

Grundlagen der Polyneuropathie

PD Dr. med. Martin Schubert

Leitender Arzt, Neurologie

martin.schubert@balgrist.ch

Klassifizierung PNP

Definition: Schädigung mehrerer peripherer Nerven durch systemischen Prozess

Ätiologie: hereditär, erworben



metabolisch-toxisch, entzündlich, vaskulär, autoimmun, paraneoplastisch...

Typ: axonal, demyelinisierend, sensorisch, motorisch, autonom....

Klinik: abhängig v. **Fasergrösse und Myelinisierung der betroffenen Nervenstrukturen**

Geschichte



Diabetischer Fuss = Charcot-Neuro-Arthropathie (englischspr.Lit.)
 Erstbeschreibung Jean-Marie Charcot (1825-1893): 1868*, Arbeit als Pathologe

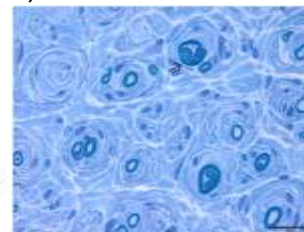
«...So, unlike the usual course, the joint had initially been red and slightly painful, in fact only for a few days. Moreover when joint changes started, the symptoms of motor incoordination had already developed for many years, whereas in the other patients the onset of incoordination was more recent, relative to the arthropathy. We believe however, that these differences are of secondary importance and only reflect simple variations of the same disease.»

... beschreibt Veränderungen an Knochen und Gelenken infolge neurologischer Störungen in zeitl. Zusammenhang mit afferenter Ataxie (PNP, Tabes dorsalis bei tertiärer Syphilis)

Neuropathie Charcot-Marie-Tooth (**CMT I**): erbliche demyelinisierende PNP, benannt nach JMC, Pierre Marie (1853–1940) und Howard Tooth (1856–1926); heute: **HMSN I**

Charcot JM. Sur quelques arthropathies qui paraissent dependre d'une lesion du cerveau ou de la moelle epiniere. *Arch Physiol (Paris)* 1868;1:161–178.

Charcot JM A case of diabetic paraplegia
 [French]. *Arch Neurol (Paris)* 1890; 19: 305–330



Geschichte



Diabetischer Fuss = Charcot-Neuro-Arthropathie (englischspr.Lit.)
 Erstbeschreibung Jean-Marie Charcot (1825-1893): 1868*, Arbeit als Neuropathologe

Einrichtung des ersten Lehrstuhls für «Erkrankungen des Nervensystems» im
 Hôpital Pitié de la Salpêtrière, Paris, 1882



Charcot JM. Sur quelques arthropathies qui paraissent dependre d'une lesion du
 cerveau ou de la moelle epiniere. *Arch Physiol (Paris)* 1868;1:161–178.

Charcot JM A case of diabetic paraplegia
 [French]. *Arch Neurol (Paris)* 1890; 19: 305–330

Klassifizierung PNP

Relevanz: eine PNP sollte primär ursächlich behandelt werden! → Ursache?

Verteilung: distal symmetrisch oder multiplex (multi)fokal, z.B. Parsonage-Turner-S.

.... Ätiologie = (1) Ursache?

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

Klassifizierung PNP

Relevanz: eine PNP sollte primär ursächlich behandelt werden! → Ursache?

Verteilung: **distal symmetrisch** oder **multiplex (multi)fokal**, z.B. Parsonage-Turner-S.

Verlauf: hereditär: *schleichend*
 erworben: *akut* (**GBS**, zB Diphtherie (tox.!), Chemotherapie, Critical Illness
Neuro-Myopathie, Borreliose, Hepatitis, Kollagenosen, Vaskulitiden....)
subakut oder *schleichend* (D.m., B12-Hypovitaminose, Lepra...)



Patho: **metabolisch-toxisch**, **entzündlich**, **vaskulär**, **autoimmun**, paraneoplastisch

Typ: **axonal**, **demyelinisierend** (Neurophysiologie!), **sensorisch**, **motorisch**, **autonom** (!)

Klinik: Parese, Sens.-Störg., Koord.Störg. (Ataxie), Trophik ...
 Fasergrösse Myelinisierung der betroffenen Nervenstrukturen

cave Small Fiber Neuropathie (SFN):

Schmerz, autonome & trophische Störung (diabetischer Fuss), Neurographie normal!

