

Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom

Autonome Dysfunktion an der unteren Extremität

VON TH. FORST UND A. PFÜTZNER

Oft kommt es im Verlauf einer diabetischen Polyneuropathie zur Schädigung autonomer Nervenfasern im Bereich der Extremitäten. Diese äußert sich durch eine Anhidrose und kutane Hyperämie. Im folgenden Beitrag werden verschiedene Techniken vorgestellt, mit denen diese Störungen erfasst werden können. Sie beruhen entweder auf der Messung der Schweißsekretion oder Untersuchung der peripheren mikrovaskulären Funktion. Um der Entwicklung einer neurotropischen Fußulzeration vorzubeugen, ist eine differenzierte Diagnostik unerlässlich!



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt, Serie autonome Neuropathie

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender),
August-Macke-Weg 8
D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. M. Haslbeck, Prof. Dr. P. Bottermann,
München, Prof. Dr. D. Luft, Tübingen.

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Forst

Institut für Klinische
Forschung und
Entwicklung, Mainz



— Die diabetische Polyneuropathie stellt eine der häufigsten Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus dar. Verschiedene Pathomechanismen können hierbei zur Schädigung unterschiedlichster Nervenfaserspopulationen führen und das vielfältige klinische Bild der diabetischen Polyneuropathie bedingen [1].

In der Regel wird im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie eine Schädigung aller peripheren Nervenfaserspopulationen beobachtet, wobei jedoch der Anteil und die Verteilung der betroffenen Faserausfälle sehr unterschiedlich sein können. Als Sonderform der diabetischen Polyneuropathie kann die „Small-fibre-Neuropathie“ mit einer überwiegenden Schädigung sog. kleiner A-delta- und C-Nervenfasern angesehen werden [2].

Eine besondere diagnostische Herausforderung der diabetischen Polyneuropathie stellt die Charakterisierung der individuellen Verteilung der Nerven-

faserschäden für den einzelnen Patienten dar. Neben der Untersuchung peripherer sensomotorischer Nervenfasern kommt hierbei einer Überprüfung autonomer Nervenfasern im Bereich der unteren Extremität eine besondere Bedeutung zur Abschätzung des Ulzerationsrisikos zu (Tabelle 1, S. 36).

Im Bereich der Extremitäten wird das autonome Nervensystem ausschließlich durch sympathische Nervenfasern repräsentiert (Abb. 1). Kommt es im Verlauf der diabetischen Polyneuropathie zu einer Schädigung dieser sudomotorischen und/oder vasomotorischen Nervenfasern, äußert sich dies klinisch als Anhidrose sowie in einer Eröffnung arteriovenöser Shuntgefäße mit einer kutanen Hyperämie. In Verbindung mit einer Schädigung sensomotorischer Nervenfasern wird hierdurch die Ausbildung trophischer Störungen und die Entwicklung eines neuropathischen Mal perforans begünstigt [3].

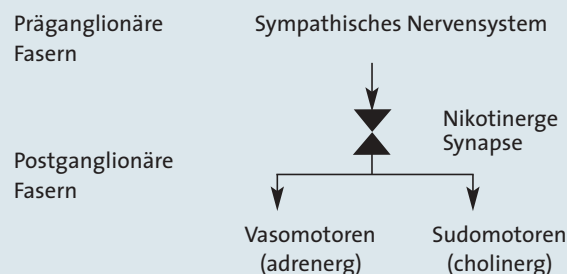
Allgemeine Untersuchungsbedingungen

Vor einer Untersuchung des autonomen Nervensystems sind einige allgemeine Voraussetzungen zu überprüfen:

- Anticholinerge Substanzen, Antihistaminika, Kortikoide, Diuretika, Sympathomimetika oder Parasympathikomimetika sollten 48 Std. vor der Untersuchung nicht eingenommen werden.
- Alpha- und Beta-Rezeptor-Antagonisten sollten mindestens 24 Std. vor der Untersuchung abgesetzt werden.
- Alkohol sollte für zwölf Std.,
- Tee, Kaffee und Nikotin sollten drei Std. vor der Untersuchung nicht mehr eingenommen werden.
- Eine Hypoglykämie innerhalb der letzten zwölf Std. vor der Untersuchung sollte ausgeschlossen werden.
- Die Untersuchung sollte in einem ruhigen, klimatisierten Raum durchgeführt werden.

