorische Latenz und die Amplitude bestimmt.

Die distale Stimulation dieses Nervs wurde unmittelbar lateral der Tibialis anterior-Sehne in Höhe des Sprunggelenks vorgenommen, die proximale Stimulation unmittelbar distal des Fibulaköpfchens. Die Ableitung erfolgte vom M. extensor digitorum brevis.

Nervus tibialis:

Ebenfalls wurden beidseits die motorische Nervenleitgeschwindigkeit, die distal motorische Latenz und die Amplitude bestimmt.

Die distale Stimulation erfolgte hinter dem Malleolus medialis und die proximale Stimulation in der Fossa poplitea, etwa 1 cm lateral der Medianlinie. Die Ableitung erfolgte vom M. abductor hallucis.

Nervus suralis:

Bei der sensiblen Neurographie des Nervus suralis wurde die Bandbreite des Verstärkers auf 5 Hz bis 3 kHz, die Zeitachse auf 1-2 ms/Div und die Verstärkung auf 5-10 $\mu\text{V}/\text{Div}$ eingestellt.

Es wurde eine antidrome Messung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit durchgeführt mit Stimulation an der Dorsalseite des unteren Drittels des Unterschenkels, 1-2 cm lateral der Mittellinie, ca. 10 cm oberhalb der ersten Ableitelektrode.

Zur Ableitung wurden Oberflächen Elektroden verwendet, die in bipolarer Anordnung über dem Nervus suralis platziert wurden. Die erste Ableitelektrode wurde zwischen der Achillessehne und dem Unterrand des Malleolus lateralis platziert, die zweite 4 cm weiter distal als die erste ebenfalls am Unterrand des Malleolus lateralis.

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wurde aus der Leitungszeit zwischen Stimulus und SNAP nach der Formel $v = d/t$ (d = Distanz zwischen Stimulations- und Ableitort in mm, t = Leitungszeit des Impulses vom Stimulationsbeginn bis zur SNAP-Auslösung in ms) bestimmt. Die Amplitude wurde zwischen der ersten positiven Spitze (bei Fehlen zwischen der Grundlinie) und der höchsten negativen Spitze („Peak-to-peak-Messung“) bestimmt. (5, 63)

Messung der F-Welle

Es wurden die F-Wellen des Nervus peroneus und des Nervus tibialis beidseits als Ausdruck einer rückläufigen Entladung von Alpha-Motoneuronen bestimmt. Bei der Stimulation eines peripheren Nerven verläuft die Impulswelle nicht nur orthodrom zum Muskel, sondern auch antidrom zum Vorderhorn. Dies führt gelegentlich zur rekurrenten Erregung von Alpha-Motoneuronen mit einer konsekutiven Impulsaussendung über das entsprechende Axon zum Muskel. Dort lässt sich die eintreffende Erregung als F-Antwort registrieren.

Aufeinanderfolgende F-Wellen zeigen eine beträchtliche Variabilität im Hinblick auf Latenz, Form und Amplitude und Ausprägung. Dies beruht darauf, dass immer andere – von Reiz zu Reiz wechselnde – Motoneurone antidrom aktiviert werden. F-Wellen entsprechen also der Aktivität einzelner oder weniger Aktionspotentiale wechselnder motorischer Vorderhornzellen, wobei vermutlich vorwiegend große Motoneurone aktiviert werden (18, 64).

Die Verstärkerempfindlichkeit wurde auf 100 $\mu\text{V}/\text{Div}$ eingestellt. Filtereinstellung: 30 Hz bis 10 kHz, Stimulationsfrequenz 1 Hz.

Die Stimulation erfolgte mit bipolaren Oberflächen Elektroden. Um eine Blockierung des antidromen Impulses durch die Anode zu verhindern, wies die Kathode nach proximal (33). Stimuliert wurde der Nervus peroneus unmittelbar lateral der Tibialis anterior-Sehne in Höhe des Sprunggelenks und der Nervus tibialis hinter dem Malleolus medialis.

Die Ableitung erfolgte mit Oberflächen Elektroden, beim N. peroneus vom M. extensor digitorum brevis und beim N. tibialis vom M. abductor hallucis, wobei die Kathode jeweils über der Endplattenregion und die Anode über dem Sehnenansatz des entsprechenden Muskels platziert wurde.

Durch repetitive 1/s-Stimulation wurden jeweils 20 F-Antworten ausgelöst, wobei die minimalen und maximalen Latenzen und deren Streubreite bestimmt wurden (53).

Nach der Stimulation wurden folgende Parameter bestimmt:

- Minimale Latenz (F_{min}) = kürzeste Latenz zwischen Stimulus und Beginn der F-Welle.
- Maximale Latenz (F_{max}) = längste Latenz zwischen Stimulus und Beginn der F-Welle.
- Chronodispersion (F_c) = Differenz zwischen längster und kürzester F-Wellen-Latenz (18, 71).
- Persistenz (F_p) = Auslösbarkeit der F-Wellen in Prozent der applizierten Reize.

Messung des H-Reflexes

Der H-Reflex ist ein elektrisch ausgelöster monosynaptischer Eigenreflex. Die elektrische Stimulation der im N. tibialis von den Muskelspindeln zum Rückenmark verlaufenden Ia-Fasern bewirkt eine aufsteigende Impulswelle, welche via Hinterwurzel und Hinterhorn die Alpha-Motoneurone im Vorderhorn erreicht und diese reflektorisch erregt. Die Reflexaktivität deszendiert in den motorischen Axonen zum Muskel und bedingt eine Reflexzuckung. (18, 64)

Die Ableitung des H-Reflexes fand in Bauchlage statt, wobei unter beide Sprunggelenke eine Rolle gelegt wurde, um eine entspannte symmetrische Lagerung der Beine zu erreichen, was zur Ausschaltung konditionierender Effekte wichtig ist.

Da die Reflexantwort bei niedriger Reizstärke isoliert abgeleitet wird, bei sukzessiver Erhöhung der Reizstärke zunächst höher, später wieder niedriger wird und dann bei supramaximaler Stimulation schließlich verschwindet, erfolgte die Stimulation des N. tibialis in der Kniekehle (Kathode proximal) mit einer Frequenz von 0,5/s mit langsam zunehmender Reizstärke. Die Reizdauer betrug zwischen 0,5 und 1 ms. Sobald eine Reflexantwort auftrat, wurde die Stimulusintensität so lange weiter erhöht, bis eine maximale H-Reflex-Amplitude erreicht wurde. Im Anschluss daran wurde die Reizstärke weiter erhöht, um durch ein dabei eintretendes Verschwinden der Antwort sicher zu sein, dass es sich um einen H-Reflex gehandelt hat.

Zur Ableitung wurden Oberflächen Elektroden benutzt, wobei die differente Elektrode über dem M. soleus (knapp distal der Muskelbäuche der Mm. gastrocnemii mediales et laterales) plaziert wurde, die indifferente Elektrode über der Achillessehne (65).

EMG-Ableitung

Die EMG-Ableitung erfolgte mit konzentrischen Nadelelektroden an den folgenden Muskeln:

- M. vastus medialis
- M. tibialis anterior
- M. gastrocnemius, Caput mediale
- M. interosseus I pedis

Zunächst wurde die Nadel in das Muskelparenchym eingeführt und auf Spontanaktivität geachtet. Dann wurde der Patient zur Analyse der Muskelaktionspotentiale aufgefordert, den jeweiligen Muskel leicht anzuspannen. Für die Analyse wurden nur Potentiale akzeptiert, die in identischer Form mindestens dreimal sichtbar waren. Außerdem wurden nur Potentiale mit steilen Potentialanteilen gewertet, da diese die unmittelbare Nachbarschaft der Nadelspitze zur aktiven motorischen Einheit anzeigen. Die Potentiale wurden bezüglich Amplitude, Form, Dauer, Stabilität und Phasenzahl analysiert. Die Nadelinsertion wurde an mindestens 4 Stellen des untersuchten Muskels wiederholt, bis etwa 20 Muskelaktionspotentiale registriert waren (außer im M. interosseus I). Zur Prüfung des Aktivitätsmusters bei Maximalinnervation wurde der Patient dazu aufgefordert, den Muskel isometrisch in langsam zunehmender Stärke anzuspannen. Das Aktivitätsmuster wurde bei maximaler Muskelanspannung ausgewertet (62).

2.2.5 Kriterien zur Klassifizierung der Polyneuropathie als axonal bzw. demyelinisierend

Anhand der gewonnenen elektrophysiologischen Ergebnisse erfolgte die Einteilung der Schädigung in eine axonale bzw. demyelinisierende nach den folgenden Kriterien (6, 52, 67):

Axonale Degeneration

- Eindeutige Reduktion der Amplitude
- Normale Konfiguration und Dauer sowohl des MSAP als auch des SNAP
- Verlängerung der DML auf nicht mehr als 50% des Mittelwertes
- Die NLG ist normal oder nahezu normal, NLG-Verzögerungen bis auf 60% des Normwertes kommen vor, da es v. a. zum Verlust der dicken, schnell leitenden Fasern kommt
- In schweren Fällen ist kein MSAP bzw. kein SNAP auslösbar
- Im EMG bei florider Degeneration Fibrillationen und positive Wellen in der Ruheableitung sowie eine Lichtung des Interferenzmusters; im chronischen Stadium zusätzlich polyphasische und verbreiterte höheramplitudige Aktionspotentiale.

Demyelinisierung

- Normale oder reduzierte Amplitude bei eindeutiger Verlangsamung der NLG (die NLG sollte weniger als 60% des Mittelwertes betragen) .
- Abnorme zeitliche Dispersion des Aktionspotentials (multiple Phasen, verlängerte Dauer)
- Deutliche Verlängerung der distalen Latenzen (um mehr als 50% des Mittelwertes)
- Vorhandensein eines Leitungsblocks mit einer wesentlichen Reduktion der Amplitude proximal des Blocks
- Im EMG Lichtung bei Maximalinnervation (Leitungsblock).

2.2.6 Thermästhesiometrische Untersuchungen

Zur Applikation exakt dimensionierbarer Wärme- und Kältereize diente ein Schmerz- und Thermosensitivitätstestgerät (medoc limited, TSA 2001, Quantitative Sensory Analyser von Medoc-Advanced Medical Systems). Das Gerät ist zur Temperatur- und Schmerzschwellenmessung mit einem Peltierelement ausgestattet, das über einen integrierten geschlossenen Wasserkreislauf gekühlt wird und eine isotherme Kontaktfläche besitzt. Über einen Temperaturfühler wird die erreichte Temperatur an der Stimulationsfläche gemessen und rückgekoppelt. Der Gesamtmessbereich des Gerätes reicht von 0°C (Minimaltemperatur) bis 50°C (Maximaltemperatur). Die Steuerung des Gerätes erfolgte mittels eines handelsüblichen MS-DOS Industriecomputers und einer Software „Methods of Limits“ mit den Untersuchungsverfahren für Thermästhesie und Schmerz.

Vor Beginn der Messungen wurde die Thermode ca. 30 Sekunden auf den jeweiligen Messort aufgelegt, um so einen möglichen Wärmegradienten zwischen Gewebe und Thermodenoberfläche auszugleichen. Für den Probanden stand ein durch Knopfdruck bedienbares Antwortgerät zur Verfügung, mit dessen Hilfe das Erreichen der Temperatur- bzw. der Schmerzschwelle signalisiert wurde. Das Antwortgerät wurde mit der dominanten Hand bedient (12, 24, 56, 61, 70).

Warm- und Kaltschwellenbestimmung

Bei allen Probanden wurden die Kalt- und Warmschwellen am Fußrücken bestimmt. Ausgehend von einer Basistemperatur von 32°C wurden zunächst je vier Warmreize und anschließend vier Kaltreize angeboten (Heiz- bzw. Kühlrate 1°C/s). Der Proband wurde aufgefordert, die Antworttaste zu drücken, sobald die Temperaturänderung wahrgenommen wurde. Als jeweilige Warm- bzw. Kaltschwelle wurden die Ergebnisse der vier Einzelmessungen gemittelt. Der ermittelte Schwellenwert wurde als ΔT , d.h. als Differenz zwischen der Basistemperatur von 32°C und dem gemessenen Mittelwert angegeben. Wurde von den Patienten bei 50°C bzw. bei 0°C noch keine Temperaturänderung wahrgenommen, so wurden diese Werte für die Auswertung verwendet.

Hitze- und Kälteschmerzschwellenbestimmung

Die Hitze- und Kälteschmerzschwellenbestimmung wurde ebenfalls am Fußrücken durchgeführt. Von der Basistemperatur von 32°C ausgehend wurden je drei Warm- und drei Kaltreize angeboten (Heiz- bzw. Kühlrate 1,5°C/s). Die Probanden wurden aufgefordert, die Antworttaste erst dann zu drücken, wenn sie die Temperaturänderung als Schmerz empfunden haben. Auch hier wurden die Ergebnisse der drei Einzelmessungen gemittelt und der ermittelte Schwellenwert wieder als ΔT angegeben.

2.3 Statistische Auswertung

Arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, der Median und der Quartilsabstand wurden nach Standardmethoden berechnet.

Der Vergleich zwischen AVK-Patienten und Kontrollen bzw. zwischen AVK-Patienten mit Diabetes mellitus und Kontrollen erfolgte mittels des nichtparametrischen U-Tests nach Mann, Whitney und Wilcoxon mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei zweiseitiger Fragestellung. Wenn mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen wurden (bei drei oder mehr unverbundenen Stichproben), wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test – ebenfalls mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% – verwendet.

Zur Berechnung wurde StatView für Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

Tabelle 2a: Klinische Daten

	Reine AVK-Patienten	AVK + D.m.	Kontrollgruppe
n	44 Beine von 24 Patienten	24 Beine von 13 Patienten	38 Beine von 37 Patienten
Alter (Jahre)	62,5 (27–87)	67 (51–78)	62 (28–87)
Größe (cm)	167 (150–189)	170 (160–182)	164 (146–196)
Fontaine I	1	0	
Fontaine II	36	12	
Fontaine III	6	2	
Fontaine IV	1	10	

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Für Alter und Größe sind der Median sowie in Klammern die höchsten bzw. niedrigsten Werte angegeben. Der 2. Teil der Tabelle zeigt die Verteilung der Beine auf die unterschiedlichen Stadien nach Fontaine.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, D.m. = Diabetes mellitus.