Pathophysiologie: Verteilungsmuster PNP



Joseph Erlanger & Herbert Gasser: erhielten **1944** für die Entdeckung und Beschreibung der hochdifferenzierten Funktionen einzelner Nervenfasern **Nobelpreis für Medizin**

Guy et al. Evaluation of Diabetology 1985; ... Sensory evaluation for assessment of ... Four groups of patients with neuropathic ulcers frequently more than

Fasertyp/-klasse nach Erlanger/Gasser	Leitungsgeschwindigkeit	Durchmesser	efferent zu:	afferent (Einteilung nach Lloyd/Hunt)
A α	60-120 m/s	10-20 μ m	Skelettmuskel (extrafusal)	Skelettmuskel: Muskelspindel (Ia), Golgi-Sehnenorgan (Ib)
A β	40-90 m/s	7-15 μ m		Hautrezeptoren (Berührung, Druck) (II)
A γ	20-50 m/s	4-8 μ m	Skelettmuskel (intrafusal)	
A δ	10-30 m/s	2-5 μ m		Hautrezeptoren (Temperatur, schneller Schmerz) (III)
B	5-20 m/s	1-3 μ m	präganglionäre Viszerefferenzen	
C (ohne Myelinscheide)	0,5-2 m/s	0,5-1,5 μ m	postganglionäre Viszerefferenzen	langsamer Schmerz, Thermorezeptoren (IV)

Stewart et al. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-5.

Chan et al. Clinical reasoning: burning hands and feet. Neurology 2015;84:146-52.

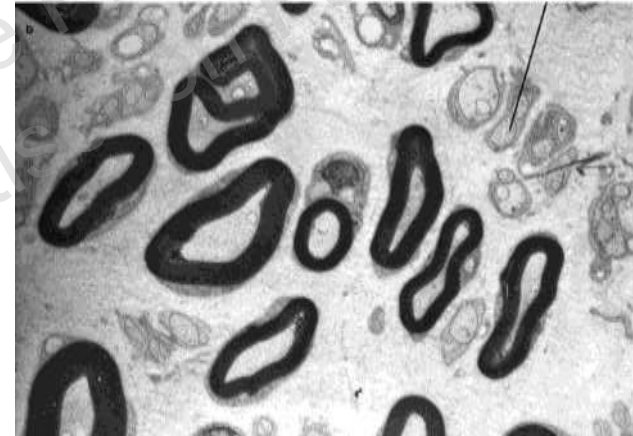
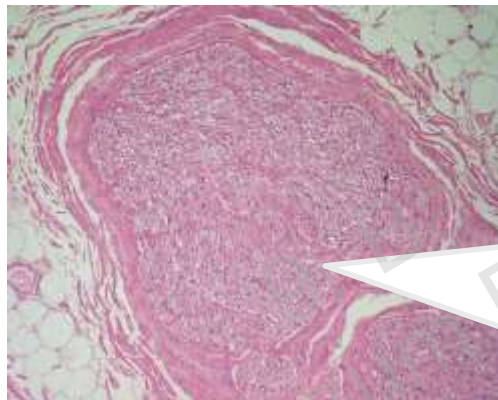


Large Fiber NeuroPathy (zB Mononeuropathia multiplex)

dist.symmetr. Small Fiber NeuroPathy

Pathophysiologie PNP: EMNG nicht sensitiv für SFNP

Gemischter Nerv: motorisch, sensorisch, unmyelinisiert (Temp., Schmerz, Symp.)



EMNG testet nur myelinisierte Fasern

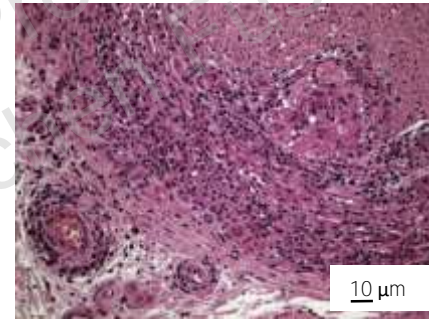
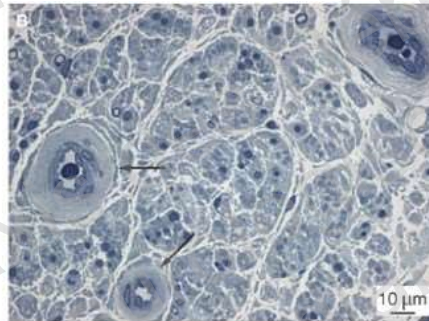
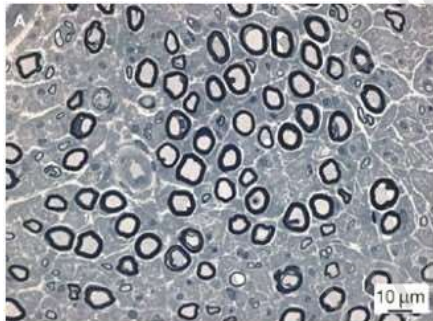
Axons inside fascicles of a sciatic nerve.

