

3. Ergebnisse

3.1. Klinische und elektrophysiologische Untersuchungsergebnisse der Patientengruppen

Die folgenden Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die Symptome und Befunde der Patienten der Gruppe 3 (Patienten mit Diabetes mellitus mit Neuropathie- Tabelle1) und der Gruppe 2 (Patienten mit Diabetes mellitus ohne gravierende Neuropathie- Tabelle2).

Jeweils die Zeile 2 gibt dabei in Jahren an, seit wann die Diagnose Diabetes mellitus zum Untersuchungszeitpunkt bekannt war und welche Therapie erfolgte.

Die Zeilen 2, 6, 7 und 8 geben wesentliche anamnestische Daten der Patienten wieder.

Die Pat. wurden dafür befragt, ob distale Parästhesien vorlägen, im letzten Jahr Schwindel oder Synkopen aufgetreten seien, gastrointestinale Störungen wie Obstipation, Diarrhö oder Völlegefühl wiederholt auftreten würden und ob urogenitale Störungen wie Inkontinenz oder Impotenz vorlägen.

Die Zeilen 4 bis 6 geben die Ergebnisse der klinischen Untersuchung, speziell die Prüfung des ASR (Achillessehnenreflex), der Pallästhesie am Malleolus lateralis oder medialis und der Schweißsekretion der Füße (palpatorisch) wieder.

Die Zeilen 10 bis 12 zeigen die elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse. Einige Patienten (ID 23,25,27, 47,54, 31) wurden nicht elektrophysiologisch untersucht, in erster Linie wegen fehlender Einwilligung.

Eingeschlossen in Gruppe 3 wurden die Patienten mit Diabetes mellitus mit klinischen und/ oder elektrophysiologischen Zeichen einer sensomotorischen Polyneuropathie mit mindestens zwei Symptomen einer vegetativen Neuropathie (orthostatische Dysregulation, Hypohidrose, gastrointestinale oder urogenitale Störungen) oder einem Symptom einer vegetativen Neuropathie in Kombination mit einem pathologischen sympathischen Hautreflex.

Eingeschlossen in Gruppe 2 wurden die Patienten mit einem Diabetes mellitus mit allenfalls leichten oder keinen Zeichen einer sensomotorischen Neuropathie ohne klinische oder elektrophysiologische Hinweise auf eine vegetative Neuropathie.

ID-Nr (Pat. Gruppe 3)	23	24	25	26	27	39	40	47	54	55	56	62	63	64	68
D.m. TypII seit Therapie mit	ED* M1,2	8J I	30J I	6J I	23J I	20J M1,2	10J I	1J M3	30J I	5J I	15J I	20J I	25J I	2J I	10J I
Distale Parästhesien	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
ASR-Verlust	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Pallhypästhesie	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Hypohidrose (Füße)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Orthost.Schwindel/ Synkopen	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Gastrointestinale Störungen	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Urogenitale Störungen	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Mot. Neurographie N.peroneus NLG<40 m/s	-	ja	-	ja	-	ja	ja	-	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Sensible Neurographie N.suralis Amplitude<10µV	-	ja	-	ja	-	ja	ja	-	-	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Sympathischer Hautreflex pathologisch	-	-	-	-	-	ja	ja	-	-	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Tabelle 1 2.Zeile gibt an, seit wann –in Jahren(J)- die Diagnose Diabetes mellitus (D.m.) bekannt ist, *ED -Erstdiagnose zum Untersuchungszeitpunkt weiterhin Angabe der Therapie zum Untersuchungszeitpunkt: I- Insulin M Therapie mit oraler Medikation 1) Sulfonylharnstoff, 2) Alpha-Glukosidasehemmer, 3) Glibenclamid

ID-Nr (Pat. Gruppe2)	31	50	57	66	67
Diabetes mellitus Typ II Therapie	2J	8J I	2J M1	4J M3	2J I
Distale Parästhesien	nein	nein	nein	ja, gelegentlich	ja
ASR- Verlust	nein	nein	nein	nein	nein
Pallhyp- ästhesie	nein	diskret	nein	nein	ja
Hypohidrose (Füße)	nein	nein	nein	nein	nein
Orthost.Schwindel/ Synkopen	nein	nein	nein	nein	nein
Gastrointestinale Störungen	nein	nein	nein	nein	nein
Urogenitale Störungen	nein	nein	nein	nein	nein
Mot. Neurographie N.peroneus pathologisch NLG<40 m/s	-	ja (35m/s)	nein	nein	nein
Sensible Neurographie N.suralis pathologisch Amplitude<10µV	-	ja (0,4µV)	nein	nein	ja
Sympathischer Hautreflex	-	unauffällig	unauffällig	unauffällig	unauffällig

Tabelle 2

2.Zeile gibt an, seit wann –in Jahren(J)- die Diagnose Diabetes mellitus (D.m.) bekannt ist,

*ED -Erstdiagnose zum Untersuchungszeitpunkt

weiterhin Angabe der Therapie zum Untersuchungszeitpunkt: I- Insulin , M- Therapie mit oraler Medikation

1) Sulfonylharnstoff, 2) Alpha-Glukosidasehemmer, 3) Glibenclamid

3.2. Verteilung von Alter und Geschlecht in den Probandengruppen

Ursprünglich wurden 32 gesunde Probanden untersucht. In der Auswertung der Ergebnisse der nächtlichen Melatoninausscheidung zeigte sich eine Altersabhängigkeit der Melatononsekretion. (siehe Abbildung 3)

