

## 4. Diskussion

Ziel unserer Arbeit war es herauszufinden, ob bei Diabetikern mit vegetativer Neuropathie eine verminderte Melatoninsekretion nachweisbar ist und ob die Untersuchung des Hauptmetaboliten 6-Hydroxymelatonininsulfat im Urin eine Methode zur Diagnostik der vegetativen Neuropathie sein kann.

In den letzten Jahrzehnten wurden Veränderungen der Melatoninsekretion durch unterschiedliche Einflüsse und Krankheiten zunehmend Ziel klinischer Forschungen. Einerseits erhoffte man sich Aufschlüsse über die Pathogenese bestimmter Erkrankungen zu bekommen. Haimov et al. fanden z.B. einen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen im Alter und verminderten nächtlichen Melatoninspiegeln (10). Andere Arbeiten beschreiben eine Verminderung des Melatonins bei Depressionen und chronischem Alkoholismus (24, 9) Bei Leberzirrhose und einigen Pinealstumoren wurden erhöhte Melatoninwerte festgestellt (9).

Patienten mit diesen Erkrankungen wurden daher in unseren Untersuchungen ausgeschlossen.

Andere Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt, obwohl es weitere Hinweise über mögliche Änderungen des Melatoninspiegels gibt. Diese waren zum Teil jedoch widersprüchlich. Dies betraf insbesondere Tumorerkrankungen, v.a. Mammakarzinome und Prostatakarzinome (25, 9, 44) aber auch Asthma bronchiale (45) und Fibromyalgiesyndrom (26, 27)

Andererseits gibt es auch Arbeiten, die die pineale Produktion als klinischen Indikator der neuronalen Funktion benutzen und über Messungen der nächtlichen Melatoninsekretion einen Hinweis über die Veränderungen des noradrenergen Systems bekommen wollen (8).

Mehrere Arbeiten beschrieben eine Verminderung der nächtlichen Melatoninsekretion unter der Therapie mit Betablockern (7, 37). Umgekehrt verstärken andere

Medikamente, die die synaptische Katecholaminverfügbarkeit erhöhen wie MAO-Hemmer und trizyklische Antidepressiva, die Melatoninsekretion (7).

Patienten, die diese Medikamente einnahmen, wurden daher in unserer Arbeit ausgeschlossen.

Li et al. fand bei Patienten mit cervicalen spinalen Läsionen verminderte Serummelatoninspiegel und einen fehlenden Tagesrhythmus. Bei tieferen thoracalen und lumbalen Läsionen (Th9-L2) wurden keine Änderungen des Melatoninspiegels und ein erhaltener Tagesrhythmus gefunden (29). Auch in der Arbeit von Jeutner wurde ein Patient mit hohem Querschnitt untersucht, der eine beinahe gänzlich aufgehobene Tag-Nacht-Rhythmik des Serummelatonins hatte (22).

Als Ursache hierfür wurde die Unterbrechung der nervalen Verbindung von Retina bis zur Epiphyse im Bereich des cervicalen Marks angenommen.

Auch bei Diabetikern wurden verminderte Serummelatoninspiegel gefunden. (9, 46, 47, 48). O`Brian et al. und Arendt beschrieben, dass die physiologische Erhöhung der nächtlichen Plasmamelatoninkonzentration bei Patienten mit diabetischer Neuropathie fehlt (9, 46). Bestimmungen des Melatoninmetaboliten 6-Hydroxymelatonininsulfat im Urin erfolgten in diesen Arbeiten nicht. Cutando et al. fanden signifikant niedrigere Melatoninspiegel im Plasma und Speichel bei Diabetespatienten als in der Kontrollgruppe (47). Tutuncu et al. untersuchten auch Plasmamelatoninspiegel von Patienten mit Diabetes mellitus und autonomer cardialer Neuropathie am Tag und in der Nacht. Sowohl die Tages als auch die Nachtwerte waren in dieser Studie bei den Neuropathiepatienten vermindert. (48).

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch unsere Arbeit, obgleich sich bei den Tageswerten die Patienten- und Normalgruppen im Gegensatz zur Arbeit von Tutuncu et al. nicht signifikant unterschieden.

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass Pat. mit Diabetes mellitus und vegetativer Neuropathie einen verminderten nächtlichen Anstieg ihrer Melatoninproduktion und damit auch eine verminderte Ausscheidung von 6-Hydroxymelatonininsulfat im Urin im Vergleich zur Normalgruppe haben. Als Ursache hierfür nehmen wir eine Störung der neuronalen Stimulation der Pinealis im Rahmen der vegetativen Neuropathie an.

Die Patienten mit Diabetes mellitus ohne gravierende Polyneuropathie lagen mit ihren nächtlichen Melatoninwerten tendenziell mit dem Mittelwert zwischen der Normalgruppe und der Neuropathiegruppe, jedoch kann auf Grund der geringen Probandenzahl in dieser Gruppe keine sichere Aussage gemacht werden.

Es zeigte sich auch eine relativ hohe Streubreite der Melatoninproduktion in der Normalgruppe, so dass ein cut off-Wert zumindest bisher nicht sicher festgelegt werden konnte. In Anbetracht der noch geringen Patientenzahl wären daher weitere Untersuchungen notwendig.