— **Abbildung 1**

Schematische Darstellung des autonomen Nervensystems (Sympathikus) im Bereich der Extremitäten



- Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Forst, Prof. Dr. med. Andreas Pfützner, Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Mainz.

Sudomotorische Störungen

Sie sind Folge einer Funktionsstörung postganglionärer sympathischer Nervenfasern und können häufig bereits als Frühzeichen einer diabetischen Neuropathie beobachtet werden [4]. Klinisch zeigt sich eine Austrocknung der Fußhaut mit der Ausbildung von Fissuren und Rhagaden. Verschiedene Untersuchungsverfahren zur qualitativen und/oder quantitativen Erfassung der Sudomotionsreserve finden derzeit klinische Anwendung (Tabelle 2).

Methoden zur quantitativen Erfassung der Anzahl innervierter Schweißdrüsen unterscheiden sich von Methoden zur Bestimmung der Schweißsekretionsmenge. Weiter müssen Methoden zur Erfassung der basalen Schweißsekretion von Stimulationstests (Pilocarpin, Azetylcholin) abgegrenzt werden. Methoden zur Erfassung der basalen, nicht stimulierten Schweißsekretion weisen den Nachteil einer erheblichen Variabilität aufgrund externer Störfaktoren (Umgebungstemperatur, vegetativer Tonus des Patienten etc.) auf. Deshalb werden heute fast ausschließlich Stimulationsverfahren zur Bewertung der Sudomotorenfunktion eingesetzt.

Quantitativer sudomotorischer Axon-Reflex-Test (QSART)

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um ein Verfahren zur quantitativen Er-

fassung der Schweißsekretionsmenge nach Stimulation mit Azetylcholin. Dieses führt zu einer Stimulation von M3-Muskarinrezeptoren der Schweißdrüsen mit einer Aktivierung des sudomotorischen Reflexbogens. Durch eine auf die Haut aufgebrachte Strömungskammer wird Stickstoff geleitet, welcher die sezernierte Flüssigkeit (Schweißsekretion) aufnimmt und zu einer Messeinrichtung (Sudometer) führt [5]. Diese Methode kann als Goldstandard zur quantitativen Erfassung der Schweißsekretion angesehen werden, ist allerdings mit einem erheblichen technischen Aufwand verbunden.

Erfassung des elektrischen Hautwiderstands (Sympathic Skin Response)

Mit dieser Methode wird die Schweißsekretion indirekt über eine Änderung des elektrischen Hautwiderstands erfasst. Hierzu werden die Elektroden auf die dorsale und plantare Fläche des Fußes oder der Hand angebracht. Zur Auslösung des sudomotorischen Reflexes ist eine Reizapplikation in Form einer tiefen Inspiration, eines Husten-, akustischen Reizes oder einer direkten elektrischen Nervenstimulation erforderlich. Anhand einer Änderung des elektrischen Widerstands der Haut kann auf die Schweißsekretion und die Funktion der Sudomotoren rückgeschlossen werden. Während die erforderliche Mess-

einrichtung in Form eines Elektromyographie-Messplatzes bei nahezu jedem Neurologen verfügbar sein sollte, wird die Methode aufgrund ihrer schlechten Reproduzierbarkeit kaum noch eingesetzt [6].

Quantitative Erfassung aktivierter Schweißdrüsen

Bei der „Sweat Imprint Methode“ (Silastic Mode Technique) wird ein Silikonabdruck des Fußes oder Handrückens angefertigt. Nach lokaler Stimulation der Schweißdrüsen durch Pilocarpin oder Azetylcholin erzeugt jede aktivierte Schweißdrüse einen Abdruck in der zuvor auf die Haut aufgetragenen Silikonschicht. Nach Aushärtung des Abdrucks wird die Anzahl und die Größe der einzelnen Abdrücke quantifiziert und mittels Histogrammen ausgewertet [7].