Zusammenhang zwischen Alter und Melatonininsulfatausscheidung in der Normalgruppe

6-Hydroxy-Melatonininsulfatausscheidung
im Nachturin bezogen auf das Kreatinin
in mg/mol Krea

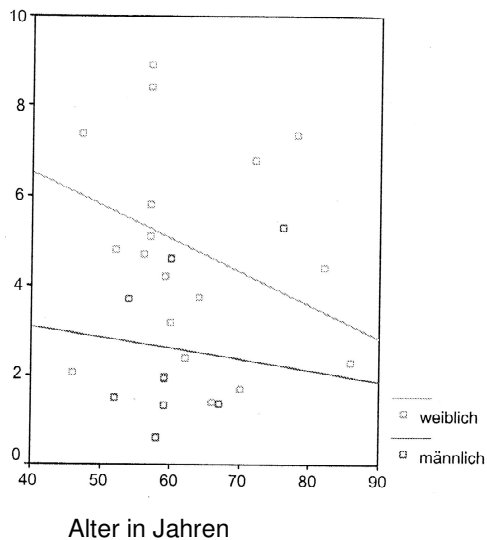


Abbildung 3

Daraufhin erfolgte ein Ausschluss der Probanden/ Patienten unter 50 Jahren, da in dieser Altersgruppe nur sehr wenige Patienten rekrutiert werden konnten, die den Gruppen 2 oder 3 hätten zugeordnet werden können.

Es wurden 45 Probanden eingeschlossen. 15 Patienten mit Diabetes mellitus mit einer sensomotorischen und vegetativen Neuropathie wurden der Gruppe 3 zugeordnet. 5 Patienten mit Diabetes mellitus ohne Neuropathie wurden der Gruppe 2 zugeordnet und 25 Probanden ohne Diabetes mellitus und ohne Polyneuropathie bildeten die Kontrollgruppe.

In der statistischen Auswertung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen der Altersgruppen und des Geschlechts zwischen den Gruppen.

3.3. Messwerte der 6-Hydroxy-Melatonininsulfatausscheidung

Die nachfolgenden Tabellen 3, 5 und 7 zeigen die erhobenen Messergebnisse. Tabelle 3 die Ergebnisse der 15 Probanden der Gruppe 1 (Normalgruppe), Tabelle 5 die Messergebnisse der Gruppe 2 (Patienten mit Diabetes mellitus ohne Polyneuropathie) sowie Tabelle 7 die Ergebnisse der Gruppe 3 (Patienten mit Diabetes mellitus und vegetativer Neuropathie). Die Tabellen 4,6 und 8 geben jeweils die Mittelwerte der Ergebnisse wieder.

Die Abbildungen 4-9 stellen die Mittelwerte der Ergebnisse graphisch dar.

In der Gruppe 1 gaben 4 Probanden keine Sammelzeit und Sammelmenge an, so dass hier die Werte bezogen auf die Zeit fehlen.

Erläuterung der Tabellenspalten:

Spalte 1 gibt die Identifikationsnummer an (ID).

Spalte 2 gibt die 6-Hydroxy-Melatonininsulfatausscheidung im Tagesurin an bezogen auf das Kreatinin in mg/mol Krea an (Tagwerte Me/Krea).

Spalte 3 gibt die 6-Hydroxy-Melatonininsulfatausscheidung im Nachturin an bezogen auf das Kreatinin in mg/mol Krea (Nachtwerte Me/Krea).

Spalte 4 gibt die Differenz der Werte aus Spalte 3 und 2 an (Differenz N-T/Krea).

Spalte 5 gibt die 6-Hydroxy-Melatonininsulfatausscheidung im Tagesurin an bezogen auf die Sammelzeit in $\mu\text{g/h}$ (Tagwerte Me/Zeit).

Spalte 6 gibt die 6-Hydroxy-Melatonininsulfatausscheidung im Nachturin an Bezogen auf die Sammelzeit in $\mu\text{g/h}$ (Nachtwerte Me/Zeit).

Spalte 7 gibt die Differenz der Werte aus Spalte 6 und 5 an (Differenz N-T/Zeit).

1	2	3	4	5	6	7
ID	Tagwerte Me/Krea	Nachtwerte Me/Krea	Differenz N-T/Krea	Tagwerte Me/Zeit	Nachtwerte Me/Zeit	Differenz N-T/Zeit

Messergebnisse Gruppe 1

ID	Tagwerte Me/Krea	Nachtwerte Me/Krea	Differenz N-T/Krea	Tagwerte Me/Zeit	Nachtwerte Me/Zeit	Differenz N-T/Zeit
01	0,20	1,5	1,3	0,20	1,25	1,05
02	1,1	5,1	4,0	0,5	2,05	1,55
07	0,9	4,8	3,9	0,4	1,4	1,0
08	0,4	1,7	1,3	0,4	1,4	1,0
09	0,5	0,6	0,1	0,2	0,5	0,3
10	1,8	4,2	2,4	0,4	0,7	0,3
11	1,4	2,4	1	0,5	0,4	-0,1
16	0,5	4,7	4,2	0,2	1,8	1,6
17	0,95	5,8	4,85	0,75	6,1	5,35
21	1,6	8,9	7,3	0,3	2,4	2,1
29	1,5	8,4	6,9	0,1	0,8	0,7
32	0,7	1,4	0,7	-	-	-
35	1,6	5,3	3,7	-	-	-
36	0,5	2,3	1,8	-	-	-
38	1,2	4,6	3,2	-	-	-
43	1,02	3,7	2,68	1,35	1,49	1,14
46	0,54	1,32	0,78	0,29	1,33	1,04
48	0,92	1,37	0,45	0,78	1,37	0,59
51	3,56	6,79	3,23	2,0	4,4	2,4
52	2,0	3,19	1,19	1,14	1,38	0,24
58	1,29	4,4	3,11	0,53	1,83	1,3
59	0,55	1,92	1,37	0,21	1,47	1,26
60	0,83	7,36	6,53	0,56	3,02	2,46
61	1,62	3,75	2,13	0,61	3,02	2,41
65	0,76	1,96	1,2	0,33	0,94	0,61

