

## 1. Einleitung

### 1.1. Herleitung einer Aufgabenstellung

Autonome Störungen treten bei einer Vielzahl von Neuropathien auf. In Industrieländern ist der Diabetes mellitus die häufigste Ursache einer autonomen peripheren Neuropathie (1). Je nach den anatomischen Gegebenheiten finden sich vorrangig sympathische oder parasympathische Störungen.

Bei der Kardioneuropathie werden in der Regel die längeren vagalen Fasern (N.vagus – rechts zum Sinusknoten, links zum AV-Knoten) der Herzinnervation vor den sympathischen Fasern (kleinere Nervenstränge vom Ganglion cervicale inferior und Ganglion stellatum) betroffen. Daraus resultiert bei Beginn der Kardioneuropathie meist eine Tachykardie, die bei vollständiger Denervierung in eine Bradycardie und Herzfrequenzstarre übergeht. Dagegen sind bei der Pupillenstörung im Rahmen einer autonomen Neuropathie bei Diabetikern die deutlich längeren sympathischen Fasern zuerst und stärker betroffen mit resultierender Miosis und vermindertem Pupillenspiel (2). Die sympathische Innervation erfolgt hier ausgehend vom Centrum ciliospinale im Seitenhorn der grauen Substanz des Rückenmarkes in Höhe C8-Th2 über präganglionäre Fasern im Grenzstrang aufwärts zum Ganglion cervicale superius, wo eine Umschaltung auf postganglionäre Fasern erfolgt, die mit der A. carotis interna hinauf zur Augenhöhle gelangen, wo sie schließlich den M. dilatator pupillae erreichen (3). Die parasympathische Innervation erfolgt ausgehend von den Westphal-Edinger-Kernen über den N. oculomotorius bis in die Augenhöhle hinein. Hier zweigen parasympathische präganglionäre Fasern ab, um im Ganglion ciliare auf kurze postganglionäre Fasern umgeschaltet zu werden. Diese treten in das Auge ein um den M.sphincter pupillae zu innervieren (3).

Die Synthese und Freisetzung von Melatonin, dem Hormon der Epiphyse (Corpus pineale), wird ähnlich der sympathischen Innervation der Pupille über längere sympathische Fasern gesteuert. Die Information wird vom Hypothalamus dem Seitenhorn des Rückenmarks (von C8) zugeführt. Vom Seitenhorn gelangt das präganglionäre Neuron zum Ganglion cervicale superius des Sympathikus. Die postganglionären Fasern verlaufen in der Nähe von Gefäßen zur Epiphyse (4,5).

Aufgrund dieser anatomischen Gegebenheiten müsste im Rahmen einer vegetativen Neuropathie bei Diabetes mellitus mit Beteiligung der sympathischen Fasern eine verminderte Melatonin synthese resultieren. In einer Studie soll untersucht werden, ob es bei Diabetikern mit vegetativer Neuropathie zu einer verminderten Melatonin synthese und Melatonin freisetzung kommt. Es sollen im Vergleich zu einer Normalgruppe Patienten mit Diabetes mellitus und einer vegetativen Neuropathie als auch Diabetiker ohne vegetative Neuropathie untersucht werden.

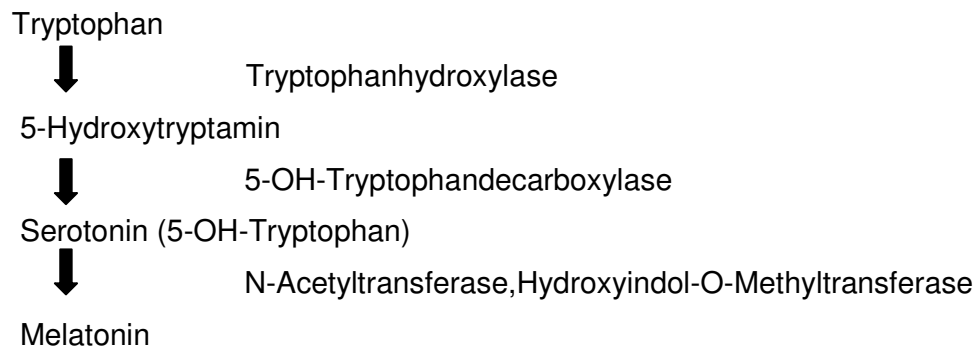
Ziel der Arbeit ist es herauszufinden, ob die Untersuchung des Hauptmetaboliten 6-Hydroxymelatonin sulfat im Urin eine Methode zur Diagnostik der vegetativen Neuropathie sein kann.