Andere Techniken bedienen sich der optischen Erfassung innervierter Schweißdrüsen mittels chemischer Farbindikatoren. In einer von Ryder et al. beschriebenen Methode wird das zu untersuchende Hautareal mit einer Jod-Stärke-Lösung bestrichen und eine Stimulation der Schweißsekretion durch Azetylcholin vorgenommen [8]. Die Aktivierung postganglionärer, sudomotorischer Fasern bewirkt die Sekretion eines Schweißtropfens, welcher sich als dunkelblauer Farbumschlag in der aufgetragenen Jod-Stärke-Schicht darstellt.

Tabelle 1	
Unterschiedliche Untersuchungstechniken zur Erfassung differenzierter Nervenfaserspopulationen	
Nervenfasertyp	Diagnostik
I, II, A-beta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nervenleitgeschwindigkeit ■ Vibrationsschwellen ■ Muskeleigenreflexe ■ Taktiler Reiz (Neurofilament)
A delta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kaltschwelle ■ Schmerzevozierte Potenziale
C (sensorisch)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Warmschwelle ■ Hitzeschmerzschwelle
C (autonom)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Herzfrequenzvariabilität ■ Pupillomotion ■ Vasomotion ■ Sudomotion ■ Gastrointestinale Motilität

Tabelle 2	
Methodik zur Evaluation einer Sudomotionsstörung	
Art des Tests	Bezeichnung des Tests
Qualitative Verfahren zur Sudomotionserfassung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ninhydrin-Test ■ Neuropad®-Test
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Quantitativer sudomotorischer Axon-Reflex-Test (QSART) ■ Evaporimetrie ■ Sympathische Hautreaktion
Quantitative Erfassung aktivierter Schweißdrüsen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Silastic-Inprint-Methode ■ Sweat-Spot-Test nach Ryder



Abb. 2 **Sweat-Spot-Test nach Ryder. Darstellung einzelner Schweißdrüsen anhand einer Jod-Stärke-Reaktion (dunkelblaue Punkte) nach Sudomotorenaktivierung mit Azetylcholin am Fußrücken (Normalbefund).**

Mittels eines Messgitters lässt sich die Anzahl innervierter Schweißdrüsen quantifizieren (Abb. 2). Mithilfe dieser Untersuchung konnte die Bedeutung einer Sudomotionsstörung für die Entwicklung trophischer Veränderungen im Bereich der unteren Extremität aufgezeigt werden [9].

Qualitative Erfassung der Sudomotion

Eine neu entwickelte Methode zur qualitativen Erfassung einer Sudomotionsstörung stellt ein Indikatorpflaster (neuropad®) dar. Ein Farbindikator wird

in Form eines Pflasters auf die zu untersuchende Hautstelle geklebt und ein durch Feuchtigkeit vermittelter Farbumschlag des Pflasters als Indikator für die Funktion der Sudomotoren gewertet.

Erste klinische Untersuchungen bei Patienten mit einer peripheren diabetischen Polyneuropathie lassen diese neue Methode als einfaches Instrument für die klinische Beurteilung autonomer Nervenfasern im Bereich der unteren Extremität erkennen. Untersuchungen zur Sensitivität und zum prädiktiven Wert der Methode werden derzeit durchgeführt und in Bälde publiziert.

Vasomotorische Störungen

Das autonome Nervensystem im Bereich der unteren Extremität steuert auch den thermoregulatorischen Blutfluss. Eine Schädigung autonomer Nervenfasern in diesem Bereich zieht verschiedene vaskuläre Funktionsstörungen nach sich [10]. Werden im Rahmen einer Neuropathie autonome Nervenfasern geschädigt, hat dies eine Eröffnung arteriovenöser Shuntverbindungen mit einem erheblich gesteigerten Blutfluss in den Extremitäten zur Folge.

Klinisch stellt sich diese Hyperämie als warme Fußhaut bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie dar. Inwieweit es durch die Eröffnung der arteriovenösen Shuntverbindungen auch zu einer Reduktion der Durchblutung in nachgeschalteten nutritiven Kapillargebieten kommt, wird noch kontrovers beurteilt [11, 12]. Ein Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung im Rahmen der neurovaskulären Störung weist jedoch auf die trophische Bedeutung der Fehlregulation hin [13].