Tabelle 3

Die folgende Tabelle 4 gibt die Mittelwerte der entsprechenden Messwerte wieder.

Gruppe1	Tagwerte Me/Krea	Nachtwerte Me/Krea	Differenz N-T/Krea	Tagwerte Me/Zeit	Nachtwerte Me/Zeit	Differenz N-T/Zeit
Mittelwerte	1,1	3,9	2,8	0,6	1,9	1,3

Tabelle 4

Kontrollgruppe / Werte bezogen auf Kreatinin

Gruppe 1

Melatonin-SO₄-Ausscheidung/Krea

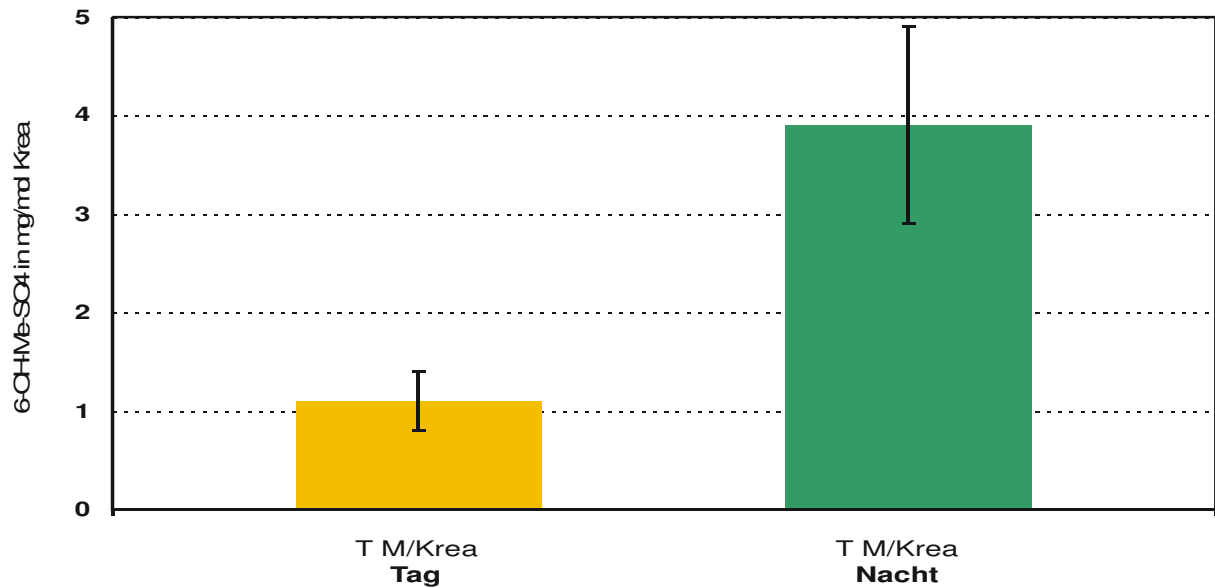


Abbildung 4

Kontrollgruppe / Werte bezogen auf die Zeit

Gruppe 1

Melatonin-SO₄-Ausscheidung/Zeit

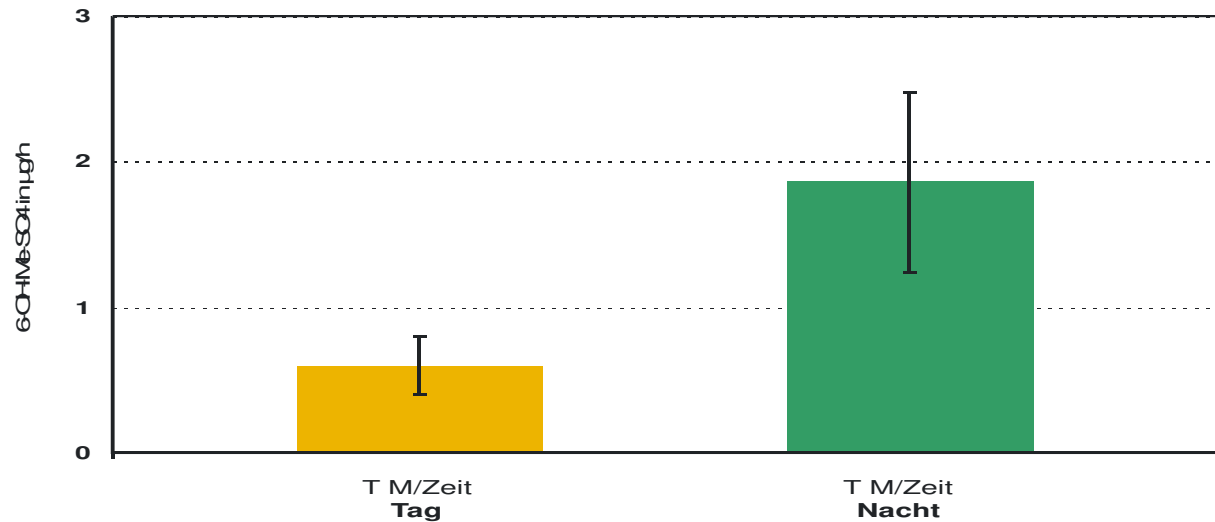


Abbildung 5

3.3.2. Messwerte der Gruppe 2 (Patienten mit Diabetes mellitus ohne klinische Zeichen einer Polyneuropathie)

Messergebnisse Gruppe 2

ID	Tagwerte Me/Krea	Nachtwerte Me/Krea	Differenz N-T/Krea	Tagwerte Me/Zeit	Nachtwerte Me/Zeit	Differenz N-T/Zeit
31	1,9	10	8,1	0,2	0,9	0,7
50	1,28	2,89	1,61	0,59	0,9	0,31
57	0,39	0,60	0,21	0,35	0,44	0,09
66	0,67	0,98	0,31	0,76	2,8	2,04
67	0,82	2,08	1,26	1,71	3,0	1,29

Tabelle 5

Die folgende Tabelle gibt die Mittelwerte der entsprechenden Messwerte wieder.

Gruppe 2	Tagwerte Me/Krea	Nachtwerte Me/Krea	Differenz N-T/Krea	Tagwerte Me/Zeit	Nachtwerte Me/Zeit	Differenz N-T/Krea
Mittelwert	1,0	3,3	2,3	0,7	1,6	2,3

