

2. DIE DIABETISCHE NEUROPATHIE

Der Begriff der diabetischen Neuropathie umfasst Störungen des Nervensystems, die sekundär als Folge eines Diabetes mellitus auftreten und bei denen andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Oft verlaufen sie jahrelang asymptomatisch, bevor sie sich in mannigfaltiger Ausprägung klinisch relevant werden.⁴⁰ In Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild kann eine symmetrische, eine asymmetrische und eine kraniale Form unterschieden werden.⁴¹

2.1. Die asymmetrische und die kraniale diabetische Neuropathie

Die asymmetrisch auftretende proximale diabetische Neuropathie manifestiert sich akut oder subakut mit Schmerzen und ist häufig an der unteren Extremität im Versorgungsgebiet des Nervus femoralis lokalisiert, kann aber auch seltener als Armplexusparese oder thorako-abdominale Radikulopathie auftreten. Die kraniale Mononeuropathie betrifft am häufigsten den N. oculomotorius, seltener auch den N. abducens oder den N. facialis schmerzhaft.

2.2. Die symmetrische Form der diabetischen Neuropathie

Zu den symmetrisch auftretenden Formen gehört neben der rein motorischen proximalen Neuropathie die eher distal betonte sensomotorische Neuropathie. Bei dieser letztgenannten und häufigsten Form treten die Störungen an den unteren, seltener auch an den oberen Extremitäten distal auf. Dabei lassen sich Schmerzen und Sensibilitätsstörungen qualitativer Art in Form von Dys-, All- oder Parästhesien sowie Kausalgien eruieren. In quantitativer Hinsicht sind Hypo-, Hyper- oder Anästhesien bzw. Hyp-, Hyper- oder Analgesien feststellbar. Der Schmerzcharakter wird als brennend („burning feet“), bohrend, krampfartig oder stechend beschrieben. Häufig treten die Beschwerden nachts auf und zeigen eine Besserung beim Gehen. Klinisch fallen abgeschwächte oder ganz erloschene Muskeleigenreflexe, eine reduzierte Empfindung für Vibrationen (Pallhypästhesie) und Temperaturen (Thermhypästhesie) auf. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen eine herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit und eine Amplitudenreduktion der Nervenaktionspotentiale.

2.2.1. Die Ursachen der diabetischen Neuropathie

Als Ursache dieser Neuropathie werden derzeit die folgenden sechs pathogenetischen Mechanismen diskutiert, die jedoch nicht mehr wie bis vor einigen Jahren als Einzelhypothesen, sondern in erster Linie als ein komplexes Geschehen mit multiplen Interaktionen zwischen metabolischen und vaskulären Faktoren angesehen werden.⁴²

- 1.) Erhöhter Umsatz im Polyol-Stoffwechselweg mit Akkumulation von Sorbitol und Fruktose, Depletion von Myo-Inositol, Reduktion der Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase und Veränderungen der Expression verschiedener Isoenzyme der Proteinkinase C (PKC).
- 2.) Störungen im Metabolismus der n-6 essentiellen Fettsäuren und Prostaglandine, die zur Änderung der Struktur der Nervenmembran sowie zu mikrovaskulären und hämorrhologischen Veränderungen führen.
- 3.) Endoneurale mikrovaskuläre Defizite mit konsekutiver Ischämie bzw. Hypoxie und Bildung freier Sauerstoffradikale (oxidativer Stress) und sogenannte hyperglykämische Pseudohypoxie.
- 4.) Störungen des Neurotrophismus mit reduzierter Expression und Mangel an neurotrophen Faktoren wie Nerve Growth Factor (NGF), Neurotrophin-3 (NT-3) und Insulin-like Growth Factor (IGF) und Störungen des axonalen Transportes.
- 5.) Akkumulation von nicht-enzymatischen fortgeschrittenen Glykierungsendprodukten (advanced glycation end products: AGEs) an Nerven- und / oder Gefäßwandproteinen.
- 6.) Immunprozesse mit Autoantikörpern gegen den Nervus vagus, sympathische Ganglien, Gangliosid GM 1 und Nebennierenmark sowie inflammatorischen Veränderungen.