Tabelle 2a gibt einen Überblick über die klinischen Daten der Patientengruppen und der Kontrollgruppe. Untersucht wurden in der Gruppe der reinen AVK-Patienten 44 Beine von 24 Patienten. Der Altersmedian betrug 62,5 Jahre, wobei der älteste Patient 87 Jahre alt war und der jüngste 27. Der Größenmedian betrug 167 cm. In der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus wurden 24 Beine von 13 Patienten untersucht, der Altersmedian betrug 67 Jahre und der Größenmedian 170 cm. In der Kontrollgruppe, in der 38 Beine von 37 Patienten untersucht wurden, lag der Altersmedian bei 62 Jahren und der Größenmedian bei 164 cm. Damit ergibt sich ein vergleichbares Profil der drei Gruppen bezüglich der Alters- und Größenverteilung.

Zur Auswertung wurde bei der AVK-Patientengruppe der einzelne Patient mit Fontaine-Stadium I zu den 36 Patienten mit Stadium II dazugezählt. Diese Gruppe wurde als Fontaine II bezeichnet (als Ausdruck einer Patientengruppe, bei der keine kritische Ischämie besteht). Der einzelne Patient mit Stadium IV wurde den sechs Patienten mit Stadium III zugeordnet und diese Gruppe wurde mit Fontaine III bezeichnet (als Ausdruck einer Patientengruppe mit kritischer Ischämie). Genauso wurde bei der AVK-Patientengruppe mit Diabetes mellitus verfahren, so dass auch diese Gruppe in zwei Untergruppen mit hier je 12 Patienten unterteilt wurde.

Bei der neurologischen Untersuchung (siehe Tabelle 2b) zeigte ein Großteil der Patienten klinische Zeichen einer distalen, weitgehend symmetrischen, primär sensiblen Polyneuropathie. Keiner der Patienten zeigte eine Mononeuropathie. Dabei waren in allen Gruppen vor allem die Muskeleigenreflexe abgeschwächt, das Vibrationsempfinden war herabgesetzt und die Patienten klagten über Parästhesien. In der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus klagten 2 Patienten auch über Burning feet. Nur selten waren eine Muskelschwäche oder Muskelatrophien zu beobachten.

Für das pathologische Reflexniveau, das Vibrationsempfinden und die Parästhesien ließ sich innerhalb beider Gruppen (sowohl in der Gruppe der AVK-Patienten als auch in der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus) eine Zunahme der pathologischen Befunde im Stadium III im Vergleich zum Stadium II zeigen. Zudem hatten für alle drei Qualitäten die Diabetiker mit AVK jeweils häufiger auffällige Befunde als die Patientengruppe ohne Diabetes mellitus.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in dem NDS-Score wieder: Vergleicht man hier in beiden Patientengruppen die Patienten im Stadium II mit denen im Stadium III, so haben die Patienten im Stadium III jeweils einen signifikant höheren NDS-Score als die im Stadium II (für die reinen AVK-Patienten mit $p = 0,016$, für die AVK-Patienten mit Diabetes mellitus $p = 0,04$). Zudem besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der reinen AVK-Patienten und den Patienten mit AVK und Diabetes mellitus ($p < 0,0001$).

Tabelle 2b: Ergebnisse der klinisch-neurologischen Untersuchung

	AVK-Patienten, Fontaine II n=37	AVK-Patienten, Fontaine III n=7	AVK-Patienten mit D.m., Fontaine II n=12	AVK- Patienten mit D.m., Fontaine III n=12
Reflexe				
ASR pathologisch	17	5	12	12
PSR pathologisch	13	5	8	12
Muskelkraft				
proximal abgeschwächt	0	1	0	1
distal abgeschwächt	0	1	0	5
Muskelatrophien				
proximal	2	1	0	0
distal	2	0	2	0
Vibrationsempfinden				
DI abgeschwächt	11	4 (1 fehlt)	11	8 (2 fehlen)
Mall.med. abgeschwächt	9	5	8	9
Patella abgeschwächt	17	5	5	9
Hypästhesie				
proximal	1	1	0	0
distal	2	2	2	2
Parästhesien				
proximal	3	0	0	2
distal	12	7	11	12
burning feet	0	0	0	2
NDS-Score	2; 4,5	6; 4,5	9; 1	11,5; 7

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Unter pathologische Reflexe wurde gezählt: abgeschwächt + und (+), nicht auslösbar –; Muskelkraft proximal: Hüftbeugung, Kniebeugung und –streckung, Beinabduktion und –adduktion; Muskelkraft distal: Fußbeugung und –streckung, Zehenbeugung und –streckung, Inversion, Eversion. Der NDS-Score wurde als Median und Quartilsabstand angegeben.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, D.m. = Diabetes mellitus, DI = Großzehengrundgelenk, ASR = Achillessehnenreflex, PSR = Patellarsehnenreflex, Mall. med. = Malleolus medialis, Patella = Tuberositas tibiae.

3.2 Elektrophysiologische Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Ergebnisse der Messungen von NLG, Amplituden und DML

In den Tabellen 3a und 3b sind die Ergebnisse der neurographischen Untersuchungen der distal motorischen Latenzen, der Amplituden sowie der Nervenleitgeschwindigkeiten dargestellt.

Tabelle 3a: Neurographische Daten der reinen AVK-Patienten und der Kontrollgruppe

	AVK- Patienten, Fontaine II n = 37	AVK- Patienten, Fontaine III n = 7	Kontroll- gruppe n = 38	p	Anzahl der Patienten mit patholog. Werten
Nervus peroneus					
DML (ms)	4,6; 1,2	4,8; 1,3	4,2; 0,6	0,004	6 (> 5,8)
MSAP-Amplitude (mV)	3,7; 3,7	1,5; 1,2	5,3; 3,2	0,0003	12 (< 2,3)
NLG (m/s)	45,4; 5,8	42,4; 4,5	48,3; 2,7	< 0,0001	7 (< 41)
Nervus tibialis					
DML (ms)	5,3; 1,9	5,3; 1,0	3,8; 1,2	< 0,0001	6 (> 6,6)
MSAP-Amplitude (mV)	11,6; 4,3	5,6; 7,8	10,2; 3,5	0,02	6 (< 4,8)
NLG (m/s)	43; 6,2	44; 1,6	47; 5,8	0,0001	4 (< 35)
Nervus suralis					
DL (ms)	2,3; 0,7	1,8; 0,9	2,3; 0,7	0,17	2 (> 3,29)
SNAP-Amplitude (µV)	17; 14	20; 20	15; 10,2	0,4	1 (< 6)
NLG (m/s)	45; 11,8	45; 9,7	48; 10,6	0,07	16 (< 41)

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Die Ergebnisse sind in Median und Quartilsabstand angegeben. P wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet. In der 6. Spalte sind in Klammern die Normwerte angegeben, jeweils berechnet als Mittelwert $\pm$ 2,5 Standardabweichungen. Bei den Amplituden wurden die Normwerte (d. h. die untere Grenze des Normbereichs) als 5. Perzentile angegeben.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, DML = distal motorische Latenz, MSAP = Muskelsummenaktionspotential, NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, DL = distale Latenz, SNAP = sensibles Nervenaktionspotential, patholog. = pathologisch.

Tabelle 3b: Neurographische Daten der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus und der Kontrollgruppe

	AVK- Patienten mit Fontaine II n = 12	AVK- Patienten mit D.m., Fontaine III n = 12	Kontroll- gruppe n = 38	p	Anzahl der Patienten mit patholog. Werten
Nervus peroneus					
DML (ms)	5; 1,3	4,2; 0,93	4,2; 0,6	0,0023	4 (> 5,8)
MSAP-Amplitude (mV)	3,5; 3,8	2,2; 2,4	5,3; 3,2	0,0031	7 (< 2,3)
NLG (m/s)	37,7; 8,5	37,7; 6,8	48,3; 2,7	<0,0001	16 (< 41)
Nervus tibialis					
DML (ms)	5,0; 1,3	5,5; 1,1	3,8; 1,2	<0,0001	3 (> 6,6)
MSAP-Amplitude (mV)	8,5; 4,7	2,9; 2,3	10,2; 3,5	<0,0001	11 (< 4,8)
NLG (m/s)	38; 1,9	39,6; 5,5	47; 5,8	<0,0001	2 (< 35)
Nervus suralis					
DL (ms)	2,7; 1,7	2,6; 0,5	2,3; 0,7	0,2016	3 (> 3,29)
SNAP-Amplitude (μ V)	10; 12,9	8,2; 4,2	15; 10,2	0,0286	1 (< 6)
NLG (m/s)	39,3; 10,7	41; 14,4	48; 10,6	0,0021	7 (< 41)

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Die Ergebnisse sind in Median und Quartilsabstand angegeben. P wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet. In der 6. Spalte sind in Klammern die Normwerte angegeben, jeweils berechnet als Mittelwert $\pm$ 2,5 Standardabweichungen. Bei den Amplituden und bei Fp wurden die Normwerte als 5. Perzentile angegeben.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, DML = distal motorische Latenz, MSAP = Muskelsummenaktionspotential, NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, DL = distale Latenz, SNAP = sensibles Nervenaktionspotential, patholog. = pathologisch, D.m. = Diabetes mellitus.

Die neurographischen Untersuchungen des Nervus peroneus sowie des Nervus tibialis zeigten sowohl bei den Patienten mit reiner AVK als auch bei den Patienten mit AVK und Diabetes mellitus signifikant verlängerte distal motorische Latenzen, signifikant verminderte Amplituden und eine signifikante Verminderung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten.

Die Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis war bei den Patienten mit reiner AVK im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert, jedoch nicht signifikant. Die distale Latenz und die Amplitude des Nervus suralis zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Dagegen zeigte sich bei den Patienten mit AVK und Diabetes mellitus eine signifikante Reduktion der Amplitude und der Nervenleitgeschwindigkeit, wogegen die distale Latenz nicht signifikant vermindert war.

Tendenziell konnten bei beiden Gruppen in der Untergruppe Fontaine III längere distale Latenzen, geringere Nervenleitgeschwindigkeiten und niedrigere Amplituden als bei den Patienten der Untergruppe Fontaine II beobachtet werden. Statistisch signifikant war dieser Unterschied in der reinen AVK-Gruppe jedoch nur für die motorischen Amplituden (beim N. peroneus $p = 0,01$ und beim N. tibialis $p = 0,02$). In der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus konnten signifikante Unterschiede für die Amplitude des N. tibialis ($p = 0,019$), für die Amplitude des N. suralis ($p = 0,028$) und für die distal motorische Latenz des N. peroneus ($p = 0,037$) gezeigt werden.

Deutlich signifikant war der Unterschied zwischen den reinen AVK-Patienten, den Patienten mit Diabetes mellitus und der Kontrollgruppe. Hier konnten – ausgenommen der distal motorischen Latenz des N. peroneus ($p = 0,0011$) und der distalen Latenz des N. suralis ($p = 0,07$) – jeweils p-Werte von $< 0,0001$ errechnet werden.

3.2.2 Ergebnisse der Messungen der F-Wellen

In den Tabellen 4a und 4b sind die Ergebnisse der Messungen der F-Wellen zusammengefasst.

Tabelle 4a: F-Wellen-Ergebnisse der reinen AVK-Patienten und der Kontrollgruppe

	AVK- Patienten, Fontaine II n = 37	AVK- Patienten, Fontaine III n = 7	Kontroll- gruppe n = 38	p	Cutoff-Wert	Anzahl der Patienten mit patholog. Werten
Nervus peroneus						
Fmin	49.3 ± 6	54 ± 2,7	43.2 ± 13.5	0.0055	Fmin = 11.715 + 0.198xGröße; SE = 4.082	7
Fc	8.5; 7.3	17; 12	6.2; 4.7	0.01	10.59	15 (8)
Fp	55; 45	33; 10	82; 36	0.0017	30	5 (4)
Nervus tibialis						
Fmin	51.6 ± 5.5	47.7 ± 20.9	47.3 ± 5.1	0.0019	Fmin = 8.87 + 0.224Größe; SE = 3.951	7
Fc	7.1; 4.3	8.2; 5.7	5.2; 2.7	0.012	9.45	11 (8)
Fp	95; 30	55; 60	100; 0	< 0.0001	90	20 (12)

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Als Ergebnisse sind für Fmin Mittelwert und Standardabweichung angegeben, für Fc und Fp Median und Quartilsabstand. P wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet. In Spalte 5 wurde der für Fmin mit Hilfe einer Regressionsgleichung berechnet; für die Chronodispersion wurde die 95. Perzentile und für die F-Wellen-Persistenz die 5. Perzentile berechnet. In Spalte 6 geben die Zahlen in Klammern die Zahl der Patienten an, die durch den entsprechenden Parameter als pathologisch identifiziert werden konnten, nicht aber durch Fmin, d.h. die Zahl der Patienten, die zusätzlich als pathologisch identifiziert werden konnten.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, Fmin = minimale F-Wellen-Latenz, Fc = F-Wellen-Chronodispersion, Fp = F-Wellen-Persistenz, SE = Standardabweichung, patholog. = pathologisch.

Tabelle 4b: F-Wellen-Ergebnisse der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus und der Kontrollgruppe

	AVK-Patienten mit D.m., Fontaine II n = 12	AVK- Patienten mit D.m., Fontaine III n = 12	Kontroll- gruppe n = 38	p	Cutoff-Wert	Anzahl der Patienten mit patholog. Werten
Nervus peroneus						
Fmin	61 ± 10	52 ± 5,5	43.2 ± 13.5	< 0,0001	Fmin = 11.715 + 0.198xGröße; SE = 4.082	10
Fc	6,7; 10	17; 6,3	6.2; 4.7	0,005	10.59	10 (8)
Fp	60; 23,8	70; 30	82; 36	0,048	30	1 (6)
Nervus tibialis						
Fmin	56,1 ± 5,3	60,8 ± 8,5	47.3 ± 5.1	<0,0001	Fmin = 8.87 + 0.224x Größe; SE = 3.951	11
Fc	10,3; 3,8	8,2; 7,2	5.2; 2.7	0,058	9.45	10 (6)
Fp	75; 40	80; 64,3	100; 0	< 0,0001	90	16 (5)

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Als Ergebnisse sind für Fmin Mittelwert und Standardabweichung angegeben, für Fc und Fp Median und Quartilsabstand. P wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet. In Spalte 5 wurde der Cutoff-Wert für Fmin mit Hilfe einer Regressionsgleichung berechnet; für die F-Chronodispersion wurde die 95. Perzentile und für die F-Wellen-Persistenz die 5. Perzentile berechnet. In Spalte 6 geben die Zahlen in Klammern die Zahl der Patienten an, die durch den entsprechenden Parameter als pathologisch identifiziert werden konnten, nicht aber durch Fmin, d.h. die Zahl der Patienten, die zusätzlich als pathologisch identifiziert werden konnten.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, D.m. = Diabetes mellitus, Fmin = minimale F-Wellen-Latenz, Fc = F-Wellen-Chronodispersion, Fp = F-Wellen-Persistenz, SE = Standardabweichung, patholog. = pathologisch.