Tabelle 6

**Patienten mit Diabetes mellitus ohne
Polyneuropathie/Wertebezogen auf Kreatinin**

Gruppe 2

Melatonin-SO₄-Ausscheidung/Krea

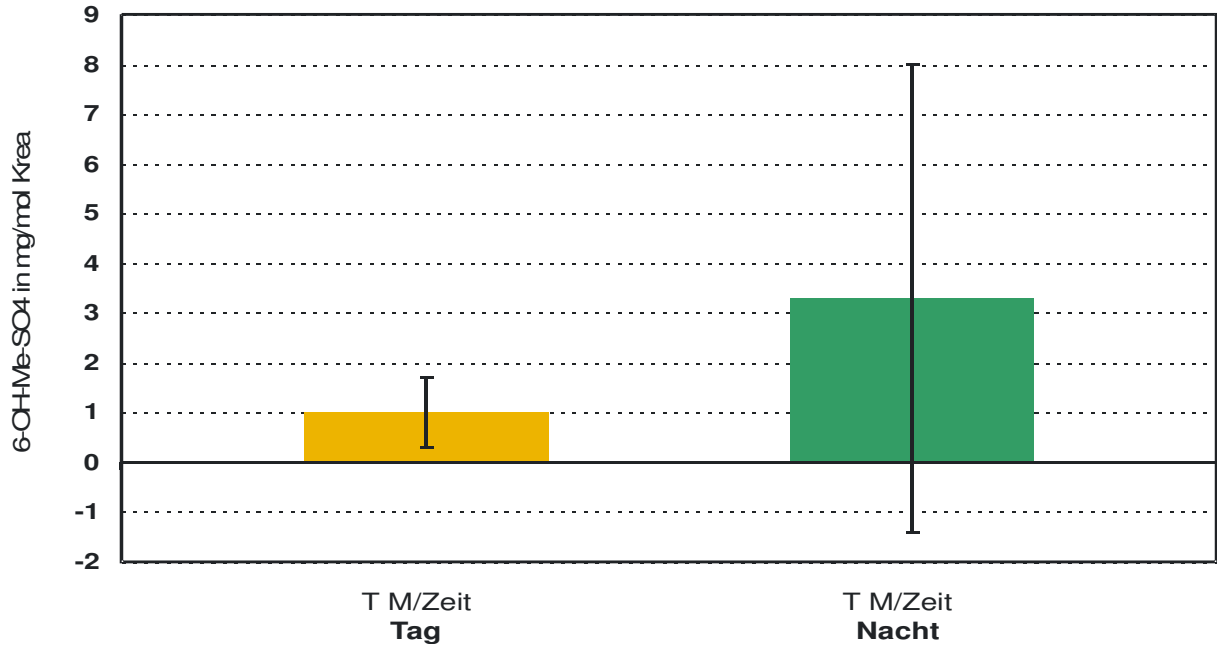


Abbildung 6

**Patienten mit Diabetes mellitus ohne
Polyneuropathie/Wertebezogen auf die Zeit**

Gruppe 2

Melatonin-SO₄-Ausscheidung/Zeit

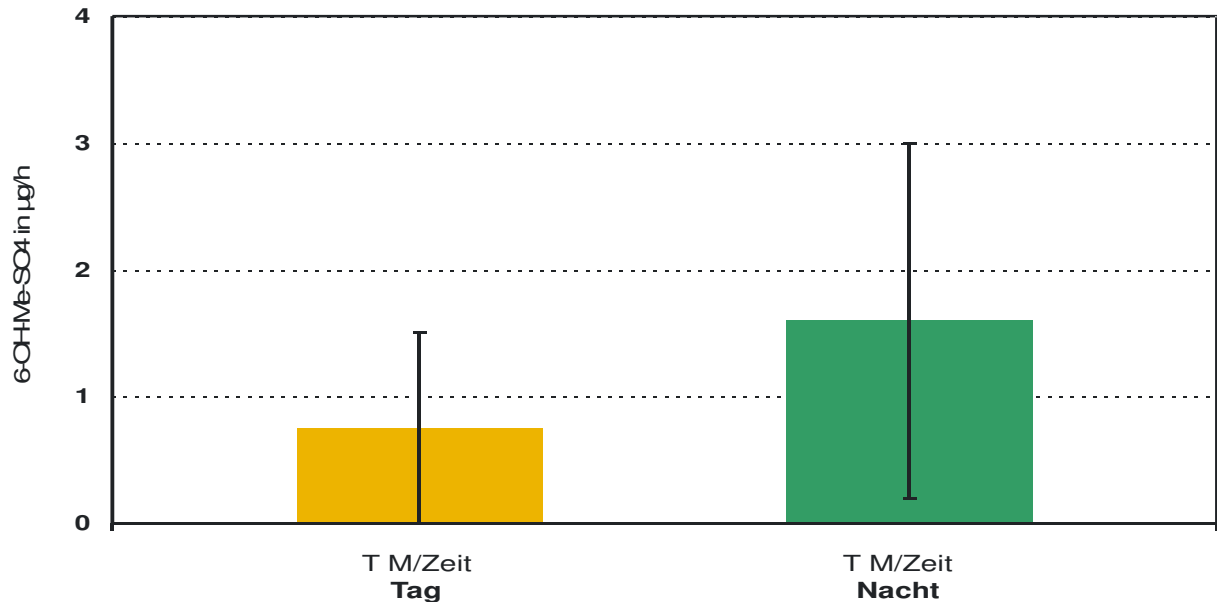


Abbildung 7

3.3.3. Messwerte der Gruppe 3 (Patienten mit Diabetes mellitus und vegetativer Neuropathie)

Messergebnisse Gruppe 3

ID	Tagwerte Me/Krea	Nachtwerte Me/Krea	Differenz N-T/Krea	Tagwerte Me/Zeit	Nachtwerte Me/Zeit	Differenz N-T/Zeit
23	0,6	0,4	-0,2	0,09	0,07	-0,02
24	0,3	0,7	0,4	0,2	0,15	-0,05
25	0,6	1,2	0,6	0,3	0,32	0,02
26	0,8	0,9	0,1	0,1	0,1	0
27	1,05	1,9	0,85	0,24	0,6	0,36
39	1,21	1,0	-0,21	0,77	0,75	-0,02
40	2,36	3,08	0,72	0,96	0,6	-0,36
47	0,82	1,15	0,33	0,82	1,06	0,24
54	0,21	0,3	0,09	0,08	0,17	0,09
55	1,61	0,83	-0,78	0,21	0,4	0,19
56	0,27	0,79	0,52	0,24	0,77	0,53
62	0,98	1,65	0,67	0,58	1,49	0,91
63	0,76	1,16	0,4	0,59	0,84	0,25
64	1,51	2,31	0,8	0,72	2,05	1,33
68	0,9	1,23	0,33	0,71	0,98	0,27

Tabelle 7

Die folgende Tabelle gibt die Mittelwerte der Messergebnisse der Gruppe 3 wieder.

Gruppe 3	Tagwerte Me/Krea	Nachtwerte Me/Krea	Differenz N-T/Krea	Tagwerte Me/Zeit	Nachtwerte Me/Zeit	Differenz N-T/Zeit
Mittelwerte	0,93	1,24	0,31	0,44	0,69	0,25