Eine weitere Folge einer neurovaskulären Denervation ist der Ausfall des venoarteriolen Reflexes. Hierdurch entwickeln sich unter Orthostase unphysiologische Druckanstiege im Kapillarbett, gefolgt von strukturellen Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation und neuropathischen Ödeme [14]. Eine Beeinträchtigung der posttraumatischen vaskulären Regulation wiederum wird mit Wundheilungsstörungen in Verbindung gebracht [15].

Neurovaskuläre Funktionstests

Störungen der Vasomotion bei einer autonomen Neuropathie im Bereich der unteren Extremität werden üblicherweise mittels Plethysmographie oder der Laserdopplerfluxmetrie erfasst. Hierbei bedient man sich verschiedenster neurovaskulärer Stimulationstests zur Erfassung unterschiedlicher Facetten der neurovaskulären Funktionsstörung. Problem aller neurovaskulären Untersuchungstechniken ist eine parallele Erfassung sowohl neuraler als auch vaskulärer Komponenten des jeweiligen Reflexbogens. Auch wenn letztlich eine

Tabelle 3

Verschiedene Tests zur Überprüfung der kutanen neurovaskulären Funktion

Reflextest	Reaktion	Axonal vermittelt	Vasogen vermittelt
Venoarteriöler Reflex	Vasokonstriktion	✓	
Cold pressure	Vasokonstriktion	✓	
Handgrip	Vasokonstriktion	✓	
Tiefe Inspiration	Vasokonstriktion	✓	
Valsalva-Manöver	Vasokonstriktion	✓	
Elektrischer Reiz	Vasodilatation	✓	
Schmerzreiz (Flare response)	Vasodilatation	✓	
Hitze	Vasodilatation	✓	(✓)
Azetylcholin	Vasodilatation	✓	✓
Ischämie	Vasodilatation		✓
Nitroprussid	Vasodilatation		✓

isolierte Erfassung der Einzelkomponenten nicht möglich ist, sind bestimmte Reflextests doch überwiegend vaskulären bzw. axonalen Störungen zuzuordnen (s. Tabelle 3).

Eine reflektorische Aktivierung des Sympathikus mittels verschiedener Stimulationstests (Cold pressure, Handgrip, Inspiration, Valsalva) zieht eine Konstriktion kutaner Gefäße und eine Reduktion des kutanen Blutflusses nach sich. Mittels lokaler Schmerzreize kann eine reflektorische Hyperämie in der lokalen Hautregion ausgelöst werden. Dieser auch als posttraumatische Reaktion bezeichnete neurovaskuläre Reflex wird über nozizeptive C-Fasern ausgelöst und über Substanz P oder eine Substanz-P-getriggerte Freisetzung von NO vermittelt [16]. Bei Patienten mit einer diabetischen Störung peripherer sensorischer Nervenfasern kann eine erhebliche Reduktion dieser posttraumatischen Hyperämie dargestellt werden [13].

Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung der neurovaskulären Funktion ist in der Messung der durch direkte elektrische Nervenstimulation (TENS) ausgelösten Hyperämie zu sehen. Pati-

enten mit einer diabetischen Polyneuropathie zeigen nach elektrischer Nervenfasernstimulation eine abgeschwächte kutane Hyperämie [17].

Bei der Stimulation der kutanen Perfusion durch lokale Applikation von Azetylcholin muss zwischen einer endothelzellabhängigen Wirkung und einer Stimulation eines nozizeptiven, neurovaskulären Reflexbogens unterschieden werden [18].