In der Gruppe der reinen AVK-Patienten war die minimale F-Wellen-Latenz signifikant verlängert, die Chronodispersion war erhöht und die F-Wellen-Persistenz vermindert.

In der Gruppe der Patienten mit AVK und Diabetes mellitus waren F_{min} sowohl beim N. peroneus als auch beim N. tibialis signifikant verlängert und F_p bei beiden Nerven signifikant vermindert, F_c dagegen war nur beim N. peroneus signifikant erhöht.

Die F-Wellen des N. peroneus waren in der Gruppe der AVK-Patienten bei den Patienten der Untergruppe Fontaine III signifikant verlängert im Vergleich zu den Patienten der Untergruppe Fontaine II (für F_{min} $p = 0,03$; für F_c $p = 0,03$). Bezüglich der Persistenz fanden sich beim N. peroneus keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,09$), wohingegen im N. tibialis nur die F-Wellen-Persistenz signifikant unterschiedlich in der Untergruppe Fontaine III im Vergleich zu Fontaine II war ($p = 0,003$).

In der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen lediglich für die minimale Latenz des N. peroneus ($p = 0,016$) und für die Chronodispersion des N. peroneus ($p = 0,018$) gezeigt werden.

Auch hier war der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe, der Gruppe der reinen AVK-Patienten und der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus mit p-Werten $< 0,0001$ signifikant (Ausnahmen: Chronodispersion des N. tibialis: $p = 0,052$; Persistenz des N. tibialis: $p = 0,0035$).

3.2.3 Ergebnisse der H-Reflex-Messungen

In Tabelle 5a und 5b sind die Ergebnisse der Messungen des H-Reflexes zusammengefasst.

Tabelle 5a: H-Reflex-Ergebnisse der reinen AVK-Patienten und der Kontrollgruppe

	AVK- Patienten, Fontaine II n = 37	AVK- Patienten, Fontaine III n = 7	Kontrollgruppe	p	Anzahl der Patienten mit patholog. Werten
H-Reflex	32,5 ± 4,3	33,8 ± 0	29,9 ± 2,15	< 0,0001	10 (> 34,2)

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Der H-Reflex wurde als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. In der letzten Spalte wurde in Klammern der Cutoff-Wert angegeben.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, H-Reflex = Hoffmann-Reflex, patholog. = pathologisch.

Tabelle 5b: H-Reflex-Ergebnisse der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus und der Kontrollgruppe

	AVK- Patienten mit D.m., Fontaine II n = 12	AVK- Patienten mit D.m., Fontaine III n = 12	Kontrollgruppe	p	Anzahl der Patienten mit patholog. Werten
H-Reflex	35,5 ± 2,3	36,9 ± 2,7	29,9 ± 2,15	< 0,0001	8 (> 34,2)

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Der H-Reflex wurde als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. In der letzten Spalte wurde in Klammern der Cutoff-Wert angegeben.

AVK = arterielle Verschlusskrankheit, H-Reflex = Hoffmann-Reflex, patholog. = pathologisch, D.m. = Diabetes mellitus.

Der H-Reflex war sowohl in der Gruppe der reinen AVK-Patienten als auch in der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verlängert. Tendenziell waren die H-Reflexe in beiden Gruppen in den Untergruppen

Fontaine III verlängert gegenüber der Untergruppe Fontaine II. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe, den Patienten mit reiner AVK und den Patienten mit AVK und Diabetes mellitus konnte nicht erreicht werden ($p = 0,63$).

3.2.4 Ergebnisse der EMG-Ableitungen

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der elektromyographischen Untersuchung dargestellt.

Tabelle 6: EMG-Daten

	AVK-Patienten, Fontaine II n = 37	AVK-Patienten, Fontaine III n = 7	AVK-Patienten mit D.m. , Fontaine II n = 12	AVK-Patienten mit D.m., Fontaine III n = 12
Musculus vastus medialis				
Pathologische Spontanaktivität	0	0	0	0
Erhöhte Polyphasierate	4/37 (10,8%)	0/7 (0%)	2/12 (16,6%)	4/12 (33,3%)
Interferenzmuster	Nie reduziert	2 x reduziert	Nie reduziert	2 x reduziert
Maximale Amplituden (mV)	2; 0,5	1,5; 0,25	1,8; 1	2; 0,5
Musculus tibialis anterior				
Pathologische Spontanaktivität	0	0	0	1
Erhöhte Polyphasierate	5/37 (13,5%)	4/7 (57%)	6/12 (50%)	8/12 (66,6%)
Interferenzmuster	Nie reduziert	Nie reduziert	Nie reduziert	2 x reduziert
Maximale Amplituden (mV)	2; 1,5	1,5; 0,3	2; 1,8	2; 1,5

Musculus gastrocnemius

Pathologische Spontanaktivität	0	0	0	0
Erhöhte Polyphasierate	6/37 (16%)	0/7 (0%)	0/12 (0%)	3/12 (25%)
Interferenzmuster	Nie reduziert	2 x reduziert	1 x reduziert	4 x reduziert
Maximale Amplituden (mV)	2; 0,6	1; 0,5	1,8; 3,3	2;1

Musculus interosseus I

Pathologische Spontanaktivität	0	0	0	0
Erhöhte Polyphasierate	0/37	0/7	0/12	0/12
Interferenzmuster	Nie reduziert	Nie reduziert	Nie reduziert	Nie reduziert
Maximale Amplituden (mV)	normal	normal	normal	normal

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Die Ergebnisse für die Amplituden sind in Median und Quartilsabstand angegeben.

EMG = Elektromyographie, AVK = arterielle Verschlusskrankheit, D.m. = Diabetes mellitus.

Bei den elektromyographischen Untersuchungen waren in allen Gruppen in den jeweils untersuchten Muskeln keine pathologische Spontanaktivität nachzuweisen. Eine einzige Ausnahme hierbei war der M. tibialis anterior in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus in der Untergruppe Fontaine III.

Eine erhöhte Polyphasierate ließ sich vor allem im M. tibialis anterior nachweisen, wobei hier sowohl in der Gruppe der reinen AVK-Patienten als auch in der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus die Patienten der Untergruppen Fontaine III am stärksten betroffen waren.

Das Interferenzmuster war in nahezu allen Gruppen unbeeinträchtigt und der Median der Amplituden lag beim M. tibialis anterior und beim M. vastus medialis bei allen Gruppen $\geq 1,5$ mV. Beim M. gastrocnemius lagen die Amplituden lediglich in der Untergruppe Fontaine III der AVK-Patientengruppe bei 0,5. In den anderen Untergruppen waren die Amplituden $\geq 1,8$ mV.

3.2.5 Ergebnisse der thermästhesiometrischen Untersuchungen

In den Tabellen 7a und 7b sind die Ergebnisse der thermästhesiometrischen Untersuchungen dargestellt.

Tabelle 7a: Ergebnisse der AVK-Patienten und der Kontrollen

	AVK-Patienten n = 17	Kontrollgruppe n = 10	p
ΔT Wärmeschwelle	11,7; 7,3	10,7; 5,6	0,5
ΔT Kälteschwelle	9,9; 17,2	6,6; 6,2	0,0047
ΔT Wärmeschmerz	17,2; 3,1	16,7; 2,1	0,65
ΔT Kälteschmerz	32; 8,6	18,8; 22,5	0,087

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Angegeben wurden der Median und der Quartilsabstand. Der p-Wert wurde mit dem U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon berechnet. AVK = arterielle Verschlusskrankheit, ΔT = Temperaturdifferenz Basistemperatur – gemessener Mittelwert.

Tabelle 7b: Ergebnisse der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus und der Kontrollgruppe

	AVK-Patienten mit D.m. n = 9	Kontrollgruppe n = 10	p
ΔT Wärmeschwelle	14,9; 6,4	10,7; 5,6	0,017
ΔT Kälteschwelle	15,2; 12	6,6; 6,2	0,0015
ΔT Wärmeschmerz	18; 1,8	16,7; 2,1	0,12
ΔT Kälteschmerz	25,1; 17,6	18,8; 22,5	0,45

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. Angegeben wurden der Median und der Quartilsabstand. Der p-Wert wurde mit dem U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon berechnet. AVK = arterielle Verschlusskrankheit, D.m. = Diabetes mellitus, ΔT = Temperaturdifferenz Basistemperatur – gemessener Mittelwert.

Die Wärmeschwelle und die Wärmeschmerzschwelle waren in der reinen AVK-Gruppe erhöht, die Kälteschwelle und die Kälteschmerzschwelle ebenfalls. Ein signifikanter Unterschied konnte nur für die Kälteschwelle berechnet werden.

Auch bei der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus waren die Wärmeschwelle, die Wärmeschmerzschwelle, die Kälteschwelle und die Kälteschmerzschwelle erhöht. Signifikant waren die Unterschiede für die Wärme- und Kälteschwelle.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe, der Gruppe der reinen AVK-Patienten und der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus bestand nur für die Kälteschwelle ($p = 0,0093$).

3.2.6 Einteilung als axonale bzw. demyelinisierende Polyneuropathie

Für die Einteilung der Polyneuropathie als axonal wurden folgende Kriterien gewählt (angelehnt an die unter 2.2.5 aufgeführten Kriterien):

Nervus peroneus: Amplitude $< 5,3$ mV
Distal motorische Latenz $< 6,3$ ms
Nervenleitgeschwindigkeit > 41 m/s

Nervus tibialis: Amplitude $< 10,2$ mV
Distal motorische Latenz $< 5,7$ ms
Nervenleitgeschwindigkeit > 35 m/s

Nervus suralis: Amplitude $< 15\mu\text{V}$
Distale Latenz $< 3,4$ ms
Nervenleitgeschwindigkeit > 41 m/s

Elektromyographie: Amplituden > 2 mV bzw. Auftreten von pathologischer Spontanaktivität.

Damit gingen pro Bein 10 Kriterien in die Bewertung der Polyneuropathie als axonal mit ein, wobei von einer axonalen Polyneuropathie gesprochen wurde, wenn sechs und mehr Kriterien erfüllt waren. Bei den Patienten mit reiner AVK waren das 36 von 44 Beine, bei der Patientengruppe mit Diabetes mellitus 14 von 24 Beine (siehe Tabelle 8a).

Tabelle 8a: Einteilung als axonale Polyneuropathie

Anzahl der erfüllten Kriterien	AVK-Patienten Stadium II n = 37	AVK-Patienten Stadium III n = 7	AVK-Patienten mit D.m. Stadium II n = 12	AVK-Patienten mit D.m. Stadium III n = 12
2	1	0	0	0
3	1	0	2	1
4	2	1	0	3
5	2	1	3	1
6	10	2	2	4
7	10	1	1	2
8	8	0	0	1
9	3	2	2	0

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. In der ersten Spalte sind die Anzahl der erfüllten Kriterien für eine axonale Neuropathie angegeben. AVK = arterielle Verschlusskrankheit, D.m. = Diabetes mellitus.

Entsprechend wurden für die Einteilung der Polyneuropathie als demyelinisierend folgende Kriterien gewählt:

Nervus peroneus: Nervenleitgeschwindigkeit < 29 m/s

Distal motorische Latenz > 6,3 ms

Nervus tibialis: Nervenleitgeschwindigkeit < 28,2 m/s

Distal motorische Latenz > 5,7 ms

Nervus suralis: Nervenleitgeschwindigkeit < 28,8 m/s

Distale Latenz > 3,4 ms

Elektromyographie: Nachweis eines gelichteten Interferenzmusters.

Von diesen sieben Kriterien waren lediglich bei einem Bein (aus der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus) mehr als drei Kriterien erfüllt. Genau drei Kriterien waren bei zwei Beinen aus der Gruppe der reinen AVK-Patienten und bei einem Bein aus der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus erfüllt (siehe Tabelle 8b).

Tabelle 8b: Einteilung als demyelinisierende Polyneuropathie

Anzahl der erfüllten Kriterien	AVK-Patienten Stadium II n = 37	AVK-Patienten Stadium III n = 7	AVK-Patienten mit D.m. Stadium II n = 12	AVK-Patienten mit D.m. Stadium III n = 12
1	11	2	4	2
2	1	1	3	1
3	2	0	0	1
4	0	0	1	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0

N gibt die Anzahl der untersuchten Beine an. In der ersten Spalte sind die Anzahl der erfüllten Kriterien für eine demyelinisierende Neuropathie angegeben. AVK = arterielle Verschlusskrankheit, D.m. = Diabetes mellitus.

Nach den im Material- und Methodenteil unter 2.2.5 aufgeführten Kriterien zur Klassifizierung der Polyneuropathie als axonal bzw. demyelinisierend fanden sich also in allen untersuchten Gruppen eine signifikant häufigere Einteilung der Nerven in die Gruppe der axonalen Degeneration als in die der Demyelinisierung. Damit kann von einer hauptsächlich axonalen Läsion ausgegangen werden.

4 Diskussion

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit schädigt periphere Nerven durch Ischämie. Ziel dieser Arbeit war darzustellen, ob und in welchem Ausmaß eine Schädigung der peripheren Nerven durch eine chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit stattfindet. Zusätzlich sollte gezeigt werden, welche klinischen und elektrophysiologischen Parameter durch diese Schädigung am stärksten betroffen sind. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob es möglicherweise ein bestimmtes Schädigungsmuster gibt.

4.1 Klinisch-neurologische Untersuchung

Die von uns untersuchten Patienten litten vor allem unter einer Einschränkung der körperlichen Aktivität durch die vaskuläre Claudicatio intermittens. Ein Großteil von ihnen jedoch gab auf genaueres Nachfragen klinische Symptome einer distalen, weitgehend symmetrischen, primär sensiblen Polyneuropathie an. Es bestanden v. a. distal betonte Parästhesien, eine distal betonte Abschwächung der Muskeleigenreflexe und eine distal betonte Pallhypästhesie, wohingegen eine distale Muskelschwäche und Muskelatrophien selten vorkamen.

Im „Neurologic disability score“ zeigten sich sowohl bei den Patienten mit reiner AVK als auch mit den AVK-Patienten mit Diabetes mellitus höhere Werte bei den Patienten im Stadium III als bei denen im Stadium II, was für eine Zunahme der Schwere der Polyneuropathie mit zunehmendem Stadium spricht.