2.2.2. Die Diagnose der peripheren diabetischen Neuropathie

Die Diagnose der distal betonten sensomotorischen Neuropathie wird anhand des neurologischen Beschwerdebildes, einer qualitativen neurologischen Basisuntersuchung und quantifizierenden neurophysiologischen Untersuchungen gestellt. Zur neurologischen Basisuntersuchung gehören die Inspektion des Muskelprofils sowie des Fußes auf trophische Störungen, die Prüfung der groben Kraft, der Oberflächensensibilität, des Lagesinns, der Fähigkeit, spitze und stumpfe taktile Reize zu unterscheiden, der Reflexstatus und ein Stimmgabeltest. Die neurophysiologische Untersuchung beinhaltet die Prüfung der Nervenleitgeschwindigkeit, der Nervenaktionspotentiale ggf. mit Elektromyografie, Vibration, Temperatur- und Schmerzschwellenbestimmung, somatosensibel evozierte Potentiale und eine autonome Funktionsprüfung. Die Biopsie des M. suralis ermöglicht eine morphologische Beurteilung.

Die Diagnose einer peripheren diabetischen Neuropathie ist nach MASER gegeben bei Vorhandensein von zwei der drei diagnostische Kriterien:⁴³

- a) abnorme sensorische und / oder motorische Zeichen,
- b) neuropathische Symptome,
- c) Abschwächung oder Fehlen von Muskeleigenreflexen.

FRANKLIN definiert eine diabetische periphere Neuropathie bei zwei positiven der folgenden drei Zeichen:⁴⁴

- a) Symptome der diabetischen peripheren Neuropathie,
- b) bilateral abgeschwächte oder fehlende Achillessehnenreflexe,
- c) abgeschwächte oder fehlende Temperaturempfindung bei Testung mit eisgekühlter Stimmgabel am Fuß.

2.3. Die diabetische autonome Neuropathie

Ebenfalls zu den symmetrisch auftretenden Formen wird die diabetische autonome Neuropathie gezählt. Die Symptome einer diabetischen autonomen Neuropathie (diabetic autonomic neuropathy – DAN) können alle vom vegetativen Nervensystem gesteuerten Organsysteme betreffen.

Im Bereich des Gastrointestinaltrakts stehen atonische Funktionsstörungen im Vordergrund. Bei der diabetischen Gastroparese treten typischerweise postprandiale Hypoglykämien auf. Subjektive Symptome der verzögerten Magenentleerung sind Völlegefühl, früh einsetzendes Sättigungsgefühl, Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen. Bei der diabetischen Enteropathie tritt die Diarrhöe häufig nachts auf. Eine verminderte Kolonmotilität mit Obstipation kommt bei etwa 30% der Diabetiker vor. Die seltene anorektale Dysfunktion bis hin zur Stuhlinkontinenz ist auf einen reduzierten Basaldruck im Analsphinkter zurückzuführen. Sie ist meist mit einer diabetischen Diarrhöe assoziiert. Im Bereich des Urogenitalsystems gilt v.a. die erektile Impotenz als ein Hauptsymptom der autonomen Neuropathie, die auch mit retrograden Ejakulationsstörungen in die Harnblase vergesellschaftet sein kann.