Transmission electron microscopy,
magnification: $\times 7'000$

Reina 2015 et al. (eds.), Atlas of Functional Anatomy for
Regional Anesthesia and Pain Medicine

Typisierung und Pathophysiologie diabetische PNP

- Diabetische Neuropathie: häufigste PNP in industrialisierten Ländern
- Vielfältige klinische Manifestationen:
 - Mehrzahl (80%): distal symmetrisch (“length dependent”), schleichend progredient
 - typische Symptome: sensorische Störung v. Schmerz- & Temperatur-Wahrnehmung, (Brenn)Schmerzen, trophische Störungen der Füße, autonome Störungen (cardial, Gefässe, Schweißsekretion, Haut)
 - toxisch-metabolisch, keine Besserung
 - Selten: subakut multifokal (Multiplex) oder radiculopathisch (proximale Amyotrophie)
 - typische Symptome: Hirnnervenbeteiligung (N. III), proximale (schmerzlose oder schmerzhafte) Paresen & Atrophie
 - vaskulär entzündlich, reversibel oder rezidivierend



- Sehr selten: Chronisch inflamatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), symmetrisch, subakut, rezidivierend, gel. schwere schlaaffe Tetraparese (analog GBS)

Said. Nature 2007

Pathophysiologie diabetischer Fuss



Micro-
Angiopathie

Macro-

10%

Small Fiber -
Neuropathie

Large Fibre -

60%

30%

Trieb, K. The Charcot foot, pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J* 2016;98-B:1155–9.