Tabelle 8

**Patienten mit Diabetes mellitus mit
vegetativer Neuropathie/Wertebezogen auf Kreatinin**

Gruppe 3

Melatonin-SO₄-Ausscheidung/Krea

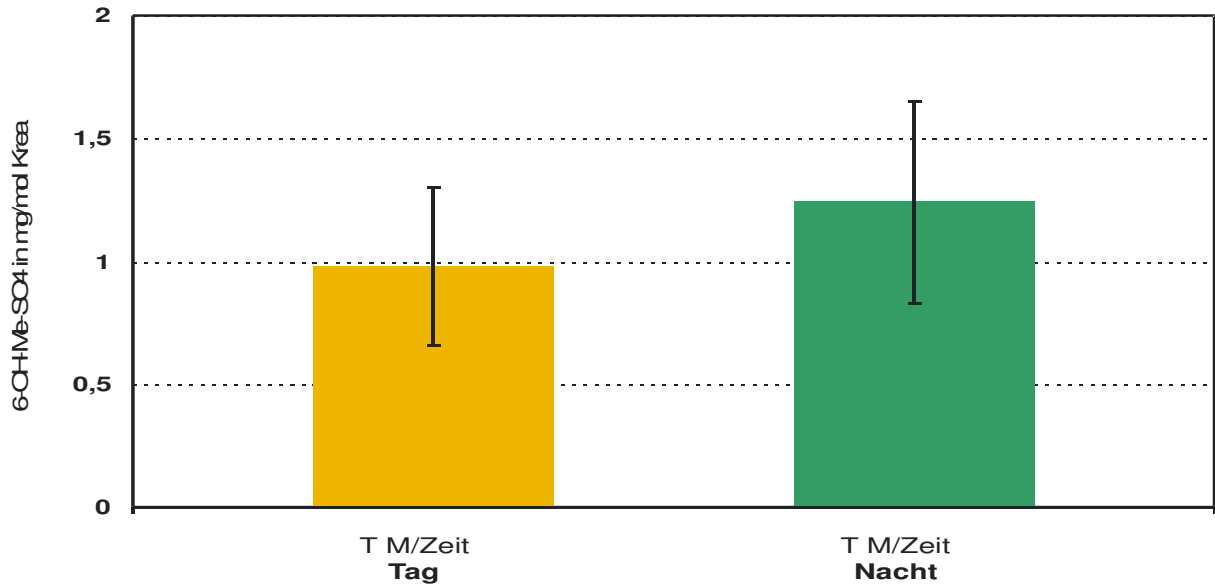


Abbildung 8

**Patienten mit Diabetes mellitus mit
vegetativer Neuropathie/Wertebezogen auf auf die Zeit**

Gruppe 3

Melatonin-SO₄-Ausscheidung/Zeit

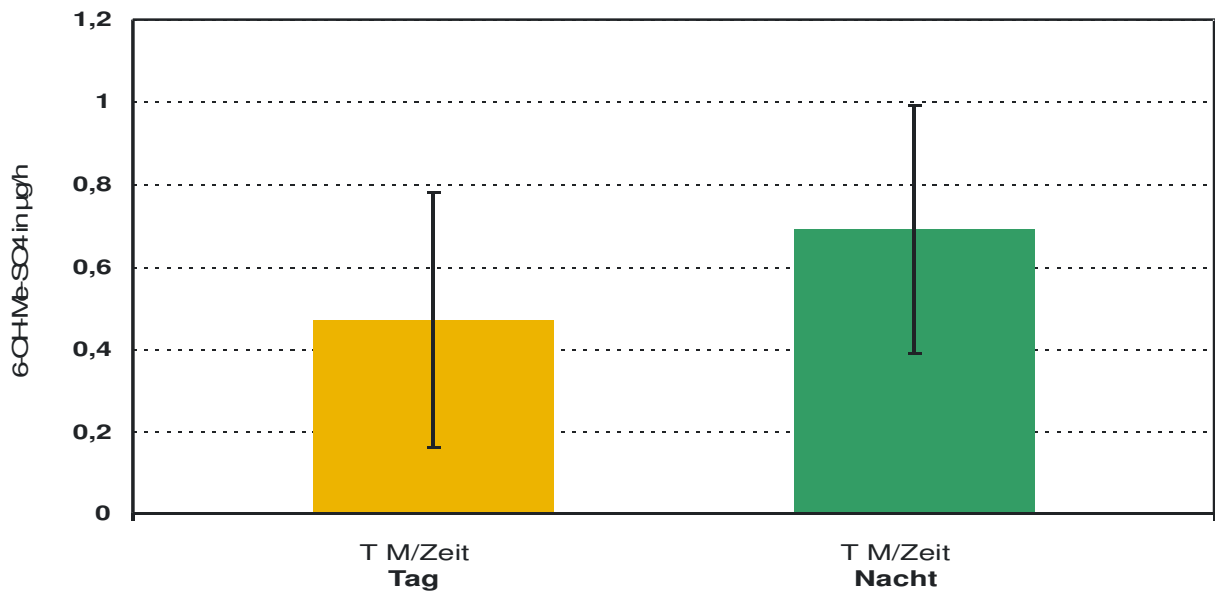


Abbildung 9

3.3.4. Synopsis der Messergebnisse der drei Probandengruppen

Die folgende Tabelle 9 fasst die Hauptergebnisse zusammen.

	Gruppe 1 Normalgruppe		Gruppe 2 D.m. ohne Neuropathie		Gruppe3 D.m. mit Neuropathie		Signifikanz
	Mittelwert	KI 95%*	Mittelwert	KI 95%*	Mittelwert	KI 95%*	
Tagwerte der 6-OH-Me-SO ₄ - Ausscheidung (mg/mol Krea)	1,12	0,83 - 1,41	1,01	0,28 - 1,75	0,98	0,66- 1,30	0,812
Nachtwerte der 6-OH-Me-SO ₄ - Ausscheidung (mg/mol Krea)	3,90	2,94 - 4,85	3,30	0-8,08	1,24	0,83- 1,65	0,002
Differenz zw. Tag- und Nachtwert (auf Krea bezogen)	2,78	1,94 - 3,62	2,29	0-6,39	0,32	0-0,59	0,001
Tagwerte der 6-OH-Me-SO ₄ - Ausscheidung (µg/h)	0,56	0,35- 0,77	0,72	0-1,46	0,47	0,29- 0,64	0,511
Nachtwerte der 6-OH-Me-SO ₄ - Ausscheidung (µg/h)	1,86	1,24- 2,48	1,61	0,12- 3,09	0,69	0,38- 1,00	0,012
Differenz zw. Tag- und Nachtwert (auf Zeit bezogen)	1,30	0,75- 1,85	0,89	0-1,87	0,26	0-0,51	0,013

Tabelle 9

* : KI 95%: 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert

In den folgenden Abbildungen 10, 11 und 12 wird die Melatonininsulfatausscheidung (bezogen auf das Kreatinin) der einzelnen Gruppen gegenübergestellt.