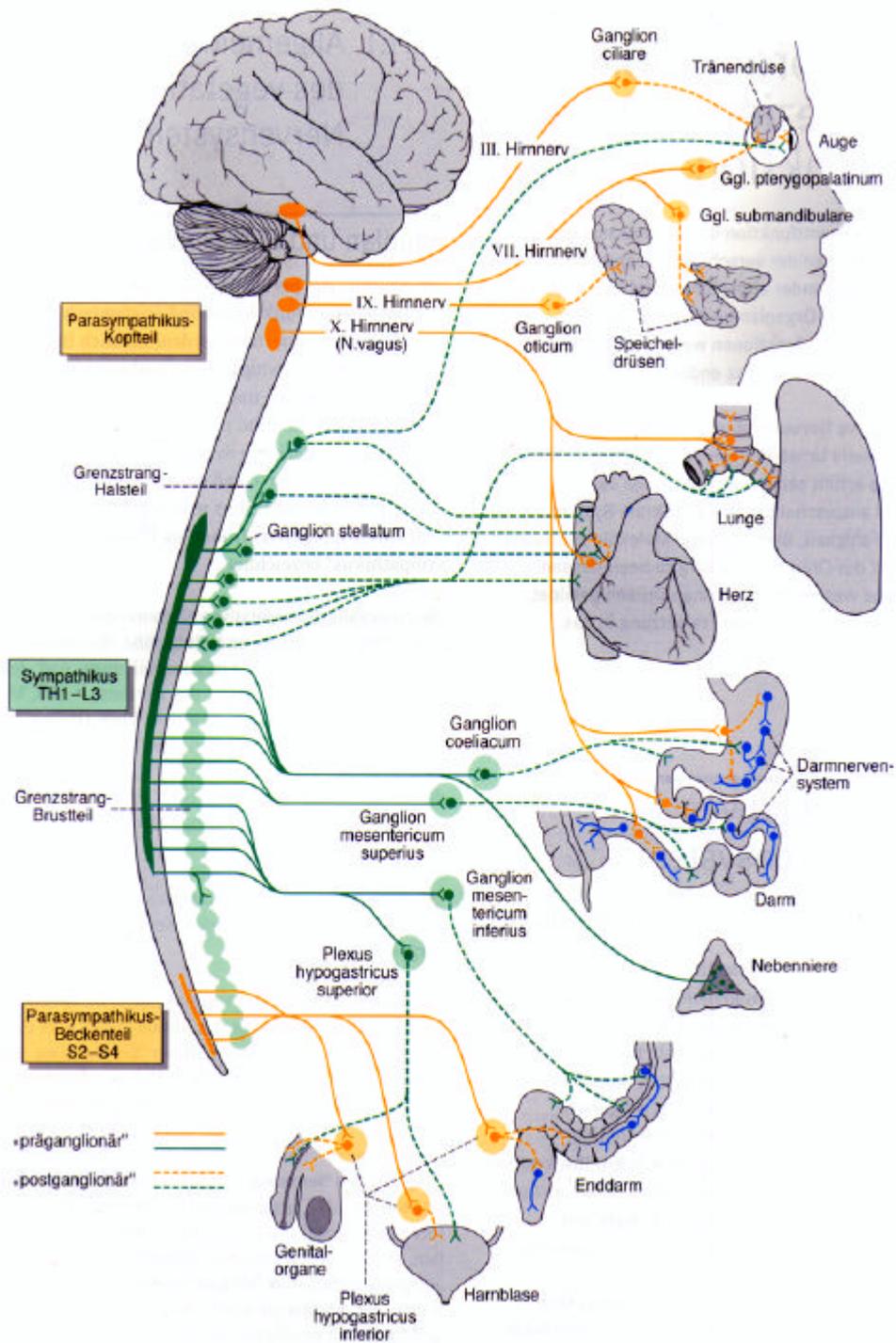
Autonome Funktionsstörungen aufgrund von Ausfällen im Bereich der peripheren Nerven umfassen Störungen der Sudomotoren mit verminderter oder fehlender Schweißproduktion (Anhidrose) an den distalen unteren Extremitäten, die trocken und schuppig erscheinen und Hyperhidrose der oberen Körperhälfte. Das gustatorische Schwitzen zeichnet sich durch ein während der Mahlzeiten auftretendes starkes Schwitzen im Kopf- und Nackenbereich aus.

Im Rahmen von trophischen Störungen kommt es zur Ausbildung von Hyperkeratosen und neuropathischen Ulzera an Stellen erhöhter Druckbelastung, also bevorzugt im Bereich des Fußballens, der Großzehe und der Ferse. Sie können zur Eintrittspforte von Infektionen bis hin zur Osteomyelitis werden.

Das periphere neuropathische Ödem tritt infolge einer Ausbildung von arteriovenösen Shunts und erhöhtem venösen Druck auf. Es ist von derb-teigiger Konsistenz und verschwindet im

Gegensatz zu kardial bedingten Ödemen unter Bettruhe nicht. Störungen der Pupillenmotorik führen zu verminderter Licht- und Dunkeladaptation. Dies kann insbesondere bei schnellem Wechsel zwischen hellen und dunklen Räumen oder bei nächtlichem Autofahren zu Problemen führen. Sie können mit Hilfe der Infrarotpupillometrie objektiviert werden.