Im Gegensatz dazu beschreibt Weinberg eine überwiegend sensorische monomelische Schwerpunktneuropathie bei einem Kollektiv von 15 Patienten mit pAVK im Stadium III oder IV und von 4 Patienten mit Thrombangiitis obliterans. Die neurologischen Symptome waren hier vor allem distal und asymmetrisch mit Ausnahme des ASR, welcher beidseits in 70% der Fälle abgeschwächt war. Die häufigsten klinischen Symptome in dieser Studie waren Hypalgesie, distale Schwäche, Hypästhesie und Pallanästhesie (72). Grahnmann geht

von einer monomelischen Manifestationsform, bei der nur ein Bein betroffen ist, beziehungsweise von einer asymmetrischen Schwerpunktneuropathie mit sensiblen Plus- oder Minussymptomen mit teilweise schweren kausalgiformen Schmerzen und Reizerscheinungen in über 90 Prozent der Fälle aus (23). Auch Levin beschreibt eine monomelische Schwerpunktneuropathie bei 35 Patienten, die einen akuten Verschluss oder eine Embolie proximaler Hauptarterien erlitten hatten. Hier zeigte sich ein charakteristisches klinisches Bild: distal betonte Symptome, vor allem Sensibilitätsstörungen für alle Qualitäten, ein tiefer, brennender, kontinuierlicher Schmerz sowie eine – allerdings im Hintergrund der Beschwerden stehende – Schwäche der distalen Muskulatur (39).

Eine von Eames durchgeführte Studie mit 30 AVK-Patienten und 2 Patienten mit Morbus Winiwarter-Burger kam zum selben Ergebnis: Bei 87,5% der Patienten zeigten sich sensorische Auffälligkeiten, die weitgehend symmetrisch waren (13).

Bei der vaskulitischen Polyneuropathie sind sowohl das Auftreten einer Mononeuritis, einer Mononeuropathia multiplex sowie distal symmetrischer sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathien beschrieben, wobei es sich dabei am häufigsten um eine symmetrische sensomotorische Polyneuropathie, dicht gefolgt von der Mononeuropathie multiplex handelt (7, 20).

Glatzel konnte in einer Studie mit 111 Patienten – hauptsächlich AVK-Patienten im Stadium II – zeigen, dass periphere Verschlusstypen mehr distal gelegene Sensibilitätsausfälle bedingen, während proximale Verschlüsse zusätzlich proximale Sensibilitätsausfälle verursachen, welche jedoch nach distal hin zunehmen. Außerdem entsprachen die Sensibilitätsausfälle dieser Studie nicht dem Innervationsgebiet peripherer Nerven, sondern eher den Hautarteriengebieten (22).

Zusammenfassend zeigen alle Studien einschließlich der unseren, dass eine Ischämie, sei sie nun durch eine pAVK oder durch eine Vaskulitis bedingt, zu einer distal betonten, hauptsächlich sensiblen Polyneuropathie führt. Dass manche Autoren eher eine monomelische Schädigung, andere eher ein symmetrisches Verteilungsmuster beschreiben, ist vermutlich durch das Ausmaß der Ischämie bedingt: Ein embolischer Verschluss einer Beinarterie ist in der Regel einseitig und kann daher nur zu einer monomelischen

Schädigung führen, eine Vaskulitis ist eher generalisiert und führt damit auch zu einer generalisierten, d.h. nahezu symmetrischen Nervenschädigung. Die pAVK kann bei asymmetrischer Verteilung der Arteriosklerose nur ein Bein betreffen (bzw. kann ein Bein deutlich mehr betroffen sein als das andere) und so zu einer monomelischen Schädigung führen. Meist ist die Arteriosklerose jedoch generalisiert und betrifft somit die Arterien beider Beine, so dass es zu einem symmetrischen Schädigungsmuster kommt. Auch in unserer Studie litten die Patienten eher an einer generalisierten Arteriosklerose, wodurch die symmetrische Verteilung der Polyneuropathie erklärt werden kann.

4.2 Elektrophysiologische Untersuchungen

Sowohl die Patienten in der reinen AVK-Gruppe als auch die Patienten in der AVK-Gruppe mit Diabetes mellitus zeigten als Zeichen einer distalen, nahezu symmetrischen Neuropathie verlängerte distal motorische Latenzen, verminderte Amplituden, verminderte motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten sowie verlängerte F-Wellen-Latenzen. Der H-Reflex war in beiden Gruppen signifikant verlängert. Elektromyographisch fanden sich Zeichen eines leichten chronisch-neurogenen Umbaus. Diese Befunde zeichneten die Schädigungen als Polyneuropathie aus. Es gab keine Hinweise auf eine – evtl. multiple – Mononeuropathie.

4.2.1 Die chronische Ischämie führt zu einer primär axonalen

Polyneuropathie

Die elektroneurographischen und elektromyographischen Ergebnisse unserer Studie weisen auf eine chronische axonale Schädigung hin, die distal-symmetrisch ist und elektrophysiologisch sowohl die sensiblen als auch die motorischen Nerven betrifft.

Verschiedene in der Literatur beschriebene Studien beschäftigten sich – sowohl histologisch als auch elektrophysiologisch – bereits mit der Frage, ob es eher zu einer

Denervierung mit anschließender Reinnervation oder eher zu einer demyelinisierenden Schädigung kommt:

Priestley untersuchte schon 1932 den N. ischiadicus von 6 beinamputierten AVK-Patienten im Stadium IV histologisch und fand eine Wallersche Degeneration, welche sich deutlicher im distalen als im proximalen Nervenabschnitt zeigte und direkt proportional zum Grad der arteriosklerotischen Veränderungen war (58).

Regensteiner konnte bei 26 pAVK-Patienten im Stadium II histologisch eine Denervierung und eine Abnahme der Typ II Faserarea, die mit einer Muskelatrophie und einem Verlust von Muskelkraft assoziiert waren, nachweisen (59). Auch Albani fand in einer Studie mit 9 Patienten im Stadium II in der Histologie des M. tibialis anterior typische Zeichen für Denervierung und Reinnervation in allen Biopsien, wobei die Typ-II-Fasern empfindlicher gegenüber der Ischämie waren als die Typ-I-Fasern (1).

In einer Studie von Farinon wurde an Nervenbiopsien von Patienten im Stadium IV der pAVK eine Kombination aus segmentaler Demyelinisierung und axonaler Degeneration gefunden. Histologisch bestand eine Wallersche Degeneration sowie eine deutlich höhere Anzahl von marklosen im Vergleich zu den markhaltigen Fasern. Ursächlich hierfür kann sein, dass die Ischämie dann die Schwann-Zellen betrifft, wenn sie nicht ausgeprägt genug ist, um eine axonale Degeneration hervorzurufen. Außerdem ist bekannt, dass sich eine segmentale Demyelinisierung sekundär nach axonaler Degeneration entwickeln kann. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass der Pathomechanismus der ischämischen Neuropathie eine axonale Atrophie mit sekundärer segmentaler Demyelinisierung ist (17).

Diese Studien beruhen alle auf histologischen Untersuchungen von Patienten mit chronischer pAVK. Mehrere elektrophysiologische Studien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen: England fand bei sechs Patienten mit pAVK im Stadium II im EMG hohe Amplituden, Polyphasien und schnell entladende Muskelsummenaktionspotentiale als Zeichen der chronisch-partiellen Denervierung/Reinnervation. In seiner Studie konnten die elektrophysiologischen Untersuchungsbefunde durch anschließende histologische Untersuchungen bestätigt werden (es bestand eine 100%ige Konkordanz zwischen EMG und Histologie) (16).

In der Folgestudie zeigten sechs von sieben untersuchten Patienten entweder neurographisch oder im EMG eine Denervierung mit Reinnervation und es ergab sich kein Hinweis auf eine primäre Demyelinisierung. Diese axonale Schädigung betraf sowohl die motorischen als auch die sensiblen Nerven, war jedoch hauptsächlich motorisch und distal betont (15).

Weinberg fand bei einer elektrophysiologischen Untersuchung von 19 Patienten im Stadium III oder IV bei 7% Zeichen einer Demyelinisierung und bei 35% Zeichen einer Remyelinisierung. Vor allem fand er normale oder leicht verminderte Nervenleitgeschwindigkeiten und reduzierte Amplituden als Zeichen einer axonalen Schädigung. Es war weder ein Leitungsblock noch eine temporale Dispersion der Muskelsummenaktionspotentiale nachweisbar (72). Ugalde fand bei 18 Patienten mit einer leichten bis mittelschweren pAVK (eine schwere pAVK war ein Ausschlusskriterium) eine axonale Schädigung (Aktionspotential häufig nicht auslösbar, Tendenz zu niedrigen Amplituden) vor allem der sensiblen Nerven. In seiner Arbeit wurden nur die distalen Nervenabschnitte untersucht; eine mögliche subklinische motorische Neuropathie hätte durch F-Wellen, welche auch die proximale Leitung mit erfassen, entdeckt werden können (68).

Einige Autoren untersuchten mit derselben Fragestellung Patienten mit akuten Gefäßverschlüssen/Ischämien:

Parry rief im Tierversuch bei 13 Ratten eine akute Ischämie hervor und untersuchte sieben Tage später den N. ischiadicus und den N. tibialis. Er fand zentrale oder panfaszikuläre endoneurale Zellnekrosen mit distaler Wallerscher Degeneration der betroffenen Fasern. Vor allem waren die dünnen myelinisierten und die marklosen Fasern betroffen. Er folgerte aus diesen Ergebnissen, dass, wenn die akute ischämische Neuropathie beim Menschen demselben Muster folgt, vor allem die sensiblen Modalitäten, die über dünne markhaltige Fasern übertragen werden, betroffen sein müssten. Elektrophysiologisch sollte/müsste ein axonaler Schaden bei und distal der Läsion vorhanden sein ohne wesentlich verminderte NLG und ohne Leitungsblock. Es müsste eine allmähliche Erholung durch axonale Regeneration stattfinden (54).

Auch Nukada beschreibt eine axonale Schädigung bei akuter Ischämie, z.T. mit sekundärer Demyelinisierung nach akuten und schweren Alterationen der Axone (48).

Lachance untersuchte Patienten mit akuten Gefäßverschlüssen elektrophysiologisch mit einer mittleren Dauer von 60 Tagen zwischen Verschluss und Untersuchung. Er fand an der betroffenen unteren Extremität eine Verlangsamung der NLG sowie eine signifikante Abnahme der Amplituden des N. peroneus und N. tibialis verglichen mit der Kontrollgruppe und des kontralateralen Beines desselben Patienten. Die Amplitude des N. suralis war weniger betroffen. Im EMG zeigten sich Fibrillationspotentiale und hohe Amplituden, v.a. in der peroneus- und tibialisversorgten Muskulatur, was auch für eine axonale Schädigung spricht. Insgesamt korrelierte die Schwere der elektrophysiologischen Veränderungen mit der Schwere des arteriellen Verschlusses (38).

Fujimura untersuchte Patienten mit verschiedenen Vaskulitiden histologisch und fand eine axonale Degeneration in unterschiedlichen Stadien der Wallerschen Degeneration, welche vermutlich durch das unterschiedliche Alter der ischämischen Schädigung bedingt sind. In anderen Nervenfasern waren alle Axone im selben Stadium der Wallerschen Degeneration, was für eine einmalige akute Schädigung spricht. Die axonalen Schädigungen waren deutlich häufiger als die Demyelinisierungen. Außerdem sahen die Demyelinisierungen histologisch eher wie sekundäre Demyelinisierungen als primäre axonale Schädigungen aus. Als Ursache wird hier ein Verschluss der Vasa nervorum diskutiert. Zusammenfassend kommt der Autor zu dem Schluss, dass der Verschluss der Vasa nervorum eine axonale Degeneration der meisten Nervenfasern mit geringer oder überhaupt keiner segmentalen Demyelinisierung induziert (20).

Eine primär axonale Polyneuropathie als Ischämiefolge wurde in mehreren Studien beschrieben. Dabei scheint die natürliche Reaktion der Nerven auf Ischämie die axonale Degeneration zu sein, unabhängig davon, ob die Ischämie akut, chronisch oder vaskulitisch bedingt ist. Auch wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die chronische Ischämie sowohl bei den Patienten, die außer der pAVK keine weiteren Risikofaktoren für eine Polyneuropathie haben, als auch bei den Patienten mit pAVK und Diabetes mellitus, zu einer primär axonalen Polyneuropathie führt.

Im Gegensatz dazu gehen einige wenige Studien davon aus, dass eine chronische Ischämie eher zu einer demyelinisierenden Polyneuropathie führt. In unserer Studie konnten eindeutige Zeichen einer Demyelinisierung nur an zwei Nerven in der Gruppe der reinen AVK-Patienten und an vier Nerven in der Gruppe der AVK-Patienten mit Diabetes mellitus gezeigt werden, alle diese Patienten waren im Stadium II (Anmerkung: die Schädigung konnte nur an einzelnen Nerven gezeigt werden, ein typisches Muster für eine demyelinisierende Polyneuropathie fand sich nie). Dieses Ergebnis passt zu der Meinung, dass die Ischämie die Schwann-Zellen schädigen kann, wenn sie nicht ausgeprägt genug ist, um eine axonale Degeneration zu bewirken (17).

In anderen Studien wurde gezeigt, dass eine Ischämie zusätzlich zu einer axonalen Degeneration eine Demyelinisierung auslösen kann:

So beschreibt Eames bei Patienten im Stadium IV zusätzlich zur Wallerschen Degeneration und Regeneration eine Demyelinisierung und Remyelinisierung (entweder durch direkte Schädigung der Schwann-Zelle oder indirekt durch Ansammlung toxischer Metabolite) (13), und Hömberg beschrieb 1992 in einem Fallbericht die Symptome eines funktionellen Leitungsblockes des rechten N. tibialis und des rechten N. peroneus (zudem fehlende F-Wellen und eine leicht verminderte NLG des N. suralis bei normaler Amplitude) nach einer Migränetherapie mit 5mg Dihydroergotamin und mehr pro Tag. Als Ursache postuliert er eine Ergotamin-induzierte Ischämie (30).