Tageswerte der Melatonininsulfatausscheidung auf Krea bezogen 6-OH-Me-SO₄-Ausscheidung

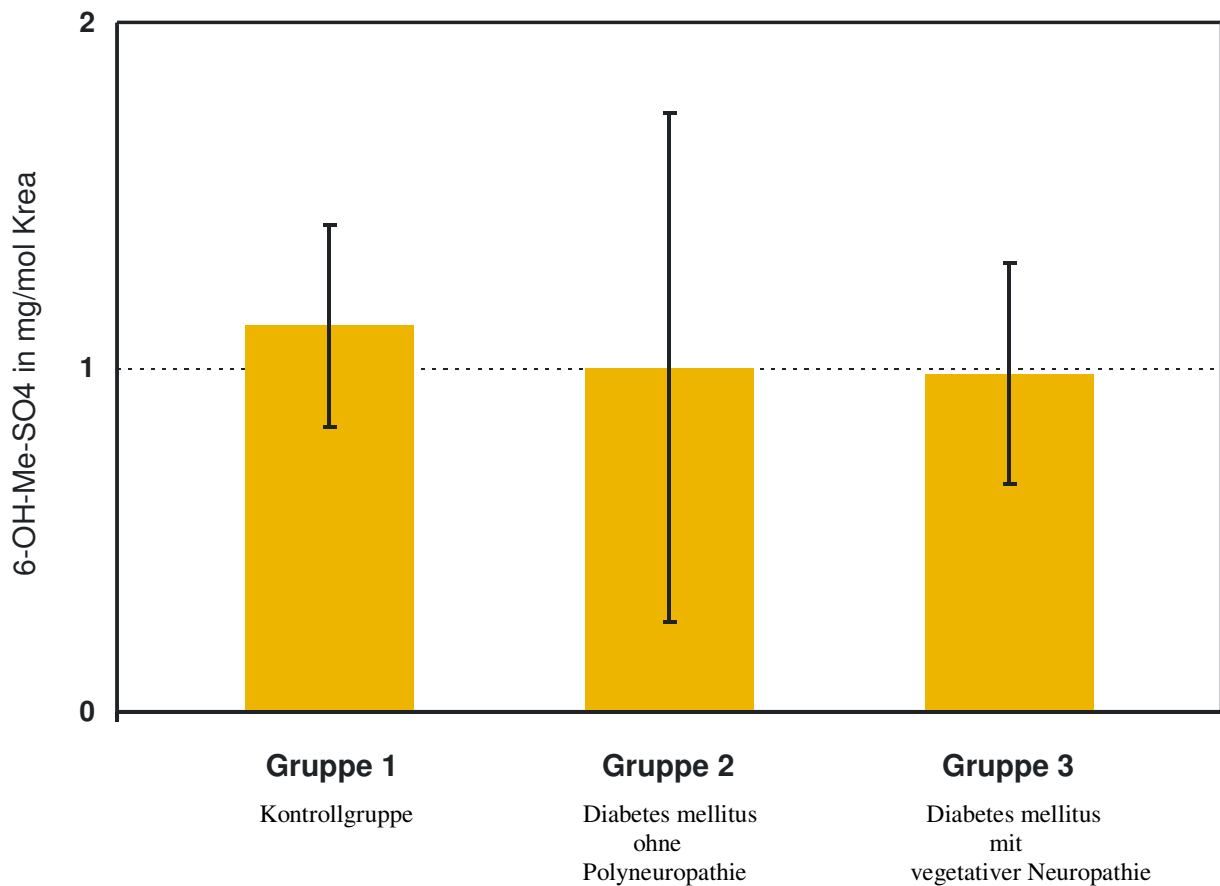


Abbildung 10

Nachtwerte der Melatonininsulfatausscheidung auf Krea bezogen
6-OH-Me-SO₄-Ausscheidung