Die möglichen Manifestationsorte der autonomen Neuropathie zeigt die folgende Abbildung.



Manifestationsorte der diabetischen autonomen Neuropathie (aus Deetjen: Physiologie, 4. Aufl.)

Von großer praktischer Bedeutung sind schwere Störungen der Reaktion auf Hypoglykämie, die bei Ausfall vagaler und sympathischer Funktionen auftreten können. Der gegenregulatorische Anstieg der Blutglukose ist verzögert, wenn sowohl der Glukagonanstieg als auch die Adrenalinausschüttung eingeschränkt sind. Bei inadäquater sympathischer Reaktion können die frühen Warnsymptome der Hypoglykämie ausfallen ("hypoglycaemia unawareness"). Die herabgesetzte Wahrnehmung einer Hypoglykämie verhindert die Chance frühzeitiger Gegenmaßnahmen, sodass Symptome einer neuronalen Mangelversorgung auftreten, inklusive aller Risiken des unkontrollierten Fehlverhaltens.

2.4. Die kardiovaskuläre autonome Neuropathie

Beim kardiovaskulären System stehen eine Ruhetachykardie, die auch nachts bestehen bleibt und die orthostatische Hypotonie im Vordergrund. Als ein Frühzeichen der kardiovaskulären autonomen Neuropathie (cardiac autonomic neuropathy – CAN) gilt die erniedrigte Herzfrequenzvariabilität. Das heißt, bei diesen Patienten ist die physiologische Schwankung der Herzfrequenz vermindert. Weiterhin ist die kardiale Schmerzwahrnehmung reduziert, was zur Verkennung myokardialer Ischämien bzw. Infarkte führen kann. An Diabetes mellitus Erkrankte haben eine erhöhte Rate, an einem plötzlichen Herztod (sudden cardiac death) zu versterben. 1994 nennt ZIEGLER ein fünffach höheres Risiko, innerhalb von fünf bis zehn Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben.⁴⁵

In der HOORN-Studie, die über einen Zeitraum von neun Jahren 605 Teilnehmer beobachtete, berichtet GERRITSEN über eine Verdoppelung des Risikos, an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben, wenn gleichzeitig eine autonome Neuropathie besteht.⁴⁶

CHEN zeigt im Jahr 2001 die Überlebenswahrscheinlichkeiten von 642 Typ-2-Diabetikern über einen Zeitraum von acht Jahren. Diese sanken bei abnormen kardiovaskulären Reflextests bei Männern um 17,3 %, bei Frauen um 16,9 % im Vergleich zu Patienten mit normalen Reflextests.⁴⁷

Es ist somit ersichtlich, dass besonders im kardiovaskulären Bereich eine frühzeitige und gezielte Diagnostik notwendig ist, um das individuelle Risiko abschätzen zu können und gefährdeten Patienten eine adäquate Beratung und Therapie zu ermöglichen.

2.5. Die Prävalenz der kardiovaskulären diabetischen Neuropathie

Angaben über die Häufigkeit der kardiovaskulären autonomen Neuropathie variieren in der Literatur sehr stark und sind abhängig vom Krankheitsverlauf. In der oben bereits erwähnten Studie von CHEN sind ebenfalls Angaben zur Prävalenz aufgeführt. Patienten mit einer

Diabetesdauer unter 5 Jahren zeigten eine Häufigkeit von 46,1 %, bei Diabetikern mit einer mehr als 20 Jahren bekannten Erkrankung waren 63.6 % betroffen.⁴⁷

ZIEGLER beobachtete 1992 durch Standardtests der Ewing-Batterie, durch Vektor-Analysen und durch Spektralanalysen an 261 diabetischen Patienten im Alter von 11 bis 76 Jahren die Häufigkeit der kardiovaskulären autonomen Neuropathie im Vergleich zur peripheren Neuropathie. Danach war eine kardiovaskuläre autonome Neuropathie bereits bei 13 % der Patienten ohne periphere Neuropathie nachweisbar, bei 34,4% mit subklinischer peripherer Neuropathie, bei 49,3% der Patienten mit klinisch erfassbaren peripheren Beschwerden und in 100% bei Schädigung anderer autonom versorgter Organsysteme.⁴⁸