Auch andere Untersucher fanden hohe Streubreiten der Melatoninproduktion bei Gesunden (8, 49). Letztendlich stellten Claustrat et al. fest, dass der Plasmamelatoninspiegel eine große interindividuelle Streubreite hat, dagegen sehr geringe Abweichungen intraindividuell von Tag zu Tag (7). Vern et al. verzichteten daher in ihrer Arbeit auf interindividuelle Vergleiche. Sie untersuchten den Einfluß von Streß auf die Melatoninproduktion und konnten eine signifikante Erhöhung des Melatonins intraindividuell unter psychischer und physischer Belastung feststellen (50). Bei unserer Zielstellung war der Verzicht auf interindividuelle Vergleiche nicht möglich, jedoch könnte man sich vorstellen, dass die relativ einfache Laboruntersuchung des Hauptmetaboliten des Melatonins im Urin bei Langzeitkontrollen von Diabetespatienten zum frühzeitigem Erkennen einer vegetativen Neuropathie eingesetzt werden könnte.

Wiederholt wird in der Literatur eine Altersabhängigkeit der Melatoninproduktion beschrieben (6, 8, 9, 15, 24), auch wir fanden dies bei unseren zunächst 32 gesunden Probanden und schlossen daher die unter 50-jährigen Probanden aus, da in dieser Altersgruppe nur wenige Pat. rekrutiert werden konnten.

Haimov et al. fanden dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen gesunden älteren Menschen (Mittelwert 71 Jahre) und Jüngeren (Mittelwert 24 Jahre) (10).

Da eine Abhängigkeit vom Geschlecht in einigen Arbeiten beschrieben wurde (8, 9) erfolgte eine Prüfung, ob unsere Probandengruppen nicht nur hinsichtlich des Alters, sondern auch bezüglich der Geschlechtsverteilung vergleichbar waren. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Geschlechter in den

jeweiligen Gruppen. Andere mögliche Einflüsse wie Größe und Gewicht (BMI) wurden nicht berücksichtigt. Dies könnte eine mögliche Fehlerquelle sein.

Weitere potentielle Störfaktoren finden sich in den Untersuchungsbedingungen.

Die Mehrzahl der Untersuchungen erfolgte unter stationären Bedingungen.

Die Melatoninsekretion wird durch Licht von 2500 Lux supprimiert (16). Nächtliche Störungen durch z.B. Neuzugänge konnten nicht immer vermieden werden. Patienten und Pflegepersonal waren angewiesen, während der nächtlichen Urinsammelperiode kein helles Licht zu machen, Zimmerbeleuchtung zu vermeiden. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass hier Fehler auftraten.

Vern et al. beschrieben einen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhten Melatoninspiegeln und Stress (50). Da nicht immer vermieden werden konnte, dass stressauslösende Faktoren auf die Probanden einwirkten, muß hier auch eine mögliche Fehlerquelle gesehen werden.

Zur Berechnung der 6-Hydroxymelatonininsulfatmenge bezogen auf die Sammelzeit waren genaue Angaben durch die Probanden notwendig. Dies konnte unter Praxisbedingungen nicht immer gewährleistet werden. Daher wurde die 6-Hydroxymelatonininsulfat-Konzentration auch bezogen auf das ausgeschiedene Kreatinin. In der Literatur finden sich beide Methoden. Unter anderen (37) bezogen auch Graham et al. in ihrer Laborstudie die 6-Hydroxymelatonininsulfat-Konzentrationen im Morgenurin auf das Kreatinin (in Nanogramm 6-Hydroxymelatonininsulfat pro mg Melatonin). Sie fanden eine signifikante Relation zwischen der nächtlichen Plasmamelatoninspitze und von 6-Sulfatoxymelatonininsulfat im Morgenurin bezogen auf das Kreatinin. (11). Insgesamt erschien diese Untersuchungsauswertung praktikabler. In unserer Arbeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsmethoden hinsichtlich der Ergebnisse.

Um eine vegetative Neuropathie zu diagnostizieren werden viele Untersuchungsmethoden beschrieben (siehe auch Einleitung S. 10/11). Einige haben sich in der klinischen Routine etabliert wie die Kipptischuntersuchung und der Schellong-Test sowie die Herzfrequenzanalyse zur Untersuchung der autonomen

Herzinnervation (32). Die sympathische Hautreaktion (SSR) ist eine einfache Methode zur Messung der sympathischen Schweißdrüseninnervation.

Mehrere Arbeiten beschäftigten sich mit der SSR und zeigten, dass diese Untersuchungsmethode einsetzbar ist zur frühen Diagnostik der autonomen Neuropathie (Sanjeev et al. (51), Braune et al. (52), Parisi et al. (53) und auch eine gute Korrelation zu Störungen der Herzfrequenzvariabilität hat (Spitzer et al. (54)).

Diese Untersuchungen sind jedoch an apparative Voraussetzungen gebunden und z.T. auch anfällig für Muskel- und Bewegungsartefakte (32).

Die Melatoninbestimmung im nächtlichen Sammelurin könnte daher eine im Vergleich einfache Ergänzung sein.

In unserer Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Melatoninsulfatausscheidung am Tag, so dass auf diese Untersuchung verzichtet werden könnte. Bei Bezug auf das Kreatinin bräuchte man die Angabe von Sammelmenge und Zeit nicht und könnte damit die Untersuchung weiter vereinfachen.