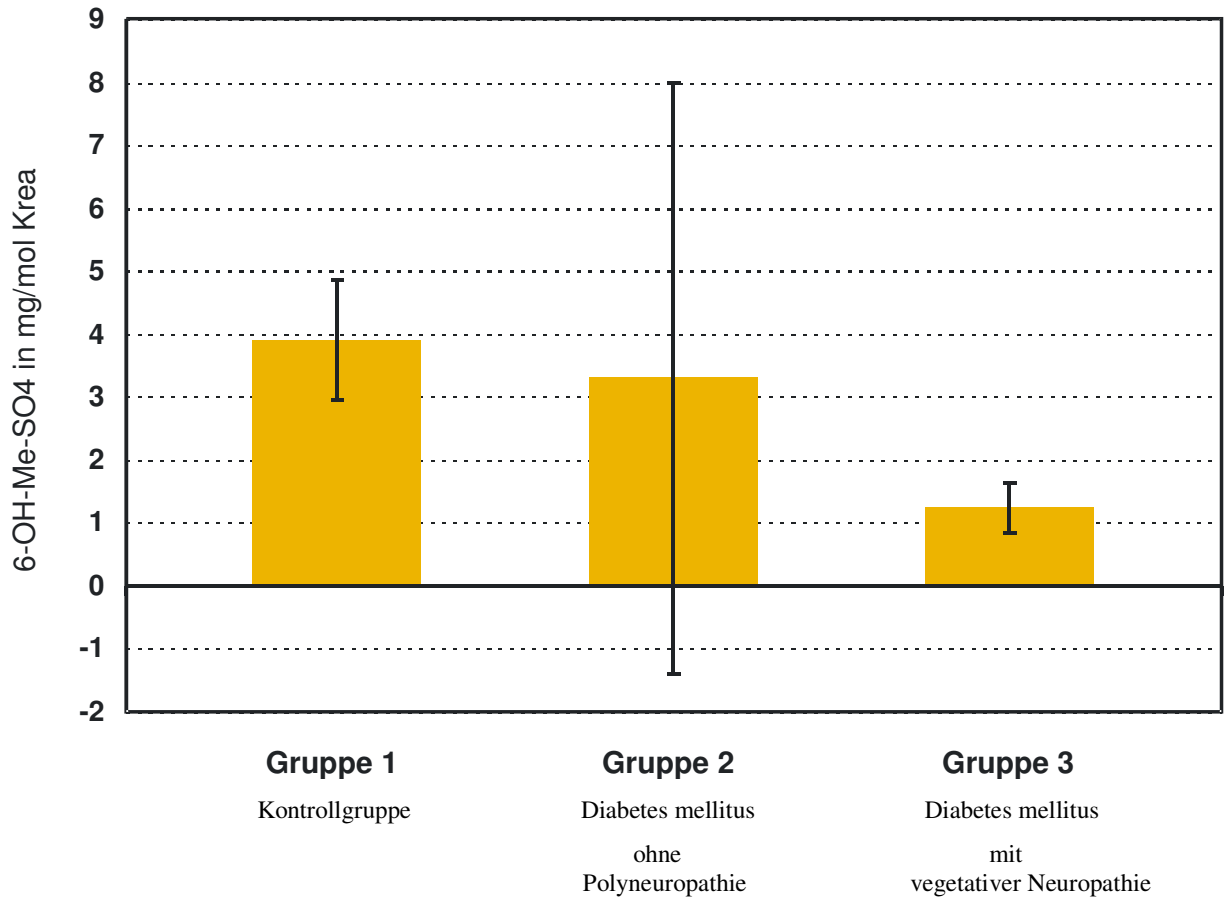


Abbildung 11

Differenz zwischen Tag- und Nachtwerten auf Krea bezogen
6-OH-Me-SO₄-Ausscheidung

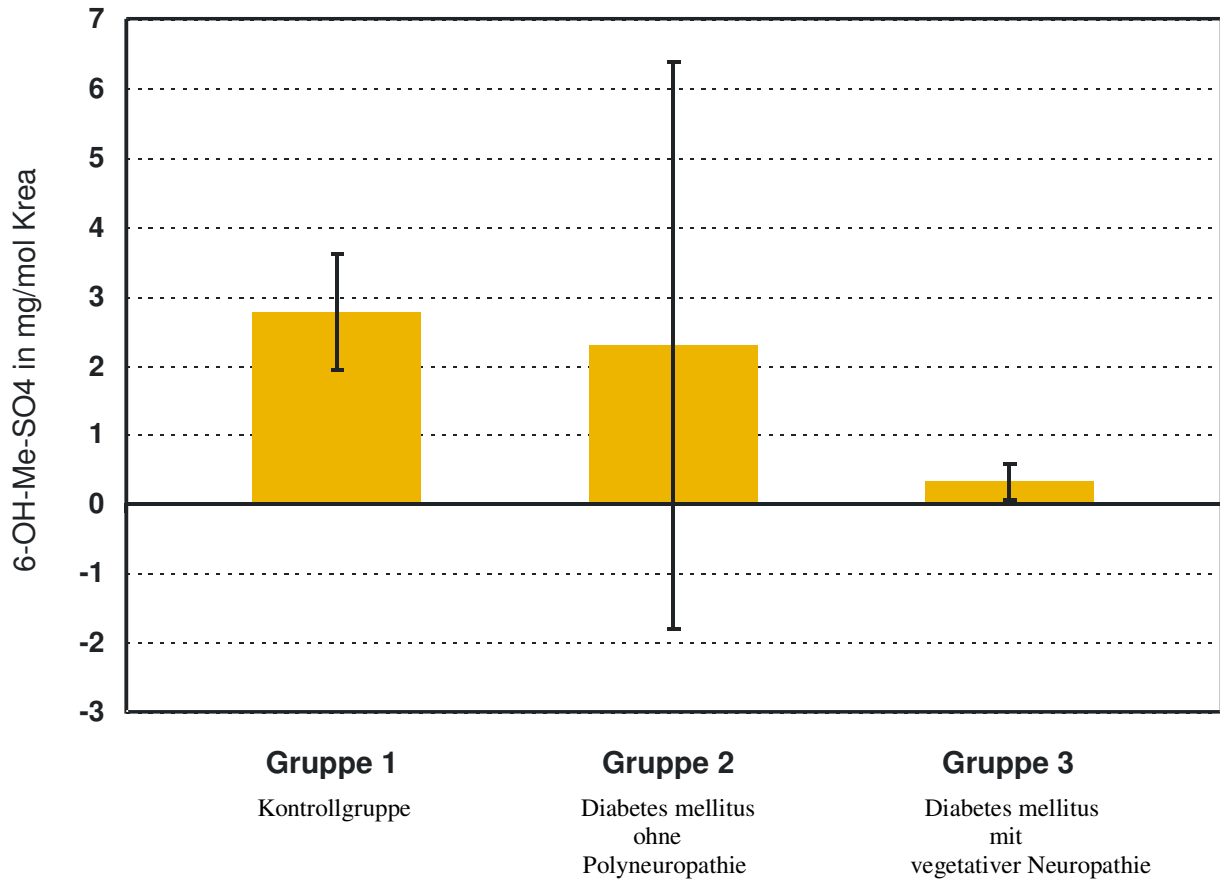


Abbildung 12

Zwischen den Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Melatonininsulfatausscheidung am Tag. Nachts war die Melatonininsulfatausscheidung in der Normalgruppe signifikant höher als in der Gruppe mit vegetativer Neuropathie.