Nukada untersuchte die Nerven von 15 Patienten nach Beinamputation bei chronischer pAVK im Stadium IV sowie von 7 Patienten mit Amputation des Beines nach einer akuten Ischämie histologisch: 24 h nach der akuten Ischämie fand sich bei <5% eine axonale Degeneration der myelinisierten Fasern, nach 48 h Ischämie fand sich eine deutliche axonale Degeneration der myelinisierten und der nicht myelinisierten Fasern. Bei der chronischen pAVK fanden sich hauptsächlich Nervenfasern mit im Verhältnis zum Axondurchmesser dünner Myelinscheide. Es zeigte sich eine signifikant höhere Remyelinisierungsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe; auch die Demyelinisierung war häufiger als in der Kontrollgruppe, signifikant allerdings nur für den N. suralis. Axonale Veränderungen fanden sich weniger häufig als bei der akuten Ischämie. Die Dichte der myelinisierten Fasern war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Daraus

schlossen die Autoren, dass axonale Veränderungen bei chronischer AVK weniger häufig sind als bei der akuten Ischämie. Allerdings zeigen sich alle anderen Veränderungen bis auf die Demyelinisierung und Remyelinisierung auch bei akuter Ischämie, was den Verdacht nahe legt, dass die Schädigungen bei chronischer pAVK hauptsächlich auf einer akuten Ischämie beruhen. (50). In einer anderen Studie beschrieb Nukada – bei Ratten, bei denen mechanisch eine akute Ischämie der Hinterbeine erzeugt wurde – eine ausgeprägtere demyelinisierende Schädigung nach früher Reperfusion als ohne Reperfusion und postulierte damit, dass es bei Reperfusion zu einer selektiven Schädigung der Myelinscheide kommt, wahrscheinlich durch Freisetzung von Zytokinen und durch Aktivierung von Leukozyten. Dieser Schädigungsmechanismus muss in die Diskussion der Ursachen für die Demyelinisierung auf jeden Fall mit einbezogen werden (49).

Kumlin untersuchte 18 AVK-Patienten im Stadium II und fand NLG-Verlangsamungen, deren Ursache er in einer partielle Demyelinisierung der motorischen Nerven vermutete (37). Auch Pasini, der eine große Anzahl von Patienten in den unterschiedlichen Stadien der AVK untersuchte, fand eine Verlangsamung der NLG. Er vermutete deshalb eine Myelinschädigung, ist sich jedoch bewusst, dass sich eine segmentale Demyelinisierung auch sekundär nach ischämiebedingter axonaler Degeneration entwickeln kann (55). In beiden Studien wurden leider nur die Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen (ohne Angabe der Amplituden), die bei Pasini im Vergleich zur Kontrollgruppe nur leicht und nur im Stadium IV signifikant reduziert waren. Auch bei Kumlin fand sich keine signifikante Erniedrigung der Nervenleitgeschwindigkeiten. Die Amplituden wurden in beiden Studien nicht angegeben, so dass es sich bei beiden Studien durchaus auch um eine axonale Schädigung mit dem primären Verlust der schnell leitenden Fasern handeln könnte.

Die wahrscheinlichste Erklärung für die Verlangsamung der NLG, die Verlängerung der F-Wellen-Latenzen sowie die Verlängerung des H-Reflexes in unserer Studie ist der bevorzugte Verlust der schnellsten Axone, wie er schon 1967 von Miglietta beschrieben wurde: Er untersuchte bei 50 Patienten mit chronischer pAVK die NLG des N. tibialis und des N. peroneus sowie den H-Reflex. Dabei fielen bei der AVK-Gruppe deutlich reduzierte und polyphasische Amplituden auf. Zusätzlich waren die

Nervenleitgeschwindigkeiten der untersuchten Nerven vermindert und der H-Reflex war entweder nicht auslösbar oder er zeigte deutlich verlängerte Latenzen. Diese Arbeitsgruppe postulierte, dass die Typ-A-Nervenfasern am empfindlichsten auf die Ischämie reagieren und daher bevorzugt geschädigt werden. Die verminderte NLG lässt sich daher durch einen Verlust der am schnellsten leitenden Axone erklären, die reduzierten Amplituden durch eine Reduktion der Anzahl der innervierten Muskelfasern und durch eine Zunahme der temporalen Dispersion. Die verlängerten DML sprechen für eine Beteiligung der distalen Nervenabschnitte. Da sowohl der afferente als auch der efferente Schenkel des H-Reflexes lange, schnell leitende Fasern enthält, spricht der nicht auszulösende bzw. verzögerte H-Reflex hier für eine ischämische Nervenschädigung (40).

4.2.2 Durch chronische Ischämie kommt es zu einer Schädigung aller Nervenfasertypen

Oben wurde bereits der primäre Verlust der am schnellsten leitenden Fasern in unserem Patientenkollektiv diskutiert. Auch andere Studien kamen zum selben Ergebnis: Bei der vaskulär bedingten Neuropathie kommt es hauptsächlich zu einem Verlust der dicken myelinisierten Fasern (20). Bei der arteriosklerotisch bedingten peripheren AVK wurde die erhebliche Variabilität des Ausmaßes des Verlustes der myelinisierten Fasern bis hin zu einem kompletten Verlust der myelinisierten Fasern betont (50).

Fujimura untersuchte 26 Patienten mit vaskulär bedingter Polyneuropathie (v.a. Patienten mit Panarteriitis nodosa) histologisch durch Biopsien des N. peroneus superficialis und des M. peroneus brevis. Er fand eine axonale Degeneration in unterschiedlichen Stadien der Wallerschen Degeneration (vermutlich aufgrund des unterschiedlichen Alters der Schädigungen). Auffallend war, dass die schnell leitenden, dick myelinisierten Fasern empfindlicher gegenüber Ischämie waren als die dünneren Fasern (20).

Die signifikant erhöhte Kälteschwelle bei unseren AVK-Patienten sowie die signifikant erhöhte Kälte- und Wärmeschwelle bei den AVK-Patienten mit Diabetes mellitus deuten jedoch auf eine zusätzliche Schädigung der dünnen myelinisierten (A-Delta-Fasern), welche für die Übermittlung des Kälteempfindens zuständig sind, bzw. der nicht

myelinisierten C-Fasern (Wärmeempfinden sowie Kälte- und Hitzeschmerz) hin (29, 41, 51, 61, 69, 70, 74). Zum selben Ergebnis kommt Weinberg: Auch bei den von ihm untersuchten Patienten in den Stadien III und IV fiel eine erhöhte Kälteschwelle als Zeichen für eine Schädigung der dünnen Fasern sowie eine Reduktion der motorischen Amplituden (bei allerdings unauffälligen distal motorischen Latenzen und Nervenleitgeschwindigkeiten) als Zeichen für eine Schädigung der dicken myelinisierten Fasern auf (72).

Wie zu sehen ist, ist die Studienlage zu diesem Thema sehr widersprüchlich. Die Ergebnisse unserer Studie sprechen jedoch dafür, dass alle Fasertypen, die mit der Untersuchungsmethodik erfasst werden konnten, von der Ischämie betroffen sind: bei den motorischen Nerven bevorzugt die schnell leitenden (diese Fasern übermitteln auch das Vibrationsempfinden; ihre Schädigung ist also auch für das häufig gestörte Vibrationsempfinden in unserer Studie verantwortlich), aber auch die dünnen nicht myelinisierten Fasern, die für die Temperaturempfindung zuständig sind. Die nicht myelinisierten Fasern (C-Fasern) waren jedoch nur bei den Patienten, die zusätzlich an einem Diabetes mellitus leiden, betroffen. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine Ischämie nur die dünnen myelinisierten Fasern (A δ -Fasern) betrifft und die Schädigung der nicht myelinisierten Fasern (C-Fasern) erst durch den zusätzlichen Diabetes zustande kommt. Dieses Ergebnis würde bedeuten, dass die Schmerzen bei der pAVK nicht durch Läsionen der C-Fasern – und damit nicht neuropathisch – bedingt sind, sondern dass es sich hierbei um Schmerzen handelt, die direkt durch die Ischämie hervorgerufen werden.

4.2.3 Ein primär myopathisches Schädigungsmuster konnte nicht gefunden werden

Während im Tiermodell die ischämische Muskelnekrose im Vordergrund steht (35), schließen die in unseren Untersuchungen gefundene regelmäßige Beteiligung des N. suralis sowie die regelmäßige Veränderungen der F-Wellen-Latenzen, die absolut verlängerten Latenzen bei der H-Reflex-Messung, die Erhöhungen der Kälte- und Wärmeschwelle sowie die fehlenden myopathischen Veränderungen in den

elektromyographischen Untersuchungen die Möglichkeit, dass die neurographischen Befunde durch eine ischämiebedingte Myopathie verursacht sein könnten, aus. Die elektroneurographischen Untersuchungen von primär myopathischen Prozessen sind in der Regel unauffällig; lediglich die Amplituden der motorischen Summenaktionspotentiale können – besonders in proximalen Muskeln – vermindert sein. Die sensiblen Summenaktionspotentiale sowie die neuromuskuläre Übertragung sind aber normal (34). Auch die F-Wellen-Latenzen sind bei primär myopathischen Erkrankungen charakteristischerweise unauffällig (9). Die abnormen H-Reflexbefunde lassen sich durch Störungen des Reflexbogens entweder im afferenten oder im efferenten Schenkel, jedoch nicht durch myopathische Schädigungen erklären (66). In den von uns durchgeführten EMG-Untersuchungen fanden sich auch keine Anzeichen myopathischer Schäden, auch wenn Fibrillationspotentiale unspezifisch sind und sowohl für neurogene als auch für myopathische Prozesse sprechen können (73). Auch eine erhöhte Polyphasierate kommt sowohl bei Neuropathien als auch bei Myopathien vor, wobei polyphasische Muskelaktionspotentiale bei Neuropathien oft durch einen hohen 2- bis 4-phasischen Anfangsteil und nachfolgende niedrige Wellen gekennzeichnet sind, während diese bei Myopathien oft aus einer Aneinanderreihung mehrerer Spikes bestehen (57). Die MSAP in unserer Studie hatten eine normale Konfiguration und wiesen kein myopathisches Muster auf. Eine Verkürzung der mittleren Potentialdauer und eine Erniedrigung der mittleren Amplitude, zwei elektromyographische Kriterien, die als die wichtigsten für die Diagnose einer Myopathie gelten (36), konnten in dieser Studie ebenfalls nicht beobachtet werden.

Aus anderen Arbeiten ist bekannt, dass – im Gegensatz zu Tiermodellen – die chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit beim Menschen nicht zu Muskelfasernekrosen führt.

Im Tiermodell steht die ischämische Muskelschädigung im Vordergrund. So führte Korthals eine tierexperimentelle Studie durch, in der bei 50 Katzen die Aorta und die rechte Arteria femoralis unterschiedlich lange abgeklemmt wurden (zwischen einer und zehn Stunden) und bei der die Tiere dann drei bis zehn Tage nach der Ischämie getötet und verschiedene Muskeln histologisch untersucht wurden. Bei den histologischen Untersuchungen zeigten sich nekrotische Veränderungen, die im N. peroneus, im

proximalen und mittleren Abschnitt des N. tibialis und in den proximalen und mittleren Abschnitten der Beinmuskulatur am ausgeprägtesten waren. Dabei war der M. gastrocnemius signifikant häufiger und schwerer betroffen als der M. tibialis. Diese Veränderungen waren umso schwerwiegender, je länger die Ischämie bestanden hatte. Auffällig war noch, dass die anterioren Muskelgruppen früher als die posterioren betroffen waren, was durch die strafferen Verhältnisse in den anterioren Muskellogen erklärt wurde. Zusammenfassend wurde in dieser Tiermodell-Studie gezeigt, dass die Muskulatur bei Katzen anfälliger für strukturelle Schädigung unter Ischämie ist als Nervengewebe (35).

Beim Menschen scheint dies jedoch anders zu sein: In einer Studie von Farinon wurden bei 40 Patienten mit chronischer pAVK Muskelbiopsien vom M. gastrocnemius medialis oder vom M. rectus femoris untersucht. Hier zeigten sich nur vereinzelt primär myopathische Veränderungen im Sinne einer Nekrose mit Phagozytose. Dominierend waren jedoch Muskelfaseratrophien der Typ 2 Fasern sowie Fasergruppenatrophien und Fasertypengruppierungen als Zeichen primär neuropathischer Veränderungen. Zusammenfassend kam diese Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass die chronische Ischämie hauptsächlich zu neurogenen, aber zu einem kleinen Teil auch zu myopathischen Veränderungen führt. Die myopathischen Veränderungen zeigten sich jedoch hauptsächlich ultrastrukturell im Elektronenmikroskop als Ausdruck einer Störung im Metabolismus der Muskulatur und nicht im Sinne von Muskelfasernekrosen (17). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam England: In Muskelbiopsien von sechs Patienten mit AVK im Stadium II wurde kein Hinweis auf einen direkten ischämischen Schaden der Muskulatur, wie z.B. Muskelfasernekrosen, Phagozytose oder Regeneration, gefunden (16).

Auch bei akuten ischämischen Ereignissen bei unterschiedlichen Patienten (z.B. bei akuter Ischämie nach Shuntanlage oder bei akutem Verschluss der A. femoralis superficialis u.a.) konnten weder klinische Befunde (Anzeichen von Muskelfarzierungen wie Verhärtung, Berührungsschmerzhaftigkeit, Schwäche, Schmerz bei passiver Extension oder Kontrakturen) noch elektromyographische Untersuchungsbefunde (erhöhter mechanischer Widerstand beim Einstich, elektrische Stille) erhoben werden, die auf Muskelnekrosen hinweisen (39, 73).

In einer 1992 von England durchgeführten Studie wurde bei sechs Patienten, die eine pAVK im Stadium II in einem Bein hatten (das gesunde Bein wurde ebenfalls untersucht) und bei fünf gesunden Kontrollpersonen von der L2- bis S2-versorgten Muskulatur peripher und von der L4- bis S1-versorgten Muskulatur paraspinal ein EMG durchgeführt, die Nervenleitgeschwindigkeiten der Nn. suralis, peroneus und tibialis bestimmt sowie eine Muskelbiopsie vom M. gastrocnemius entnommen. Die Nervenleitgeschwindigkeiten waren nur bei einem Patienten abnorm (verminderte Amplitude). Im EMG zeigten sich in der Patientengruppe hohe Amplituden und Polyphasien in der distalen Muskulatur des betroffenen Beines. Die „gesunden“ Beine der Patientengruppe zeigten ähnliche, aber nicht so schwerwiegende Schädigungen, welche auf die Präsenz einer milden, asymptomatischen AVK hinweisen könnten. Histologisch ließen sich Denervierungen oder Denervierungen mit Reinnervationen in allen ischämischen Muskeln nachweisen. Die nichtischämischen Beine der Patienten zeigten eine unauffällige Histologie. Beweise für eine direkte ischämische Schädigung der Muskulatur wie z.B. Muskelfasernekrosen, Phagozytose oder Regenerationen wurden in keinem der untersuchten Muskeln beobachtet. Zusammenfassend kommt dieser Autor zu dem Ergebnis, dass es bei leichter Schädigung durch Ischämie zu einer Denervierung und erst bei schwerer Schädigung zu einer ischämischen Muskelschädigung kommt. Es muss auch bedacht werden, dass die Ischämie sowohl eine Muskel- als auch eine Nervenschädigung verursachen kann, aber die Erholung der Muskelschädigung so schnell ablaufen kann, dass sie keine elektrophysiologischen oder histologischen Veränderungen hinterlässt (16). Auch Regensteiner fand in einer Studie, in der Muskelbiopsien von 26 Patienten mit chronischer pAVK im Stadium II untersucht wurden, normale Muskelfasern und folgerte daraus, dass zumindest das Stadium II nicht mit morphologischen Veränderungen der Skelettmuskulatur verbunden ist (59).