## 1.2.Melatonin

### 1.2.1.Physiologie, Anatomie, Normwerte

Melatonin wird in der Epiphyse (Zirbeldrüse, Corpus pineale) im tageszeitlichen Rhythmus gebildet. Die Epiphyse liegt im Zentrum des Gehirns oberhalb des 3. Ventrikels, eingewoben in Bindegewebestrabekel der Arachnoidea auf der Vierhügelplatte (4,6).

Melatonin oder N-acetyl-5-Methoxytryptamin wird aus Tryptophan synthetisiert durch Hydroxylierung zu 5-Hydroxytryptamin, welches zu Serotonin dekarboxyliert wird. Die Synthese von Melatonin aus Serotonin wird von zwei Enzymen (Arylalkylamin-N-acetyltransferase und Hydroxyindol-O-methyltransferase) katalysiert. (6)



Der Höhepunkt der Melatoninsekretion liegt nachts zwischen zwei und vier Uhr und nimmt bis zum Morgen wieder ab. Die Melatoninkonzentrationen im Blutserum sind vom Alter abhängig. Bei Säuglingen unter drei Monaten werden nur sehr geringe Konzentrationen gemessen und es findet sich noch keine circadiane Rhythmik. Dann steigt die Melatoninsekretion an und erreicht einen Maximalwert bis zu 1400 pmol/l bei ein- bis dreijährigen Kindern. Mit zunehmendem Alter geht die Sekretion allmählich zurück (6, 7,8,9). Haimov et al. fanden dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen gesunden älteren Menschen (Mittelwert 71 Jahre) und Jüngeren (Mittelwert 24 Jahre), das heißt keinen linearen Altersgang (10).

Beim Erwachsenen beträgt der durchschnittliche Melatoninspitzenwert 260 pmol/l (6) bei großer interindividueller Variabilität und relativer intraindividuellem Stabilität (8).

In der Leber wird Melatonin schnell zu 6-Hydroxymelatonininsulfat (80-90%) und 6-Hydroxyglukuronid metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden. Es findet sich eine enge Korrelation zwischen den im Urin gemessenen Konzentrationen des Hauptmetaboliten 6-Hydroxymelatonininsulfat und den Plasmamelatoninwerten, d.h. die im nächtlichem Sammelurin inklusive Morgenurin gemessene 6-Hydroxymelatonininsulfat-Konzentration korreliert gut mit der Konzentrationsmaximum des Serummelatonins in der Nacht (11,12). Die Halbwertszeit bei i.v. -Injektion beträgt 5-6 Minuten, bei oraler Gabe ca. 45min (6,13).

Synthese und Freisetzung wird durch Beleuchtung der Retina gesteuert. Tagsüber ist die Produktion gering, nachts dagegen erhöht. Licht supprimiert Melatonin dosisabhängig. Für eine vollständige Suppression wird eine Intensität von 2500 Lux um 2.00 Uhr nachts für 2 Stunden benötigt. Zum Vergleich: 10000 Lux entsprechen Tageslicht, 500 Lux entsprechen heller Raumbelichtung(6, 14,15,16).

Die Information über hell oder dunkel wird von der Netzhaut über den retinohypothalamischen Trakt zunächst zum Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus geleitet. Der Nucleus suprachiasmaticus hat entscheidende Bedeutung für die Regulation circadianer Rhythmen. Der circadiane Schrittmacher besteht aus einer Vielzahl von Oszillatoren im Nucleus suprachiasmaticus, die miteinander hierarchisch und parallel gekoppelt sind. Der Nucleus suprachiasmaticus enthält zwei photische Eingänge, eine direkte Projektion von der Retina über den retinohypothalamischen Trakt und eine indirekte vom Corpus geniculatum laterale über den geniculohypothalamischen Trakt, sowie eine serotonerge Projektion vom medialen Raphekern (17,18,19). Er steuert eine Vielzahl von Körperfunktionen z.B. die Körpertemperatur und die Melatoninsekretion. Melatonin beeinflusst seinerseits über Rückkopplungsmechanismen den circadianen Schrittmacher. Dessen vorgegebene Dauer der circadianen Rhythmen beträgt etwa 25 Stunden. Melatonin dient als Synchronisator der circadianen Rhythmen, die so an die jeweiligen Lichtverhältnisse angepasst werden können. Durch Unterbrechung der retino-hypothalamischen Bahn oder bei anhaltender Dunkelheit persistiert eine Melatoninrhythmik, die von Umwelteinflüssen unabhängig ist und eine Phasendauer von etwas mehr als 24 Stunden besitzt (6,20,21,22)