Zyklische Vasomotion

Als weiterer Parameter der neurovaskulären Funktion lässt sich mittels Laserdopplerfluxmetrie eine zyklische Vasomotion darstellen, welche sich mathematisch verschiedenen Spektralbändern zuordnen lässt. Niederfrequente Oszillationen (0,05–0,2 Hz) werden der Kontrolle des autonomen Nervensystems zugeordnet. Patienten mit einer neurovaskulären Funktionsstörung weisen eine massive Reduktion der Oszillationsamplitude in diesem Frequenzbereich auf [19]. Die Bedeutung dieser eingeschränkten, zyklischen Pulsationen im Hinblick auf morphologische Gefäßschäden oder die Ent-

wicklung trophischer Ulzerationen ist bisher nicht hinreichend geklärt.

Assoziation autonomer Störungen mit sensomotorischen Ausfällen

In den meisten Fällen verläuft eine periphere autonome Neuropathie parallel mit der Schädigung anderer Nervenfasernpopulationen. So werden bei einer Schädigung autonomer C-Nervenfasern im Rahmen eines Diabetes mellitus häufig auch andere kleinkalibrige Nervenfasernfunktionen (Ad- und C-Fasern) als gestört gefunden. Eine herabgesetzte Temperatur- oder Schmerzsensibilität sollte daher immer auch den Verdacht auf eine Störung der autonomen Nervenfasernfunktion im Bereich der unteren Extremität lenken und eine weiterführende Diagnostik dieser Nervenfasernpopulationen nach sich ziehen [20].

Literatur beim Verfasser

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Forst, Institut für Klinische Forschung und Entwicklung, Parcusstraße 8, D-55116 Mainz, Fax: 0 61 31/5 76 36 11, E-Mail: thomasf@ikfe.de

Zusammenfassung | MMW-Fortschr. Med. 146 (2004), 33–36

Die Diagnose einer autonomen Dysfunktion an der unteren Extremität als wichtiger Bestandteil der neurologischen Untersuchung und Risikoabschätzung eines diabetischen Fußsyndroms

Die sensomotorische, diabetische Polyneuropathie geht häufig mit einer Schädigung autonomer Nervenfasern einher. Im Bereich der unteren Extremität äußert sich dies durch eine Sudomotions- und/oder eine Vasomotionsstörung. Dies wiederum wird eng mit der Entwicklung neurotrophischer Fußulzerationen in Verbindung gebracht. So führt die Sudomotionsstörung zur Anhidrose der Fußhaut mit der Bildung von Rhagaden und Fissuren. Neurovaskuläre Störungen werden mit einer mikrovaskulären Perfusionsstörung und trophischen Problemen insbesondere bei zusätzlichen Hauttraumata zu Schädigungsfaktoren und Risiken für Fußulzera. Verschiedene Techniken zur Erfassung einer autonomen

Funktionsstörung im Bereich der unteren Extremität beruhen entweder auf der Messung der Schweißsekretion oder der Untersuchung der peripheren mikrovaskulären Funktion. Nur durch eine konsequente, differenzierte Diagnostik der diabetischen Polyneuropathie kann eine zielgerichtete Risikoeinschätzung und Prävention neurotrophischer Schäden im Bereich der unteren Extremität erfolgen.

Schlüsselwörter: Autonome Dysfunktion – untere Extremität – diabetisches Fußsyndrom

The Diagnosis of an Autonomic Dysfunction of the Lower Limb as a Major Aspect of the Neurological Investigation and Risk Assessment of a Diabetic Foot Syndrome

Sensomotoric diabetic polyneuropathy is often associated with damage to autonomic nerve fibers. In the case of the lower extremity, this manifests in the form of a sudomotoric and/or vasomo-

toric disorder. This in turn is believed to be closely related to the development of neurotrophic ulcerations of the foot. The sudomotoric disorder leads to anhidrosis of the skin of the foot, leading to the formation of rhagades and fissures. Neurovascular problems with disordering of microvascular perfusion and trophic disturbances then become risk factors for foot ulcers, in particular when skin traumata occur in addition.

Various methods for identifying an autonomic function disturbance in the lower limb are based either on the measurement of sweat secretion or on the investigation of peripheral microvascular function. A purposeful assessment of risk and prevention of neurotrophic damage in the lower limb is possible only on the basis of a rigorous differential diagnostic work-up of the diabetic polyneuropathy.

Keywords: Autonomic dysfunction – Lower limb – Diabetic foot syndrome