Janda untersuchte zwei Patientengruppen, eine mit proximaler und eine mit distaler Obliteration und kam zu dem Ergebnis, dass bei Obliteration der großen und mittleren Arterien v.a. die Neuriten gestört sind, was sich durch ein peripher-neurogenes Muster zeigt. Bei Obliteration der mittleren und kleinen distalen Arterien kommt es neben neurogenen Veränderungen auch zu einer primär myogenen Störung. Myogene Zeichen sind wahrscheinlich ein sehr frühes Symptom, denn sie wurden nur im Anfangsstadium der

Erkrankung festgestellt. Sie sind offensichtlich auch weitgehend reversibel (sie konnten bei Kontrolluntersuchungen nicht mehr nachgewiesen werden) (32).

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen, die Korthals bei Katzen fand, sowie den Studien an Menschen lässt sich am ehesten durch den unterschiedlichen Versuchsaufbau erklären: In der Studie von Korthals wurden die Untersuchungen direkt nach dem ischämischen Ereignis durchgeführt, während bei den anderen Studien die Untersuchungen Wochen oder Monate nach akuter bzw. bei chronischer Ischämie durchgeführt wurden. Da Muskulatur und Nervengewebe unterschiedliche Regenerationskapazitäten besitzen (Muskulatur regeneriert sich innerhalb von Wochen, während Nervengewebe dazu viele Monate braucht), sind auch die klinischen und histologischen Beobachtungen direkt nach Einwirkung der Ischämie bzw. Wochen/Monate danach unterschiedlich. Von Korthals wird daher die Schädigung des Nervengewebes als chronische Determinante der ischämiebedingten Schädigung betrachtet (35). Auch England kommt zu einer ähnlichen Schlussfolgerung: Entweder ist der menschliche Nerv empfindlicher gegenüber Ischämie als der Muskel oder der Muskel wird auch geschädigt, aber sofort wieder repariert, so dass man diese Schädigung nicht feststellen kann (bei sehr schwerer AVK wurden auch Muskelschädigungen beschrieben) (15).

4.2.4 Abhängigkeit der Schwere der Polyneuropathie vom AVK-Stadium

Unsere Studie erbrachte eine positive Korrelation zwischen dem klinischen Stadium der AVK und den elektrophysiologischen Veränderungen. Die Gruppe der Patienten mit den Stadien III und IV zeigte schwerere neurographische Veränderungen als die Gruppe der Patienten mit den Stadien I und II; dabei waren in der erstgenannten Gruppe die MSAP-Amplituden signifikant niedriger, die F-Wellen-Latenzen waren länger, die F-Wellen-Persistenz des N. tibialis war niedriger und die H-Reflexlatenz war länger als bei der Gruppe mit den Stadien I und II. Zudem fanden sich in der Gruppe mit dem höheren Stadium häufiger EMG-Veränderungen im Sinne eines chronisch-neurogenen Umbaus. Diese Beobachtung zeigt sich schon in der klinisch-neurologischen Untersuchung: Die Gruppe der Patienten mit den Stadien I und II hatten auch niedrigere Werte im NDS-Score

als die Gruppe der Patienten mit den Stadien III und IV. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Schwere der Neuropathie von der Schwere der vaskulären Veränderungen abhängig ist.

Im Unterschied dazu fand Farinon in einer histomorphologischen Studie, in der er Muskel- und Nervenbiopsien von 40 AVK-Patienten untersuchte, zwar eine positive Korrelation der Schwere der AVK mit der Atrophie der Typ 2 Muskelfasern mit relativer Zunahme der Typ 1 Muskelfasern, die Unterschiede in Art und Schwere der histologischen Veränderungen der untersuchten Nerven korrelierten jedoch nicht eindeutig mit der Schwere der AVK. Kritisch anzumerken bleibt hierbei jedoch, dass in der Studie zwar von allen Patienten Muskelbiopsien entnommen wurden (also in den Stadien II bis IV), die untersuchten Nervenbiopsien jedoch nur von amputierten Beinen (also nur von Patienten im Stadium IV) stammten (17).

Andere bisher durchgeführte Studien kommen jedoch zu dem selben Ergebnis wie wir: Priestley beschrieb schon 1932 bei einer histologischen Untersuchung von sechs AVK-Patienten im Stadium IV eine Wallersche Degeneration und endoneuriale und perineuriale Fibrose v.a. distal mit einer direkt proportionalen Abhängigkeit des Grades der Schädigung von dem Grad der arteriosklerotischen Veränderungen (58).

England fand in zwei klinischen Studien eine positive Korrelation der Schwere und Dauer der AVK mit der Schwere der Neuropathie (15, 16). Auch Weinberg, der nur Patienten in höheren AVK-Stadien untersucht hat (Stadium III und IV) beschreibt eine Abhängigkeit der elektrophysiologischen Veränderungen von der Schwere der Ischämie und schreibt dieser Abhängigkeit die Tatsache zu, dass die ischämische Neuropathie in der Praxis nicht präsenter ist (72).

Ebenso fand Pasini eine Korrelation zwischen der Schwere der Nervenschädigung (vor allem der sensiblen Nerven) und dem Stadium der AVK: Alle Patienten in Stadium III und IV hatten deutlich beeinträchtigte Nervenleitgeschwindigkeiten, während im Stadium II eine große Variabilität der motorischen und sensiblen NLG festgestellt wurde. D.h. Patienten mit ähnlicher Ischämieschwelle (gemessen an der schmerzfreien Gehstrecke) haben unterschiedlich ausgeprägte Nervenschädigungen. Wahrscheinlich spielen noch andere Faktoren (konstitutionell, Dauer der AVK) mit eine Rolle. Bei den Patienten mit

Claudicatio existiert noch kein Kriterium, mit dem man diese Gruppe in Subgruppen einteilen könnte, die die unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten einer kritischen Ischämie vorhersagen könnte (55).

Auch Glatzel beschrieb schon 1973 ausgeprägtere elektrophysiologische Veränderungen in den höheren als in den niedrigeren Stadien. Interessant an dieser Arbeit ist noch, dass die Sensibilitätsausfälle in ihrer Ausdehnung nicht dem Innervationsgebiet peripherer Nerven, sondern eher den Hautarteriengebieten entsprechen. Dies war besonders bei der A. tibialis anterior der Fall, die durch ihren bogenförmigen Verlauf besonders anfällig für Arteriosklerose ist. Auch sind bei weiter peripher gelegenen Verschlusstypen eher distale, bei weiter proximal gelegenen Verschlüssen zusätzlich proximale Sensibilitätsstörungen, die jedoch nach distal hin zunehmen, beschrieben (22).

Die hier zitierten Studien beziehen sich alle auf die chronische pAVK. Jedoch auch bei Patienten mit akuten Gefäßverschlüssen fand Lachance, dass die Schwere der elektrophysiologischen Veränderungen mit der Schwere des arteriellen Verschlusses korrelierten (38). Bei den von Korthals untersuchten Katzen, bei denen durch Abklemmen der Gefäße eine akute Ischämie erzeugt wurde, zeigte sich auch, dass die Veränderungen umso schwerwiegender waren, je länger die Ischämie andauerte (hier allerdings im Stundenbereich) (35).

Eames untersuchte 32 Patienten, davon 30 mit einer pAVK und 2 mit Morbus Winiwarter-Burger. Er fand, dass die Ausprägung der Ischämie für das Ausmaß der neurogenen Schädigung ausschlaggebender ist als die Dauer der Ischämie (13).

Somit konnte sowohl in unserer Studie als auch in den meisten der bisher durchgeführten Studien ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Schwere der Ischämie und der Schwere der daraus resultierenden Polyneuropathie gezeigt werden, und zwar sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Ischämie. Dies bedeutet, dass der Zeitfaktor, d.h. die Dauer der Ischämie, eine geringere Rolle in Bezug auf die Nervenschädigung spielt als das Ausmaß der Ischämie.

4.2.5 Beteiligung sowohl der sensiblen als auch der motorischen Nerven

Die NLG des N. suralis war in unserer Studie häufiger abnorm als die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten. Dagegen war die SNAP-Amplitude des N. suralis weniger sensitiv als die MSAP-Amplituden.

Weinberg untersuchte 19 Patienten mit chronischer pAVK elektrophysiologisch. Bei den von ihm untersuchten Patienten, bei denen beide Beine von der pAVK betroffen waren, war meist nur eines kritisch ischämisch (d.h. im Stadium III oder IV). In diesen Fällen wurden die elektrophysiologischen Parameter beider Beine miteinander verglichen. Dabei fanden sich bei den Beinen im Stadium III oder IV bei 68% reduzierte Amplituden des N. suralis, kontralateral (d.h. Beine mit niedrigerem Stadium) nur bei 42%. Auch die Amplituden des N. tibialis waren bei den kritisch ischämischen Beinen bei 63% reduziert und bei 11% nicht auslösbar, die des N. peroneus waren bei 79% reduziert und bei 32% nicht auslösbar, während sie am kontralateralen Bein immer auslösbar waren und jeweils nur bei 32% reduziert waren. Es fanden sich bezüglich der distal motorischen Latenzen und der Nervenleitgeschwindigkeiten zwischen beiden Seiten kein signifikanter Unterschied. Damit kommt Weinberg zu dem Ergebnis, dass eine chronische pAVK im kritisch ischämischen Stadium (Stadium III und IV) zu distal betonten, sensorischen und motorischen axonalen Defiziten führt, wobei die Amplituden in den Stadien III und IV deutlich häufiger reduziert waren als in den Stadien I und II (72). Daher ist es wahrscheinlich, dass die geringe Beeinträchtigung der Amplituden des N. suralis in unserer Studie, in welcher hauptsächlich Patienten im Stadium II untersucht wurden, durch das weniger kritische Stadium der AVK bedingt ist.

In mehreren Studien wurde bereits eine primär sensible bzw. eine rein sensible Beteiligung beschrieben:

Bei Eames war die Rate der sensorischen Neuropathie bei 32 AVK-Patienten 87,5% und damit höher als in früheren Studien. Er vermutete, dass dies daran lag, dass die Ischämie bei den Patienten in dieser Studie ausgeprägter war (Schwere der Ischämie ausschlaggebender als Dauer). Allerdings wurde in dieser Studie nur der N. suralis histologisch untersucht, so dass ein Vergleich sensorisch/motorisch nicht möglich ist (13).

Ugalde untersuchte 18 Patienten mit leichter bis mittelschwerer AVK und fand signifikante Veränderungen in den elektrophysiologischen Untersuchungen der sensiblen Nerven (N. suralis und N. peroneus superficialis) im Sinne einer axonalen Schädigung (Tendenz zu niedrigeren Amplituden beim N. peroneus superficialis in der AVK-Gruppe) sowie eine positive Korrelation zwischen ABI („ankle-brachial-index“) und der Amplitude des N. suralis als Zeichen für eine sensible Neuropathie. Die motorischen Parameter (untersucht wurden der N. tibialis und der N. peroneus) waren nicht beeinträchtigt (68). Kritisch ist hier allerdings anzumerken, dass die jeweiligen Nerven nur distal untersucht wurden. Eine mögliche subklinische Neuropathie, welche durch die Untersuchung von F-Wellen, die auch die proximale Leitung mit erfassen, hätte entdeckt werden können, kann hier nicht ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz dazu waren bei England, ebenso wie bei Weinberg, die sensiblen Nerven zwar beteiligt, betroffen waren aber hauptsächlich die Axone der motorischen Nerven (16). Lachance untersuchte 30 Patienten mit akuter Ischämie. Er fand eine signifikante Abnahme der Amplituden der Nn. peroneus und tibialis verglichen mit der Kontrollgruppe und verglichen mit dem kontralateralen Bein. Die Amplitude des N. suralis war weniger betroffen. Auch im EMG zeigten sich Fibrillationspotentiale und hohe Amplituden als Zeichen einer axonalen Schädigung der motorischen Nerven (38).

Unsere Studie zeigte eine Beteiligung sowohl der sensiblen als auch der motorischen Fasern, so dass man – auch in Einklang mit oben zitierten Studien – davon ausgehen kann, dass eine Ischämie zu einer sensomotorischen Polyneuropathie führt.

4.2.6 Monomelische versus symmetrische Polyneuropathie

Grahmann beschreibt in einer Übersichtsarbeit von 2000 eine monomelische Manifestationsform der ischämischen Neuropathie in 90% der Fälle. Als klinische Leitsymptome beschreibt er einen distal betonten, kausalgiformen, lokalen Schmerz in den Beinen, der charakteristischerweise asymmetrisch oder ganz einseitig ist. Oft kommen quälende sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen hinzu, Paresen sind seltener (23).

Weinberg untersuchte 19 Patienten im Stadium IV, fand klinische Auffälligkeiten v.a. distal und asymmetrisch, der ASR war jedoch in 70% beidseits abgeschwächt. Auch die Amplituden des N. peroneus, des N. tibialis und des N. suralis waren auf der betroffenen Seite häufiger reduziert. Es fanden sich keine Unterschiede der DML und NLG zwischen den beiden Beinen (72). Bei dieser Studie ist anzumerken, dass Weinberg Patienten mit einem sehr asymmetrischen Verteilungsmuster der pAVK ausgewählt hat (bei allen Patienten war nur ein Bein im Stadium III oder IV, das andere meist im Stadium II, bei 4 Patienten bestand am anderen Bein keine pAVK).

England fand bei der klinischen Untersuchung von pAVK-Patienten im Stadium II, bei denen nur ein Bein betroffen war, einen kräftigeren M. gastrocnemius am gesunden Bein im Vergleich zur der anderen Seite. Im EMG zeigten sich bei den ischämischen Beinen hohe Amplituden, Polyphasien, schnell entladende Muskelsummenaktionspotentiale in der distalen Muskulatur; ähnliche, aber weniger schwere Schädigungen zeigten sich gelegentlich auch im nicht-ischämischen Bein (16).

Pasini untersuchte acht pAVK-Patienten, die nur einseitig betroffen waren: Die sensible NLG war im „gesunden“ Bein signifikant höher als im betroffenen, jedoch waren alle motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten im Normbereich, während bei den beiderseits erkrankten Patienten sowohl die sensible als auch (allerdings in geringerem Ausmaß) die motorische NLG betroffen waren (55).