Vom Nucleus suprachiasmaticus gelangt die Information über die absteigende Sympathikusbahn ungekreuzt (23) durch den Hirnstamm und Halsmark bis zum

Seitenhorn des Rückenmarks in Höhe C8 (4). Von hier ziehen präganglionäre Fasern aufwärts im Grenzstrang bis zum Ganglion cervicale superius und dann gelangt die Information über postganglionäre sympathische Fasern, die in der Nähe von Gefäßen verlaufen und in der Endstrecke über den paarig im Tentorium cerebelli verlaufenden N. conarii zur Epiphyse. (4,5)

Wird diese Verbindung vom Nucl. suprachiasmaticus zur Epiphyse unterbrochen, sistiert die Melatoninsekretion (22).

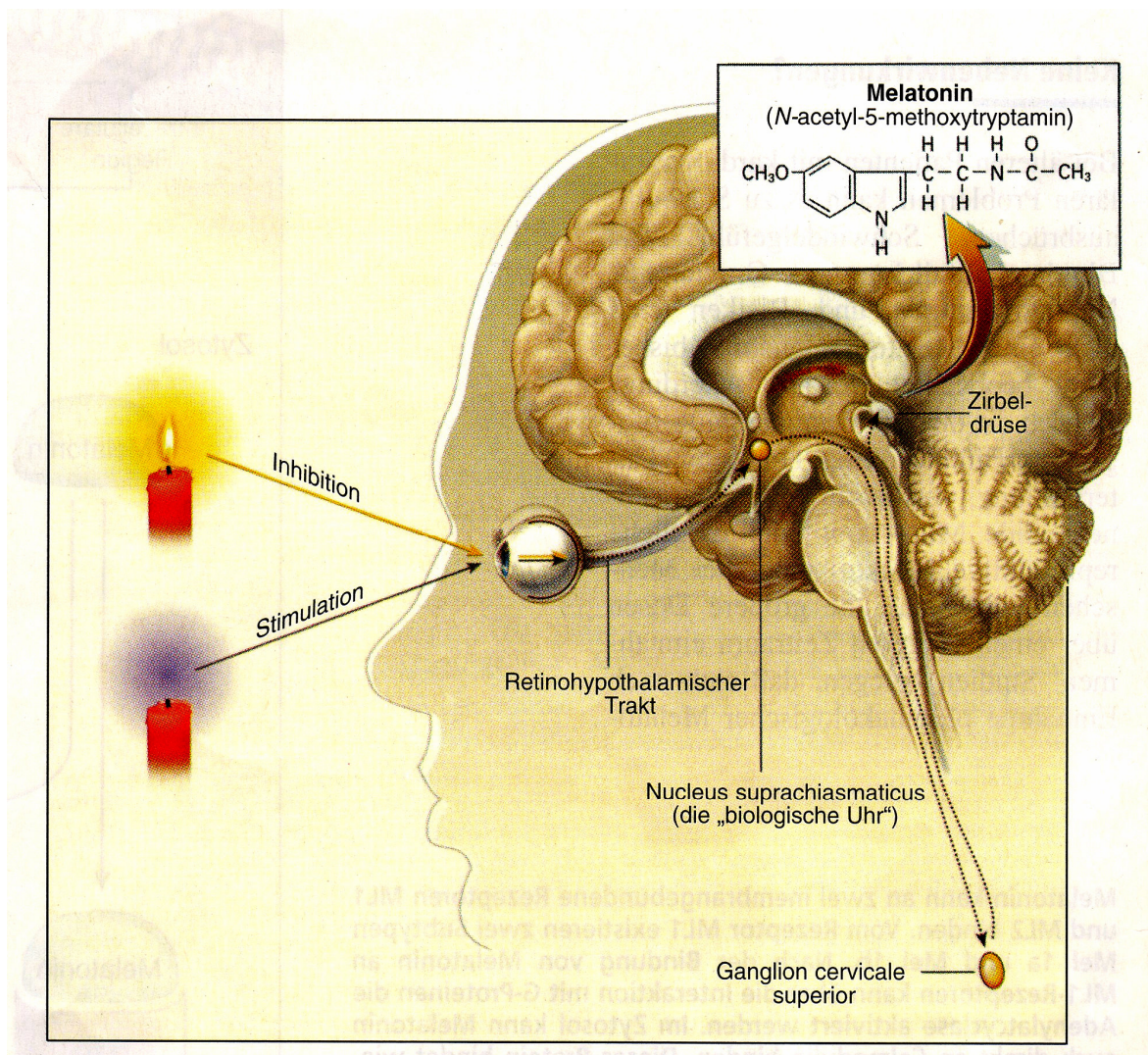


Abbildung1 Physiologie der Melatoninsekretion (nach 6)