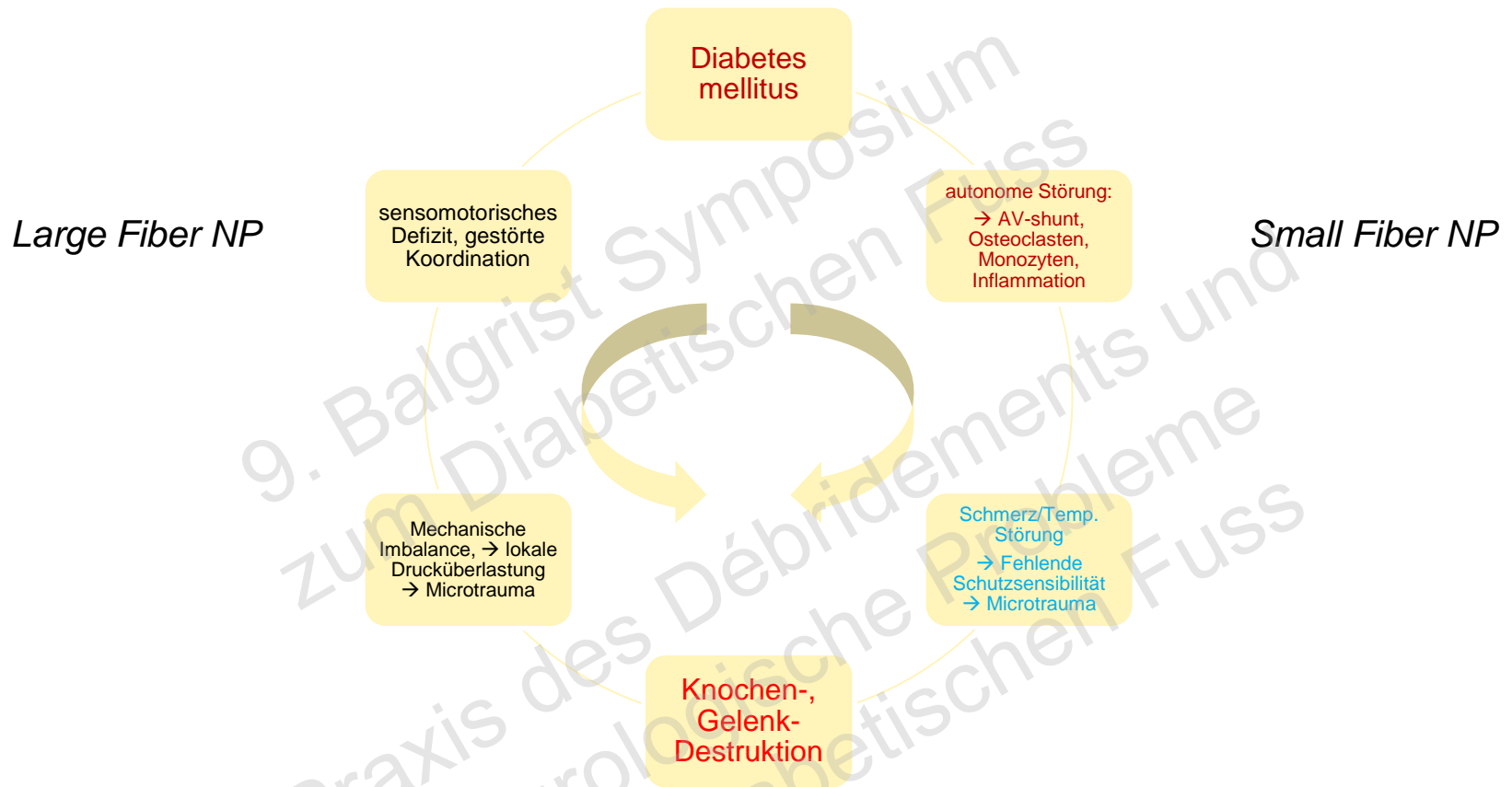
Epidemiologie, Pathophysiologie

Diabetischer Fuss:

- Häufigste Indikation für non-traumatische Amputation der unteren Extremitäten
- Hauptgrund einer Hospitalisation bei Diabetes mellitus
- Früherkennung, Prävention, Komplikationsbehandlung = entscheidend für Ergebnis
- Pathophysiologie = **neurovasculäres** und **mechanisches** Micro-Trauma:
 - autonome** Neuropathie → Gefässweite → AV-Shunting → Entzündung & Resorption
 - sensible** Neuropathie → Verlust der Schmerzsensibilität → Microtrauma & Verletzung
- Prävalenz (altersabh.): > 1% (-10%) aller Diabetiker, 10% - 30% bilateral
- Auftreten: in der 5. Dekade, 80% D.m. >10J.
- RF: Übergewicht, Neuropathie, Alter, Dauer, HbA1c-Erhöhung, Eisenmangel-Anämie, Osteoporose, Rh.a., Alkohol, Nikotin ...
- Inflammation, MicroFx, Deformität – Hautulcerationen – Infektion (Osteomyelitis 50%)

Trieb, K. The Charcot foot, pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J* 2016;98-B:1155–9.

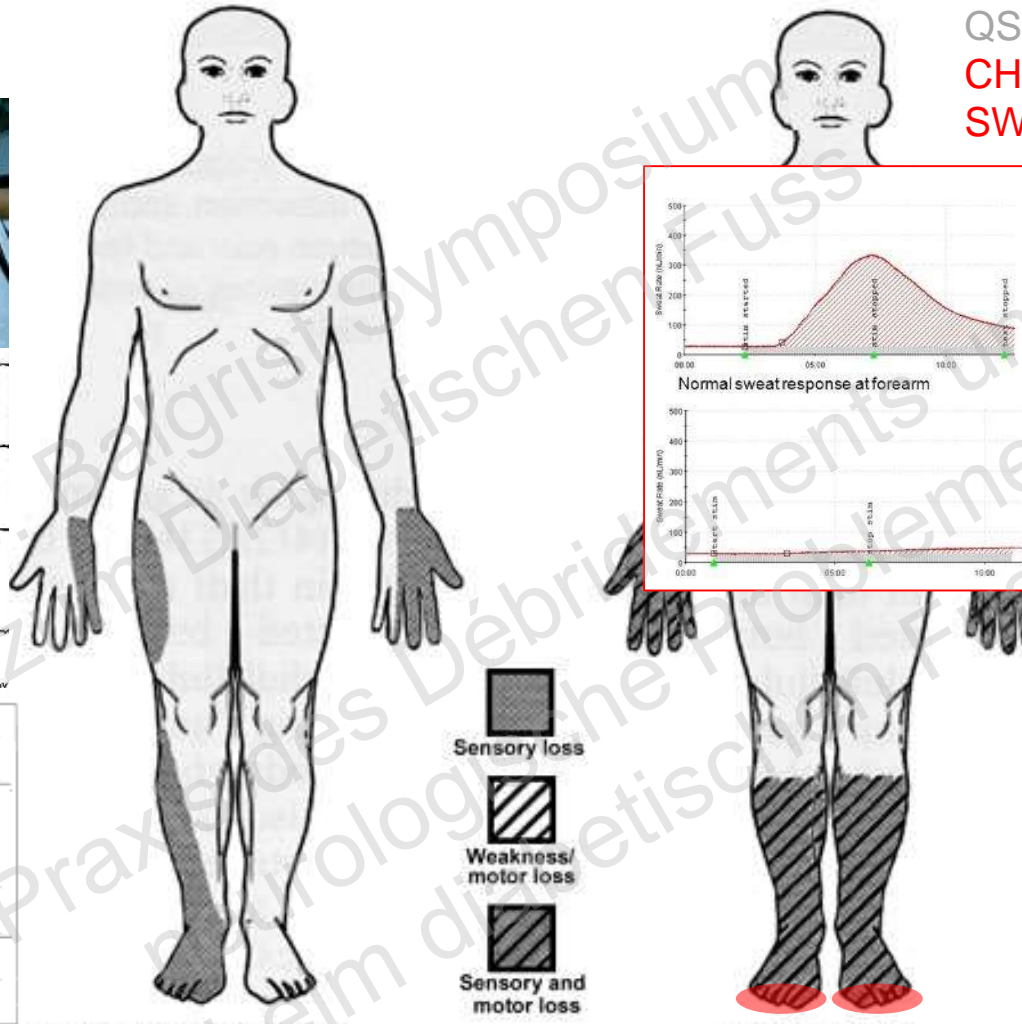
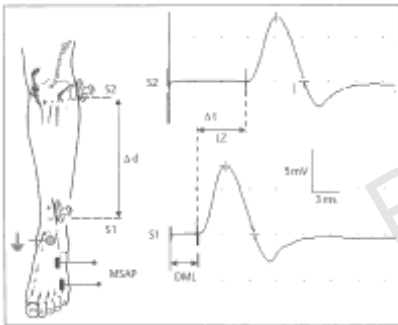
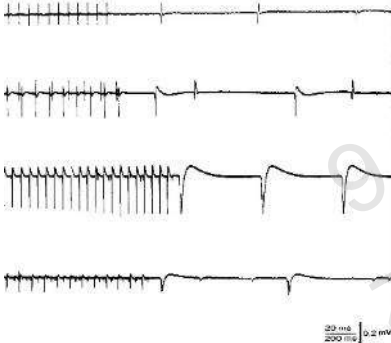
Pathophysiologie Diabetische Osteo-Arthropathie



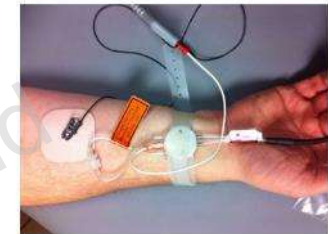
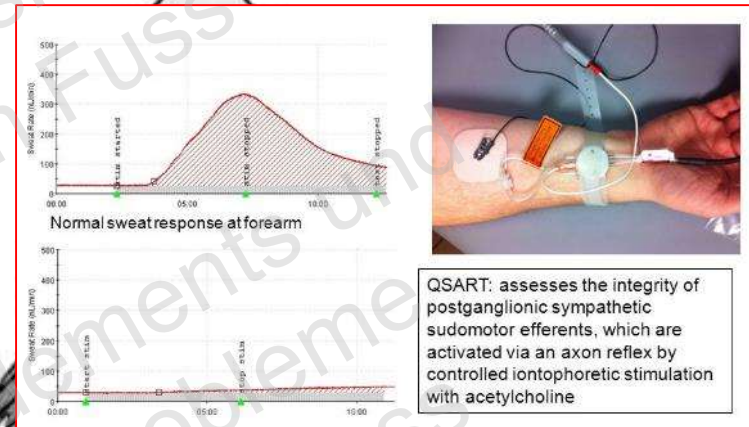
Trieb, K. The Charcot foot, pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J* 2016;98-B:1155–9.

Pathophysiologie: Zusatzdiagnostik NP

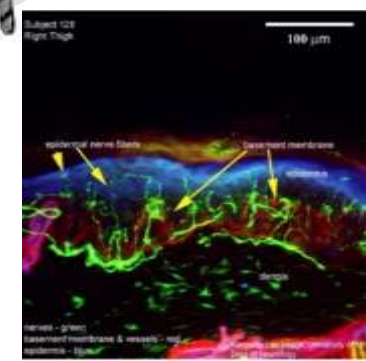
EMG, Neurographie



QSART (Low et al. 1983)
 CHEPs, Hautbiopsie
 SWMT



QSART: assesses the integrity of postganglionic sudomotor efferents, which are activated via an axon reflex by controlled iontophoretic stimulation with acetylcholine



Large **F**iber **N**euro**P**athy (zB Mononeuropathia multiplex)

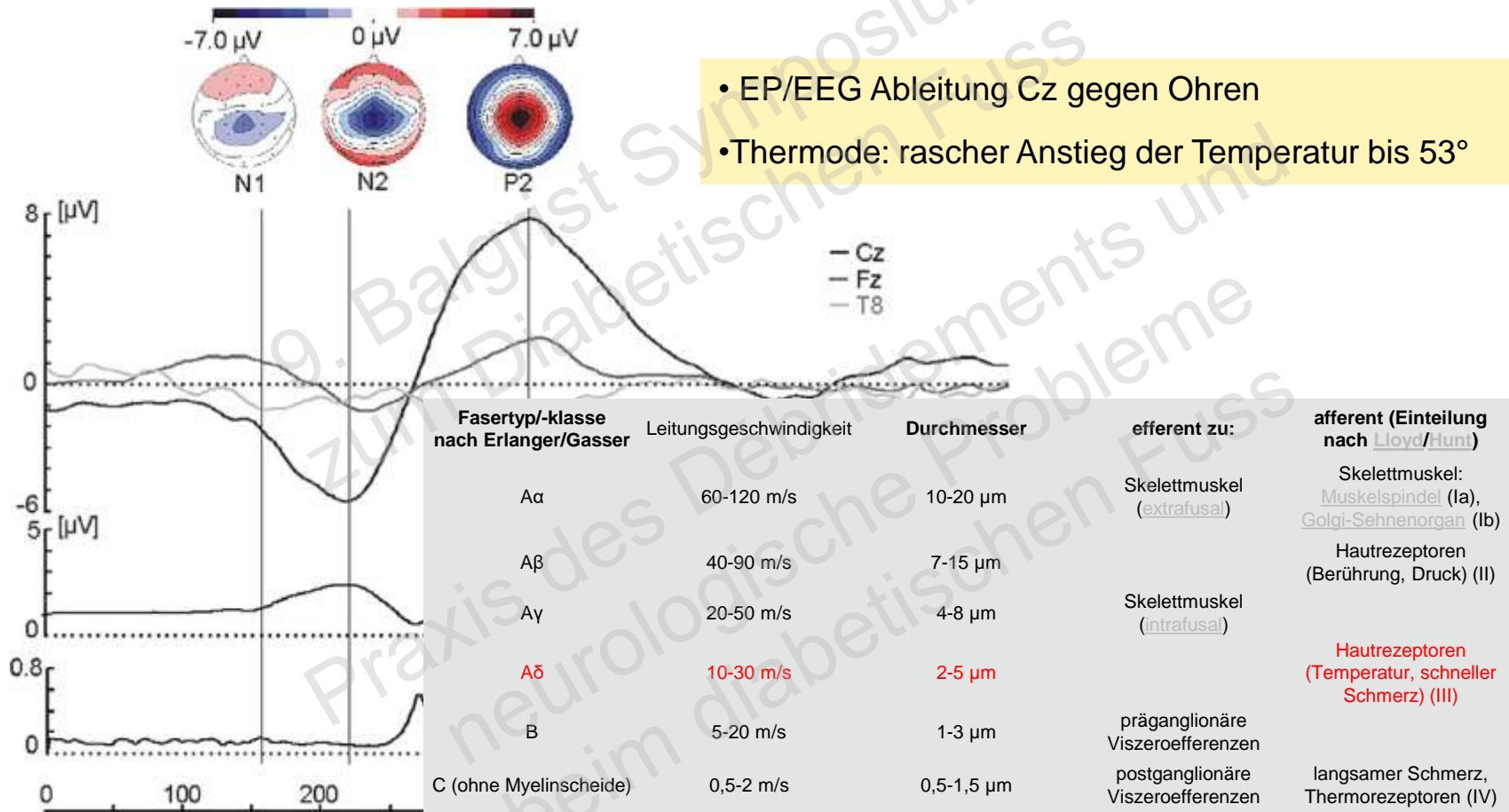
längenabh. **S**mall **F**iber **N**euro**P**athy

Neurophysiologie: Problem der Diagnostik SFNP

Contact Heat Evoked Potentials

Tractus spinothalamicus ant.; periphere Aδ Fasern

- EP/EEG Ableitung Cz gegen Ohren
- Thermode: rascher Anstieg der Temperatur bis 53°



Wydenkeller S, et al.. Spinothalamic tract conduction velocity estimated using contact heat evoked potentials: What needs to be considered. Clin. Neurophysiol. 2008, 119: 812–21

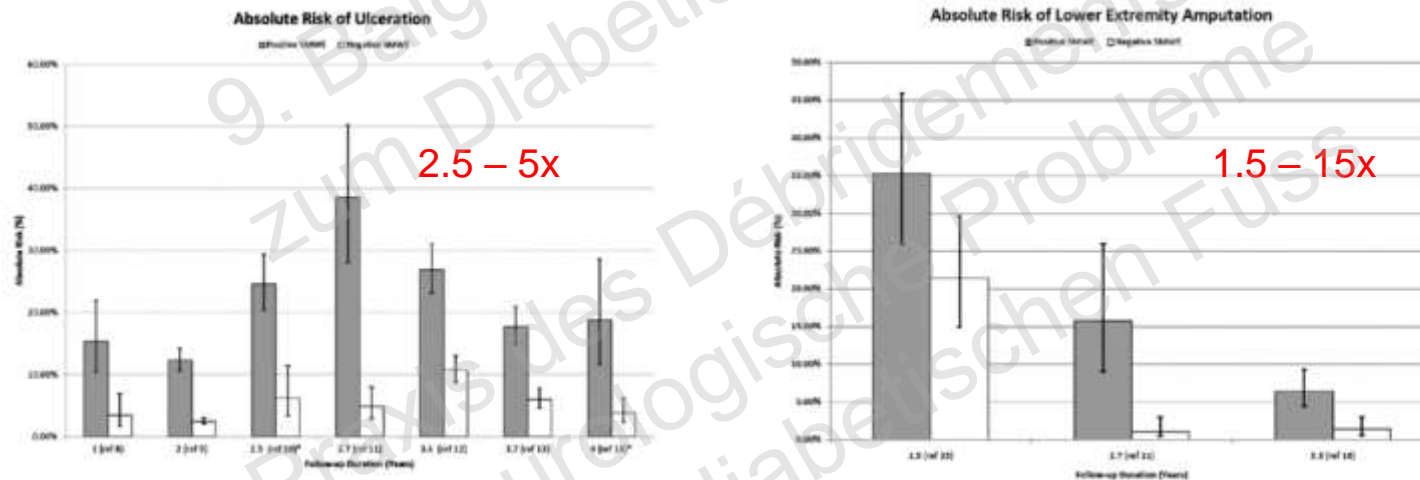
Pathophysiologie: Zusatzdiagnostik SFNP

The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus



Yuzhe Feng, Felix J. Schlösser, MD, PhD, and Bauer E. Sumpio, MD, PhD, *New Haven, Conn.*

SWM 5.07/10g



Feng et al. The SWME as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009;50: 675-82.

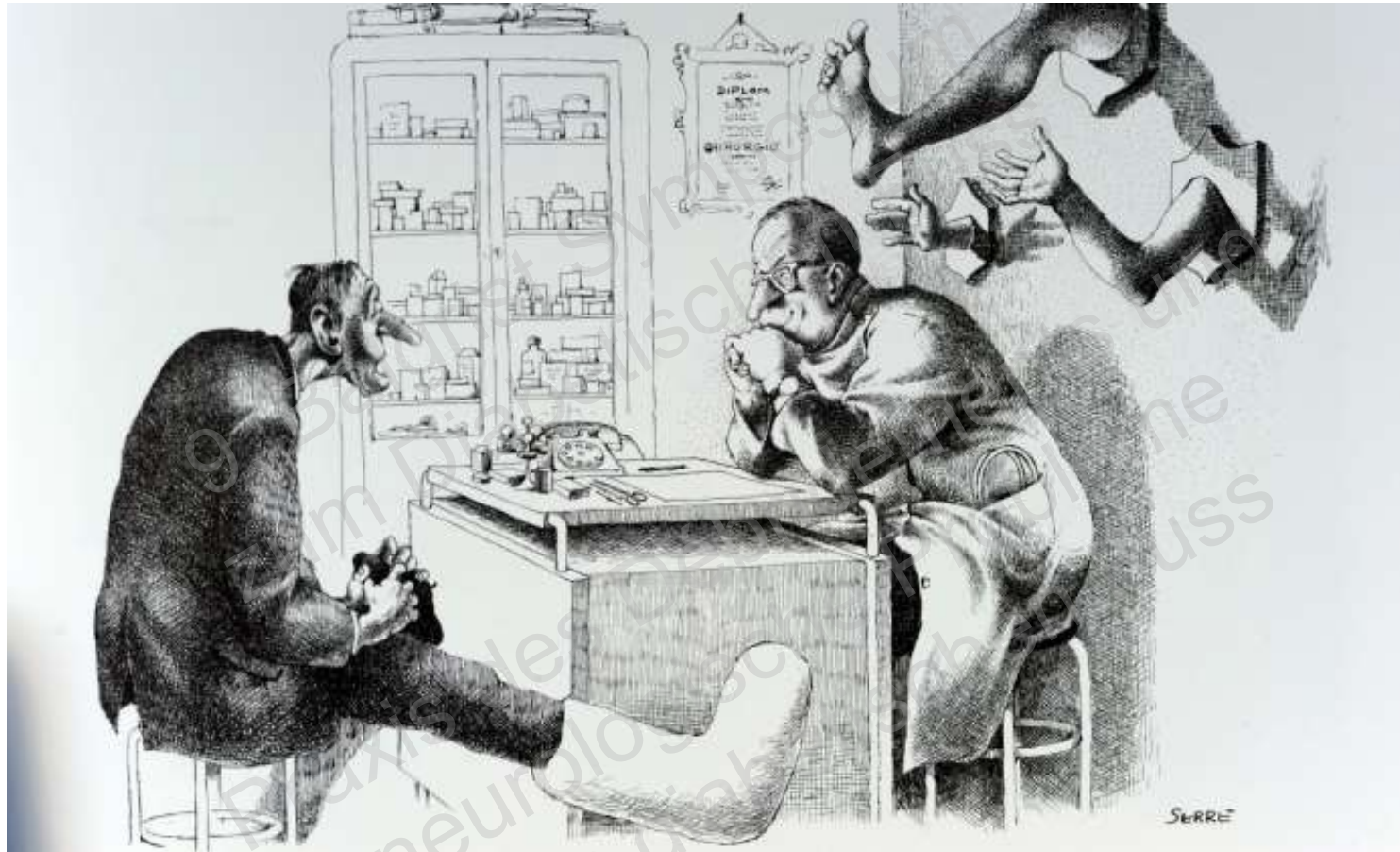
Feng et al. The SWME is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2011;53: 220-6.

Zusammenfassung

Grundlagen (diabetischer) Polyneuropathie:

- **Definition:** Schädigung mehrerer peripherer Nerven durch systemischen Prozess
- **Klassifizierung?** eine PNP sollte primär ursächlich behandelt werden! → Ursache?
- **Verteilung, Verlauf und Typisierung:** → ... lassen Rückschlüsse auf Ursache zu
- PNP ist der Prototyp einer syndromalen Symptomatik, d.h. kann Zeichen einer behandelbaren Systemerkrankung sein (zB Diabetes mellitus, Kollagenosen & Vasculitiden, Tumor ...)
- **Diabetische PNP:** unterschiedliche Verlaufsformen, 80% dist. symmetrisch, schleichend (metabol.-tox.): Ziel = stabilisieren, selten akut (vaskulär, immunologisch)
- → SFN (cave: neurographisch unauffällig) in Kombination mit diabetisch-metabolischer Pathophysiologie (Asensibilität, Makro- und Mikroangiopathie, Atrophie) führt zur Osteoarthropathie (Charcot's Fuss, Gelenk...)

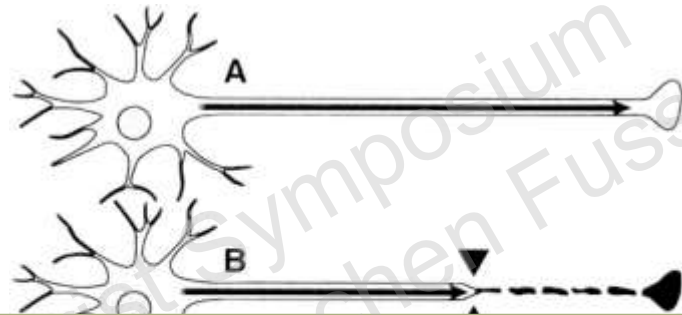
Balint - Aspekt



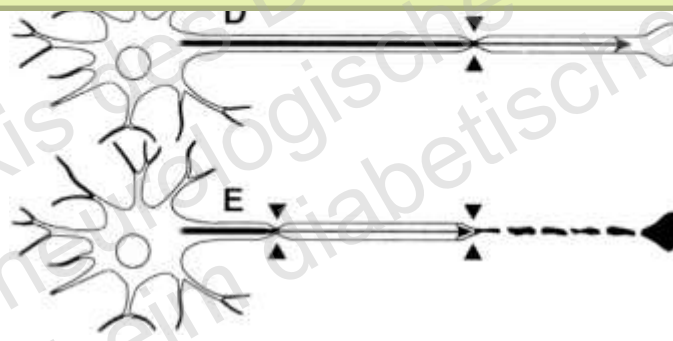
Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

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

Double crush injury ???



Ein Unglück kommt selten allein:
PNP + Tourniquet + Regionalanästhesie =
axonaler **Nervenschaden**



Wilbourn & Gilliat *Neurology* 1997

Algorithmus SFNP