Regensteiner untersuchte ebenfalls zehn nur einseitig betroffene Patienten im Stadium II, fand einen Seitenunterschied bezüglich der Kraft im M. gastrocnemius, jedoch nicht im M. tibialis und einen 5% niedrigeren Wadenumfang der kranken im Vergleich zu der gesunden Seite. Histologisch zeigte das gesunde Bein in 40% und das symptomatische Bein in 100% Zeichen einer Denervierung oder Reinnervation (59).

Wilbourn beschreibt bei der akuten Ischämie eine ischämische monomelische Neuropathie: Ein akuter arterieller Verschluss (oder eine Shuntanlage) einer Hauptarterie einer Extremität führt zu multiplen axonalen Mononeuropathien distal des Verschlusses. Ätiologisch erklärt er die monomelischen Neuropathie durch plötzliche Abnahme des arteriellen Blutflusses durch akute nichtkompressive Okklusion einer proximalen Hauptarterie einer Extremität bzw. durch einen Shuntblutfluss weg von der distalen Extremität. Diese Ischämie ist zu kurz, um eine Haut- oder Muskelnekrose zu verursachen. Klinisch besteht ein kausalgiformer, brennender Schmerz der betroffenen Extremität. Dieser Schmerz ist kontinuierlich und persistiert über Monate. Es bestanden Sensibilitätsstörungen für alle Modalitäten betont sowie nur eine geringe Schwäche der Muskulatur (73).

Im Gegensatz dazu wurde bei der vaskulitischen Polyneuropathie, bei welcher der Pathomechanismus im Verschluss der Vasa nervorum mit anschließender hypoxisch-ischämischen Schädigung der durch diese Gefäße versorgten Nerven begründet liegt, eine distal-symmetrische Polyneuropathie beschrieben (7).

In einer weiteren Studie mit pAVK-Patienten, bei denen die pAVK symmetrisch war, wurde je ein Bein operativ mit einem Bypass versorgt und vor sowie nach dem operativen Eingriff wurden die elektrophysiologischen Parameter verglichen. Hierbei ließ sich weder prä- noch postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen dem operierten und dem nicht-operierten Bein nachweisen. Dies zeigt zum einen, dass die Nervenschädigungen irreversibel sind, zum anderen wird hier somit eine symmetrische Neuropathie bei symmetrischer Verteilung der pAVK beschrieben (31).

Diese Übersicht zeigt, dass bisher in vielen Studien über eine monomelische Manifestationsform der Neuropathie sowohl bei chronischer als auch bei akuter Ischämie berichtet wurde. In allen diesen Studien bestand die Ischämie aber auch nur einseitig bzw. war an einem Bein deutlich ausgeprägter als am anderen. Die ebenfalls asymmetrischen Ergebnisse der in diesen Studien durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen (in allen Studien waren die elektrophysiologischen Veränderungen auf der Seite mit

höherem AVK-Stadium ausgeprägter) sprechen für unsere Beobachtung, dass die Neuropathie umso ausgeprägter ist, je höher das pAVK-Stadium ist. Dagegen wurde bei der vaskulitischen Polyneuropathie, bei der von einem nahezu symmetrischen Befall beider unteren Extremitäten ausgegangen werden kann, ein symmetrisches Schädigungsmuster beschrieben.

In unserer Studie war das pAVK-Stadium bei nahezu allen Patienten symmetrisch, so dass dies auch die symmetrische Verteilung der polyneuropathischen Schädigung bei den von uns untersuchten Patienten erklärt.

4.2.7 Welcher elektrophysiologische Parameter ist am aussagekräftigsten?

Selbstverständlich sollten – wie bei jeder Polyneuropathieabklärung – ein motorischer und ein sensibler Nerv an den Beinen beidseits elektroneurographisch untersucht werden (mit distalen Latenzen, Amplituden und Nervenleitgeschwindigkeiten) sowie ein EMG zur Abgrenzung zu den Myopathien und als weiteres diagnostisches Kriterium zur Unterscheidung einer axonalen von einer demyelinisierenden Polyneuropathie durchgeführt werden (6, 46, 67). Gesondert diskutiert werden sollen an dieser Stelle jedoch noch die F-Wellen und die thermästhesiometrischen Untersuchungen:

Die F-Wellen-Parameter, besonders die Chronodispersion des N. peroneus und die F-Wellen-Persistenz des N. tibialis, waren häufiger abnorm als die anderen elektrophysiologischen Parameter der motorischen Nerven. Dies spiegelt die Tatsache wieder, dass die F-Welle die gesamte Länge des Axons abdeckt. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit größer, eine Abnormalität zu entdecken. Außerdem bedingt diese Tatsache eine geringere Varianz der Referenzwerte. Im Unterschied zur diabetischen Neuropathie haben hier Fc und Fp eine höhere Sensitivität als Fmin (2). Beim N. peroneus war die erhöhte F-Wellen-Chronodispersion der am häufigsten abnorme F-Wellen-Parameter. Da Fc die Variabilität der Leitfähigkeit der verschiedenen Axone des gesamten Nerven widerspiegelt, bietet Fc mehr Information als Fmin (53, 71). Die F-Wellen-Parameter hatten, verglichen mit der NLG des N. suralis, eine (nicht signifikant) größere Sensitivität. Diese größere Sensitivität weist nicht zwingend auf ausgeprägtere

pathologische Veränderungen der motorischen Axone hin, sondern reflektiert die niedrigere Variabilität der Referenzwerte der F-Wellen-Latenzen. Aus diesem Grunde kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den F-Wellen um eine zuverlässigere Methode handelt (2). Daher kann es im individuellen Fall sinnvoll sein, mehrere F-Wellen-Parameter als nur die minimale Latenz zu bestimmen (19, 71), besonders bei der Differentialdiagnose zur diabetischen Polyneuropathie (2).

Bei der Bestimmung der Temperaturschwellen zeigte sich die Kälteschwelle als sensitivster Parameter. Bei Patienten, die zusätzlich noch an einem Diabetes mellitus leiden, kann es sinnvoll sein, die Wärmeschwelle zusätzlich zu bestimmen. Wie schon in früheren Studien gezeigt werden konnte, sind im Gegensatz zur Bestimmung der sensiblen Schwelle die Bestimmung der Hitze- und Kälteschmerzschwellen aufgrund der deutlich größeren Varianz der Normwerte wenig aussagekräftig (27, 29, 43).

4.2.8 Vergleich zur diabetischen Polyneuropathie

Klinisch unterscheidet man bei der diabetischen Polyneuropathie drei Manifestationstypen: den symmetrisch-sensiblen Typ (50-70%), den symmetrisch-paretischen Typ (5-20%) sowie den asymmetrischen Typ, auch fokale oder multifokale Neuropathie genannt (20-25%). Unter den letztgenannten Typ fallen als Sonderformen auch die Hirnnervenausfälle, die diabetische Radikulopathie und die diabetische Amyotrophie (47). Häufiger ist jedoch die Einteilung in folgende Verteilungsmuster: distal symmetrischer Typ, Multiplex-Typ und proximale Amyotrophie (28).

Zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie besteht noch Klärungsbedarf; es werden derzeit sechs verschiedene Konzepte diskutiert. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Prinzipien sich pathophysiologisch ergänzen und verstärken. Diese Konzepte sollen hier nur kurz erwähnt werden, ohne dass näher darauf eingegangen wird. Es sind dies die Sorbitol-Myo-Inositol-Hypothese, die hyperglykämische Pseudohypoxie-Hypothese, die Störung im Stoffwechsel essentieller Fettsäuren, die unspezifische, nicht enzymatische Glykierung mit der daraus resultierenden Ansammlung von AGEs („Advanced Glycation End Products“) in den Gefäßwänden, die Verminderung von neurotrophen Faktoren sowie die diabetische Mikroangiopathie. Das Zusammenspiel

dieser Mechanismen führt zu einer Hypoxie und zu einer Ischämie der Vasa nervorum und der Nervenfasern selbst, zum anderen scheinen eventuell auch immunologische Faktoren und die reduzierte Verfügbarkeit neurotropher Faktoren zur Entstehung einer diabetischen Polyneuropathie beizutragen (44). Das Zusammenwirken der verschiedenen Mechanismen kann nicht nur die Nervenfasern selbst schädigen, sondern begünstigt vor allem die Entstehung einer Mikroangiopathie. So gehen beispielsweise Giannini und Dyck davon aus, dass die Mikroangiopathie den entscheidenden pathologischen Prozess der diabetischen Polyneuropathie darstellt (14, 21, 28, 41, 60).

Bei der diabetischen Neuropathie wurde eine Schädigung sowohl der dickkalibrigen A-Beta-Fasern als auch der dünnkalibrigen A-Delta- und C-Fasern beschrieben. Zudem konnten in histologischen Studien eine axonale Atrophie, eine sekundäre Demyelinisierung sowie zahlreiche vaskuläre Veränderungen beschrieben werden. Von Dyck wird jedoch die axonale Schädigung und damit die Amplitudenminderung sowohl der motorischen als auch der sensiblen Neurographie als im Vordergrund stehender Pathomechanismus diskutiert (10, 14). Zu einer Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeiten kommt es im Rahmen einer sekundären Demyelinisierung. Die F-Wellen-Latenzen sind leicht verzögert, wobei bei der diabetischen Polyneuropathie die minimalen F-Wellen-Latenzen im Vergleich zu den anderen F-Wellen-Parametern die höchste Sensitivität haben (2). Die Elektromyographie zeigt eine erhöhte Einstichaktivität in der distalen Muskulatur, eine pathologische Spontanaktivität sowie chronisch-neurogene Veränderungen, diese hauptsächlich in fortgeschrittenen Stadien. Diese Veränderungen finden sich v.a. in der distalen Muskulatur. Bezüglich der dünnen Fasern wurde hauptsächlich eine Erhöhung der Kälte- und Wärmeschwelle beschrieben, weniger der Hitzeschmerzschwelle, während sich die Kälteschmerzschwelle (aufgrund der ausgeprägten Variabilität dieses Parameters bei Gesunden) nicht zum Nachweis einer diabetischen Polyneuropathie eignete (10, 43). Die Kältewahrnehmung war auch bei Diabetikern (ohne AVK) früher gestört als die Wärmewahrnehmung (25).

Somit zeigt sich bei der diabetischen Polyneuropathie ein sehr ähnliches Muster wie bei der von uns beschriebenen ischämischen Polyneuropathie bei pAVK. Wenn man bedenkt,

dass bei der diabetischen Polyneuropathie die durch Makro- und Mikroangiopathie verursachten vaskulären Schäden am peripheren Nerven eine wesentliche Rolle spielen (14), verwundert dies nicht. Die bestehenden Unterschiede zwischen den beiden Formen könnten sich durch die zusätzlichen metabolischen Pathomechanismen, die beim Diabetes zusätzlich diskutiert werden, erklärt werden.

Zudem konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass bei den reinen AVK-Patienten sowohl die klinischen als auch die elektrophysiologischen Veränderungen weniger als bei den AVK-Patienten mit Diabetes mellitus ausgeprägt waren. Dies spricht für eine zusätzliche, aber gleichsinnige Schädigung der Nerven durch den Diabetes.

5 Zusammenfassung

Die chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) kann zu einer Polyneuropathie führen, welche durch eine ischämische Gewebsschädigung bedingt ist. Es war aus früheren Studien jedoch nicht klar, ob es ein durchgängiges Muster klinisch-neurophysiologischer Veränderungen gibt oder ob die neurophysiologischen Veränderungen mit dem klinischen Schweregrad der pAVK einhergehen. Außerdem stand nicht fest, welche neurophysiologischen Parameter sich am besten zur Diagnose einer pAVK-bedingten Polyneuropathie eignen. Ziel dieser Studie war, diese Fragen zu beantworten.

Es wurden 37 Patienten mit pAVK untersucht. Bei 24 Patienten bestand die pAVK isoliert, was durch eine extensive Begleitdiagnostik gesichert wurde. 13 Patienten litten zusätzlich an einem Diabetes mellitus. 37 alters- und größengematchte Gesunde dienten als Kontrollgruppe. Alle Patienten wurden eingehend angiologisch und neurologisch untersucht. Elektrophysiologisch wurde die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peroneus und des Nervus tibialis einschließlich der F-Wellen, die sensible Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis und der H-Reflex untersucht. Zudem wurden elektromyographische Untersuchungen durchgeführt und mittels thermästhesiometrischen Verfahren die Kälte- und Wärmeschwellen sowie die Hitze- und Kälteschmerzschwellen bestimmt.

Schon in der klinisch-neurologischen Untersuchung fanden sich Zeichen einer distalen, weitgehend symmetrischen, primär sensiblen Polyneuropathie. Elektroneurographisch fanden sich bei der Untersuchung der motorischen Nerven in allen Patientengruppen verlängerte distal motorische Latenzen, verminderte Amplituden und Nervenleitgeschwindigkeiten. Der Nervus suralis zeigte eine (nicht signifikante) Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit. Die distalen Latenzen und die Amplituden zeigten keinen signifikanten Unterschied. Bei der Untersuchung der F-Wellen fanden sich verlängerte F-Wellen-Latenzen, eine erhöhte Chronodispersion und verminderte F-Wellen-Persistenzen. Der H-Reflex war in beiden Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe

signifikant verlängert. Elektromyographisch fand sich vor allem im Musculus tibialis anterior eine erhöhte Polyphasierate. Myopathische Veränderungen oder Hinweise auf eine floride Denervierung fanden sich nicht. In der Gruppe der Patienten mit einer arteriellen Verschlusskrankheit fand sich für die Kälteschwelle ein signifikanter Unterschied, während die Unterschiede bei den Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus sowohl für die Wärme- als auch für die Kälteschwelle signifikant waren. Damit zeigten alle Patienten eine distale, nahezu symmetrische, sensomotorische Polyneuropathie mit primär axonaler Schädigung. Es fanden sich keine Hinweise auf eine Mononeuropathie. Die wahrscheinlichste Erklärung für die Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeiten, die Verlängerungen der F-Wellen-Latenzen sowie die Verlängerungen des H-Reflexes ist ein bevorzugter Verlust der schnellsten Axone. Dabei sind alle Fasertypen von der ischämischen Schädigung betroffen. Die regelmäßige Beteiligung des N. suralis, die Veränderungen der F-Wellen-Latenzen, die verlängerten Latenzen bei der H-Reflex-Messung sowie die Erhöhungen der Kälte- und Wärmeschwelle sprechen ebenso wie das fehlende myopathische Muster in den elektromyographischen Untersuchungen gegen das Vorliegen einer ischämiebedingten Myopathie als Ursache der Muskelsummenaktionspotential-Veränderungen.