### 1.2.2. Einflüsse auf den Melatoninspiegel

Das Interesse am Melatonin stieg in den letzten Jahrzehnten v.a. mit der Erforschung der Wirkung des Melatonins in der Synchronisation endogener Rhythmen. Weitere Untersuchungen erfolgten unter der Vorstellung, dass Melatonin ein Modulator der Immunantwort sei, Tumorwachstum hemmen könnte und ein physiologischer Radikalfänger sei. (6,8)

Es wurden die Melatoninkonzentrationen bei Pat. mit unterschiedlichen Krankheiten bestimmt, so z.B. bei psychischen Krankheiten wie Depressionen, urologischen Krankheiten, Blindheit, Fibromyalgie, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Alkoholismus.

Es wurde eine Verminderung des nächtlichen Blutspiegels bei endogener Depression und Schizophrenie, östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs der Frau, chron. Alkoholabusus, cervicalen Querschnittspatienten und Behandlung mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern gefunden. Eine Erhöhung der nächtlichen Blutkonzentration wurde bei Pinealom und Leberzirrhose sowie unter der Einnahme von MAO-Hemmern und trizyklischen Antidepressiva (24, 25, 21, 20, 26, 27,28, 29, 7) gefunden.

### **1.3. vegetative Neuropathie bei Diabetes mellitus**

#### 1.3.1. Symptome der vegetativen Neuropathie

Autonome Störungen treten bei einer Vielzahl von Neuropathien auf z.B. bei der diabetischen Polyneuropathie, beim Guillain-Barre´-Syndrom, bei der akuten Pandysautonomie, der Amyloidpolyneuropathie und der akuten intermittierenden Porphyrrie. Der Diabetes mellitus ist in den Industrieländern die häufigste Ursache einer autonomen peripheren Neuropathie. Angaben zur Häufigkeit der autonomen diabetischen Neuropathie schwanken zwischen 17 und 70% aller Diabetiker. Mit dem Auftreten autonomer Störungen verkürzt sich die Lebenserwartung der Patienten entscheidend. Nach Ewing et al. haben Patienten mit sympathischer autonomer Neuropathie eine Überlebensrate von nur ca. 50% nach 5 Jahren(1, 2).

Aus diesem Grund scheint eine frühe Diagnose wichtig zu sein, da durch frühe optimale Therapie derzeit neben einer Symptomlinderung eine verminderte Progredienz erreichbar ist. (30)

Im Rahmen der diabetischen autonomen Neuropathie können sowohl die Fasern betroffen werden, die die somatischen Nerven begleiten, wie auch die, die die Viszeralorgane versorgen. (2)

Dies führt zu den in der Literatur (1, 2, 31) beschriebenen unterschiedlichen Symptomen bei der diabetischen autonomen Neuropathie.

Zu den peripheren autonomen Störungen gehören die

- Pupillenstörungen mit Miosis und träger Lichtreaktion durch den vorrangigen Befall des Sympathikus,
- das trophische Ulkus mit rötlich überwärmter Haut durch Öffnung von Shunts zwischen Arteriolen und Venolen und Schmerzlosigkeit durch Ausfall der schmerzleitenden Fasern,
- das trophische Ödem und die Vasodysregulation mit warmen Füßen durch Ausfall der sympathischen Innervation mit Weitstellung der Arteriolen und Venolen und orthostatischem Schwindel durch Wegfall des sympathisch gesteuerten Vasomotorenreflexes ,
- die fehlende Frequenzanpassung des Herzens.

Zu den viszeralen autonomen Störungen gehören die

- kardiovaskulären Störungen mit zunächst Tachykardie durch Läsion vagaler Fasern und später Bradycardie und Herzfrequenzstarre.

Durch Ausfall der sensiblen Afferenzen der Herznervation nehmen die Patienten ischämiebedingte Schmerzen nicht wahr.

- Gastrointestinale Störungen mit epigastrischem Völlegefühl und Übelkeit durch Ösophagusdystonie und Gastroparese sowie Diarrhö durch Motilitätsstörungen des Dünndarms oder Obstipation durch Motilitätsstörungen des Kolons.
- Urogenitale Störungen mit Impotenz beim Mann und Blasenfunktionsstörungen mit Blasenatonie und Harnretention.(2, 31)



### 1.3.2. Untersuchungsmethoden bei vegetativer Neuropathie

In den letzten Jahrzehnten ist den Symptomen einer vegetativen Neuropathie vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt worden. Grundsätzlich kann jedes vegetativ innervierte Organ oder Organsystem durch diese Erkrankung in seiner Funktion gestört sein (23). Während Neuropathien im Extremitätenbereich (somatische Polyneuropathien) gut erkannt und untersucht werden können, werden die Manifestationen an inneren Organen oftmals nicht oder zu spät diagnostiziert. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass die Diagnose häufig schwierig zu stellen ist und z.T. komplizierte Untersuchungsmethoden erforderlich sind, die aus der inneren Medizin und anderen Fachdisziplinen stammen (30).

In der autonomen Routinediagnostik werden indirekte Untersuchungsmethoden entsprechend dem jeweiligen Zielorgan der autonomen Fasern angewandt. Die unmyelinisierten postganglionären Fasern entgehen der konventionellen Elektrophysiologie (32).

Zur Untersuchung des gastrointestinalen Systems gehören röntgenologische Kontrastverfahren, Endoskopie, Funktionsszintigraphie, Sonographie, Magnetresonanztomographie, Duplexsonographie des transpylorischen Flussverhaltens und intraluminaler Druckmessung zur Beurteilung von Peristaltik, Transporttempo, Tonus und zur differentialdiagnostischen Abklärung. Zum Teil werden diese Untersuchungen aber nur in spezialisierten Kliniken eingesetzt (30).

Zur Untersuchung der Blasenfunktion gehören Harnflussmessung, Restharnbestimmung sowie die Zystomanometrie.

Eine Funktionsuntersuchung der Pupillenstörung ist die Infrarot-Pupillometrie mit Lichtreflexzeitmessung, die sich jedoch in Deutschland nicht durchsetzen konnte (30).

Zu den wichtigsten Untersuchungsmethoden des sympathischen Muskelvasokonstriktorsystems gehören der Schellong-Test als Bedside-Untersuchung und die Kipptischuntersuchung zur Testung der orthostatischen Kreislaufreaktion. Die Herzfrequenzanalyse in Ruhe und eventuell bei Belastung (respiratorisch, Stehversuch, anhaltender Faustschluß) zur Untersuchung der autonomen Herzinnervation hat eine zentrale Bedeutung in der Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems. Sie ist jedoch anfällig für Muskel- und Bewegungsartefakte

sowie Herzrhythmusstörungen, die die Aussage einschränken bzw. unmöglich machen (32). Bei einer Störung der autonomen Herzinnervation ist die Frequenzvariabilität herabgesetzt. Auf Grund des vagalen Überwiegens steigt die Ruhfrequenz bei kardialer autonomer Denervierung. Im Extremfall liegt eine Herzfrequenzstarre mit einer Ruhetachykardie vor. Im Alter wird eine physiologische Abnahme der Herzfrequenzvariabilität beobachtet. (32) Bei den Frequenztests steht die Erfassung einer vorwiegend parasymphatischen, bei den Blutdrucktests die Erfassung einer vorwiegend sympathischen neuronalen Schädigung im Vordergrund.

Schweißsekretionsstörungen können ebenfalls zur Quantifizierung von Art und Ausmaß von Schädigungen des autonomen Nervensystems herangezogen werden (33).

Bei der Untersuchung des sympathischen Sudomotorsystems ist die praktische Bedeutung der Schweißsekretionstests (Ninhydrintest nach Moberg, Jodstärketest nach Minor) zur Untersuchung einer autonomen Neuropathie eher gering, da auf Grund der großen interindividuellen Schwankungen der Schweißsekretion zum Nachweis einer pathologischen Veränderung der Vergleich mit einem nicht betroffenen Hautareal nötig ist (34).

Die Schweißdrüsen werden durch postganglionäre sympathische Neurone erregt, die Acetylcholin als Transmitter freisetzen. Im Bereich der behaarten Haut dienen die Schweißdrüsen der Thermoregulation. An der unbehaarten Haut an Handflächen, Fußsohlen, Stirn sowie im Bereich der Achselhöhlen spielt sich das emotionale Schwitzen ab (32, 35).

Die sympathische Hautreaktion (SSR) ist eine einfache Methode zur Messung der sympathischen Schweißdrüseninnervation. Grundlage der Untersuchung sind Spannungsschwankungen an der Haut, ausgelöst durch synchronisierte Aktivierung der Schweißdrüsen die sich mit Oberflächenelektroden ableiten lassen. Am zuverlässigsten kann die Auslösung des emotionalen Schwitzens an den Hand- und Fußsohlen durch unterschiedliche sensorische (akustisch oder elektrisch) Reize beurteilt werden (32, 33).