Die F-Wellen-Parameter waren häufiger abnorm als die anderen elektrophysiologischen Parameter der motorischen Nerven. Zudem waren die Chronodispersion und die Persistenz sensitiver als die minimalen F-Wellen-Latenzen.

Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem klinischen Stadium der pAVK und den klinisch-neurologischen sowie den elektrophysiologischen Veränderungen gezeigt werden. Somit konnte gezeigt werden, dass die periphere arterielle Verschlusskrankheit neben den bekannten, in der Einleitung erwähnten Faktoren auch als Ursache einer Polyneuropathie vom axonalen Typ gewertet werden sollte. Der Schweregrad der Polyneuropathie nimmt mit dem der pAVK zu. Zudem sind pAVK-Patienten mit Diabetes mellitus schwerer betroffen als reine pAVK-Patienten. Bei der Diagnosestellung sollte eine umfangreiche elektrophysiologische Untersuchung stattfinden, welche auch die Untersuchung der F-Wellen einschließlich Chronodispersion und Persistenz sowie die Bestimmung der Kälte- und Wärmeschwellen beinhalten sollte.

Literaturverzeichnis

1. Albani M, Megalopoulos A, Kiskinis D, Parashos SA, Grigoriadis N, Guiba-Tziampiri O: Morphological, histochemical, and interstitial pressure changes in the tibialis anterior muscle before and after aortofemoral bypass in patients with peripheral arterial occlusive disease. BMC Musculoskelet Disord 3(1): 8. Epub (2002)
2. Andersen H, Stalberg E, Falck B: F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. Muscle Nerve 20: 1296-1302 (1997)
3. Benstead TJ, Sangalang VE, Dyck PJ: Acute endothelial swelling is induced in endoneurial microvessels by ischemia. J Neurol Sci 99: 37-49 (1990)
4. Chalk C, Dyck P: Ischemic neuropathy. In: Dyck P, Thomas P, Griffin J, Low P, Poduslo J (Hrsg) Peripheral Neuropathy. 2. Aufl, WB Saunders, Philadelphia, S. 980-989 (1993)
5. Conrad B, Bischoff C: Das EMG-Buch. Thieme, Stuttgart New York, S. 26-50 (1998)
6. Conrad B, Bischoff C: Das EMG-Buch. Thieme, Stuttgart New York, S. 63-65 (1998)
7. deGroot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E: Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener Granulomatosis. Arch Neurol 58: 1215-1221 (2001)
8. Dengler R: Definition, Klassifikation und klinische Charakteristika. In: Dengler R, Heidenreich F (Hrsg) Polyneuropathien, 1. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 13-20 (1999)
9. Dumitru D: Electrodiagnostic Medicine. Hanley & Belfus, Philadelphia, S. 1031-1129 (1995)

10. Dyck PJ: Clinical Features and Treatment of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Hrsg) Textbook of Diabetic Neuropathy, 1. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 170-360 (2003)
11. Dyck PJ: Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve 11: 21-32 (1988)
12. Dyck PJ, Zimmerman I, Gillen DA, Johnson D, Karnes JL, O'Brien PC: Cool, warm, and heat-pain detection thresholds: Testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors. Neurology 43: 1500-1508 (1993)
13. Eames RA, Lange LS: Clinical and pathological study of ischaemic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 30: 215-226 (1967)
14. Engelhardt A: Polyneuropathien. In: Berlit P (Hrsg) Klinische Neurologie, 1. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg, S. 408-433 (1999)
15. England JD, Ferguson MA, Hiatt WR, Regensteiner JG: Progression of neuropathy in peripheral arterial disease. Muscle Nerve 18: 380-387 (1995)
16. England JD, Regensteiner JG, Ringel SP, Carry MR, Hiatt WR: Muscle denervation in peripheral arterial disease. Neurology 42: 994-999 (1992)
17. Farinon AM, Marbini A, Gemignani F, Govoni E, Bragaglia MM, Sianesi M, Tedeschi F: Skeletal muscle and peripheral nerve changes caused by chronic arterial insufficiency - Significance and clinical correlations - Histological, histochemical and ultrastructural study. Clin Neuropathol 3: 240-252 (1984)
18. Fisher MA: AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. Muscle & Nerve 15: 1223-1233 (1992)
19. Fraser JL, Olney RK: The relative diagnostic sensitivity of different F-wave parameters in various polyneuropathies. Muscle Nerve 15: 912-918 (1992)
20. Fujimura H, Lacroix C, Said G: Vulnerability of nerve fibres to ischaemia. Brain 114: 1929-1942 (1991)
21. Giannini C, Dyck P: Pathologic Alterations in Human Diabetic Polyneuropathy. In: Dyck P, Thomas P (Hrsg) Diabetic Neuropathy, 2. Aufl, WB Saunders, Philadelphia, S. 279-295 (1998)
22. Glatzel W, Preuss E-G, Tietze K: Angioorganopathie - ischämische Neuropathie. Angiologica 10: 50-63 (1973)

23. Grahmann F, Neundörfer B, Wagner A: Ischämische Neuropathie bei arterieller Verschlusskrankheit. Dt Ärztebl 97: 2785-2788 (2000)
24. Hagander LG, Midani HA, Kuskowski MA, Parry GJG: Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds. Clin Neurophysiol 111: 17-22 (2000)
25. Hecht M, Hilz MJ: Neurophysiologische Befunde bei der diabetischen Neuropathie. Nervenheilkunde 17: 430-436 (1998)
26. Heuss D, Hecht M: Ätiologische Abklärung einer Polyneuropathie. Klin Neurophysiol 32: 1-9 (2001)
27. Hilz MJ, Claus D, Neundörfer B, Zimmermann P, Beric A: Is heat hypoalgesia a useful parameter in quantitative thermal testing of alcoholic polyneuropathy? Muscle Nerve 17: 1456-1460 (1994)
28. Hilz MJ, Marthol H, Neundörfer B: Diabetische somatische Polyneuropathie. Pathogenese, klinische Manifestationsformen und Therapie-Konzepte. Fortschr Neurol Psychiat 68: 278-288 (2000)
29. Hilz M-J, Claus D, Neundörfer B: Early Diagnosis of Diabetic Small Fiber Neuropathy by Disturbed Cold Perception. J Diabet Complications 2: 38-43 (1988)
30. Hömberg V, Reiners K, von Toyka K: Reversible conduction block in human ischemic neuropathy after ergotamine abuse. Muscle Nerve 15: 467-470 (1992)
31. Hunter GC, Song GW, Nayak NN, Zapotowski D, Guernsey JM: Peripheral nerve conduction abnormalities in lower extremity ischemia: The effects of revascularization. J Surg Res 45: 96-103 (1988)
32. Janda V, Kozák P: Zur Funktion der motorischen Einheit unter Ischämie. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 185: 598-605 (1964)
33. Kimura J: Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice. 2. Aufl, F. A. Davis, Philadelphia, S. 353-363 (1984)
34. Kimura J: Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice. 2. Aufl, F. A. Davis, Philadelphia, S. 527-548 (1984)
35. Korthals JK, Maki T, Gieron MA: Nerve and muscle vulnerability to ischemia. J Neurol Sci 71: 283-290 (1985)

36. Kugelberg E: Electromyograms in muscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 10: 122-136 (1947)
37. Kumlin T, Seppäläinen AM, Railo J: Electroneurography in intermittent claudication due to obliterative arteriosclerosis. *Angiology* 25: 373-380 (1974)
38. Lachance DH, Daube JR: Acute peripheral arterial occlusion: electrophysiologic study of 32 cases. *Muscle Nerve* 14: 633-639 (1991)
39. Levin KH: AAEE case report #19: ischemic monomelic neuropathy. *Muscle Nerve* 12: 791-795 (1989)
40. Miglietta O: Electrophysiologic studies in chronic occlusive peripheral vascular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 48: 89-96 (1967)
41. Mizisin AP, Powell HC: Pathogenesis and Pathology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Hrsg) *Diabetic Neuropathy*, 1. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 82-169 (2003)
42. Mumenthaler M, Mattle H. *Polyneuropathien. Neurologie*. 11. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 579-623 (2002)
43. Navarro X, Kennedy WR: Evaluation of thermal and pain sensitivity in type I diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 60-64 (1991)
44. Neundörfer B: Diabetische Polyneuropathie. *Nervenheilkunde* 17: 420-423 (1998)
45. Neundörfer B: Häufigkeit. In: Neundörfer B, Schimrigk K, Soyka D (Hrsg) *Praktische Neurologie: Polyneuritiden und Polyneuropathien*, Edition Medizin VCH, Weinheim, S. 5-9 (1987)
46. Neundörfer B: Polyneuropathien: Standards. *Nervenheilkunde* 14: 164-174 (1995)
47. Neundörfer B, Claus D, Luft D: Klinik und Therapie der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie. *Dt Ärztebl* 93: 1529-1532 (1996)
48. Nukada H, Dyck PJ: Acute ischemia causes axonal stasis, swelling, attenuation, and secondary demyelination. *Ann Neurol* 22: 311-318 (1987)
49. Nukada H, McMorran PD: Perivascular demyelination and intramyelinic oedema in reperfusion nerve injury. *J Anat* 185: 259-266 (1994)
50. Nukada H, van Rij AM, Packer SGK, McMorran PD: Pathology of acute and chronic ischaemic neuropathy in atherosclerotic peripheral vascular disease. *Brain* 119: 1449-1460 (1996)

51. Nygaard OP, Nøllgren SI: The Function of Sensory Nerve Fibers in Lumbar Radiculopathy. Use of Quantitative Sensory Testing in the Exploration of Different Populations of Nerve Fibers and Dermatomes. *Spine* 23: 348-353 (1998)
52. Oh SJ: Interpretation of Nerve Conduction Data. In: Oh S (Hrsg) *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*, 2. Aufl, Williams & Wilkins, Baltimore, S. 479-495 (1993)
53. Panayiotopoulos CP: F-chronodispersion: a new electrophysiologic method. *Muscle Nerve* 2: 68-72 (1979)
54. Parry GJ, Brown MJ: Selective fiber vulnerability in acute ischemic neuropathy. *Ann Neurol* 11: 147-154 (1982)
55. Pasini FL, Pastorelli M, Beermann U, de Candia S, Gallo S, Blardi P, Di Perri T: Peripheral neuropathy associated with ischemic vascular disease of the lower limbs. *Angiology* 47: 569-577 (1996)
56. Peripheral Neuropathy Association: Quantitative sensory testing: A consensus report from the Peripheral Neuropathy Association. *Neurology* 43: 1050-1052 (1993)
57. Pinelli P, Buchthal F: Muscle action potentials in myopathies with special regard to progressive muscle dystrophy. *Neurology* 3: 347-359 (1953)
58. Priestley JB: Histopathologic characteristics of peripheral nerves in amputated extremities of patients with arteriosclerosis. *J Nerve Ment Dis* 75: 137-143 (1932)
59. Regensteiner J, Wolfel E, Brass E, Carry M, Ringel S, Hargarten M, Stamm E, Hiatt W: Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease. *Circulation* 87: 413-421 (1993)
60. Reichel G, Neundörfer B: Pathogenese und Therapie der peripheren diabetischen Polyneuropathie. *Dt Ärztebl* 93: 963-968 (1996)
61. Rommel O, Malin J-P, Zenz M, Jänig W: Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain* 93: 279-293 (2001)
62. Stöhr M: *Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie*. 4. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 18-34 (1998)

- 63. Stöhr M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 4. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 46-80 (1998)
- 64. Stöhr M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 4. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 82-84 (1998)
- 65. Stöhr M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 4. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 85-88 (1998)
- 66. Stöhr M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 4. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 188-191 (1998)
- 67. Stöhr M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie. 4. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 283-284 (1998)
- 68. Ugalde V, Wineinger MA, Kappagoda CT, Kilmer DD, Pevcec WC, Rosen WS, Rubner D: Sensory axonopathy in mild to moderate peripheral arterial disease. *Am J Phys Med Rehabil* 77: 59-64 (1998)
- 69. Verdugo R, Ochoa JL: Use and misuse of conventional electrodiagnosis, quantitative sensory testing, thermography, and nerve blocks in the evaluation of painful neuropathic syndromes. *Muscle Nerve* 16: 1056-1062 (1993)
- 70. Verdugo R, Ochoa JL: Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 115: 893-913 (1992)
- 71. Weber F: The diagnostic sensitivity of different F wave parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 535-540 (1998)
- 72. Weinberg DH, Simovic D, Isner J, Ropper AH: Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia. *Neurology* 57: 1008-1012 (2001)
- 73. Wilbourn AJ, Furlan AJ, Hulley W, Ruschhaupt W: Ischemic monomelic neuropathy. *Neurology* 33: 447-451 (1983)
- 74. Yarnitsky D, Ochoa JL: Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain* 114: 907-913 (1991)

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn PD Dr. med. F. Weber für die Überlassung des Themas, für die ständige Bereitschaft, Fragen zu beantworten, für anregende Diskussionen und für die stets sehr rasche Durchsicht der Entwürfe.

Herrn Dr. med. M. Vogelpohl und seiner Abteilung danke ich für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung.

Allen Mitarbeitern der Neurologischen Ambulanz des Bundeswehrkrankenhauses, die mir bei kleineren und größeren Problemen zur Seite standen, ein herzliches Dankeschön.

Michael danke ich fürs Korrekturlesen und Claudia ebenfalls fürs Korrekturlesen, für viele wertvolle Tipps und für die „Motivationshilfe“.

Lebenslauf

Andrea Susanne Ziegler

Geboren am 12.09.1974 in Nördlingen

1981-1985	Grundschule Göggingen
1985-1988	Realschule Leinzell
1988-1994	Staatliches Aufbaugymnasium Schwäbisch Gmünd
1994	Allgemeine Hochschulreife
1994-1995	Freiwilliges Soziales Jahr, Diakonie Stetten
1995-2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
1996-2002	Stipendiatin des Evangelischen Studienwerkes Villigst
1998	Auslandssemester in Oulu/Finnland
April 2002	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1998	Beginn der Promotion in der Abteilung Neurologie und Psychiatrie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm bei PD Dr. F. Weber
2002-2003	Ärztin im Praktikum an der Fachklinik für Neurologie, Dietenbronn (Prof. Dr. med. E. Mauch)
Seit 2003	Assistenzärztin an der Klinik für Neurologie des Marienhospitals Stuttgart (PD Dr. med. A. Lindner)

Veröffentlichungen:

Weber F, Ziegler A: Axonal Neuropathy in chronic peripheral arterial occlusive disease. Muscle Nerve 26: 471-476 (2002)

Posterpräsentation bei der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie 2002: „Axonale Polyneuropathie bei chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit“