

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Autoren:

Manfred Haslbeck, Dieter Luft, Bernhard Neundörfer, Hilmar Stracke, Dan Ziegler

Herausgeber:

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

W. A. Scherbaum, W. Kerner

1. Aktualisierung: 05/2004

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (1. Auflage)

Vom Vorstand der DDG eingesetztes Expertenteam und Autoren der 1. Auflage (Mai 2000)

Prof. Dr. M. Haslbeck, München (Vorsitz)
Prof. Dr. D. Luft, Tübingen
Prof. Dr. B. Neundörfer, Erlangen (Neurologie)
Prof. Dr. H. Stracke, Gießen
Prof. Dr. D. Ziegler, Düsseldorf

Literaturauswertung und methodische Begleitung :

M. Redaelli, Köln
F. Parandeh-Shab, Köln

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie (1. Auflage)

Vom Vorstand der DDG eingesetztes Expertenteam und Autoren der 1. Auflage (Oktober 2002)

Prof. Dr. M. Haslbeck, München (Vorsitz)
Prof. Dr. D. Luft, Tübingen
Prof. Dr. B. Neundörfer, Erlangen (Neurologie)
Prof. Dr. H. Stracke, Gießen
Prof. Dr. D. Ziegler, Düsseldorf

Zusätzliche, bei der Erarbeitung der 1. Auflage eingesetzte Wissenschaftler:

Prof. Dr. Ch. Wienbeck, Augsburg (Gastroenterologie)
Priv. Doz. Dr. S. Corvin, Tübingen (Urologie)
Literaturauswertung und methodische Begleitung :
M. Redaelli, Köln

Die Überarbeitung und Aktualisierung der 2. Auflage (Mai 2004) wurde von der gleichen, vom Vorstand der DDG beauftragten, Expertengruppe vorgenommen, wie die 1. Auflage. Beide, zunächst getrennt publizierten Teile, wurden zu einer Leitlinie zusammengefasst.

Inhaltsverzeichnis

Teil 1: Sensomotorische Neuropathie	6
1 Definition	6
2 Epidemiologie	6
3 Präventive Bedeutung	7
4 Ätiopathogenese	7
5 Diagnose	8
5.1 Anamnese und Differentialdiagnose	11
5.2 Basisuntersuchungen	12
Inspektion.....	12
Klinische Untersuchung	12
Neurologische Untersuchung	12
6 Verlaufskontrolle	13
7 Therapie	14
7.1 Allgemeine Grundlagen	14
7.2 Subklinische Neuropathie	16
7.3 Klinisch manifeste Neuropathie.....	16
7.3.1 Chronisch-schmerzhafte Neuropathie.....	16
<i>Pathogenetisch begründbare Therapie</i>	16
<i>Symptomatische Therapie</i>	16
7.3.2 Akut-schmerzhafte Neuropathie.....	17
7.3.3 Schmerzlose Neuropathie.....	18
7.3.4 Ergänzende Therapieformen.....	18
7.4 Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Neuropathie.....	18
8 Körperliche Aktivität	19
9 Literaturverzeichnis	19
10 Suchstrategie	25

Teil 2: Autonome Neuropathie (ADN)	27
1 Definition	27
2 Epidemiologie und Prognose	29
3 Ätiologie	31
4 Klinik und Diagnostik der ADN	31
4.1 Kardiovaskuläres System	32
4.1.1 Basis- und Erweiterungsdiagnostik	33
4.1.1.1 Durchführung und Methodik	35
<i>Voraussetzungen</i>	35
<i>Basisdiagnostik</i>	35
<i>Erweiterte Diagnostik</i>	36
4.1.1.2 Auswertung	37
4.2 Gastrointestinaltrakt	41
4.2.1 Ösophageale Dysfunktion	41
4.2.2 Gallenblasendysfunktion	42
4.2.3 Diabetische Gastropathie (diabetische Gastroparese)	42
4.2.4 Diabetische Diarrhoe	43
4.2.5 Diabetische Obstipation	44
4.2.6 Diabetische Stuhlinkontinenz	44
4.3 Urogenitaltrakt	45
4.3.1 Diabetische Zystopathie	45
4.3.2 Komplexe sexuelle Funktionsstörungen	46
<i>Erektile Dysfunktion</i>	46
<i>Sexuelle Funktionsstörungen der Frau</i>	47
4.4 Neuroendokrines System	47
4.5 Trophik und Sudomotorik	48
4.5.1 Sympathische Hautantwort	48
4.5.2 Quantitativer Sudomotor-Axonreflextest	48
4.5.3 Ninhydrin-Test, Acetylcholin-Sweat-spot Test	49
4.6 Respiratorisches System	49
4.7 Pupillomotorik	49
5 Therapie der ADN	49
5.1 Kardiovaskuläres System	50
5.1.1 Optimierte Stoffwechseleinstellung	50
5.1.2 Multifaktorielle Intervention	50
5.1.3 Pathogenetisch begründete Ansätze	51
<i>Aldose-Reduktase-Inhibitoren</i>	51
<i>Antioxidanzien</i>	51
<i>ACE-Hemmer</i>	51
5.1.4 Symptomatische Therapie	51
5.2 Gastrointestinaltrakt	52
5.2.1 Optimierte Stoffwechseleinstellung	52
5.2.2 Ösophageale Dysfunktion	52
5.2.3 Gallenblasendysfunktion	52
5.2.4 Diabetische Gastropathie	53

<i>Allgemeintherapeutische Maßnahmen</i>	53
<i>Pharmakotherapie</i>	53
<i>Nicht-medikamentöse Therapie</i>	54
5.2.5 Diabetische Diarrhoe.....	55
5.2.6 Diabetische Obstipation.....	55
5.2.7 Anorektale Dysfunktion (diabetische Stuhlinkontinenz)	56
5.3 Urogenitaltrakt.....	56
5.3.1 Diabetische Zystopathie	56
5.3.2 Erektile Dysfunktion.....	56
5.4 Neuroendokrines System.....	57
5.5 Trophik und Sudomotorik	58
5.6 Respiratorisches System.....	58
6 Verlaufskontrolle	58
7 Literaturverzeichnis	65
8 Suchstrategie	78

Teil 1: Sensomotorische Neuropathie

1 Definition

Die diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven, die infolge Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftritt. Sie kann sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem betreffen [American Diabetes Association/American Academy of Neurology, 1988, EK IV]. Zur Klassifikation der sensomotorischen diabetischen Neuropathien siehe Tabelle 1. Die sensomotorischen diabetischen Neuropathien umfassen alle die in Tabelle 1 aufgeführten Neuropathieformen, außer der autonomen diabetischen Neuropathie.

Tabelle 1. Klassifikation der diabetischen Neuropathien (nach Thomas und Tomlinson, 1993)

Symmetrische Polyneuropathien
Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie
Autonome Neuropathie
Symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten
Fokale und multifokale Neuropathien
Kraniale Neuropathie
Mononeuropathie des Stammes und der Extremitäten
Asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten
Mischformen

2 Epidemiologie

Die Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Neuropathien liegt bei Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes im Mittel bei etwa 30 Prozent [Ziegler, 1994, EK V; Tesfaye et al., 1996a, EK IIa; Young et al., 1993, EK IIb; Dyck et al., 1993, EK IIb]. Die Lebensqualität ist im Vergleich zu Patienten ohne sensomotorische diabetische Neuropathien erniedrigt [Benbow et al., 1998, EK III]. Außerdem ist das Mortalitätsrisiko [Forsblom et al., 1998, EK IIb; Navarro et al., 1996, EK IIb] und das Risiko für ein diabetisches Fußsyndrom erhöht [McNeely et al., 1995, EK IIa]. Die sensomotorische diabetische Neuropathie ist der wichtigste Risikofaktor für nicht-traumatische Amputationen an den unteren Extremitäten. Im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus ist bei Patienten mit Diabetes mellitus das Amputationsrisiko 10 bis 22mal erhöht [Most und Sinnock, 1983, EK III; Bild et al., 1989, EK IV; Siitonen et al., 1993, EK IIb; Trautner et al., 1996a, EK IV]. In Deutschland wird die Anzahl der nicht-traumatischen Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus auf über 20.000 pro Jahr geschätzt [Standl et al., 1996, EK IV; Trautner et al., 1997, EK IV].

Weiterhin bestehen Assoziationen mit Diabetesdauer, Blutzuckereinstellung diabetischer Retinopathie und anderen Risikofaktoren (Tabelle 3) [Pirart et al., 1978a, EK IV und 1978b, EK IV].

In neuerer Zeit konnte eine gestörte Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) bei oraler Glucosebelastung bei etwa 30 Prozent der Fälle als wichtige Ursache einer „idiopathischen“ sensomotorischen Neuropathie identifiziert werden. [Sumner et al., 2003, EK IIB ; Singleton et al., 2003, EK IV; Novella et al., 2002, EK IIB].

3 Präventive Bedeutung

Eine sensomotorische, diabetische Neuropathie ist ein wesentlicher unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines diabetischen Fußsyndroms [Abbott et al., 2002; Carrington et al., 2002] (Tabelle 4c). Bei den präventiven Strategien steht die Frühdiagnose einer vorwiegend sensiblen, peripheren Neuropathie an erster Stelle (American Diabetes Association, 2004, EK IV)

Aufgrund prospektiver Studien besteht heute eine zunehmende Evidenz, dass einzelne Maße der Polyneuropathie wie Vibrationsschwellenerhöhung und NLG-Verlangsamung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko anzeigen [Forsblom et al., 1998, EK IIb; Reichard et al., 1994, EK IIb; Coppini et al., 2000, EK IIb].

4 Ätiopathogenese

Tabelle 2 gibt die derzeit diskutierten Pathomechanismen der diabetischen Neuropathien wieder. Neu hinzugekommen sind Cytokine (z.B. Interleukine, TNF α und TNF β mit Wirkung auf die Homöostase des peripheren und zentralen Nervensystems [Skudric et Lisak, 2003, EK IIa]. In Tabelle 3 sind die Risikofaktoren für die sensomotorischen diabetischen Neuropathien aufgeführt.

Tabelle 2. Derzeit diskutierte pathogenetische Mechanismen der diabetischen Neuropathie [nach Neundörfer, 1996 und Ziegler, 1998]

1. Erhöhter Umsatz im Polyolstoffwechsel mit Akkumulation von Sorbitol und Fruktose, Depletion von Myo-Inositol, Reduktion der Aktivität der Na ⁺ -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 hämorrhheologischen Veränderungen führen
3. Vaskuläre Ursachen mit konsekutiver Ischämie bzw. Hypoxie und Bildung freier Sauerstoffradikale (oxidativer Stress) und sog. „hyperglykämische Pseudohypoxie“
4. Störungen des Neurotrophismus mit reduzierter Expression und Mangel an neurotrophen Faktoren [z. B. Nerve Growth Factor (NGF), Neurotrophin-3 (NT-3) und Insulin-like Growth Factor (IGF)] und Störungen des axonalen Transports
5. Nicht-enzymatische Glykierung mit erhöhten glykierten Blutproteinen und Akkumulation von Glykierungsendprodukten (AGEs: advanced glycation end products) an Nerven- und/oder Gefäßwandproteinen
6. Immunprozesse mit Autoantikörpern gegen N. vagus, sympathische Ganglien und Nebennierenmark sowie inflammatorische Veränderungen (Cytokine)

Tabelle 3. Risikofaktoren, -indikatoren bzw. klinische Korrelate für sensomotorische diabetische Neuropathien

Risikofaktor	Referenzen	Evidenzklasse
Hyperglykämie	DCCT Research Group, 1993;	II b
	Amthor et al., 1994;	I b
	Ohkubo et al., 1995;	I b
	Reichard et al., 1996;	I b
	Partanen et al., 1995;	II a
	Valensi et al., 1997;	II b
Arterielle Hypertonie: Assoziation ist bei Typ-1-Diabetes wahrscheinlich, bei Typ-2-Diabetes nicht gesichert	Maser et al., 1989;	II b
	Forrest et al., 1997;	II b
	Mehler et al., 1997;	I b
	Sands et al., 1997;	III
Diabetische Retinopathie	Fagerberg, 1959;	IV
	Pirart, 1978 a+b;	IV
	Cohen et al., 1998;	I b
Kardiovaskuläre autonome Neuropathie	O'Brien und Corral, 1988;	IV
	Ziegler et al., 1993;	I b
Diabetische Nephropathie	Fagerberg, 1959;	IV
	Pirart, 1978 a+b;	IV
	Maser et al., 1989;	II b
	Cohen et al., 1998;	I b
Mediasklerose	Clouse et al., 1974;	IV
	Edmonds et al., 1982;	III
	Everhart et al., 1988;	III
Hyperlipidämie	Maser et al., 1989;	II b
	Forrest et al., 1997;	II b
Zusätzliche diskutierte Risikofaktoren		
Alkohol	McCulloch et al., 1980;	III
	Adler et al., 1997;	II b
	Sands et al., 1997;	III
Nikotin	Christiansen, 1978	II b
	Gay et al., 1992;	II a
	Mitchell et al., 1990;	II b
	Harris et al., 1993;	III
	Forrest et al., 1997;	II b

5 Diagnose

Die Diagnosekriterien für eine sensible oder sensomotorische diabetische Polyneuropathie (Neuropathischer Symptom Score, Neuropathischer Defizit Score) sind in Tabelle 4a und 4b aufgeführt [Young et al. 1993, EK IIb, Härtegrad A].

Weitere validierte Diagnose-Scores (z.B. Michigan-Score mit einem einfachen Fragenkatalog) wurden vorgeschlagen [Feldmann et al., 1994 EK IIb, Härtegrad A].

Tabelle 4a. Neuropathie Symptom Score (NSS) *

Symptomatik Fuß/Unterschenkel	ja	nein	
Brennen	? 2	? 0	? Pkt.
Taubheitsgefühl	? 2	? 0	
Parästhesien	? 2	? 0	
Schwächegefühl (Ermüdung, Erschöpfung)	? 1	? 0	
Krämpfe	? 1	? 0	
Schmerzen	? 1	? 0	? Pkt.
Lokalisation			
Füße	? 2		
Unterschenkel	? 1		
woanders	? 0		? Pkt.
Exazerbation			
Nachts vorhanden	? 2		
Tagsüber und nachts vorhanden	? 1		
Nur tagsüber vorhanden	? 0		
Patient wird durch Symptome aus dem Schlaf geweckt	Score von ? 1 addieren		? Pkt.
Besserung der Symptome beim			
Gehen	? 2		
Stehen	? 1		
Sitzen oder Hinlegen	? 0		? Pkt.
	Gesamtscore:		?

NSS-Auswertung:

3-4 = leichte Symptome

5-6 = mäßige Symptome

7-10 = schwere neuropathische Defizite

*in jeder Punktespalte kann die maximale Punktzahl nur einmal vergeben werden.

Tabelle 4b. Neuropathie Defizit Score (NDS)

Achillessehnenreflex		Seite	rechts	links
Reflexe:	Normal		? 0	? 0
	Vermindert		? 1	? 1
	Fehlend		? 2	? 2
Vibrationsempfindung				
(Normwerte vergl. Tabelle 5)				
Messung dorsal am Großzehengelenk			rechts	links
	normal		? 0	? 0
	vermindert/fehlend		? 1	? 1
Schmerzempfindung				
Messung am Fußrücken			rechts	links
	normal		? 0	? 0
	vermindert/fehlend		? 1	? 1
Temperaturempfindung				
Messung am Fußrücken			rechts	links
	normal		? ?	? ?
	vermindert/fehlend		? 1	? 1
		Gesamtscore: ?		

NDS:

- 3-5 = leichte neuropathische Defizite
- 6-8 = mäßige neuropathische Defizite
- 9-10 = schwere neuropathische Defizite

Aufgrund klinischer Kriterien können unterschiedliche Verlaufsformen unterschieden werden, siehe Tabelle 4c [Härtegrad A].

Tabelle 4c Diagnostische Kriterien verschiedener Verlaufsformen der sensomotorischen diabetischen Neuropathien [nach Boulton et al., 1998]

Verlaufsformen der Neuropathie	Diagnosekriterien
Subklinische Neuropathie	? Pathologische quantitative neurophysiologische Tests (Vibratometrie, quantitative Thermästhesie, Elektroneurographie), weder Beschwerden noch klinische Befunde
Chronisch-schmerzhafte Neuropathie (häufig)	? Schmerzhafte Symptomatik in Ruhe (symmetrisch und nachts zunehmend): Brennen, einschießende oder stechende Schmerzen, unangenehmes Kribbeln ? Sensibilitätsverlust unterschiedlicher Qualität und/oder beidseits reduzierte Muskeleigenreflexe
Akut-schmerzhafte Neuropathie (eher selten)	? Symmetrische Schmerzen an den unteren Extremitäten und eventuell auch im Stammbereich stehen im Vordergrund. ? Eventuell zusätzlich Hyperästhesie ? Kann mit Beginn bzw. Intensivierung einer Insulintherapie assoziiert sein („Insulinneuritis“) ? Geringe Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten oder normaler neurologischer Untersuchungsbefund
Schmerzlose Neuropathie	? Fehlende Symptome bzw. Taubheitsgefühl und/oder Parästhesien ? Reduzierte oder fehlende Sensibilität bei fehlenden Muskeleigenreflexen (insbesondere ASR)
Diabetische Amyotrophie	? Progredienter, zumeist asymmetrischer Befall der proximalen Oberschenkel- und Beckenmuskulatur mit Schmerzen und Paresen
Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Polyneuropathie mit unterschiedlichem Penetrationsgrad	? Neuropathische Fußläsionen, z.B. Fußulzera ? Diabetische Osteoarthropathie (Charcot-Fuß) ? Nicht-traumatische Amputation

Bei einer diabetischen Polyneuropathie sollte bei Vorliegen folgender Befunde differentialdiagnostisch an eine andere Ätiologie gedacht werden:

1. Fehlen einer anderen diabetischen Langzeitkomplikation (Retinopathie, Nephropathie),
2. vorwiegend motorische Ausfälle
3. rasche Entwicklung der Symptomatik
4. stark ausgeprägte Asymmetrie der neurologischen Ausfälle, Mononeuropathie und Hirnnervenstörung
5. Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage,
6. Bei Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten
7. Nachweis anderer neurologischer Symptome, die über das polyneuropathische Syndrom hinausgehen

8. Familienanamnese einer Neuropathie [Neundörfer, 1996, EK IV]. Ggf. hat eine Überweisung zum Neurologen zu erfolgen [Härtegrad A].

Zur Erkennung des gefährdeten Patienten (Screeninguntersuchungen) sollten im Rahmen eines jährlichen Arztbesuches (siehe auch Gesundheitspass der Deutschen Diabetes-Gesellschaft) folgende Daten erhoben bzw. die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden [Boulton et al., 1998, EK IV; Strian und Haslbeck, 1999, EK IV; Härtegrad A].

5.1 Anamnese und Differentialdiagnose

- Lebensalter, Körpergewicht, Körpergröße, Diabetesdauer, frühere und aktuelle Diabetesbehandlung, Symptome (z. B. sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Taubheitsgefühl), soziales Umfeld, körperliche Leistungsfähigkeit (z. B. Schwächegefühl, Ermüdung, Erschöpfung), Medikamente (z. B. Zytostatika), Toxine (z. B. Alkohol), andere ätiologische Faktoren
- Ausschluss anderer Ursachen, insbesondere Alkohol, Niereninsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), HIV-Infektion, Vitamin-B12-Mangel, Tumorleiden, Nebenwirkungen von Medikamenten, Umweltfaktoren
- Bei Diabetikern mit vorwiegend demyelinisierender Polyneuropathie sollte wegen der Möglichkeit einer immunmodulatorischen Therapie zusätzlich an eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) gedacht werden [Haq et al., 2003, EK III; Cocito et al., 2002 EK III].
- Neuropathie ungeklärter Ursache (idiopathische Neuropathie)

5.2 Basisuntersuchungen

Inspektion

- Haut: Farbe, Turgor, Rhagaden, Blasenbildung, subkutane Einblutungen, Kallusbildung, abgeheilte Fußläsionen, Hypo- bzw. Anhidrose
- Zeichen einer bakteriellen Infektion und/oder Mykose
- Fußdeformitäten (z. B. Charcot-Arthropathie, Hammerzehen, Krallenzehen)
- Fußulkus mit genauer Beschreibung von Lokalisation, Ausdehnung und Begleitinfektion

Klinische Untersuchung

- Prüfung der Hauttemperatur und der Gelenkbeweglichkeit; Beurteilung des Ganges, optische Kontrolle von Schuhen und Einlagen
- Palpation der Fußpulse (A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis beidseits)
- Messung der Dopplerdrucke und Berechnung der Dopplerindizes (Knöchel/Arm-Index) beidseits

Neurologische Untersuchung

In Tabelle 5 sind einfache neurologische Tests angegeben, die von jedem Arzt mit relativ geringen Zeitaufwand durchgeführt werden können. Die Tests sind stets bilateral durchzuführen. Antworten sollen als Ja-/Nein-Antwort oder normal/nicht

normal dokumentiert werden. Bei den Untersuchungen zur Schmerz-, Temperatur-, Berührungs- und Vibrationsempfindung sollen eine proximale und eine distale Stelle verglichen werden. Zur Schmerz-quantifizierung eignet sich eine numerische, horizontale Analogskala. Wenn die Verdachtsdiagnose auf eine diabetische Polyneuropathie klinisch nicht gesichert werden kann, sollten quantitative sensorische Tests (Vibratometrie, quantitative Thermästhesie) und/oder eine Elektroneurographie durchgeführt werden.

In Ausnahmefällen ist bei Zweifeln an der diabetischen Genese der PNP eine Nerv-Muskel Biopsie zu erwägen.

Eine Hautbiopsie zur morphologischen Analyse markloser Nervenfasern dient derzeit hauptsächlich wissenschaftlichen Fragestellungen.

Tabelle 5. Einfache neurologische Untersuchungsmethoden zur Diagnose der sensomotorischen diabetischen Neuropathie [nach Boulton et al., 1998; Young et al., 1993]

? Schmerzempfindung, z. B. mit Zahnstocher, Einmalnadel oder Neurotip. Es sollte gefragt werden „Ist es schmerzhaft?“ (nicht „Können Sie die Nadel fühlen?“)
? Berührungsempfindung (Oberflächensensibilität), z. B. mit Wattebausch
? Vibrationsempfindung mit 128-Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer) zunächst am Großzehengrundgelenk; falls kein Empfinden besteht, Untersuchung einer proximalen Stelle (Malleolus medialis) Untere Normgrenze proximal des Großzehengrundgelenks für Alter unter 30 Jahre 6/8, für über 30 Jahre 5/8 [Hilz et al., 1998] Untere Normgrenze am Malleolus medialis für Alter 40 Jahre 6/8, für über 40 Jahre 5/8 [Claus et al., 1988]
? Muskeleigenreflexe (Achilles- und Patellarsehnenreflex)
? Temperaturempfindung mit kalter Stimmgabel, eiswassergekühltem Reagenzglas, Tip Therm
? Druck- und Berührungsempfinden 10g Monofilament auf der Plantarseite des Metatarsale II im Bereich des Zehenballens

6 Verlaufskontrolle

Wenn keine Neuropathie vorliegt (siehe NSS und NDS in Tabelle 4a und 4b) ist eine jährliche klinisch neurologische Untersuchung ausreichend [Boulton et al., 1998, EK IV]. Dabei können einfache Suchtests wie Prüfung der Schmerzempfindung, der Pallästhesie (Vibrationsempfindung) oder der Berührungs- und Druckempfindung (Monofilament) eingesetzt werden [Perkins et al., 2001, EK IIa]. Bei klinisch manifester Neuropathie wird die Durchführung der Basisuntersuchung zumindest im Abstand von 6 Monaten empfohlen. Dies gilt z.B. bereits bei pathologischen Vibrationsschwellen über 25V zur Prävention weiterer Fußschäden und Vermeidung hoher Folgekosten durch Fußulcus und Amputation [Shearer et al., 2003, EK IIa]. Wenn eine symptomatische Behandlung eingeleitet wird, können kurzfristigere Kontrollen notwendig werden [Härtegrad A].

7 Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten bei verschiedenen Manifestationen sensomotorischer Neuropathien bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

7.1 Allgemeine Grundlagen

In allen Stadien müssen die Patienten in Bezug auf Lebensgewohnheiten, Fußpflege und Diabetestherapie beraten werden [Boulton et al., 1998, EK IV; Härtegrad A].

Angehörige und Therapeuten müssen problembezogen eingebunden werden [Boulton et al., 1998, EK IV; Härtegrad A].

Bei allen Patienten muss unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele die Diabetestherapie intensiviert werden [Härtegrad A]. Dadurch kann bei Typ 1 Diabetes das Auftreten einer klinisch manifesten Neuropathie verhindert [DCCT Research Group, 1993, EK IIb; Amthor et al., 1994, EK Ib; Reichard et al., 1996, EK Ib] bzw. eine Progression verlangsamt werden [DCCT Research Group, 1993, EK IIb; Ohkubo et al., 1995, EK Ib; Lauritzen et al., 1985, EK Ib]. Bei Typ 2 Diabetes konnte ein relevanter positiver Einfluss bislang nicht eindeutig gesichert werden [Ohkubo et al., 1995, EK Ib; Gaede et al., 1999 und 2003, EK Ib; UKPDS 33, 1998, EK Ib]. Als Zielkriterium wird in einem Positionspapier der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft ein HbA1c-Wert unter 7,0 Prozent und unter besonderer Beachtung des Hypoglykämierisikos unter 6,0 Prozent angegeben [American Diabetes Association, 2004, EK IV]. Nach europäischen Empfehlungen ist für das HbA1c ein Zielwert von 6,5 Prozent anzustreben [European Diabetes Policy Group, 1999, EK IV]. Die Optimierung der Diabeteseinstellung ist der alleinige allgemein akzeptierte Kausalansatz zur Prävention und Therapie [Haslbeck, 1996, EK IV; 1997, EK IV].

Bei allen Diabetestypen müssen Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) erfasst und ggf.therapiert werden [Härtegrad A].

Wichtig ist immer der Hinweis, dass sich neuropathische Symptome unterschiedlicher Schweregrade innerhalb von Wochen spontan bessern können [Härtegrad A].

Tabelle 6. Differenzierte Therapie der sensomotorischen diabetischen Neuropathien [Boulton et al., 1998; Haslbeck, 1996; 1997]

Verlaufsformen der Neuropathie	Therapie
Für alle Formen und Stadien gilt:	? Optimierung der Diabeteseinstellung ? Blutdrucknormalisierung ? Patientenschulung ? Änderung der Lebensgewohnheiten
Subklinische Neuropathie	? Prophylaxe von Fußschäden (Fußpflege, orthopädietechnische Versorgung, insbesondere bei knöchernen Fußdeformitäten mit und ohne periphere Neuropathie)
Chronisch-schmerzhafte Neuropathie (Angabe der Medikamente in alphabetischer Reihenfolge)	? Alpha-Liponsäure ² ? Antikonvulsiva (Carbamazepin ³ , Gabapentin ³) ? Capsaicin ? Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer ^{1,3} (Citalopram, Paroxetin) ? Tramadol ? Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin ¹ , Imipramin) ? Physikalische Therapie
Akut-schmerzhafte Neuropathie	? Versuch mit Analgetika ? Weitere Therapie wie bei der chronisch-schmerzhafte Neuropathie
Schmerzlose Neuropathie (hypästhetische bzw. anästhetische Form)	? Fußpflege (Diabetesschulung) ? Prophylaxe von Fußläsionen (orthopädietechnische Maßnahmen) ? Krankengymnastik
Diabetische Amyotrophie	? Überweisung zum Neurologen zur diagnostischen Abklärung ? Physikalische Therapie ? Weitere Therapie wie bei der schmerzhaften Neuropathie
Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Polyneuropathie	? Sofortige Überweisung nach individuellem Befund und eigenen ärztlichen Möglichkeiten zu: Diabetologe, Neurologe, Chirurg, spezialisierte Fußambulanz oder Fußklinik, Orthopädietechniker, orthopädischer Schuhmacher

1 nicht zugelassen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen

2 pathogenetisch begründbare Therapie

3 einschleichende Dosierung beachten, ggf. Spiegelbestimmung

7.2 Subklinische Neuropathie

zur Definition siehe Tabelle 4c (Seite 11)

Ziel aller therapeutischen Maßnahmen ist es, eine Progression zu verlangsamen und das Auftreten einer klinisch manifesten Neuropathie zu verhindern.

7.3 Klinisch manifeste Neuropathie

7.3.1 Chronisch-schmerzhafte Neuropathie

Falls sich Patienten in ihrem täglichen Leben nicht beeinträchtigt fühlen, ist es nicht notwendig, ihre Symptome zu behandeln [Boulton et al., 1998, EK IV; Härtegrad A]. Initial können bei die Lebensqualität beeinträchtigenden Schmerzen und schmerzhaften Parästhesien die in Tabelle 6 aufgeführten Medikamente verabreicht werden.

Medikamentöse Nebenwirkungen sind immer zu beachten, siehe dazu die aktuelle ROTE LISTE [Härtegrad A].

Patienten mit Beeinträchtigung der Lebensqualität sollten an einen Diabetologen oder Neurologen mit diabetologischer Erfahrung überwiesen werden [Boulton et al., 1998, EK IV; Härtegrad A].

Pathogenetisch begründbare Therapie

Alpha-Liponsäure hat in verschiedenen Studien bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes zum Teil positive Einflüsse auf Symptome, neurologische Defizite und Nervenleitgeschwindigkeit gezeigt [Ziegler et al., 1995, EK Ib; Reljanovic et al., 1999, EK Ib; Ruhnau et al., 1999, EK III; Ziegler et al., 1999a, EK Ib; Ziegler, 1999b, EK IV; [The Sidney Trial Authors, 2003, EK Ib, Ziegler et al., 2004, EK Ia, Härtegrad B]

Andere pathogenetisch begründbare Therapieformen sind nicht ausreichend belegt z.B.: ACE- Hemmer, Aldosereductase-Hemmer, ω -Linolensäure, C-Peptid, Acetyl-L-Carnitin, Nerve Growth Factor (NGF), Proteinkinase C β -Hemmer (Ruboxistaurin), Brain Derived Nerve Growth Factor (BDNF), Prostanoiden u.a. [Ziegler et Luft 2003; EK IV]

Symptomatische Therapie

Die Anwendung der aufgeführten Präparate setzt detaillierte Kenntnisse bezüglich der Wirkungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen voraus [Härtegrad A].

Die Reihung der Medikamente in alphabetischer Reihenfolge entspricht nicht dem therapeutischen Stellenwert. Die angegebenen Aussagen beruhen zum Teil nur auf wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen.

Analgetika, Einfache, peripher wirkende Analgetika (Paracetamol, Acetylsalicylsäure) zeigen meist keine ausreichende Wirkung [Boulton et al., 1998, EK IV; Haslbeck, 1996, EK IV; Härtegrad C].

Alpha-Liponsäure, (siehe auch Abschnitt pathogenetisch begründbare Therapie) Alpha-Liponsäure zeigte in einer Metaanalyse von 4 placebokontrollierten Studien bei insgesamt 1258 Diabetikern mit behandlungsbedürftiger, schmerzhafter Neuropathie nach einer 3wöchigen intravenösen Therapie mit 600 mg/ pro Tag eine signifikante Verbesserung des Total Symptom Scores (Schmerzen, Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl) [Ziegler et al., 2004; EK Ia, Härtegrad A]

Capsaicin: In einer Meta-Analyse von Zhang und Li Wan Po [1994, EK Ia] führte Capsaicin-Creme zu einer signifikanten Schmerzreduktion der diabetischen Neuropathie. Die Anwendung ist restriktiv zu handhaben, da eine Neurotoxizität nicht auszuschließen ist [Nolano et al., 1999, EK IIb; Härtegrad C].

Carbamazepin: Das Antiepileptikum, führte bei sensomotorischen diabetischen Neuropathien zu einer signifikanten Schmerzreduktion [Rull et al., 1969, EK IV; Wilton, 1974, EK Ib; Härtegrad A].

Gabapentin: Das Antiepileptikum, bewirkte bei sensomotorischen diabetischen Neuropathien eine signifikante Schmerzreduktion [Backonja et al., 1998, EK Ib; Morello et al., 1999, EK Ib; Spruce et al., 2003, EK IV, Härtegrad A].

Mexiletin¹: Das Antiarrhythmikum der Klasse Ib, führte zu einer marginalen Reduktion von Schmerzen, kann aber wegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko Profils nicht empfohlen werden. [Dejgard et al., 1988, EK Ib; Stracke et al., 1992, EK Ib; Oskarsson et al., 1997, EK III; Jarvis und Coukell, 1998, EK IV; Härtegrad C].

Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer: Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Citalopram¹ und Paroxetin¹ bewirkten eine signifikante Schmerzreduktion bei sensomotorischen diabetischen Neuropathien [Sindrup et al., 1990, EK Ib und 1992, EK Ib; Max et al., 1992, EK Ib; Härtegrad B].

Tramadol führt zu einer signifikanten Schmerzreduktion [Harati et al., 1998, EK Ib; Härtegrad A].

Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin¹, Imipramin) führten zu einer signifikanten Schmerzlinderung [Young et al., 1985, EK IV; McQuay et al., 1995, EK Ia und 1996, EK Ia; Härtegrad A].

Die Zugabe von Neuroleptika zu Antidepressiva führt zu keiner Wirkungsverbesserung. Inwieweit duale Serotonin/Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer wie Venlafaxin oder Duloxetin in Zukunft therapeutisch eingesetzt werden können, ist noch offen.

Die Wirksamkeit von B-Vitaminen wird kontrovers beurteilt. Vitamin B6 führte zu keiner Verbesserung neuropathischer Beschwerden [Levin et al., 1981, EK IIb]. Fettlösliches Vitamin B1 in Kombination mit den Vitaminen B6 und B12 verbesserte die Nervenleitgeschwindigkeit [Stracke et al., 1992, EK Ib und 1996, EK Ib]. Zurzeit fehlen aktuelle Studien bei chronisch-schmerzhaften Neuropathien [Härtegrad C].

Opiate: Bei therapieresistenten schweren Fällen kann die Gabe von Oxycodon erwogen werden. [Watson et al., 2003 EK Ib; Härtegrad B, Gimbel et al 2003, EK Ib, Härtegrad A]

¹ Für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen

7.3.2 Akut-schmerzhafte Neuropathie

Patienten mit akut schmerzhafter Neuropathie sollten an einen Diabetologen oder an einen in der Behandlung von Diabetikern erfahrenen Neurologen überwiesen werden.

Bis zur Überweisung gelten obige Empfehlungen zur kausalen und symptomatischen Therapie sowie zur Prophylaxe (siehe auch Tabelle 6).

7.3.3 Schmerzlose Neuropathie

Wichtig ist die Aufklärung des Patienten über die Gefahren (Entwicklung des diabetisch-neuropathischen Fußsyndroms) bei Progression der Neuropathie [Boulton et al., 1998, EK IV; Härtegrad A].

Es gelten die obigen Empfehlungen zur Diabeteseinstellung [Härtegrad A].

Der Patient sollte in Bezug auf Fußpflege sowie der Prophylaxe von Infektionen und Mykosen beraten werden [Boulton et al., 1998, EK IV; Härtegrad A].

Die Patienten sollen an einen Diabetologen überwiesen werden, wenn sich der Diabetes nicht optimal einstellen lässt oder weitere diabetische Folgeerkrankungen vorliegen [Boulton et al., 1998, EK IV; Härtegrad A].

Bei Lähmungen und sensibler Ataxie ist eine gezielte krankengymnastische Behandlung sinnvoll [Härtegrad B].

Patienten sollen an einen Neurologen überwiesen werden, wenn die Beschwerden des Patienten untypisch sind und/oder eine nicht-diabetische Ätiologie vermutet wird (siehe Abschnitt Diagnostik) [Härtegrad A].

7.3.4 Ergänzende Therapieformen

Ergänzend können in der Schmerzbehandlung folgende Therapieformen empfohlen werden:

Balneotherapie [Neundörfer, 1998, EK IV; Härtegrad B].

Transkutane elektrische Nervenstimulation. Diese resultiert in einer signifikanten Verbesserung neuropathischer Beschwerden [Forst et al., 1996, EK III; Kumar und Marshall, 1997, EK Ib; Härtegrad B].

Elektrische Rückenmarksstimulation [Tesfaye et al., 1996b, EK IIa; Härtegrad C].

Akupunktur [Abuaisha et al., 1998, EK III; Härtegrad C].

7.4 Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Neuropathie

Ziel ist die Prävention akuter und rezidivierender Fußulzera und einer Amputation [Härtegrad A].

Patienten mit diabetischem Fuß-Syndrom sollten am gleichen oder frühestmöglichen Tag an eine spezialisierte Fußambulanz oder Klinik überwiesen werden, wenn ein Fußulkus mit oder ohne Infektion vorliegt [Boulton et al., 1998, EK IV]. Eingehende Angaben durch Angehörige und andere an der Vortherapie beteiligte Personen sind erforderlich [Härtegrad A].

Bis zur Überweisung gelten die Empfehlungen des Kapitels „Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms“.

Patienten mit Diabetes mellitus und nicht-traumatischer Amputation oder Osteoarthropathie sollten sofort an einen in der Behandlung des diabetischen Fußes ausgewiesenen Spezialisten überwiesen werden, um weitere Schädigungen zu verhindern [Boulton et al., 1998, EK IV]. Besonders wichtig ist die Diagnose und die Einleitung sofortiger therapeutischer Maßnahmen beim Initialstadium einer Charcot-Arthropathie [Härtegrad A].

8 Körperliche Aktivität

Patienten mit Diabetes mellitus und Taubheitsgefühl sollten folgende Aktivitäten meiden: Barfußlaufen, Benutzung von Laufbändern, Gehen über lange Distanzen, Jogging und Stufenübungen (z. B. Step Aerobic). Die folgenden Aktivitäten werden dagegen empfohlen: Schwimmen, Fahrrad fahren, Rudern, Bewegungsübungen im Sitzen, Armübungen und andere Übungen ohne Einsatz von Gewichten [LeBrasseur und Fielding, 1998, EK IV; American Diabetes Association, 2000, EK IV; Härtegrad A].

Die tägliche Fußinspektion mit einem Spiegel ist hilfreich zur Früherkennung von Fußschäden. Spezielles Muskel- und Sensibilitätstraining steigert die periphere Sensibilität und die Muskeldehnungsreflexe [Graham et al., 1990, EK IV; Härtegrad A].

9 Literaturverzeichnis

1. Abuaisa BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39,(2): 115-21
2. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffith J: The north-west diabetes foot care study: Incidence of and risk factors for new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort *Diabetic Medicine*.2002, 19 : 377-384
3. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997; 20,(7): 1162-7
4. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11,(7): 592-7
5. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes, *Diabetes Care* 27 (Suppl 1), 15 - 35
6. Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, Heier MS, Sandvik L, Aagenaes O, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994; 37,(6): 579-84
7. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280,(21): 1831-6
8. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Qjm* 1998; 91,(11): 733-7
9. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention. Diabetes Care* 1989; 12, (1): 24-31
10. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15, (6): 508-14
11. Carrington AL, Shaw IE, van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJ: Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6 year outcome period? *Diabetes Care* 2002, 25: 2010-2015
12. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönken PH: Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients-a survival analysis using an accelerated failure time model, *J Clin Epidemiol* 2000;53: 519-523

13. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978; 1,(3): 146-9
14. Claus D, Carvalho VP, Neundorfer B, Blaise JF. Perception of vibration. Normal findings and methodologic aspects. *Nervenarzt* 1988; 59,(3): 138-42
15. Clouse ME, Gramm HF, Legg M, Flood T. Diabetic osteoarthropathy. Clinical and roentgenographic observations in 90 cases. *Am J Roentgenol Radium Ther NuclMed* 1974; 121,(1): 22-34
16. Cocito D, Ciaramitaro P, Isrardo G, Barbero P, Migliaretti G, Piperi A: Intravenous immunoglobulin as first treatment in diabetics with concomitant distal symmetric axonal polyneuropathy *CIPD Journal of Neurology* 2002, 249:719-722
17. Cohen J, Jeffers B, Faldut D, Marcoux M, Schrier R. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 1998; 21,(1): 72-80
18. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329, (14): 977-86
19. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1,(8575-6): 9-11
20. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study [published erratum appears in *Neurology* 1993 Nov; 43(11):2345]. *Neurology* 1993; 43,(4): 817-24,
21. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284,(6320): 928-30
22. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999; 16, (9): 716-30,
23. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988; 31, (1): 16-23
24. Fagerberg S. Diabetic neuropathy. A clinical and histological study on the significance of vascular affections. Göteborg, 1959:1-98
25. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46,(4): 665-70
26. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Totterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998; 41,(11): 1253-62,
27. Forst T, Pfützner A, Ayric H, Ambrosch A, Lehnert H, Küstner E. Die transkutane elektrische Nervenstimulation in der Therapie der symptomatischen somatosensorisch-diabetischen Polyneuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1996; 5,: 203-208,
28. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA: A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy, *Diabetes Care*, 17 (11) 1994, 1281-1289, Evidenzklasse IIb

29. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353,(9153): 617-22
30. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jansen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes *NEJM* 2003; 348: 383-393
31. Gay EC, Cai Y, Gale SM, Baron A, Cruickshanks KJ, Kostraba JN, et al. Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes Care* 1992; 15, (8): 947-52
32. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-34.
33. Graham C, Lasko-McCarthy P. Exercise options for persons with diabetic complications. *Diabetes Educ* 1990; 16,(3): 212-20, 27. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50,(6): 1842-6
34. Haq RU, Pendleburg WW, Fries TJ, Tandan R: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy in diabetic patients *Muscle Nerve* 2003, 27:465-470,
35. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993; 16,(11): 1446-52
36. Haslbeck M. Therapie der diabetischen Polyneuropathien. Frühbehandlung mit guter Diabeteseinstellung steht im Vordergrund. *Therapiewoche* 1996; 28,: 1554-1562
37. Haslbeck M. Medikamentöse Behandlung somatischer Neuropathien bei Diabetes mellitus. Symposiumsbericht der Arbeitsgemeinschaft „Diabetes und Nervensystem“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie Informationen* 1997; 3,:210-215,
38. Hilz MJ, Axelrod FB, Hermann K, Haertl U, Duetsch M, Neundorfer B. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. *J Neurol Sci* 1998; 159,(2): 219-25
39. Jamal GA, Carmichael H. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Diabet Med* 1990; 7,(4): 319-23
40. Jarvis B, Coukell A. Mexiletine. A review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 1998; 56,(4): p691-707
41. Keen H, Payan J, Allawi J, Walker J, Jamal GA, Weir AI, et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma- Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993; 16, (1): 8-15
42. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997; 20,(11): 1702-1705
43. Lauritzen T, Frost Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 3, 74-9
44. LeBrasseur NK, Fielding RA. Exercise and diabetic Neuropathy: Implications for Exercise Participation and Prescription for Patients with Insulin-Dependent and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. In: Vevees; A., editor. *Clinical Management of diabetic neuropathy*. Totowa: Humana Press Inc., 1998:257-271
45. Levin ER, Hanscom TA, Fisher M, Lauvstad WA, Lui A, Ryan A, et al. The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1981; 4, (6): 606-9

46. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352,(9145): 1978-81,
47. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38,(11): 1456-61
48. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326, (19): 1250-6
49. McCulloch DK, Campbell IW, Prescott RJ, Clarke BF. Effect of alcohol intake on symptomatic peripheral neuropathy in diabetic men. *Diabetes Care* 1980; 3, (2): 245-7
50. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 1995; 18, (2): 216-9
51. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311,(7012): 1047-52
52. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68,(2-3): 217-27
53. Mehler PS, Jeffers BW, Estacio R, Schrier RW. Associations of hypertension and complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1997; 10,(2): 152-161
54. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13, (4): 434-7
55. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159,(16): 1931-7
56. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6, (1): 87-91
57. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DE. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve* 1996; 19, (8): 1009-16
58. Neundoerfer B. Diabetische Polyneuropathie sicher diagnostizieren. Abgeschwächte oder fehlende Achillessehnenreflexe sind erste Zeichen. *Therapiewoche* 1996; 11,576-581
59. Neundoerfer B. Therapie der Polyneuropathien. *Dtsch med Wschr* 1998; 123, 1553-1555
60. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999; 81,(1-2): 135-45
61. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM: The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001, 24:1229-1231
62. O' Brien I, Corrall R. Epidemiology of diabetes and its complications. *New England Journal of Medicine* 1988; 318, (24)
63. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28, (2): 103-117

64. Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20, (10): 1594-7
65. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333, (2): 89-94
66. Perkins BA, Olaleye D, Zimnan B, Bril V: Simple screening tests for peripheral neuropathy in diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24: 250-256
67. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973: Part 1. *Diabetes Care* 1978a; 1, (3):168-188
68. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973: Part 2. *Diabetes Care* 1978b; 1, (4): 252-263
69. Reichard P, Phil M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes* 1994; 43: 313-317
70. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39,(12): 1483-8
71. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31,(3): 171-9
72. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schutte K, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16,(12): 1040-3
73. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5,(4): 215-8,
74. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric(sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20,(3): 322-9
75. Shearer A, Scullham P, Gordois A, Ogleski A, Predicted costs and outcomes from reduced vibration detection in people with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2003, 26: 2305-2310
76. Singleton JR, Smith AG, Russel JW, Feldman EL: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52:2867-2873
77. Skudric DS, Lisak RP: Role of neurotrophic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy: From glucose metabolism to neurodegeneration, *Experimental Diabetes Research* 2003; 4: 303-312
78. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyorala K. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 1993; 16, (1): 16-20
79. Sindrup SH, Gram LF, Broesen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42, (2): 135-44

80. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52,(5): 547-52
81. Spruce MC, Potter J, Copini DV: The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Medicine* 2003, 20: 88-98
82. Standl E, Mendler G, Zimmermann R, Stiegler H. Zur Amputationshäufigkeit von Diabetikern in Deutschland (Ergebnisse einer Erhebung in zwei Landkreisen). *Diabetes und Stoffwechsel* 1996; (5): 29-32
83. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104,(4): 311-6
84. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15,(11): 1550-5
85. Strian F, Haslbeck M. Neurologische Erkrankungen. In: Mehnert H, Standl, E., Usadel, K. H. (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Auflage Stuttgart: Thieme Verlag, 2004, 550-576
86. Sumner CJ, Shet S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance *Neurology* 2003; 60: 108-111
87. The Sidney Trial Authors, for the Sidney Trial study Group: The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with ? lipoic-acid. *Diabetes Care* 2003; 26:770-776
88. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996a; 39,(11): 1377-84
89. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996b; 348, (9043):1698-701
90. Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and Hypoglycemic Neuropathy. In: Dyck PJ, [et al.], editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993: 1219-1250
91. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19,(9): 1006-1009
92. Trautner C, Standl E, Haastert B, Giani G, Berger M. Geschätzte Anzahl von Amputationen in Deutschland. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997; 6,: 199-202
93. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group in Process Citation. *Lancet* 1998; 352, (9131): 837-53,
94. Valensi P, Giroux C, Seeboth-Ghalayini B, Attali JR. Diabetic peripheral neuropathy: effects of age, duration of diabetes, glycemic control, and vascular factors. *J Diabetes Complications* 1997; 11, (1): 27-34
95. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J,: Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomised controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003, 105: 71-78
96. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974, 48,(20): 869-72
97. Young RJ, Clarke BF. Pain relief in diabetic neuropathy: the effectiveness of imipramine and related drugs. *Diabet Med* 1985; 2, (5): 363-6

96. Young M, Boulton A, Macleod A, Williams D, Sonksen P. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36, (2): 150-4
99. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A metaanalysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46,(6): 517-22
100. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993; 19, (1 Pt 2): 143-51
101. Ziegler D. Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Nutrition and Metabolism* 1994; 7, 342-348
102. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meißner HP, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38, (12): 1425-33
103. Ziegler D. Pathogenese der diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998; 7, : 251-266
104. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7- month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999a; 22,(8): 1296- 301
105. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999b; 107, (7): 421-30
106. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha- lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 2004, 21:114-121
107. Ziegler D, Luft D: Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? *Int Rev of Neurobiology* 2002;50: 431-463

10 Suchstrategie

Datenbank: Medline (OVID): 1998 – 01.2004

Datum: 02.2004

- 1 *Diabetes Mellitus/
- 2 *Glucose Intolerance/
- 3 *Insulin Resistance/
- 4 1 or 2 or 3
- 5 exp Diabetic Neuropathies/
- 6 exp MONONEUROPATHIES/
- 7 exp POLYNEUROPATHIES/
- 8 *Blood Vessels/
- 9 exp NEURITIS/
- 10 (mononeuropath\$ or polyneuropath\$ or neuropath\$.tw.
- 11 (amyotroph\$ or neuralg\$ or neuritis).tw.
- 12 (peripheral nerv\$ adj (diseas\$ or disorder\$)).tw.
- 13 or/5-12
- 14 4 and 13

15 limit 14 to (human and yr=1998-2004)

Legende:

/	=	Hinter einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet dieses Zeichen das alle "Subheadings" des Begriffs ausgewählt wurden.
\$	=	zeigt eine Erweiterung/Modifizierung des Suchbegriffs an.
*	=	Steht das (*) vor dem MeSH-Term, kennzeichnet es eine fokussierte "MeSH-Term-Suche".
expl	=	<u>exploded</u> : Vor einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet es eine erweiterte MeSH-Term-Suche.
pt	=	<u>Publication type</u> : Entspricht der Suche nach dem Studiendesign.
tw	=	<u>Textword</u> : Der Begriff wird sowohl im Titel als auch im Abstract der Studie gesucht.
and/ or	=	Kennzeichnet eine einschließende oder ausschließende Verknüpfung mit sogn. "Booleanschen Operatoren".
adj	=	<u>adjacent</u> : Kennzeichnet die Suche nach zwei in einem Satz vorkommenden Begriffen.
MeSH-Term	=	Thesaurus der National Library of Medicine (MeSH, Schlagwortverzeichnis)

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Autoren: Manfred Haslbeck, Dieter Luft, Bernhard Neundörfer, Hilmar Stracke, Dan Ziegler

Teil 2: Autonome Neuropathie (ADN)

1	Definition	29
2	Epidemiologie und Prognose.....	29
3	Ätiologie	31
4	Klinik und Diagnostik der ADN.....	31
4.1	Kardiovaskuläres System	32
4.1.1	Basis- und Erweiterungsdiagnostik	33
4.1.1.1	<i>Durchführung und Methodik.....</i>	<i>35</i>
Voraussetzungen.....		35
Basisdiagnostik.....		35
Erweiterte Diagnostik.....		36
4.1.1.2	<i>Auswertung</i>	<i>37</i>
4.2	Gastrointestinaltrakt.....	41
4.2.1	Ösophageale Dysfunktion	41
4.2.2	Gallenblasendysfunktion	42
4.2.3	Diabetische Gastropathie (diabetische Gastroparese).....	42
4.2.4	Diabetische Diarrhoe.....	43
4.2.5	Diabetische Obstipation.....	44
4.2.6	Diabetische Stuhlinkontinenz	44
4.3	Urogenitaltrakt	45
4.3.1	Diabetische Zystopathie	45
4.3.2	Komplexe sexuelle Funktionsstörungen	46
<i>Erektile Dysfunktion.....</i>		<i>46</i>
<i>Sexuelle Funktionsstörungen der Frau</i>		<i>47</i>
4.4	Neuroendokrines System.....	47
4.5	Trophik und Sudomotorik	48
4.5.1	Sympathische Hautantwort	48
4.5.2	Quantitativer Sudomotor-Axonreflextest	48
4.5.3	Ninhydrin-Test, Acetylcholin-Sweat-spot Test	49
4.6	Respiratorisches System.....	49
4.7	Pupillomotorik.....	49
5	Therapie der ADN	49
5.1	Kardiovaskuläres System.....	50
5.1.1	Optimierte Stoffwechseleinstellung	50
5.1.2	Multifaktorielle Intervention	50
5.1.3	Pathogenetisch begründete Ansätze	51
<i>Aldose-Reduktase-Inhibitoren.....</i>		<i>51</i>
<i>Antioxidanzien.....</i>		<i>51</i>

<i>ACE-Hemmer</i>	51
5.1.4 Symptomatische Therapie	51
5.2 Gastrointestinaltrakt	52
5.2.1 Optimierte Stoffwechseleinstellung	52
5.2.2 Ösophageale Dysfunktion	52
5.2.3 Gallenblasendysfunktion	52
5.2.4 Diabetische Gastropathie (diabetische Gastroparese).....	53
<i>Allgemeintherapeutische Maßnahmen</i>	53
<i>Pharmakotherapie</i>	53
<i>Nicht-medikamentöse Therapie</i>	54
5.2.5 Diabetische Diarrhoe.....	55
5.2.6 Diabetische Obstipation.....	55
5.2.7 Anorektale Dysfunktion (diabetische Stuhlinkontinenz)	56
5.3 Urogenitaltrakt	56
5.3.1 Diabetische Zystopathie	56
5.3.2 Erektile Dysfunktion.....	56
5.4 Neuroendokrines System.....	57
5.5 Trophik und Sudomotorik	58
5.6 Respiratorisches System.....	58
6 Verlaufskontrolle	58
7 Literaturverzeichnis	65
8 Suchstrategie	78

1 Definition

Die autonome diabetische Neuropathie (ADN) ist neben der sensomotorischen diabetischen Neuropathie die häufigste Form von Störungen am peripheren Nervensystem. Symptomatische Manifestationen lassen sich von asymptomatischen Formen nur durch Funktionstests unterscheiden. Symptomatische Manifestationen lassen sich nur durch spezielle Funktionstests von asymptomatischen Formen unterscheiden. Grundsätzlich kann die ADN jedes autonom innervierte Organ betreffen. Tabelle 1 zeigt die klinisch relevanten Organmanifestationen und Symptome der ADN.

Tabelle 1 Organmanifestationen und Klinik der ADN [mod. nach Haslbeck, 1993, EK IV; Ziegler et Gries, 1996, EK IV]

Kardiovaskuläres System
Ruhetachykardie, reduzierte Herzfrequenzvariabilität (= HRV, heart rate variability), Belastungsintoleranz, perioperative Instabilität, QTc-Verlängerung, orthostatische Hypotonie, verminderte bzw. fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien
Gastrointestinaltrakt
Gastroösophageale Refluxkrankheit, Diabetische Gastropathie (dyspeptische Symptome, postprandiale Hypoglykämie), diabetische Cholezystopathie, diabetische Diarrhoe, Hypomotilität des Kolons (Obstipation), anorektale Dysfunktion (Stuhlinkontinenz)
Urogenitaltrakt
Diabetische Zystopathie (Blasenentleerungsstörung), erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation, Sexualstörungen der Frau
Neuroendokrines System
Hypoglykämieassoziierte autonome Dysfunktion (Reduktion bzw. Fehlen der hormonellen Gegenregulation, verminderte Katecholaminsekretion im Stehen und unter körperlicher Belastung, Störung der Hypoglykämiewahrnehmung)
Sudomotorik
Dyshidrose, Anhidrose („trockene Füße“), gustatorisches Schwitzen
Vasomotorenstörung
Überwärmte Haut, Neuropathisches Ödem, orthostatische Hypotonie
Trophik
Neuropathisches Ulkus, Neuroosteopathie und Neuro-Osteoarthropathie (Charcot-Fuß) ¹
Respiratorisches System
Zentrale Fehlregulation der Atmung mit herabgesetztem Atemantrieb gegenüber Hyperkapnie bzw. Hypoxämie, Schlafapnoe (?), Atemstillstand (?)
Pupillomotorik
Pupillenreflexstörungen, verminderte Dunkeladaptation

¹Besprechung des diabetischen Fußsyndroms in den Leitlinien zur sensomotorischen diabetischen Neuropathie und zum diabetischen Fußsyndrom

2 Epidemiologie und Prognose

Wesentliche Faktoren, die das Auftreten einer ADN begünstigen können, sind insbesondere Diabetesdauer und -einstellung sowie andere Stoffwechselfaktoren (z.B. Lipide). Korrelationen wurden mit mikro- und

makroangiopathischen Komplikationen und bei Typ 2 Diabetikern mit Übergewicht festgestellt. Weiterhin zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz der KADN bei Vorliegen einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie [DCCT, 1998, EK Ib; Gottsäter et al., 1999, EK III; Maser et al., 1989, EK IIb; Lluch et al., 1998, EK IIb; Töyry et al., 1996, EK IIb; Valensi et al., 2003; EK IIb; Singh et al., 2000, EK IIa]. Neuerdings konnte in einer Vergleichsstudie bei 160 Typ 1 Diabetikern gezeigt werden, dass eine reduzierte HRV signifikant mit einer Koronarsklerose und Risikofaktoren des metabolischen Syndroms korreliert [Colhoun et al., 2001, EK II].

Diagnostiziert mittels parallel durchgeführten kardiovaskulären autonomen Funktionstests (AFT's), liegt die Häufigkeit der ADN bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern im Mittel bei 30 Prozent [Ziegler et al., 1993, EK Ib; Lluch et al., 1998, EK IIb]. Bei Vorliegen einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie besteht bei Diabetikern eine erhöhte Mortalität, die während eines Zeitraums von 5 bis 6 Jahren im Mittel auf das 5 bis 6fache ansteigt (Tabelle 2).

In einer 5-Jahresstudie zeigten Typ 1 Diabetiker mit Verlängerung der QTc-Dauer, die mit der KADN assoziiert ist, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (odds ratio: 24,6 [95 Prozent CI: 6,5 bis 92,9]) [Veglio et al., 2000]. Eine prospektive Studie mit einer Beobachtungsdauer von 9 Jahren (The Hoorn Study, Gerritsen et al., 2001 EK IIb) hat kürzlich gezeigt, dass eine KADN zu einer Steigerung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität um etwa das Doppelte führt [Gerritsen et al., 2001, EK IIb].

Mehrere neuere Publikationen weisen auf die enge Beziehung zwischen KADN und erhöhtem Mortalitätsrisiko hin. Eine Metaanalyse von 15 prospektiven Studien (Zeitraum 1966 bis 2000) zeigte ein signifikant erhöhtes relatives Mortalitätsrisiko von 3,45 (95 Prozent CI: 2,66 bis 4,47) bei zwei oder mehr pathologischen kardialen Funktionstests (s. Tab 5) [Maser et al., 2003, EK Ia]. Eine reduzierte HRV unter tiefer Respiration ist offenbar bei Diabetikern ein unabhängiger Risikofaktor für reduzierte Lebenserwartung [Wheeler et al., 2002, EK IIa].

Eine autonome kardiale Dysfunktion erhöht zudem die Sterblichkeit nach Myokardinfarkt und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen apoplektischen Insult dar [Vinik et al., 2003, EK IV, Whang et Bigger, 2003, IIa].

Tabelle 2 Assoziation zwischen Mortalität und KADN [Ziegler, 1999, EK IV]

Referenzen	Beobachtungszeitraum	Mortalität mit KADN	Mortalität ohne KADN
Ewing et al., 1980	5 Jahre	21/40 (53%)	5/33 (15%)
Hasslacher et al., 1983	5 Jahre	3/16 (19%)	3/42 (7%)
Navarro et al., 1990	3.3 (1 bis 7.3)	41/175 (23%)	2/57 (4%)
Sampson et al., 1990	10 Jahre	18/49 (37%)	4/38 (11%)
O'Brien et al., 1991	5 Jahre	23/84 (27%)	21/422 (5%)
Ewing et al., 1991	3 Jahre	10/32 (31%)	3/39 (8 %)
Jermendy et al., 1991	5 Jahre	12/30 (40%)	1/23 (4 %)
Rathmann et al., 1993	8 Jahre	8/35 (23%)	1/35 (3%)
Luft et al., 1993	8 (6 bis 10)	7/34 (21%)	1/19 (5%)
Navarro et al., 1996	1 bis 11.5 Jahre	101/359 (28%)	6/128 (5%)
Orchard et al., 1996	2 Jahre	8/88 (9%)	9/399 (2%)
Töyry et al., 1996	10 Jahre	3/23 (13%)	3/99 (3%)
Veglio et al., 2000	5 Jahre	10/76 (13%)	10/240 (4%)
Total (Mittelwert)	5 Jahre	265/1041 (25%)	69/1574(4%)

Es besteht heute kein Zweifel darüber, dass es sich bei der autonomen diabetischen Neuropathien um eine klinisch bedeutsame Erkrankung handelt, die erhebliche prognostische Konsequenzen in Hinblick auf Lebenserwartung, Risikoabschätzung für Organerkrankungen und nicht zuletzt auch auf die Lebensqualität bei Diabetes mellitus haben [Härtegrad A].

3 Ätiologie

Für die Pathogenese der autonomen Neuropathie werden prinzipiell die gleichen Mechanismen diskutiert wie für die sensomotorische diabetische Neuropathie. (vgl. Tabelle 2 im Kapitel „Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie“)

4 Klinik und Diagnostik der ADN

Das Vollbild einer symptomatischen ADN mit Multiorganbefall tritt nur selten auf. Klinisch findet sich zumeist ein heterogenes Muster an Symptomen von Seiten verschiedener Organsysteme, die zu Fehlinterpretationen führen und mit einer reduzierten Lebensqualität einhergehen können. Deshalb ist immer eine gründliche differentialdiagnostische Abklärung erforderlich. In Tabelle 3 wird das Vorgehen bei der Diagnostik autonomer diabetischer Neuropathien dargestellt.

Tabelle 3

Vorgehen bei der Diagnostik autonomer diabetischer Neuropathien [modifiziert nach Haslbeck, 1993, EK IV]

Gezielte Anamnese: Neurologische Symptome: autonomes NS, sensomotorisches NS Diabetes mellitus: Krankheitsdauer, Behandlungsart, Einstellungsqualität
Wichtige Befunde: Aktuelle Stoffwechselsituation (Blut- und Harnzucker, Urinaceton, HbA _{1c} , Fruktosamin) Diabetische Langzeitkomplikationen (Augen, Nieren, Gefäße)
Neurologische Untersuchung: Kardiovaskuläre Funktionstests* z.B. respiratorische Sinusarrhythmie, Orthostasetest
Organspezifische Untersuchungen, Differentialdiagnose
Interdisziplinäre Zusammenarbeit

*Basis- und Erweiterungsdiagnostik siehe Seite 34ff.

Bei Nachweis einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie (siehe Leitlinie „Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie“) muss, da eine Koinzidenz von ca. 50 Prozent zwischen einer sensomotorischen und autonomen Neuropathie besteht, immer auch an mögliche Manifestationen einer ADN gedacht werden [Ziegler et al., 1992a, EK IIb]. Ebenso bestehen positive Korrelationen zwischen der ADN und anderen diabetischen Langzeitkomplikationen (Retinopathie, Nephropathie) [Valensi et al., 1997, EK IIb]. In Tabelle 16 (Seite 62) sind die klinisch wichtigsten Manifestationen der autonomen diabetischen Neuropathie und die Möglichkeiten ihrer Diagnostik zusammenfassend dargestellt.

4.1 Kardiovaskuläres System

Die KADN gilt als Leiterkrankung der ADN und erlaubt eine Frühdiagnose vor Manifestation klinischer Symptome am kardiovaskulären System und anderen Organsystemen (Tabelle 1). Die Bedeutung dieses Sachverhaltes wird dadurch unterstrichen, dass eine Myokardischämie bei 6,4 Prozent der jüngeren und 26,3 Prozent der über 65-jährigen Diabetiker asymptomatisch (stumm) verläuft [Inoguchi et al., 2000, EK IIb; MiSAD Group, 1997, EK IIb].

Eine Indikation zur Diagnostik einer möglichen KADN besteht bei einem oder mehreren der nachfolgend aufgelisteten Symptome und Erkrankungen [Härtegrad A]:

- Orthostatische Hypotonie
- Unklare Schwindelzustände und Synkopen
- Unklare Tachykardien
- Präoperative Risikoeinschätzung
- Sensomotorische Neuropathie

Frühestes Zeichen der KADN ist eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität (= HRV für heart rate variability) bzw. der respiratorischen Sinusarrhythmie [Ewing et al., 1980, EK IIb; Murray et al., 1975, EK IIa; Watkins et MacKay, 1980, EK IIa]. In einer Metaanalyse zeigte sich ein 2,3fach erhöhtes Risiko für eine KADN bei Diabetikern mit einer Verlängerung der QTc-Dauer [Whitsel et al., 2000, EK Ia].

Fortgeschrittene KADN-Stadien weisen eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz bzw. eine Ruhetachykardie (vorwiegend Vagusläsion) und eine orthostatische Hypotonie (vorwiegend Sympathikusläsion) auf. Sie können bis zu einer nahezu kompletten Herzfrequenzstarre infolge kardialer Denervierung führen. Im Rahmen der

orthostatischen Hypotonie kann es zu einem deutlichen systolischen Blutdruckabfall mit den entsprechenden Symptomen kommen (unsystematischer Schwindel, Synkopen), wobei sich Hinweise auf eine Störung der cerebralen Autoregulation der Durchblutung ergeben haben. [Mankovsky et al., 2003, EK IIa]. Die wesentlichen klinischen Befunde der KADN sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4 Wichtige klinische Befunde der KADN [mod. n. Ziegler, 1999, EK IV]

Reduzierte HRV, Ruhetachykardie
Gestörte circadiane Rhythmik von Herzfrequenz und Blutdruck
Stummer Myokardinfarkt und Myokardischämie
Orthostatische Hypotonie
Denervierungshypersensitivität
Belastungsintoleranz
Assoziation mit linksventrikulärer Dysfunktion
Perioperative Instabilität
Abnorme Regulation kreislaufwirksamer Hormone
Verlängerung der QT _c -Dauer

4.1.1 Basis- und Erweiterungsdiagnostik

Zur Diagnostik der KADN haben sich die in Tabelle 5 aufgelisteten Basisuntersuchungen bewährt. Diese Untersuchungen können prinzipiell mit Hilfe eines konventionellen EKG-Geräts, einer Stoppuhr und eines Blutdruckmessgeräts durchgeführt werden [Härtegrad A]. Die Messung einer orthostatischen Blutdruckreaktion wird neuerdings auch von anderer Stelle als Suchtest für eine autonome Neuropathie empfohlen [ADA Position Statement, 2002, EK IV]

Für die erweiterte Diagnostik stehen computergestützte Systeme zur Verfügung, welche die Anforderungen an eine Messung der R-R-Intervalle inklusive Spektral und Vektoranalysen erfüllen. Es werden sog. Testbatterien eingesetzt, d.h. eine Auswahl von nicht-invasiven AFT's [Ewing et al., 1985, EK IIa; Ewing et Clarke, 1982, EK IV; Genovely et Pfeifer, 1988, EK IV; Kennedy et al., 1989, EK III; Weinberg et Pfeifer, 1984, EK IV; Ziegler et al., 1992b, EK IIa]. Die Bestimmung des QT_c-Intervalls zur Diagnosestellung einer KADN kann jedoch diese AFT's nicht ersetzen [Schnell et al., 1996a, EK III, Whitsel et al., 2000, EK Ia]. Prinzipiell kann die Diagnose auch anhand einer 24h-HRV-Messung im Holter-EKG erfolgen [Task Force der ESC und NASPE, 1996, EK IV].

Verlängerte QT- und QT_c-Intervalle sind bei Diabetikern häufig und korrelieren mit der Gesamtmortalität [Veglio et al., 2000, EK IV; Pourmoghaddas et Hekmantia, 2003, EK III], sind jedoch zur KADN-Diagnostik nicht geeignet [Claus et al., 2002, EK IIb]. Testbatterien, deren Einzeltests Schädigungen des parasympathischen und sympathischen Nervensystems erfassen, dienen auch dazu, den Schweregrad einer KADN nachzuweisen. So fand sich z.B. eine KADN (definiert als drei oder mehr pathologische Tests) bei 100 Prozent der untersuchten Diabetiker mit symptomatischer peripherer Neuropathie und zusätzlichen autonomen Symptomen. Bei einer symptomatischen peripheren Neuropathie ist bei 50 Prozent der Diabetiker eine KADN zu erwarten. Bei Ausschluss einer peripheren Neuropathie ist in bis zu 10 Prozent der Fälle mit einer KADN zu rechnen [Ziegler et al., 1992a, EK IIb].

Tabelle 5 Basisdiagnostik und erweiterte Diagnostik der KADN [mod. Strian et Haslbeck, 1999, EK IV; Ziegler et Gries, 1994, EK IV]

<u>Basisdiagnostik</u>	<u>Erweiterte Diagnostik</u> (zusätzlich mit computergesteuerten Geräten)
	Herzfrequenzvariation (HRV) in Ruhe: <ul style="list-style-type: none"> • Variationskoeffizient (VK) • Spektralanalyse (VLF-, LF- u. HF-Band)
E/I-Quotient unter tiefer Respiration (Herzfrequenzanalyse unter Taktatmung)	HRV unter tiefer Respiration <ul style="list-style-type: none"> • Variationskoeffizient (VK) • E/I-Differenz • E/I-Quotient • Mean circular resultant (MCR)
Maximum/Minimum-30:15-Quotient (modifizierter Ewing-Test)	Maximum/Minimum-30:15-Quotient (modifizierter Ewing-Test)
Valsalva-Quotient („Valsalva-Manöver“)	Valsalva-Quotient („Valsalva-Manöver“)
Orthostase-Test (Systolisch: RR-Abfall nach Lagewechsel)	Orthostase-Test (Systol. RR-Abfall nach Lagewechsel)

Zur weiteren Diagnostik ist anzumerken: Bei Vorliegen von Synkopen kann der Kipptisch-Test notwendig werden. Die Bestimmung der diastolischen Blutdruckreaktion unter isometrischer Muskelkontraktion im sog. Handgriff-Test (handgrip test), als Teil einer von Ewing und Clarke 1982 vorgeschlagenen Testbatterie, kann heute aus Gründen unzureichender Reproduzierbarkeit und eines nicht bestätigten Normgrenzwerts zur Diagnostik der KADN nicht mehr empfohlen werden [Ziegler et al., 1992a, EK IIb et 1992b, EK IIa].

Ergänzend zu den genannten diagnostischen Möglichkeiten einer KADN ist eine direkte Quantifizierung der sympathischen myokardialen Dysinnervation mit nuklearmedizinischer Methodik (¹¹C-Hydroxyephedrin- (= ¹¹C-HED) oder ¹²³J-Metajodobenzylguanidin (≠ ¹²³J-MIBG)-Szintigraphie bei speziellen Fragestellungen möglich [Claus et al., 1994, EK III; Mäntysaari et al., 1992, EK IIa; Schnell et al., 1995, EK IIa; Schnell et al., 1996b, EK IIa; Stevens et al., 1999, EK IIa; Ziegler et al., 1998, EK IIa; Härtegrad B].

Obwohl das MIBG-SPECT gut zu den Ergebnissen autonomer Reflextests korreliert und eine größere Sensitivität besteht, dient die Methode derzeit im wesentlichen zu Forschungszwecken [Claus et al., 2002, EK IIb; Ziegler 2001, EK IV], kann jedoch als einzig verfügbare bildgebende Methode zur Darstellung der sympathischen Innervation am Herzen eingesetzt werden [Giordano et al., 2000, EK IIb].

Die Untersuchung der bei Diabetes mellitus und autonomer Neuropathie häufig veränderten und in ihrer klinischen Relevanz nicht eindeutig geklärten arteriellen Baroreflexaktivität erfolgt überwiegend bei wissenschaftlichen Fragestellungen. [Bernardi, 2000, EK III; Airaksinen, 2001, EK IV; Ziegler et al., 2001, EK IV].

4.1.1.1 Durchführung und Methodik

Um valide Testergebnisse zu erhalten, müssen die Empfehlungen in Tabelle 6 berücksichtigt werden [Härtegrad A].

Voraussetzungen

Tabelle 6 Voraussetzungen für die Durchführung von autonomen Funktionstests [mod. nach Task Force der ESC und NASPE, 1996, EK IV; Ziegler et Gries, 1994, EK IV]

• Informierter Patient
• Entspannte Atmosphäre (ruhiger, abgeschirmter Raum)
• Vorher ausreichende Ruhephase im Liegen (> 10 min)
• Durchführung morgens nüchtern: <ul style="list-style-type: none">· Ausschluss einer Hypoglykämie· Nahrungskarenz, zumindest 8h, und wenn möglich, Vermeidung störender Medikamente unter Berücksichtigung der Halbwertszeit· Karenz für Alkohol und Nikotin: etwa 12 h· Ausschluss starker körperlicher oder emotionaler Belastung: etwa 24 h· Ausschluss akuter Erkrankung· Ausschluss einer Stoffwechsellentgleisung (konstante Hyperglykämie über 250 mg/dl, Ketose, Ketoazidose: etwa 1 Woche)

Die HRV-Untersuchungen können bei nachfolgenden Erkrankungen und störenden Medikamenten falsch pathologische Ergebnisse liefern:

1. Koronare Herzkrankheit
2. Myokardinfarkt in den letzten 14 Monaten
3. Herzinsuffizienz
4. Kardiomyopathie
5. Arterielle Hypertonie
6. Alkoholismus, schwere Lebererkrankungen
7. Niereninsuffizienz
8. Medikamente: z. B. trizyklische Antidepressiva, Antiarrhythmika, Clonidin [Rothschild et al., 1988, EK IIb; Kleiger et al., 1987, EK IIb; Genovely et Pfeifer, 1988, EK IV]. ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Digitalis können zu einer Steigerung der HRV (falsch normale Ergebnisse) führen [Ziegler, 1994, EK IV].

Die einzelnen Untersuchungen werden folgendermaßen durchgeführt:

Basisdiagnostik

Herzfrequenzvariation (HRV) unter tiefer Respiration

Der liegende Proband atmet mit einer Frequenz von sechs Zügen pro Minute, da Gesunde bei dieser Frequenz die maximale HRV zeigen. Die Dauer der Inspirationsintervalle beträgt sechs Sekunden, die der Expirationsintervalle vier Sekunden. In dem Atemzyklus mit der maximalen HRV werden das längste R-R-

Intervall während der Expiration (R-R_{max}) und das kürzeste R-R-Intervall während der Inspiration (R-R_{min}) ermittelt. Sodann berechnet man den Quotienten (R-R_{max})/(R-R_{min}) als sog. E/I-Quotienten [Smith, 1982, EK IIb; Sundkvist et al., 1979, EK IIa].

Maximum/Minimum-30:15-Quotient

Unter EKG-Dokumentation erhebt sich der bislang liegende Proband und stellt sich neben die Untersuchungsfläche. Die Aufzeichnung beginnt mit dem Moment des aktiven Aufstehens. Beim Gesunden tritt das kürzeste R-R-Intervall nach dem Aufstehen um den 15. Herzschlag interindividuell innerhalb der Schläge 5 bis 25 auf. Das längste R-R-Intervall ist um den 30. Schlag innerhalb der Schläge 20 bis 40 zu erwarten. Als Testparameter wird der Maximum/Minimum-30:15-Quotient folglich definiert als das längste R-R-Intervall zwischen Schlag 20 und 40, geteilt durch das kürzeste R-R-Intervall zwischen Schlag 5 und 25 nach dem Aufstehen. Der von Ewing und Clarke 1982 vorgeschlagene numerisch exakte 30:15-Quotient kann nicht empfohlen werden, weil er aufgrund der geschilderten physiologischen Streuung die Reflexantwort nicht korrekt erfassen kann [Ziegler et al., 1992c, EK IIa].

Valsalva-Manöver

Der Proband bläst sitzend in ein mit einem Manometer verbundenes Mundstück. Es ist ein konstanter Druck von 40 mmHg über 15 Sekunden aufrecht zu erhalten. Die Aufzeichnung der R-R-Intervalle erfolgt während des Manövers sowie im Anschluss über 15 Sekunden. Der Valsalva-Quotient wird berechnet, indem man das längste R-R-Intervall während der dem Pressversuch folgenden 15 Sekunden durch das kürzeste R-R-Intervall während des Manövers teilt [Ewing et Clarke 1982, EK IV]. Aufgrund der potentiellen Gefahr der Auslösung von Netzhaut- bzw. Glaskörperblutungen soll das Valsalva-Manöver bei Patienten mit proliferativer Retinopathie nicht durchgeführt werden.

Orthostase-Test

Zunächst wird der Blutdruck zweimal innerhalb einer Minute im Liegen gemessen, anschließend direkt nach aktivem Aufstehen und danach alle 30 Sekunden über drei Minuten. Man definiert die systolische Blutdruckänderung als Differenz zwischen dem letzten Wert vor dem Aufstehen und dem niedrigsten Wert nach dem Aufstehen.

Erweiterte Diagnostik

Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Ruhe (Standardanalyse)

Die HRV wird am liegenden, normal atmenden Probanden über 5 Minuten gemessen. Dazu wird aus 150 artefaktfreien aufeinanderfolgende R-R-Intervallen die Herzfrequenz und als Index zur Erfassung der vagalen Funktion der Variationskoeffizient (VK) der R-R-Intervalle berechnet (Standardanalyse).

Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Ruhe (Spektralanalyse)

Als Parameter der Spektralanalyse (Messung gleichfalls über 5 Minuten) werden unter Verwendung der Fast-Fourier-Transformation Integrale innerhalb von drei Frequenzbändern kalkuliert: VLF- (= very low frequency-) Band: 0,003 bis 0,04 Hz; LF- (= low frequency-) Band: 0,04 bis 0,15 Hz; HF- (= high frequency-) Band: 0,15 bis 0,4 Hz. Dabei bildet das VLF-Band überwiegend den Sympathikus, das LF-Band den Sympathikus und Parasympathikus und das HF-Band überwiegend den Parasympathikus ab.

Mean circular resultant (MCR)

Mittels Vektoranalyse wird der sog. Mean circular resultant berechnet, der den Vorteil der Unabhängigkeit von Herzfrequenz und Extrasystolen hat [Weinberg et Pfeifer, 1984, EK IV]. Alternativ kann der VK ermittelt werden.

4.1.1.2 Auswertung

Nach den heute allgemein anerkannten Empfehlungen einer Konsensuskonferenz [American Diabetes Association, 1988; EK IV] kann mit der Basisdiagnostik (siehe Tabelle 5) bei zwei oder mehr pathologischen Tests eine KADN diagnostiziert werden.

Die Normgrenzwerte der erweiterten Diagnostik für zwei gebräuchliche Computersysteme sind in Tabelle 7a und 7b zusammengefasst. Zum Teil werden bei den Normalwerten geschlechtsspezifische signifikante Unterschiede (z.B. bei bestimmten Altersgruppen bei den HF- und LF-Bändern) gefunden [Agelink et al., 2001, EK IIb].

Dabei ist von einer KADN auszugehen, wenn von den sieben mit einem Sternchen gekennzeichneten Parametern drei oder mehr pathologische Ergebnisse aufweisen. Eine beginnende bzw. grenzwertige KADN kann bei zwei abnormen Befunden angenommen werden [Ziegler et Gries, 1994, EK IV; Ziegler et al., 1992a, EK IIb].

Die Tests der Herzfrequenzvariabilität unter tiefer Respiration, Maximum/Minimum 30:15-Quotient, VK (HRV in Ruhe) erfassen hauptsächlich die parasymphatische Funktion; eine Aussage über die sympathische Komponente trifft der Orthostase-Test. Das Valsalva-Manöver kann als ein Globaltest der parasymphatischen und sympathischen Funktion angesehen werden.

Bislang kann nicht beurteilt werden, ob eine kontinuierliche Messung der HRV über 24h gegenüber der Batterie von Reflextests bezüglich der Früherfassung einer KADN sensitiver ist [Ziegler et Rathmann, 1994, EK IV]. Aufgrund der fehlenden Standardisierung der Parameter der 24h-HRV im Holter-EKG stehen bislang keine allgemeingültigen Normwerte zur Verfügung. Einen ersten Schritt in Richtung Standardisierung haben ESC und NASPE in Konsensus-Berichten unternommen [ESC and NASPE, 1996; EK IV].

Tabelle 7a. Altersabhängige untere Normgrenzwerte (2,3. Perzentile) der kardiovaskulären autonomen Funktionstests, erhoben mit dem System ProSciCard I bei gesunden Probanden [nach Ziegler et al. 1992c, EK IIa]

	15 J.	20 J.	25 J.	30 J.	35 J.	40 J.	45 J.	50 J.	55 J.	60 J.	65 J.
HRV (Ruhe)											
VK (%) ^a	3,72	3,43	3,15	2,90	2,66	2,45	2,25	2,07	1,91	1,75	1,61
Spektralanalyse^a											
VLf-Band (0,01 - 0,05 msec ²)	0,404	0,374	0,374	0,321	0,298	0,276	0,256	0,237	0,220	0,204	0,189
LF-Band (0,05 - 0,15 msec ²)	0,614	0,511	0,424	0,352	0,293	0,243	0,202	0,168	0,140	0,116	0,096
HF-Band (0,15 - 0,5 msec ²)	0,492	0,375	0,286	0,219	0,167	0,127	0,097	0,074	0,057	0,043	0,033
HRV (tiefe Respiration):											
VK (%) ^a	5,12	4,79	4,47	4,18	3,91	3,65	3,41	3,19	2,98	2,78	2,60
E/I-Quotient ^{a,b}	1,22	1,21	1,19	1,17	1,16	1,15	1,14	1,13	1,12	1,11	1,10
Mean circular resultant (MCR) ^a	0,027	0,025	0,023	0,022	0,021	0,019	0,018	0,017	0,016	0,015	0,014
Max./Min.-30:15-Quotient	1,17	1,15	1,14	1,12	1,11	1,10	1,09	1,08	1,07	1,07	1,06
Valsalva-Quotient	1,23	1,22	1,22	1,21	1,20	1,19	1,19	1,18	1,17	1,17	1,16
Orthostase-Test (mm/Hg)	Bis 27 für alle Altersklassen										

^a Parameter der Testbatterie zur KADN-Diagnostik mit einem Computersystem

^b Parameter der Testbatterie zur KADN-Diagnostik mit einem konventionellen EKG

Tabelle 7b. Untere Normgrenze der altersabhängigen kardiovaskulären autonomen Funktionstests (Neuro-Diag, Software-Programm) bei 309 Probanden (151 Männer, 158 Frauen) im Alter von 18 – 77 Jahren. Die angegebenen Werte repräsentieren die 2,5 Percentile (in Anlehnung an Agelink et al., 2001, EK IIb)

	15 J.	20 J.	25 J.	30 J.	35 J.	40 J.	45 J.	50 J.	55 J.	60 J.	65 J.
HRV (Ruhe):											
VK (%)^a											
Männer	3,32	3,05	2,80	2,58	2,37	2,18	2,00	1,88	1,69	1,55	1,43
Frauen	2,78	2,57	2,38	2,20	2,04	1,188	1,74	1,61	1,49	1,38	1,28
Spektralanalyse^a											
VLf-Band (0,003 bis 0,04 msec²)											
Männer	244	219	197	176	158	142	128	114	103	92	83
Frauen	296	260	228	200	176	154	135	119	104	92	81
LF-Band (0,04 bis 0,15 msec²)											
Männer	362	300	249	207	172	142	118	98	81	68	56
Frauen	230	193	161	135	113	94	79	66	55	46	39
HF-Band (0,15 bis 0,4 sec²)											
Männer	236	185	145	113	89	69	54	42	33	26	20
Frauen	194	154	122	97	77	62	49	39	31	25	20
HRV (tiefe Respiration):											
VK (%)^a											
Männer	6,34	5,61	4,97	4,40	3,89	3,44	3,05	2,70	2,39	2,11	1,87
Frauen	5,92	5,35	4,83	4,36	3,94	3,56	3,21	2,90	2,62	2,37	2,14
E-I-Differenz (msec²)^{a,b}											
Männer	200	178	159	141	126	112	100	89	79	71	63
Frauen	145	133	123	113	103	95	87	80	73	67	62
E/I-Quotient^{a,b}											
Männer	1,129	1,125	1,121	1,118	1,114	1,111	1,107	1,104	1,11	1,098	1,095
Frauen	1,117	1,113	1,110	1,107	1,104	1,102	1,099	1,096	1,094	1,091	1,089

Mean circular resultant^a (MCR)											
Männer	0,028	0,025	0,022	0,020	0,018	0,016	0,014	0,013	0,011	0,010	0,009
Frauen	0,029	0,026	0,023	0,021	0,018	0,016	0,014	0,013	0,011	0,010	0,009
Max./Min.-30:15-Quotient^{a,b}											
Männer	1,107	1,105	1,103	1,101	1,099	1,097	1,096	1,094	1,092	1,091	1,089
Frauen	1,104	1,102	1,101	1,099	1,098	1,096	1,095	1,093	1,092	1,090	1,089

^a Parameter der Testbatterie zur KADN-Diagnostik mit einem Computersystem

^b Parameter der Testbatterie zur KADN-Diagnostik mit einem konventionellen EKG

4.2 Gastrointestinaltrakt

Störungen des Verdauungstrakts beim Patienten mit Diabetes mellitus können Ausdruck einer gastrointestinalen autonomen diabetischen Neuropathie sein. Sie basieren auf einer Dysfunktion der neuronalen Kontrolle von Motilität, Sekretion, Resorption und Perzeption im Magen-Darm-Kanal, und zwar wahrscheinlich aufgrund funktioneller und struktureller Schädigung efferenter und auch afferenter Fasern des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, einschließlich der Ganglien des Gastrointestinaltrakts [Bittinger et al., 1999, EK IV; Enck et al., 1994, EK IIb; Wienbeck, 1996, EK IV].

Symptome von Seiten des Verdauungstraktes treten bei Diabetikern vermehrt auf und erfordern immer eine gründliche differentialdiagnostische Abklärung [Spangeus et al., 1999; Härtegrad A]. Jedoch besteht zwischen Symptomen und Magenentleerung nur eine relativ schwache Beziehung [Horowitz et al., 2002, EK IV] Bei Diabetikern wird die Magenentleerung durch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nicht beeinflusst [Jones et al., 2002, EK III]. Neben den klinischen Krankheitsbildern mit häufig unspezifischer Symptomatik sind insbesondere am oberen Gastrointestinaltrakt subklinische Manifestationen autonomer Diabetesneuropathien häufig [Haslbeck, 1998, EK IV]. Eine entsprechende Verdachtsdiagnose kann gestellt werden, wenn Hinweise für diabetische Neuropathien und andere Verdachtsmomente vorliegen (Tabelle 8).

Tabelle 8 Verdachtsmomente für das Vorliegen einer gastrointestinalen ADN [mod. nach Haslbeck, 1990, EK IV; 1998, EK IV]

- Lange Diabetesdauer
- Eindeutige sensomotorische Neuropathie
- Nachweis einer kardialen autonomen Neuropathie und/oder anderer Autonomer Störungen z.B. erektiler Dysfunktion
- Hypoglykämien und Stoffwechselschwankungen mit schlechter Diabeteseinstellung nach Ausschluss anderer Ursachen

Diabetische Manifestationen an einzelnen Organen des gastrointestinalen Systems lassen im Einzelfall keine Rückschlüsse auf andere Systeme zu [Jebbink et al., 1994, EK IIa; Jermendy et al., 1991, EK IIa; Loba et al., 1997, EK IIa; Mayaudon et al., 1999, EK IIb].

Eine Hyperglykämie per se kann eine szintigraphisch gemessene Magenentleerung verzögern oder eine anorektale Druckmessung verfälschen. Deshalb sollte der Patient bei diesen Untersuchungen möglichst Blutzuckerwerte von unter 200 mg/dl aufweisen [de Boer et al., 1994, EK Ib; Eliasson et al., 1995, EK III]. Alle die Magenmotorik beeinflussenden Pharmaka (z.B. Prokinetika, Psychopharmaka, Opiode) sollten in Abhängigkeit von der Halbwertszeit vorher abgesetzt werden. Vor Testbeginn sollte eine mindestens achtstündige Nahrungskarenz eingehalten werden (siehe auch Tabelle 6).

4.2.1 Ösophageale Dysfunktion

Störungen im Ösophagusbereich verlaufen zumeist asymptomatisch. Das Risiko der Refluxerkrankung beim Diabetiker ist fünffach erhöht [Ricci et al., 2000, EK IIa]. Szintigraphisch und manometrisch können Verzögerungen der Transitzeit, Motilitätsstörungen (Kontraktionsamplitude, Kontraktionsdauer) sowie ein erniedrigter

Druck im unteren Ösophagus sphinkter nachgewiesen werden [Horowitz et al., 1989, EK IIa; Jermendy et al., 1991, EK IIa; Keshavarzian et al., 1987, EK III; Loo et al., 1985, EK IIa]. Bei klinischen Symptomen wie Dysphagie und Odynophagie muss immer eine gründliche differentialdiagnostische Abklärung erfolgen [Härtegrad A].

4.2.2 Gallenblasendysfunktion

Diabetiker haben häufig Gallensteine, eine Cholecystomegalie und eine verzögerte Gallenblasenkontraktion [Chapman et al., 1996, EK III; Haffner et al., 1990, EK III; Janatuinen et al., 1993, EK IIa; Fraquelli et al., 2003, EK III]. Pathogenese und Klinik der diabetischen Gallenblasendysfunktion, die auch als diabetische Cholecystoparese, diabetische neurogene Gallenblase, diabetische Cholecystomegalie oder diabetische Cholecystopathie bezeichnet wurde, sind bis heute noch nicht ausreichend geklärt. Jedoch ergeben sich zunehmende Hinweise auf eine Beziehung zwischen gestörter Gallenblasenmotilität und ADN [Ruhl et Everhart, 2000, EK Iib; Fraquelli et al., 2003, EK III; Kajacetin et al., 2003, EK III]. Jedenfalls sollte man, insbesondere bei anderen Manifestationen der autonomen Neuropathie, eine gründliche sonographische Untersuchung durchführen [Härtegrad A].

4.2.3 Diabetische Gastropathie (diabetische Gastroparese)

Hinweise auf eine gestörte Magenentleerung finden sich bei 20 bis 30 Prozent unselektierter Typ 1 und Typ 2 Diabetikern, obwohl dyspeptische Symptome bei Diabetikern wie Nicht-Diabetikern relativ häufig vorkommen [Enck et al., 1994, EK IIb]. Im Vordergrund stehen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Völlegefühl und frühzeitiges Sättigungsgefühl. Stets ist eine gründliche differentialdiagnostische Abklärung notwendig [Härtegrad A]. Ein normal funktionierender Magen-Darm-Trakt ist eine Grundvoraussetzung für eine gute Diabeteseinstellung. Findet man nach einer Nüchternperiode von 8 bis 12 Stunden nach Ausschluss einer organischen Ursache Speisereste im Magen, kann eine entsprechende Verdachtsdiagnose gestellt werden. Ein negativer Befund ermöglicht jedoch nicht den Ausschluss einer Gastroparese. Zur Diagnose werden heute vorwiegend szintigraphische Funktionstests und massenspektrometrische Atemtests eingesetzt [Fuchs et al., 1997, EK IV]. Die Funktionsszintigraphie ist derzeit diagnostischer Goldstandard [Härtegrad A]. Die diagnostischen Möglichkeiten bei Verdacht auf diabetische Gastropathie sind in Tabelle 9 aufgeführt [Stacher, 2001, EK IV]. Optimal ist die Magenfunktionsszintigraphie mit Doppelisotopentechnik zur Beurteilung der Entleerung von festen und flüssigen Nahrungsbestandteilen [Horowitz et al., 1989, EK IIa; Härtegrad B]. Als Kompromiss wird heute häufig eine isotonenmarkierte semiliquide Testmahlzeit eingesetzt.

Eine gewisse Verbreitung haben ^{13}C -Atemtests (^{13}C -Oktanoat-Atemtest) [Ghoos et al., 1993, EK IIa; Ziegler et al., 1996, EK IIa; Härtegrad B]. Dabei wird markiertes Oktanoat oral aufgenommen, vom Duodenum rasch resorbiert und anschließend hepatisch oxidiert. Das entstehende $^{13}\text{CO}_2$ kann in der Ausatemluft gemessen werden. Eine Strahlenbelastung ist nicht gegeben, da es sich um ein stabiles Isotop handelt [Ghoos et al., 1993, EK IIa; Ziegler et al. 1996, EK IIa]. Neuerdings wurde bei einer Vergleichsuntersuchung mit der Magenszintigraphie eine sehr gute Übereinstimmung gefunden [Zahn et al., 2003, EK IIA].

Als einfach durchzuführender Test können die Entleerung von röntgendichten Markern, deren diagnostische Aussagekraft beschränkt ist, und die Sonographie eingesetzt werden [Dorlars et al., 1994, EK IIa; Vogelberg et Rathmann, 1986, EK IIa].

Hier beurteilt man z.B. nach Aufnahme von 300 ml Wasser über einen Zeitraum von 30 Minuten die Veränderung der postprandialen Antrumfläche in der Aortomesenterialebene. Die Untersuchung ist jedoch nur von begrenztem diagnostischen Wert, da bei der diabetischen Gastropathie insbesondere wegen der gestörten Antrumperistaltik zuerst die Entleerung fester Nahrungsbestandteile beeinträchtigt ist [Rathmann et Ziegler, 1994, EK IV; Härtegrad B]. Außerdem besteht kein einheitliches allgemein anerkanntes diagnostisches Vorgehen.

Da ADN und Hyperglykämie wesentliche pathogenetische Faktoren der Dysmotilität des Magens und des gesamten Gastrointestinaltrakts darstellen, sollte man zur Vermeidung falsch positiver Szintigraphien vor der Untersuchung Blutglukosewerte unter 200 mg/dl erreichen [Fraser et al., 1993, EK IIb; Horowitz et al., 1989, IIa; Mearin et al., 1986, EK IIa]. Ob diese Voraussetzung für den Atemtest ebenfalls gilt, ist nicht bekannt. Selbstverständlich müssen alle die gastrointestinale Motorik beeinflussenden Pharmaka, wie z.B. Prokinetika, Opioide und Psychopharmaka, zumindest einen Tag vor der Untersuchung abgesetzt werden. Weitere Untersuchungen wie Duplexsonographie zur Beurteilung des transpylo rischen Flussverhaltens, Manometrie und NMR werden nur in spezialisierten Zentren eingesetzt [Tabelle 9, Härtegrad C].

4.2.4 Diabetische Diarrhoe

Eine diabetische Diarrhoe tritt bei Typ 1 im Vergleich zu Typ 2 Diabetes über zehnmal so häufig auf [Lysy et al., 1999, EK III]. Charakteristisch sind intermittierende, braune, wässrige, voluminöse Stühle, die häufig auch nachts auftreten und mit plötzlichem Stuhldrang und Tenesmen verbunden sein können. Episodische Verläufe mit Perioden einer normalen Darmfunktion oder gar mit Obstipation kommen vor.

Die Pathogenese ist nicht eindeutig geklärt, aber wahrscheinlich multifaktoriell. Die Diagnose ist im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnose. Wichtige Differentialdiagnosen wie z.B. bakterieller Überwuchs, Zoeliakie (glutensensitive Enteropathie), exokrine Pankreasinsuffizienz und Störungen im Bereich der abführenden Gallenwege können selbst ein Teil des Syndroms der diabetischen Diarrhoe darstellen.

Zusätzlich zur Diagnosesicherung dient der Nachweis einer ADN an einem oder mehreren Organsystemen (z.B. einer KADN). Neben Anamnese (Zuckeraustauschstoffe, Laxantien, Diabetestherapie mit Metformin, Alkohol), einem gegebenenfalls umfangreichem Spektrum von Laboruntersuchungen und der Endoskopie ist der Wasserstoff-Atemtest eine wichtige Funktionsuntersuchung zum Nachweis einer bei Diabetikern häufigen bakteriellen Fehlbesiedlung im Dünndarm. H₂-Exhalationstests haben wegen ihrer fehlenden Invasivität, der einfachen Durchführbarkeit und der hohen Sensitivität heute einen bedeutenden Platz in der Dünndarmdiagnostik [Fuchs et al., 1997, EK IV; Härtegrad A]. Bei Vorliegen einer bakteriellen Fehlbesiedlung wird z.B. oral aufgenommene Glucose bereits im Jejunum durch Bakterien metabolisiert und führt zu einem raschen Anstieg der H₂-Konzentration in der Atemluft, die mit kommerziell erhältlichen Analysegeräten einfach bestimmt werden kann. Neu und noch zuverlässiger sind die ¹³C-Atemtests [Delbende et al., 2000, EK Ib; Härtegrad A]. Weitere diagnostische Möglichkeiten zur Untersuchung der Dünndarmmotilität, die allerdings nur in gastroenterologischen Kliniken und in speziellen Zentren durchgeführt werden, sind die Manometrie und Szintigraphie des Dünndarms [Härtegrad C].

4.2.5 Diabetische Obstipation

Bei Diabetikern ist häufig mit einer Obstipation zu rechnen. Differentialdiagnostisch kommt eine Vielzahl von Möglichkeiten in Frage, die sich auf das Kolon selbst und auf andere Ursachen wie endokrinmetabolische Störungen, chronische Medikamenteneinnahme, Intoxikation und Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems beziehen. Neben der rektalen digitalen Untersuchung und der Suche nach okkultem Blut im Stuhl steht die Endoskopie zum Ausschluss morphologischer Ursachen im Vordergrund. Die anorektale Manometrie hilft bei der Erkennung und Differenzierung anorektaler Ursachen einer Obstipation. Eine wichtige Funktionsuntersuchung ist die Bestimmung der Kolon-Transitzeit mit röntgendichten Markern, z.B. im sogenannten Hinton-Test [Hinton et al., 1969, EK IIb; Härtegrad A]. Praktikabler ist jedoch die Einnahme jeweils einer Kapsel pro Tag über sechs aufeinander folgende Tage [Schindlbeck et al., 1990, EK IV]. Dabei enthält eine Hartgelatine-Kapsel eine konstante Anzahl von etwa 20-24 Markern. Einen Tag nach Einnahme der letzten Kapsel erfolgt eine Röntgenaufnahme des Abdomens. Die Zahl der verbliebenen Marker bestimmt die Transitzeit.

4.2.6 Diabetische Stuhlinkontinenz

Eine diabetische Stuhlinkontinenz kann zusammen mit einer schweren diabetischen Diarrhoe oder für sich alleine als anorektale Dysfunktion auftreten. Die Kontinenzmechanismen lassen sich mit Hilfe der anorektalen Manometrie untersuchen [Härtegrad B]. Dabei werden die Druckcharakteristika des anorektalen Schließmuskels unter standardisierten Bedingungen in einem Funktionslabor gemessen. Weitere Funktionsuntersuchungen zur Abklärung anorektaler Funktionsstörungen und morphologischer Veränderungen sind die Defäkographie und die Endosonographie [Bielefeldt et al., 1990, EK IV; Law et al., 1991, EK IIb; Härtegrad A].

Tabelle 9

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf diabetische Gastropathie [Härtegrad A].

Ausschluss anderer organischer Erkrankungen:
•Endoskopie
Nachweis der Motilitätsstörungen:
•Magenentleerungs-Szintigraphie
• ¹³ C-Atemtests
¹³ C-Acetat-Atemtest für Flüssigkeiten, ¹³ C-Oktanoat-Atemtest für feste Speisen
Weitere Untersuchungen:
• Sonographie (orientierend mit Flüssigkeit)
• Röntgendichte Marker
• Duplex-Sonographie (transpylorisches Flussverhalten)
• Magnetresonanztomographie
• Manometrie
• Elektrogastrographie (gastrale Dysrhythmien)

4.3 Urogenitaltrakt

Die ADN im Bereich des Urogenitaltrakts weist zwei klinisch relevante Manifestationen auf: Die neurogene diabetische Harnblasenentleerungsstörung (diabetische Zystopathie) und komplexe sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion und sexuelle Dysfunktion bei der Frau).

4.3.1 Diabetische Zystopathie

Häufig schleichend kommt es zu einem sensomotorischen Defizit und zu einer Steigerung der Harnblasenfüllung. Folgen sind ein verspätet einsetzender Harndrang, lange Zeitintervalle zwischen einzelnen Miktionen und insbesondere im dekompensierten Stadium mit hoher Blasenkapazität große Harnmengen mit verlängerter Miktionszeit und reduzierter maximaler Harnflussrate. Das dekompensierte Stadium beschreibt die Blasenwandüberdehnung mit Restharn, wobei dann die Entleerungsfunktion nur noch über die Bauchpresse gelingt. Endstadium ist die Überlaufblase mit oder ohne Harninkontinenz. Dies führt zu einem veränderten Miktionsverhalten mit abgeschwächtem Harnstrahl und Pollakisurie [Kaplan et al., 1995, EK IV; Starer et Libow, 1990, EK IV; Hampel et al., 2003, EK IV]. Die Anfälligkeit für Harnwegsinfekte nimmt zu. Mehr als ein Harnwegsinfekt pro Jahr legt vor allem bei männlichen Diabetikern eine weitere Diagnostik nahe. Jeder Diabetiker sollte aufgrund des häufig asymptomatischen Verlaufs einer neurogenen Harnblasenentleerungsstörung und ihrer u.U. gravierenden Auswirkungen auf den gesamten Harntrakt regelmäßig gezielt nach Miktionsstörungen (Miktionsfrequenz, Restharn, Harnwegsinfekte, Harnstrahlabschwächung, Notwendigkeit der Bauchpresse, Inkontinenz) befragt werden. Eine semiquantitative Stix- und Sediment-Untersuchung des Harns ist obligat [Stief et al., 1996, EK IV; Härtegrad A]. Das diagnostische Vorgehen bei der neurogenen Harnblasenentleerungsstörung zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10

Diagnostik der diabetischen Zystopathie [mod. nach Stief et al., 1996, EK IV; Härtegrad A]

• Urinbefund
• Sonographie
• Uroflowmetrie
• Urodynamische Untersuchung
• Miktionsurethrographie/Urethrozystographie (bei V.a. pathologische Veränderungen der Harnausscheidung)

Zur Diagnostik diabetischer Blasenentleerungsstörungen wird als Screeningmethode die Sonographie (Bestimmung des Blasenvolumens, über 500 ml pathologisch; Darstellung des Restharns nach Miktion, pathologisch über 50 ml) empfohlen. Abhängig von diesen Befunden sind ggf. weitere urologisch-radiologische bzw. endoskopische Untersuchungen notwendig [Stief et al., 1996, EK IV]. Bei Stress- bzw. Dranginkontinenz ist obligatorisch eine neuro-urologische Untersuchung durchzuführen [Kaplan et al., 1995, EK IV; Härtegrad A]

4.3.2 Komplexe sexuelle Funktionsstörungen

Sexuelle Störungen bei Diabetes mellitus sind häufig, werden aber arzt- und patientenseitig oft tabuisiert [Price, 1993, EK IV]. Sexuelle Störungen vermindern jedoch in hohem Maße die Lebensqualität der Betroffenen [Rance et al., 2003 EK III]. Bei männlichen Diabetikern mit sexuellen Störungen liegt bei etwa 50 Prozent, bei weiblichen Diabetikern bei etwa 30 Prozent eine autonome diabetische Neuropathie vor [Fedele et al., 1998, EK III; Enzlin et al., 2002, EK IIa]. Die Inzidenz einer erektilen Dysfunktion beträgt bei Diabetikern 50,7 auf 1000 Personenjahre [Johannes et al., 2000] und ist im Vergleich zu Nichtdiabetikern etwa doppelt so hoch. In einer großen epidemiologischen Studie in Deutschland fand sich eine mittlere Häufigkeit von 19,2 Prozent in der Allgemeinbevölkerung mit einem deutlichen altersabhängigen Anstieg von 2,3 bis 53,4 Prozent. Außerdem fand sich eine hohe Komorbidität mit Hypertonie, Diabetes mellitus, Operationen im Beckenbereich und Symptomen der Harnwege [Braun et al. 2000. Ek III]. Als pathogenetische Mechanismen gelten Störungen der neurogen und endothe-vermittelten Schwellkörper- und Gefäßrelaxation, die sekundär zu einem deutlichen vaskulären Defizit führen.

Erektile Dysfunktion

Die erektile Dysfunktion zählt zu den häufigsten Organmanifestationen einer ADN. Sie erfordert immer eine gründliche differentialdiagnostische, multidisziplinäre Abklärung [Haslbeck, 1998, EK IV, Leitlinien Dtsch. Ges. Urologie, 2001, EK IV]. Tabelle 11 zeigt das diagnostische Vorgehen bei erektiler Dysfunktion. Ab der Stufe 2.b) empfiehlt sich die Überweisung zum Urologen.

Tabelle 11

Diagnostik der erektilen Dysfunktion [nach Stief et al., 1996, EK IV; Härtegrad A]

1. Diagnostische Stufe:
a) Anamnese, Sexualanamnese, standardisierter Fragebogen (IIEF, IIEF-5), klinischer Befund, Laboruntersuchungen
b) Gesamttestosteron (fakultativ freies Testosteron), Prolactin, FSH, LH
2. Diagnostische Stufe (fakultativ):
a) Test mit einem anderen PDE5-Hemmer (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil)
b) Schwellkörperinjektionstest (SKIT)
c) Doppler-/Duplex-Sonographie
3. Diagnostische Stufe (nur wenn eine operative Therapie geplant oder sinnvoll ist)
a) Kavernosometrie und Kavernosographie

Neben der ADN als häufige organische Ursache ist die erektile Dysfunktion häufig sekundär psychogen mitbestimmt. Deshalb muss immer eine systematische und sorgfältige Diagnostik erfolgen [Härtegrad A]. Möglicherweise bestehende medikamentöse Nebenwirkungen (Antihypertonika, Antidepressiva, Tranquillizer) müssen abgeklärt werden [Strian et Haslbeck, 1999, EK IV]. Praktisch bewährt hat sich eine validierte Kurzform eines 15-teiligen Fragebogens zur sexuellen Gesundheit beim Mann [Rosen et al., 1999, EK IV; Härtegrad B]. Dabei beziehen sich die 5 Fragen auf die erektile Funktion und die sexuelle Zufriedenheit. Werden weniger als 22 Punkte erreicht, besteht der Verdacht einer erektilen Dysfunktion (Tabelle 18-19). Nach

Abschluss der zweiten diagnostischen Stufe können etwa 60 bis 80 Prozent der Patienten einer Therapie zugeführt werden. Sind weitere invasive andrologische Untersuchungen notwendig, wird die dritte diagnostische Stufe durchgeführt. Sie besteht aus der selektiven Pharmako-Kavernosometrie und Pharmako-Kavernosographie und dient der Vorbereitung operativ rekonstruktiver Maßnahmen wie der Schwellkörperersatz-Operation [Stief et al., 1996, EK IV; Härtegrad C].

Sexuelle Funktionsstörungen der Frau

Diabetische Frauen können ebenfalls von sexuellen Funktionsstörungen betroffen sein. Über Libido-Verlust wird ebenso geklagt wie über Unfähigkeit zur Erregung, ausbleibender Orgasmus oder Dyspareunia [Enzlin et al., 1998; EK IV; Enzlin et al., 2002, EK IIa].

4.4 Neuroendokrines System

Das autonome Nervensystem stellt einen wichtigen Faktor der hormonellen Regulation dar. Klinisch bedeutsam ist ein Syndrom „hypoglycemia associated autonomic failure“ (HAAF), das eine bei einer Hypoglykämie eingeschränkte neuroendokrine Reaktion, eine geänderte Schwelle für die Freisetzung von gegenregulatorischen Hormonen und eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung („hypoglycemia unawareness“) einschließt [Heller et al., 1987, EK IIb; Lingenfelser et al., 1994, EK IIb; Cryer et al., 2004, EK IV]. Autonome adrenerge Warnsymptome (z.B. Schwitzen, Hunger, Nervosität, Herzklopfen, Zittern) setzen verspätet ein (erhöhte Schwelle, d.h. niedrigerer auslösender Blutzuckerwert) oder fehlen während der Entwicklung einer Neuroglukopenie (typische Symptome: Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Sehstörungen und Schwäche) vollständig. Für die Störung der autonom-adrenalen Gegenregulation wurde früher die klassische KADN verantwortlich gemacht, wobei aber bald erkannt wurde, dass die Überschneidung beider Krankheitsbilder allenfalls partiell ist [Ryder et al., 1990, EK IIa]. Seit bekannt ist, dass eine vorausgehende Hypoglykämie die Gegenregulation bei einer nachfolgenden beeinträchtigen kann [Heller et al., 1991, EK IIb], ist klar, dass andere Mechanismen im Vordergrund stehen müssen. In den meisten Fällen ist die Störung wahrscheinlich Folge einer durch vorausgehende rezidivierende hypoglykämien zentral ausgelösten cortisol-induzierten Suppression der Katecholaminsekretion [Davis et al., 1996, EK Ib]. Eine ADN kann aber auch direkt zu einem Sekretionsdefizit der Katecholamine beitragen [Bottini et al., 1997, EK IIa] und damit den Behandlungserfolg bei einer Wahrnehmungsstörung einschränken [Fanelli et al., 1997, EK IIa]. Entsprechende diagnostische Funktionstests (stufenweise hyperinsulinämische, hypoglykämische Clamp-Technik, Insulininfusionstests) sind kompliziert und können nur in Speziallaboratorien durchgeführt werden [Consensus Statement, 1996, EK IV; Haslbeck, 2000a, EK IV; Härtegrad C].

Die Prävalenz dieser Störung, die zu schweren Hypoglykämien prädisponiert, wird mit einer großen Streubreite auf etwa 25 Prozent [Hepburn et al., 1990, EK III] aller Typ 1 Diabetiker geschätzt [Gerich et al., 1991, EK IV]. Betroffene Patienten sind durch niedrigeres HbA1c [Mokan et al., 1994, EK IIa; Widom et al., 1990, EK IIa], längere Diabetesdauer [Hepburn et al., 1990, EK III; Mokan et al., 1994, EK IIa] und eine größere Zahl durchgemachter schwerer Hypoglykämien [Hepburn et al., 1990, EK III; Mokan et al., 1994, EK IIa] charakterisiert. Gelegentlich (bei etwa 10 Prozent) findet man auch Symptome oder Befunde einer KADN.

4.5 Trophik und Sudomotorik

Störungen der Extremitätentrophik sowie der Vaso- und Sudomotorik (klinisch warmer und trockener Fuß) zählen zu den wichtigsten pathogenetischen Faktoren des diabetischen Fußsyndroms. Eine autonome Dysfunktion an den unteren Extremitäten ist ein wesentlicher Risikofaktor des diabetischen Fußsyndroms. Eine Reihe qualitativer Tests zur Erfassung der Sudomotion (s. Tabelle 12) sowie neurovaskuläre Funktionstests (z.B. Laserdopplerfluxmetrie) können diagnostisch eingesetzt werden [Forst et Pfützner, 2004, EK IV].

Störungen der thermoregulatorischen Schweißsekretion sind beim Diabetes mellitus häufig [Haslbeck, 1993, EK IV]. Die Testung der Sudomotorik durch Temperatur und chemisch induziertes Schwitzen wurde in einem Konsensus der American Diabetes Association zur nicht-invasiven Globaldiagnostik der ADN zusammen mit kardiovaskulären Funktionstests empfohlen [ADA, 1988, EK IV]. Ist z.B. aufgrund einer absoluten Arrhythmie die direkte Bestimmung der HRV nicht möglich, kann eine KADN, wenn sich bei den in Tabelle 12 aufgeführten Tests ein pathologischer Befund ergibt, vermutet werden [Spitzer et al., 1997, EK III; Niakan et Harati, 1988, EK IIb].

Tabelle 12

Sudomotorische Tests zur indirekten Abschätzung einer KADN [Härtegrad B]

Bestimmung der sympathischen Hautantwort = SHA

[Sympathetic skin response = SSR]

Prüfung des quantitativen Sudomotor-Axonreflextests

(Quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)

Ninhydrin-Test, Acetylcholin-Sweat-spot Test

Die SHA kann mit den meisten EMG-Geräten bestimmt werden. Der QSART wird aufgrund einer aufwendigen Technik derzeit nur in klinisch-neurologischen Einrichtungen mit Speziallabor durchgeführt. Einfach zu handhabende portable Geräte sind in Entwicklung. SHA und QSART verhalten sich weitgehend konkordant [Maselli et al., 1989, EK IIa].

4.5.1 Sympathische Hautantwort

Einzelheiten zur Messmethodik sind ausführlich beschrieben worden [Spitzer et al., 1997, EK III]. Nur das Fehlen einer Reizantwort wird als pathologisch gewertet [Spitzer et al., 1997, EK III; Maselli et al., 1989, EK IIa; Niakan et Harati 1988, EK IIb; Tzeng et al., 1993, EK IIa]. Die Bewertung einer pathologischen SHA ist nur im klinischen Zusammenhang möglich. Die Sensitivität zum Nachweis einer KADN liegt bei 75 Prozent, die Spezifität bei 96 Prozent [Spitzer et al., 1997, EK III]. Ein pathologischer Ausfall der SHA kann sowohl durch eine zentrale als auch durch eine periphere Läsion der Sudomotoren bedingt sein.

4.5.2 Quantitativer Sudomotor-Axonreflextest

Die Methode des QSART untersucht ausschließlich die Funktion distaler, postganglionärer sudomotorischer Fasern. Beim quantitativen Sudomotor-Axonreflextest (QSART) wird hygrometrisch die Feuchtigkeitsentwicklung in einem definierten

Hautareal nach einer Gleichstromiontophorese mit 1 Prozentiger Carbachollösung oder 10 Prozentiger Acetylcholinlösung bestimmt [Lang et al., 1993, EK IIb; Low et al., 1983, EK IIa]. Die Sensitivität des QSART zum Nachweis einer KADN liegt bei 70 Prozent, die Spezifität bei 83 Prozent [Spitzer et al. 1997, EK III]. Dies bestätigen Voruntersuchungen mit ähnlicher Aussage [Low et al., 1986, EK IIa; Maselli et al., 1989, EK IIa]. SHA und QSART verhalten sich weitgehend konkordant [Maselli et al., 1989, EK IIa].

4.5.3 Ninhydrin-Test, Acetylcholin-Sweat-spot Test

Diese Untersuchung ist relativ aufwendig und wird zurzeit nur in wenigen Zentren durchgeführt [Härtegrad C].

4.6 Respiratorisches System

Die Störungen des autonomen Nervensystems im Bereich des Respirationstrakts sind in ihrer klinischen und diagnostischen Relevanz noch nicht endgültig geklärt. Neben der Hypothese einer Prädisposition zu Arrhythmien und zum plötzlichen Herztod durch eine KADN wird als weitere Ursache für die erhöhte Mortalität bei KADN eine zentrale Fehlregulation der Respiration verantwortlich gemacht [Page et Watkins, 1978, EK IV]. Dies wird durch eine Studie unterstützt, die über ein gehäuftes Vorkommen der Schlafapnoe bei KADN-Patienten berichtet [Rees et al., 1981, EK IIa]. Neuere Untersuchungen beschreiben ebenfalls das gehäufte Vorkommen einer Schlafapnoe bei KADN [Ficker et al., 1998, EK IIb]. Dies wurde aber von anderen Autoren nicht bestätigt [Catterall et al., 1984, EK IIa]. Auf eine zentrale Fehlsteuerung der Atmung, welche bei Patienten mit KADN nachgewiesen werden konnte, weist ein herabgesetzter Atemantrieb gegenüber zunehmender Hyperkapnie bzw. Hypoxämie hin [Wanke et al., 1993, EK IIa].

4.7 Pupillomotorik

Pupillenstörungen äußern sich insbesondere in einer verminderten Dunkeladaptation [Isotani et al., 1995, EK IIa]. Folge einer im Vordergrund stehenden sympathischen Schädigung ist eine Miosis [Smith et Smith, 1983, EK IIa; Smith et Dewhirst, 1986, EK IIa]. Eine entsprechende Funktionsuntersuchung, die sich allerdings in Deutschland nicht durchsetzen konnte, ist die Pupillometrie [Dyck et Thomas, 1999, EK IV; Härtegrad C]. In Kooperation mit Ophthalmologen kann das Pupillenspiel mittels Infrarot-Pupillographie objektiviert werden. Die Pupillenkonstriktion ist bei Diabetikern mit autonomer Pupillenfunktionsstörung reduziert. Die Redilatation nach Lichtreiz erfolgt verzögert. Spontane Schwankungen des Pupillendurchmessers sind im Vergleich zu Gesunden vermindert [Smith et Smith, 1999, EK IV]. Die gestörte Pupillomotorik des Diabetikers kann bei einer Fundus-Untersuchung hinderlich sein.

5 Therapie der ADN

Die Verbesserung bzw. Optimierung der Diabeteseinstellung ist derzeit die einzige, einigermaßen gesicherte, kausale Therapie der KADN beim Typ 1 Diabetes [DCCT, 1998, EK Ib; Gaede et al., 1999, EK Ib; Härtegrad A]. Beim Typ 2 Diabetes zeigten verschiedene Studien überwiegend keinen eindeutigen positiven Effekt auf die KADN [UKPDS, 1998, EK Ib]. Hingegen konnte eine multifaktorielle Behandlung, mit dem

Versuch einer Optimierung von HbA1c, Blutdruck und Lipiden über etwa acht Jahre das Risiko einer KADN um etwa 60 Prozent reduzieren (siehe 5.1.2.) [Gaede et al., 2003, EK IB]. Bezüglich der übrigen Manifestationen der ADN liegen kaum Studien vor. Bei Typ 2 Diabetikern ergab eine 2-Jahres-Studie keinen Effekt der Optimierung der Diabeteseinstellung auf die erektile Dysfunktion [Azad et al., 1999, EK Ib]. Aufgrund der vorliegenden Daten gilt, dass die autonome Neuropathie im Vergleich zur sensorischen Polyneuropathie bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern auf eine Stoffwechselkorrektur offenbar weniger gut anspricht. Möglicherweise liegt dies auch an den derzeitigen, nicht ausreichend sensitiven Untersuchungsmethoden, die insbesondere die KADN erfassen. Bei den klinisch-manifesten autonomen Neuropathien kommt bei der Vielzahl der befallenen Organ- und Funktionssystemen eine Reihe von speziellen symptomatischen Therapieformen in Frage, bei denen die diabetische Gastropathie (diabetisches Gastroparesesyndrom), die erektile Dysfunktion und eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung als häufige autonome Neuropathiemanifestationen im Vordergrund stehen [Haslbeck, 1993, EK IV; 1996, EK IV; Haslbeck et al., 1999, EK IV]. Die heute üblichen symptomatischen Therapiemöglichkeiten an verschiedenen Organ- und Funktionssystemen sind in Tabelle 15 zusammenfassend dargestellt.

5.1 Kardiovaskuläres System

5.1.1 Optimierte Stoffwechseleinstellung

In der DCCT-Studie [1998] war der Effekt einer intensivierten Diabetestherapie auf Funktionsparameter des autonomen Nervensystems ein weiterer Schwerpunkt. Über einen Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren wurden bei intensivierter bzw. konventioneller Insulintherapie initial und in zweijährigen Abständen autonome Funktionstests (R-R-Variation, Valsalva-Quotient und Orthostase-Test) durchgeführt, sowie vierteljährlich autonome Symptome abgefragt (orthostatische Hypotonie, Symptome einer Gastroparese, Diarrhoe und Obstipation, urogenitale Symptome, sudomotorische Dysfunktion oder gestörte Hypoglykämiewahrnehmung). In den 6,5 Jahren verdoppelte sich nahezu der Anteil der Personen mit autonomen Funktionsstörungen. Dabei stand die Abnahme der R-R-Variation im Vordergrund, die bei der intensivierten Therapie signifikant geringer war. Signifikante Unterschiede des Valsalva-Quotienten oder des Orthostase-Tests fanden sich nicht. Bei den autonomen Symptomen war neben statistisch grenzwertigen Symptomprävalenzen (Nausea, Hypoglykämiewahrnehmung) ein Restharn signifikant häufiger bei Probanden mit konventioneller Therapie nachweisbar. Zusammengefasst weist diese Untersuchung darauf hin, dass eine intensiviertere Insulintherapie die Entwicklung und das Fortschreiten pathologischer autonomer Tests verzögern kann [DCCT, 1998, EK Ib]. Es bleibt festzuhalten, dass der gegenwärtig einzig für die KADN bei Typ 1 Diabetes nachgewiesene wirksame Therapieansatz in der Prävention einer frühzeitigen Optimierung der Stoffwechseleinstellung und der Schulung der Patienten besteht [Härtegrad A].

5.1.2 Multifaktorielle Intervention

In einer prospektiven kontrollierten Behandlungsstudie (mittlere Dauer 7,8 Jahre) bei Typ 2 Diabetikern mit Mikroalbuminurie führte eine multifaktorielle, medikamentöse

Intervention mit Verbesserung der Diabeteseinstellung, optimaler Blutdrucktherapie (ACE-Hemmer) und lipidsenkender Behandlung (zumeist Statine) zu einer Reduktion des kardiovaskulären und mikroangiopathischen Risikos (Retinopathie, Nephropathie) um etwa 50 Prozent. Zusätzlich konnte das Risiko einer autonomen Neuropathie (KADN) um etwa 60 Prozent gesenkt werden [Gaede et al., 1999 EK IB, Gaede et al., 2003 EK Ib, Härtegrad A].

5.1.3 Pathogenetisch begründete Ansätze

In den letzten Jahren sind verschiedene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten untersucht worden, die nur begrenzten Erfolg zeigten: Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Antioxidanzien und ACE-Hemmer [Härtegrad B]. Hierbei sind immer sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägungen geboten.

Aldose-Reduktase-Inhibitoren

Bei den Aldose-Reduktase-Inhibitoren (ARI) wurde bisher nur bei Tolrestat eine Verbesserung kardialer autonomer Funktionstests und eine Reduktion des systolischen Blutdruckabfalls nach Lagewechsel nachgewiesen [Didangelos et al., 1998, EK Ib; Giugliano et al., 1993, EK Ib]. Eine placebokontrollierte Studie bei Typ 2 Diabetikern über 24 Wochen mit Epalrestat (150 mg/d) zeigt eine signifikante Besserung der Pupillomotorik und der HRV unter tiefer Respiration [Nakayama et al., 2001, EK Ib]. Präparate dieser Pharmakogruppe wurden vorwiegend wegen hepatotoxischer Nebenwirkungen aus den klinischen Prüfungen und aus dem Handel genommen. Bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern mit Neuropathie und verminderter links ventrikulärer Ejektionsfraktion kam es nach 1-jähriger Therapie mit Zopolrestat zu einer Befundbesserung [Johnson et al., 2004, EK Ib]. Weiterhin besserte eine dreimonatige Behandlung mit Epalrestat bei Diabetikern die Magenmotilität und das Leistungsspektrum der HRV [Okamoto et al., 2003, EK Ib].

Antioxidanzien

Der einzige für den klinischen Einsatz verfügbare Radikalfänger Alphaliponsäure (ALA) wurde auch in der Therapie der KADN untersucht. Als Ergebnis dieser Studie mit 73 Typ 2 Diabetikern konnte eine Dosis von 4 x 200 mg ALA/Tag oral über 4 Monate eine Verbesserung einzelner kardialer Test bewirken [Ziegler et al., 1997, EK Ib; Ziegler et al., 1999, EK IV]. Vitamin E (600mg/Tag p.o.) führte bei Typ 2 Diabetikern nach 4 Monaten zu einer Besserung der Herzfrequenzvariation [Mantella et al., 2001, EK Ib].

ACE-Hemmer

Der ACE-Hemmer Quinalapril bewirkte nach 3 bzw. 6 Monaten eine signifikante Zunahme der parasympathischen Aktivität [Kontopoulos et al., 1997, EK Ib]

5.1.4 Symptomatische Therapie

Bei ausgeprägter Sinustachykardie im Rahmen der vagalen Dysfunktion können niedrig dosierte, kardioselektive Betarezeptorenblocker eingesetzt werden. Hierbei ist auf die Möglichkeit einer Einschränkung der Wahrnehmung von Warnsymptomen einer Hypoglykämie zu achten. [Ziegler et Gries, 1994, EK IV; Haslbeck, 1993, EK IV]. In einer placebokontrollierten, randomisierten, Crossover-Studie ergab eine 6-wöchige Therapie mit 100 mg Metoprolol pro Tag bei Typ 1 Diabetikern mit Albuminurie, erhöhtem

kardiovaskulärem Risiko und Behandlung mit einem ACE-Hemmer eine Besserung der vagalen Herzkreislauf-Reflexe [Ebbehøj et al., 2002, EK Ib]. Ein 12-wöchiges Ausdauertraining führte bei Diabetikern mit KADN zu einer signifikanten Besserung der vagalen Aktivität und der körperlichen Leistungsfähigkeit [Howorka et al., 1997, EK IIb]. Die medikamentöse Behandlung der orthostatischen Hypotonie ist problematisch, da eine Blutdrucksteigerung im Stehen ohne einen deutlichen Anstieg im Liegen erreicht werden soll. Deshalb sollten vor Einsatz von Medikamenten wie Sympathomimetika mit kurzer Halbwertszeit z.B. Midodrin oder Fludrocortison [Purewal et Watkins, 1995, EK IV; Stumpf et Mitrzyk, 1994, EK IV] physikalische Maßnahmen angewendet werden (Tabelle 13).

Tabelle 13

Physikalische Maßnahmen zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie [mod. nach Ziegler et Gries, 1994, EK I; van Lieshout et al., 1992, EK IV; Härtegrad A]

- Elastische Kompressionsstrumpfhosen – Problematisch im Sommer oder bei diabetischer Diarrhoe
- Körperliches Training – entsprechend den physiologischen Gegebenheiten
- Schlafen mit erhöhtem Oberkörper
- Langsames Aufstehen nach Bettruhe
- Kreuzen der Beine im Stehen

5.2 Gastrointestinaltrakt

5.2.1 Optimierte Stoffwechseleinstellung

Die diabetische Gastroenteropathie tritt in fortgeschrittenen Stadien der autonomen Neuropathie häufig in Kombination mit der KAN auf. Die nach klinischen Erfahrungen eventuell günstigen therapeutischen Wirkungen einer normnahen Diabeteseinstellung konnten bisher nicht in gezielten evidenzbasierten Studien nachgewiesen werden [Härtegrad A]. Ob die zusätzliche Verabreichung eines Gastroprokinetikums neben einer herkömmlichen Diabetestherapie zu einer Verbesserung der Diabeteseinstellung führt wird widersprüchlich beurteilt [Braden et al., 2002, EK Ib; Ueno et al., 2002, EK Ib, Lehmann et al., 2003, EK Ib]

5.2.2 Ösophageale Dysfunktion

Die bei Diabetikern am Ösophagus objektifizierbaren Motilitätsstörungen und Änderungen der Transitzeit verlaufen zumeist subjektiv asymptomatisch. Hinweise auf eine Refluxkrankheit sowie Symptome wie Dysphagie und Odynophagie müssen immer endoskopisch abgeklärt werden.

5.2.3 Gallenblasendysfunktion

Diabetiker haben häufiger Gallensteine, eine Cholecystomegalie und eine verzögerte Gallenblasenkontraktion. Zusammenhänge zwischen autonomer Neuropathie, Hyperglykämie und Gallenblasendysfunktion wurden nachgewiesen. Durch Korrektur der Stoffwechselsituation konnte eine Verbesserung der Gallenblasenfunktion erreicht werden [Burgstaller et al., 1992, EK IIa; Hahm et al., 1996, EK IIa]. Unter Behandlung mit dem derzeit nicht mehr im Handel erhältlichen Gastroprokinetikum Cisaprid konnte

im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme des Gallenblasenvolumens um etwa 40 Prozent beobachtet werden [Kapicioglu et al., 1998]. Bei nachgewiesener autonomer Neuropathie sollte an eine mögliche Gallenblasenbeteiligung gedacht werden, wobei die klinische Bedeutung der diabetischen Gallenblasendysfunktion heute noch nicht ausreichend geklärt ist. In weiteren Untersuchungen müssen spezielle Erfahrungen zum Krankheitswert und ggf. zur Behandlung gesammelt werden [Haslbeck, 2000a, EK IV; Härtegrad B]. Gallensteine werden nach den üblichen Regeln behandelt.

5.2.4 Diabetische Gastropathie (diabetische Gastroparese)

Eine diabetische Gastropathie mit gestörter Motilität und Magenentleerung behindert das Zusammenwirken zwischen Kohlenhydratresorption und Medikamentenwirkung, insbesondere der Insulinwirkung [Haslbeck, 1990, EK IV]. Zudem kann es zu einer direkten Beeinflussung der Magenentleerung bei einer akut erhöhten Blutglukosekonzentration über etwa 10 mmol/l kommen [Fraser et al., 1990, EK IIb]. Folgen der gastrointestinalen Dysfunktion können akute Stoffwechsellentgleisungen, insbesondere Hypoglykämien, aber auch eine langfristige Hyperglykämie mit entsprechenden Langzeitrissen sein. Die gastrointestinale Dysfunktion verhindert eine Optimierung der Stoffwechseleinstellung als kausale Therapie diabetischer Neuropathien und auch anderen diabetischer Langzeitkomplikationen [Haslbeck, 2000a, EK IV].

Allgemeintherapeutische Maßnahmen

Bei der diabetischen Gastropathie sind allgemeine praktische und insbesondere diätetische Maßnahmen zu berücksichtigen. Sie resultieren aus der Tatsache, dass bevorzugt die Entleerung von Nahrungsmittel mit hoher Konsistenz im Magen verzögert ist. Die Nahrung soll gründlich gekaut werden und der Patient sollte zumindest eine halbe Stunde nach jeder Mahlzeit in aufrechter Haltung verweilen. Als diätetische Maßnahmen werden kleine, über den Tag verteilte, u.U. semiliquide oder flüssige Mahlzeiten, eine reduzierte Fettzufuhr und wenig Ballaststoffe empfohlen [Härtegrad A].

Pharmakotherapie

Konsequenz aus dem gestörten Zusammenspiel von Kohlenhydratresorption und Wirkung der antidiabetischen Therapie ist die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie der intestinalen Dysfunktion mit Gastroprokinetika, die nach Diagnosesicherung konsequent durchgeführt werden sollte (Tabelle 15). Folgende prokinetisch wirksame Pharmaka können eingesetzt werden [IDF, 1999, EK IV; Vinik et al., 2000, EK IV; Härtegrad A]: die Dopaminantagonisten Metoclopramid und Domperidon sowie Erythromycin als Motilid.

Der 5-HT₄-Antagonist Cisaprid ist in Deutschland seit Juli 2000 wegen weltweit vermehrt insbesondere auch in der Pädiatrie beobachteter tödlicher kardialer Komplikationen nicht mehr im Handel. Durch Metoclopramid und Domperidon erfolgt eine Beschleunigung der Magenentleerung über eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren. Erythromycin wirkt über eine Stimulation von Motilin-Rezeptoren. Der Wirkungsmechanismus von Metoclopramid und Cisaprid beinhaltet auch eine Stimulation von 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren und Acetylcholinfreisetzung. Bei Metoclopramid kann es schon nach wenigen Wochen zu einem Wirkungsverlust kommen [Schade et al., 1985, EK IIb; McCallum et al., 1991, EK IIb; Malagelada et al., 1980, EK IIa]. Domperidon bewirkt eine verbesserte Magenentleerung für flüssige und

feste Nahrungsmittel. Bei längerer Anwendung lässt die Wirkung auf feste Speisen ebenfalls nach, während sie für flüssige Nahrung weitgehend bestehen bleibt [Brogden et al., 1982, EK IV; Horowitz et al., 1985, EK IIa]. Erythromycin beschleunigt den Transport flüssiger und fester Nahrungsbestandteile offenbar besser als Metoclopramid [Richards et al., 1993, EK IIb; Erbas et al., 1993, EK Ib; Desautels et al., 1995, EK Ib]. Der therapeutische Einsatz von Erythromycin ist durch eine relativ rasche Toleranzentwicklung, die antibiotische Wirkung und durch Nebenwirkungen wie z.B. Hautreaktionen und Diarrhoen begrenzt [Tanis et al., 1993, EK IV].

Für die Langzeittherapie der diabetischen Gastropathie wurden Erythromycin- Analoga (sog. Motilide) erprobt, die ausschließlich motilinagonistische Wirkungen ohne antibiotischen Effekt haben. Hier wurde über positive Ergebnisse berichtet. [Ishii et al., 1997, EK IIa; Kawamura et al., 1993, EK III; Nakamura et al., 1994, EK IIb] Bis das Gastroprokinetikum Cisaprid aus dem Handel genommen wurde, wurde das Medikament mit positiven Wirkungen auf Magenentleerung und antro-pyloro-duodenale Motilität als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Im Vergleich zu anderen Prokinetika zeigt sich eine verbesserte Wirkung ohne wesentlichen Wirkungsverlust über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren [Fraser et al., 1993, EK IIb; Horowitz et Fraser, 1994, EK IV; Horowitz et al., 1987, EK IIa]. Cisaprid ist derzeit in Deutschland, Großbritannien und Luxemburg nicht erhältlich. In den anderen EU-Ländern wurde die Zulassung im Laufe des Jahres 2000 z.T. erheblich restriktiver nach den Empfehlungen der „Summary of Product Characteristics“ gefasst. Hier wurden die ausführlichen Produktinformationen an die möglichen Arzneimittelinteraktionen sowie die Vor- und Begleiterkrankungen angepasst. Eine EU-Neuzulassung unter strengen Auflagen (ätiologisch und durch bildgebende Verfahren gesicherte Gastroparese beim Erwachsenen, Registrierung der Patienten) ist bis heute offen. Auf Grund klinischer Erfahrungen und neuerer Untersuchungen hat sich gezeigt, dass eine Therapie mit Gastroprokinetika neben der raschen Besserung dyspeptischer Symptome zu einer signifikant verbesserten Lebensqualität führt [Farup et al., 1998, EK Ib; Silvers et al., 1998, EK Ib; Härtegrad A].

Von praktisch-therapeutischer Bedeutung ist, dass Typ 1 Diabetiker mit Gastroparese im Vergleich zu Diabetikern ohne diese Störung postprandial etwa 25 Prozent weniger Insulin benötigen [Ishii et al. 1997, EK IIa]. Neben einer insgesamt niedrigen Insulindosis kann es notwendig werden, den Spritz-Ess-Abstand ganz weg zu lassen und eventuell das Insulin erst nach Mahlzeitenbeginn zu injizieren. Hier können im Einzelfall nach klinischen Erfahrungen auch kurzwirksame Insulinanaloga vorteilhaft sein [Haslbeck, 2000b, EK IV]

Nicht-medikamentöse Therapie

Bei ketoazidotischem diabetischem Koma kann wegen einer möglichen Magenatonie eine Drainage mittels Magensonde sinnvoll sein. Bei fortgeschrittener diabetischer Gastropathie kann im seltenen Fall eine Dauerbehandlung mit einer Magen- oder Duodenalsonde erwogen werden. Bei Versagen einer konservativen Therapie wurde die Implantation eines gastralen Schrittmachers beschrieben [Konturek et al., 1997, EK IV]. Bei einem mittlerweile kommerziell zur Verfügung stehenden Implantationssystem (Enterra, Fa. Medtronic) und zunehmender klinischer Erfahrung, kann diese Therapieform in schweren Fällen in Erwägung gezogen werden [Forster et al., 2001, EK III, Härtegrad C] Dabei wurde eine anhaltende Besserung von Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts beobachtet [Lin et al., 2004, EK III]. Eine chirurgische Behandlung

mit Gastrojejunostomie sollte nur in sehr seltenen und therapieresistenten Einzelfällen in Betracht gezogen werden [Watkins et al., 2003 EK III Härtegrad C].

5.2.5 Diabetische Diarrhoe

Nach eingehender differentialdiagnostischer Abklärung können bei der diabetischen Diarrhoe eine Reihe von Medikamenten eingesetzt werden, die sich an einer oder mehreren spezifischen Ursachen orientieren und/ oder symptomatisch wirksam sind (Tabelle 15). So können glutensensitive Enteropathie und exokrine Pankreasinsuffizienz mit glutenfreier Ernährung und Substitution von Pankreasenzymen behandelt werden. Bei der häufig auftretenden bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms ist nach Diagnosestellung eine antibiotische Behandlung (z. B. mit Doxycyclin, Ampicillin oder Metronidazol) über Wochen bis Monate – immer wieder unterbrochen durch Auslassversuche – gerechtfertigt [Härtegrad B]. Wegen Toleranzentwicklung empfiehlt sich aber eine Beschränkung der Medikation auf schwere symptomatische Episoden bzw. auf eine in Abständen von 1 bis 2 Wochen alternierende Medikation. Symptomatisch können synthetische Opioide wie Loperamid intermittierend verabreicht werden [Haslbeck, 1993, EK IV; Härtegrad B]. Wegen der bei autonomer Neuropathie gestörten intestinalen adrenergen Funktion sind Agonisten wie der periphere Alpha-2-Agonist Clonidin beginnend mit niedriger Dosierung symptomatisch wirksam [Schiller et al., 1985, EK IIa; Fedorak et al., 1985, EK IV; Härtegrad B].

In therapieresistenten Fällen würde ein Therapieversuch mit dem langwirksamen Somatostatinanalogon Octreotid (z. B. Sandostatin 3 bis 6 x 100 g/Tag als Injektion) unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen wie abdominelle Krämpfe, Blähungen und Flatulenz empfohlen [Tsai et al., 1986, EK IV; Vogelberg et al., 1984]. Bei alternierenden Episoden von Diarrhoe und Obstipation können hydrophile Ballaststoffe wie Psylliumsamen bzw. Pektin und Kaolin als Gemisch verabreicht werden [Härtegrad B].

5.2.6 Diabetische Obstipation

Grundlage der Behandlung der diabetischen Obstipation sind volumenfördernde Maßnahmen, ausreichende Zufuhr von Flüssigkeit und Ballaststoffen sowie regelmäßige körperliche Bewegung. Ballaststoffe mit guter Wasserbindung (Weizenkleie, Leinsamen, Psylliumsamen), die am besten mit einer Mahlzeit verabreicht werden, sind bei vielen Patienten wirksam (Tabelle 15). Osmotisch wirksame Laxantien sind Lactulose, Macrogol oder salinische Abführmittel wie Natriumsulfat (Glaubersalz) und Magnesiumsulfat (Karlsbader Salz; Vorsicht bei eingeschränkter Nierenfunktion) [Härtegrad B]. Motilitäts- und sekretionswirksame Laxantien wie Bisacodyl und Anthrachinonderivate sollten nur intermittierend eingesetzt werden, da Elektrolytverluste und Therapieresistenz beobachtet wurden. In Einzelfällen können auch Metoclopramid, Domperidon sowie das derzeit in Deutschland nicht mehr verfügbare Cisaprid bei der diabetischen Obstipation versucht werden [Lautenbacher et al., 1986, EK IV; Härtegrad C].

5.2.7 Anorektale Dysfunktion (diabetische Stuhlinkontinenz)

Die diabetische Stuhlinkontinenz, die zu den weniger bekannten gastrointestinalen Komplikationen bei Diabetes mellitus zählt, ist bei über 50 Prozent der betroffenen Diabetiker mit vorzugsweise nächtlicher Diarrhoe assoziiert. Wirkungen einer akuten Hyperglykämie auf Sphinkterfunktion, rektale Compliance und Stuhlinkontinenz wurden beschrieben [Russo et al., 2004, EK IIa]. Zur medikamentösen Behandlung wird die Anwendung von Antidiarrhoika (z.B. Loperamid) empfohlen, um Compliance des Rektums und Analsphinkterverschlusskraft zu verbessern [Härtegrad B]. Therapeutisch wirksam ist meistens auch ein Biofeedback-Training [Enck et al., 1988, EK IIa; Härtegrad B].

5.3 Urogenitaltrakt

5.3.1 Diabetische Zystopathie

Obwohl nicht schlüssig bewiesen, ist die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung auch bei der diabetischen Zystopathie erstes Therapieziel. Eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung und ggf. die Therapie einer mechanisch bedingten Entleerungsstörung, z.B. bei Prostatahypertrophie, sind von grundlegender Bedeutung (Tabelle 15).

In der medikamentösen Therapie werden Anticholinergika bei Detrusorhyperreflexie eingesetzt; die herabgesetzte Detrusorkontraktilität wird mit Parasympathikomimetika, z.B. Carbachol und Distigmin, behandelt [Härtegrad B].

Mögliche Nebenwirkungen sind abzuwägen [Stief et al., 1996, EK IV]. Harnwegsinfekte müssen antibiotisch behandelt werden. Eine Blasenaustrittsobstruktion oder eine mäßige Obstruktion durch eine benigne Prostatahyperplasie kann mit einem selektiven Alpha-1-Rezeptorblocker (z.B. Tamsulosin) behandelt werden [Eri et Tveter, 1995, EK IV; Härtegrad B]. Als weitere therapeutische Maßnahmen können die zu bevorzugende sterile Selbstkatheterisierung oder, in Ausnahmefällen, eine Dauerableitung angewandt werden. Eine Harninkontinenz bei weiblichen Diabetikern kann durch physikalische Maßnahmen (Beckenbodengymnastik, Elektrostimulation, Pessar) und operative Maßnahmen positiv beeinflusst werden [Stief et al., 1996, EK IV; Härtegrad B].

5.3.2 Erektile Dysfunktion

Die Therapieoptionen für die erektile Dysfunktion sind in den Tabellen 14 und 15 aufgeführt und werden nachfolgend näher erläutert.

Tabelle 14

Therapieoptionen bei erektiler Dysfunktion

Medikation (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ggf. Hormonsubstitution
Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT)
MUSE (Medicated Urethral System for Erection)
Vakuumerektionshilfen
Schwellkörperimplantate

Bei rein oder überwiegend psychogener erektiler Dysfunktion sollte die Therapie von einem Psychologen oder Psychiater mitgestaltet werden [Stief et al., 1996, EK IV]. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion stehen die drei Phosphodiesterase 5-Inhibitoren Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil zur Verfügung [Olsson et al., 2000, EK Ib; Härtegrad A; Saenz de Tejada et al., 2002, EK Ib; Goldstein et al., 2003, EK Ib]. Randomisierte kontrollierte Studien bei Diabetikern über 12 Wochen ergaben Erfolgsraten von 60 bis 70 Prozent, wobei die effektive Bedarfsdosis bei der Mehrzahl der Patienten für Sildenafil bei 100 mg und für Vardenafil bzw. Tadalafil bei 20 mg liegt [Boulton et al., 2001, EK Ib; Saenz de Tejada et al., 2002, EK Ib; Goldstein et al., 2003, EK Ib].

Kontraindikationen, insbesondere eine Therapie mit nitrat- oder molsidominhaltigen Medikamenten, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. das Vorliegen einer Hypotonie, eine schwere Leberinsuffizienz oder einer Retinitis pigmentosa müssen beachtet werden. Eine Aufklärung über potentielle Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Flush, Sehstörungen, Nasenkongestion oder Sodbrennen muss erfolgen. [Goldstein et al., 1998, EK Ib; Rendell et al., 1999, EK Ib; Nadma-Nathan et al., 1998, EK Ib; Price et al., 1998, EK Ib; Langtry et Markham, 1999, EK IV; Lipshultz et Kim, 1999, EK IV; Setter et al., 1999, EK IV]. Für die neuen 5-Phosphodiesterase-Hemmer Vardenafil und Tadalafil gelten prinzipiell dieselben Indikationen und Kontraindikationen [Padma-Nathan et al., 2001, EK Ib]. Eine Metaanalyse (120 Studien) und kardiologische Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigten kein gesteigertes Risiko für Herzinfarkt und kardiovaskulär bedingten Tod [Mitlemann et al., 2003, Ia].

Apomorphin, eine Substanz mit sublingualer Applikationsform, ist bei Diabetikern kaum wirksam [Lal et al., 1989, Ek IIa; von Keitz et al., 2002, Ek IIa; Härtegrad C].

Die Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) kann bei Patienten zum Einsatz kommen, die mit Sildenafil nicht therapiert werden können oder bei denen Sildenafil unwirksam ist [Stief et al., 1996, EK IV; Linet et Ogrine, 1996, EK Ib; Härtegrad B].

Am häufigsten wird Prostaglandin eingesetzt. Hauptrisiken bei intrakavernöser Applikation sind prolongierte Erektionen, die sofortige Gegenmaßnahmen erfordern sowie lokale Infektionen, Hämatome und Schwellkörperfibrosen. Die transurethrale Applikation von Prostaglandin E1 (Medicated Urethral System for Erection = MUSE) ist der intrakavernösen unterlegen. [Padma-Nathan et al., 1997, EK Ib; Williams et al., 1998, EK Ib].

Nebenwirkungen dieser Therapieformen sind Harnröhrenschmerzen, Harnröhrenblutungen, arterielle Hypotonie sowie prolongierte Erektionen. Vakuumerektionshilfen sind wenig aufwendig und haben nur wenige lokale Nebenwirkungen. Insbesondere bei Patienten mit kardialen Risiken ist diese nicht-invasive Therapieform ohne systemische Nebenwirkungen anwendbar [Bodansky, 1994, EK IIb; Bosshardt et al., 1995, EK IIb; Cookson et Nadig, 1993, EK IIb; Härtegrad B].

Die Schwellkörperimplantate stehen heute am Ende des therapeutischen Spektrums. Bei richtiger Indikation und guter Aufklärung ist aber die alloplastische Versorgung mit hoher Akzeptanz und Zufriedenheit verbunden [Burns-Cox et al., 1997, EK III; Tefilli et al., 1998, EK IIb; Härtegrad B].

5.4 Neuroendokrines System

Die gestörte Hypoglykämiewahrnehmung kann normalisiert werden, wenn über eine längere Zeit Hypoglykämien vermieden werden (Tabelle 15). Dies gilt ganz besonders für nächtliche, häufig unbemerkte Hypoglykämien [Fanelli et al., 1997, EK IIa; Härtegrad

A]. Bei gleichzeitig bestehender ADN ist zumindest eine Verbesserung möglich [Dagogo-Jack, 1994, EK IIa; Fanelli et al., 1997, EK IIa; Kendall, 1997, EK IIa]. Zusätzlich kann die Wahrnehmung durch ein spezielles „Hypoglykämiewahrnehmungstraining“ geschult werden [Kanc et al., 1998, EK Ib; Chalon et al., 1999, EK Ib; Härtegrad B].

5.5 Trophik und Sudomotorik

Bei trockener Haut infolge Anhidrosis empfiehlt sich die Anwendung fetthaltiger oder neuerdings auch harnstoffhaltiger Externa zur Verbesserung des Flüssigkeitshaushaltes der Haut (Tabelle 15). Flüssigkeitskonservierende Salben sollten bevorzugt nach dem täglichen Fußbad angewandt werden [Brand, 1983, EK IV; Härtegrad B]. Bei gustatorischem Schwitzen sollen Reizstoffe wie Alkohol und scharfe Gewürze vermieden werden. Als orale Medikation kommen Anticholinergika oder Clonidin in niedriger Dosierung in Betracht [Janka et al., 1979, EK IV; Williams, 1983, EK IV; Härtegrad B]. Neuerdings werden gute Erfolge mit lokaler Anwendung von Botulinumtoxin berichtet [Härtegrad C]. Bezüglich der Lokalbehandlung trophischer Störungen im Bereich der unteren Extremitäten und des diabetischen Fußes wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (Tabelle 15).

5.6 Respiratorisches System

Zurzeit sind keine speziellen Therapieformen zu empfehlen. Gegebenenfalls kommt bei Schlafapnoesyndrom CAPD (Chronic Apnoe Distress) ein geeigneter Behandlungsversuch in Frage [Härtegrad C].

5.7 Pupillomotorik

Der Patient ist besonders auf seine verminderte Dunkeladaptation und evtl. Gefährdung im Strassenverkehr nachts hinzuweisen [Haslbeck, 1993, EK IV; Härtegrad A] (Tabelle 15).

6 Verlaufskontrolle

Generell sollte bei jeder Manifestation einer autonomen Neuropathie (z.B. eingeschränkte Herzfrequenzvariation) zumindest eine jährliche Verlaufskontrolle erfolgen (Consensus der Leitlinienkommission). Entsprechende Screening-Untersuchungen sind der E/I Quotient unter tiefer Respiration und der Orthostasetest (Tab 5). Bei ausgeprägten Symptomen und / oder zur Beurteilung eines Therapieerfolges können individuell zusätzlich kurzfristige Kontrollen notwendig werden.

Tabelle 15

Spezielle Therapiemöglichkeiten autonomer diabetischer Neuropathien [Konsensus der Leitlinienkommission, Haslbeck et al., 2001, EK IV]

Herz-Kreislauf-System

Kardiovaskuläre autonome Neuropathie:

Im allgemeinen keine spezielle Behandlung notwendig (wichtig: Diagnose und Therapie von koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz)

Orthostasesyndrom:

- Allgemeine Maßnahmen: liberalisierte Kochsalzzufuhr, körperliches Training, Schlafen mit erhöhtem Kopfteil (Verminderung der Diurese), Kompressionsstrümpfe, Beachtung hypoton wirkender Pharmaka
- Fludrocortison (beginnend mit niedriger Dosierung bei Beachtung von NW)
- Blutdrucksteigernd wirksame Medikamente mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Midodrin)

Gastrointestinales System

Gastroparese:

- Pharmakotherapie: Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin
- Jejunostomie/Ernährungssonde (nur in Ausnahmefällen)
- Gastrale Elektrostimulation

Diarrhoe:

- Synthetische Opioide (Loperamid)
- Clonidin (Alpha₂-Rezeptor-Agonist)
- Antibiotika: z.B. Gyrasehemmer, Amoxicillin, Doxycyclin
- Andere Substanzen (nach spezieller Ätiologie der Diarrhoe): Pankreasenzyme, Colestyramin, Psyllium-Samen, Kaolin, Pektin,
- Octreotid (Somatostatinanalogon)

Obstipation:

- Volumenfördernde Maßnahmen: reichlich Flüssigkeit
- Ballaststoffe (Psylliumsamensamen)
- Bewegung
- Osmotisch wirksame Laxantien: Laktulose, Macrogol,
- Motilitäts- und sekretionswirksame Laxantien: Bisacodyl, Antrachinone, Salinische Abführmittel: Magnesiumsulfat, Natriumsulfat
- Versuch mit Prokinetika: Metoclopramid, Domperidon

Stuhlinkontinenz:

- Antidiarrhoika
- Biofeedback-Techniken

Endokrines System

Neuroendokrine Dysfunktion:

- Häufige Blutzuckerkontrollen und ärztliche Kontrollen, Vermeidung von symptomatischen und asymptomatischen (oftmals nächtlichen) Hypoglykämien
- Therapie mit kurz wirksamen Normalinsulinen oder Insulinanaloga

Urogenitales System

Diabetische Zystopathie:

- Selbstkatheterisation
- Parasympathikomimetika (z.B. Carbachol, Distigmin)
- Diagnose und Therapie einer Prostatahyperplasie („bladder-outlet-obstruction“): konservative (zum Beispiel Hyperthermie? Alpha₁-Rezeptorenblocker) oder operative urologische Maßnahmen (Prostataresektion)
- Gegebenenfalls antibiotische Therapie

Erektile Dysfunktion:

- Vermeidung medikamentöser Nebenwirkungen

(bedingt durch Antihypertonika, Tranquilizer, Antidepressiva) • 5-Phosphodiesterase-Hemmer (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) • Erektionshilfesysteme (Vakuumpumpe) • Intraurethrale Applikation von Alprostadil (MUSE) • Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) • Schwellkörperimplantat
Trophik Neuropathischer Fuß (neuropathisches Ulkus, Neuroarthropathie und -osteopathie: • Fußpflege (Schulung) • Druckentlastung (Vorfußentlastungsschuh, orthopädische Einlagen- und Schuhversorgung) • Infektionsbekämpfung (Antibiotika, Desinfektion) • Lokale chirurgische Maßnahmen (Abtragen von Nekrosen, Kallus und Granulationsgewebe; Strahlresektion, Endgliedamputation), konservative oder operative Therapie einer arteriellen Verschlusskrankheit Neuropathisches Ödem: • Saluretika Sudomotorische Dysfunktion (diabetische Anhidrose, gustatorisches Schwitzen): • Prophylaxe bei identifizierter Ursache des Schwitzens (Nahrungsbestandteile), Anticholinergika, Clonidin (niedrige Dosis) • Vermeidung starker Hitzeexposition • Fett- oder harnstoffhaltige Externa, Fußpflege
Pupillomotorisches System • Hinweis für den Patienten auf verminderte Dunkeladaption und Gefährdung bei Nachtblindheit • Glaukomgefährdung (Kontrolle des Augendrucks)

Tabelle 16

Klinisch wichtige Befunde und zugeordnete Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie [Konsensus der Leitlinienkommission, Haslbeck et al., 2001, EK IV]

Organe und Funktionen	Untersuchungsmethoden
Kardiovaskuläres System • Ruhetachykardie • Herzfrequenzstarre • Belastungsintoleranz • Verminderte bzw. fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien • Perioperative Instabilität • Posturale Hypotonie	• Tests zur Herzfrequenzvariation • Orthostasetest, Kipptischtest

<ul style="list-style-type: none"> • Präkapilläre arteriovenöse Shunts 	
<p>Gastrointestinales System</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysfunktion: Ösophagus, Magen, Darm, Gallenblase • Anorektale Dysfunktion (Stuhlinkontinenz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Magenentleerung (nuklearmedizinisch, sonographisch) • Gastro-kolische Transitzeit (röntgenologisch, H₂-Exhalationstest, nuklearmedizinisch) • Kolon-Transitzeit mit röntgendichten Markern • Gallenblasenkontraktion (sonographisch) • Ösophago-gastro-intestinale Manometrie
<p>Urogenitales System</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetische Zystopathie • Erektile Dysfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Maxim. Nacht-Morgen-Urinvolumen • Sonographie • Urologische Funktionstests • Standardisierter Fragebogen (IIEF-5)
<p>Endokrine Dysfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestörte Hypoglykämiewahrnehmung und (oder) Fehlen einer hormonellen Gegenregulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Engmaschige Blutglukosesekontrollen (insbesondere Selbstkontrollen) besonders auch nachts
<p>Pupillomotorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Gestörte Pupillenreflexe • Verminderte Dunkeladaptation 	<ul style="list-style-type: none"> • Infrarotpupillometrie (Mydriasegeschwindigkeit, Latenzzeit des Pupillenreflexes)
<p>Sudomotorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyshidrose (gustatorisches Schwitzen, „trockene Füße“) 	<ul style="list-style-type: none"> • Schweisstests
<p>Trophik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkeratosen, Rhagaden • Neurotrophisches Ulkus • Osteopathie • Osteoarthropathie (Charcot-Fuß) • Ödem 	<ul style="list-style-type: none"> • Fußinspektion • klinisch-neurologische und -angiologische Untersuchung • Röntgen, ggf. CT, NMR • Pedographie (zur Qualitätskontrolle orthopädienschuhtechnischer Maßnahmen und Ermittlung der Druckbelastung unter den Fußsohlen)
<p>Respiratorisches System</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zentrale Fehlregulation der Atmung mit herabgesetztem Atemantrieb gegenüber Hyperkapnie bzw. Hypoxämie 	<ul style="list-style-type: none"> • ggf. Schlaflabor

<ul style="list-style-type: none"> • Schlafapnoe • Atemstillstand 	
---	--

Tabelle 17

Internationaler Index zur Auswertung des Fragebogens zur erektilen Dysfunktion [mod. nach Rosen et al., 1997, Ek IIa]

Fragen	Antwortmöglichkeiten
1) Wie oft haben Sie eine Erektion bei sexueller Aktivität? 2) Wenn Sie eine Erektion durch sexuelle Stimulation haben, wie oft ist Ihre Erektion hart genug für eine Penetration?	0= keine sexuelle Aktivität 1 = selten/nie 2 = gelegentlich (weniger als die Hälfte) 3 = manchmal (mehr als die Hälfte) 4 = oft (deutlich mehr als die Hälfte) 5 = meistens/immer
3) Wenn Sie Geschlechtsverkehr haben, wie oft sind Sie in der Lage Ihre Partnerin zu penetrieren? 4) Wie oft können Sie während des Geschlechtsverkehrs Ihre Erektion nach der Penetration Ihrer Partnerin aufrecht erhalten?	0= habe kein Geschlechtsverkehr 1 = selten/nie 2 = gelegentlich (weniger als die Hälfte) 3 = manchmal (mehr als die Hälfte) 4 = oft (deutlich mehr als die Hälfte) 5 = meistens/immer
5) Wie schwierig ist es für Sie Ihre Erektion für die Dauer des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	0= habe kein Geschlechtsverkehr 1 = extrem schwierig 2 = sehr schwierig 3 = schwierig 4 = etwas schwierig 5 = nicht schwierig
6) Wie häufig haben Sie den Versuch eines Geschlechtsverkehrs unternommen?	0= kein Versuch 1 = ein bis zwei Versuche 2 = drei oder vier Versuche 3 = fünf oder sechs Versuche 4 = sieben oder acht Versuche 5 = elf oder mehr Versuche
7) Wie oft empfanden Sie eine sexuelle Befriedigung beim Versuch eines Geschlechtsverkehrs?	0= habe kein Geschlechtsverkehr 1 = selten/nie 2 = gelegentlich (weniger als die Hälfte) 3 = manchmal (mehr als die Hälfte) 4 = oft (deutlich mehr als die Hälfte) 5 = meistens/immer
8) Wie oft empfinden Sie Gefallen am Sex?	0= kein Verkehr 1 = kein Gefallen 2 = wenig Gefallen 3 = mäßig Gefallen 4 = viel Gefallen

	5 = sehr viel Gefallen
9) Wie oft hatten Sie bei einer sexuellen Stimulation oder beim Verkehr eine Ejakulation?	0= keine sexuelle Stimulation/Verkehr 1 = selten/nie 2 = gelegentlich (weniger als die Hälfte)
10) Wie oft hatten Sie einen Orgasmus oder einen Höhepunkt bei einer sexuellen Stimulation oder beim Verkehr?	3 = manchmal (mehr als die Hälfte) 4 = oft (deutlich mehr als die Hälfte) 5 = meistens/immer
11) Wie oft verspüren Sie ein sexuelles Verlangen?	1 = selten/nie 2 = gelegentlich (weniger als die Hälfte) 3 = manchmal (mehr als die Hälfte) 4 = oft (deutlich mehr als die Hälfte) 5 = meistens/immer
12) Wie schätzen Sie Ihr sexuelles Verlangen ein?	1 = sehr gering/keine Antwort ist richtig 2 = gering 3 = mittelmäßig 4 = hoch 5 = sehr hoch
13) Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1 = sehr unzufrieden 2 = mäßig unzufrieden
14) Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer sexuellen Beziehung zu Ihrer Partnerin?	3 = abwechselnd zufrieden und unzufrieden 4 = mäßig zufrieden 5 = sehr zufrieden
15) Wie groß ist die Zuverlässigkeit eine Erektion zu erhalten und aufrecht zu erhalten?	1 = sehr gering 2 = gering 3 = mittelmäßig 4 = hoch 5 = sehr hoch

Alle Fragen beziehen sich auf einen Zeitraum von vier Wochen [mod. nach Rosen et al., 1997] Aus diesem für Forschungszwecke geeignete Fragebogen wurde der IIEF-5 (Tabelle 18) für die Praxis extrahiert.

Tabelle 18

Der IIEF-5 (International Index of Erectile Function) Fragebogen [mod. nach Rosen et al., 1999, Ek III]

Innerhalb der letzten 6 Monate:					
1. Wie groß ist die Zuverlässigkeit eine Erektion zu erhalten und aufrecht zu erhalten?	sehr niedrig	niedrig	mittel	hoch	sehr hoch
2. Wenn Sie eine Erektion durch sexuelle Stimulation haben, wie oft ist Ihre Erektion hart genug für eine Penetration?	nie/selten	gelegentlich (weniger als die Hälfte)	manchmal (ungefähr die Hälfte)	oft (deutlich mehr als die Hälfte)	meistens immer
3. Wie oft können Sie während des Geschlechtsverkehrs Ihre Erektion nach der Penetration Ihrer Partnerin aufrecht erhalten?	nie/selten	gelegentlich (weniger als die Hälfte)	manchmal (ungefähr die Hälfte)	oft (deutlich mehr als die Hälfte)	meistens immer
4. Wie schwierig ist es für Sie Ihre Erektion für die Dauer des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	extrem schwierig	sehr schwierig	schwierig	etwas schwieriger	nicht schwierig
5. Wie oft empfanden Sie eine sexuelle Befriedigung beim Versuch eines Geschlechtsverkehrs?	nie/selten	gelegentlich (weniger als die Hälfte)	manchmal (ungefähr die Hälfte)	oft (deutlich mehr als die Hälfte)	meistens immer
Punkte	1	2	3	4	5

Zur Auswertung der Fragen in Tabelle 18 gelten die Punktwerte in Tabelle 19.

Tabelle 19

Interpretation der im IIEF-5 erreichten Punkte bezogen auf das Vorliegen einer erektilen Dysfunktion [Rosen et al., 1999, EK III]

Antwort	Punktzahl	Interpretation der erektilen Dysfunktion (ED)
nie/selten	5 – 7	Schwere ED
gelegentlich (weniger als die Hälfte)	8 – 11	Mittelschwere ED
manchmal (ungefähr die Hälfte)	12 – 16	Leichte bis mittelschwere ED
oft (deutlich mehr als die Hälfte)	17 – 21	ED
meistens/immer	22 – 25	Leichte ED Keine ED

7 Literaturverzeichnis

1. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. Clin Auton Res 2001; 11(2):99-108.,
2. Airaksinen KH: Silent coronary artery disease in diabetes-a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis Diabetologia 2001; 44: 259-266,
3. American Diabetes Association Standardized Measures in Diabetic Neuropathy In: Association AD, editor. Clinical practice recommendations 1996, 1996:S72-S92.,
4. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care 1988; 11(7):592-7.,
5. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2002. DiabetesCare 2002;25 Supplement 1:S3.,
6. Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). J Diabetes Complications 1999;13(5-6):307-13.,
7. Bernardi L: Clinical evaluation of arterial baroreflex activity in diabetes; Diabetes Nutr Metab 2000; 13: 331-340,
8. Bielefeldt K, Enck P, Wienbeck M. Diagnosis and treatment of fecal incontinence. Dig Dis 1990;8(3):179-88.,
9. Bittinger M, Barnert J, Wienbeck M. Autonomic dysfunction and the gastrointestinal tract. Clin Auton Res 1999;9(2):75-81.,
10. Bodansky HJ. Treatment of male erectile dysfunction using the active vacuum assistdevice. Diabet Med 1994;11(4):410-2.,
11. Bosshardt RJ, Farwerk R, Sikora R, Sohn M, Jakse G. Objective measurement of the effectiveness, therapeutic success and dynamic mechanisms of the vacuum device. Br J Urol 1995;75(6):786-91.,
12. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, Ciofetta M, Del Sindaco P, Scionti L, et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycaemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. Diabetes 1997; 46(5):814-23.,

13. Boulton AJ, Selam JL, Sweeney M, Ziegler D. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44(10):1296-301.,
14. Braden B, Enghofer M, Schaub M, Usadel KH, Caspary WF, Lemcke B: Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycemic control, *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16 (7): 1341-1346,
15. Brand P. The diabetic foot. In: Ellenberg M, Rifkin H, editors. *Diabetes mellitus, theory and practice*. New York: Medical Examination Publishing Co, 1983:829-849.
16. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000; 12(6):305-11.,
17. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982; 24(5):360-400.,
18. Burgstaller M, Barthel S, Kasper H. Diabetic gastroparesis and gallbladder disease. Ultrasound diagnosis after multiple-component meals. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117(49):1868-73.,
19. Burns-Cox N, Burston A, Gingell JC. Fifteen years experience of penile prosthesis insertion. *Int J Impot Res* 1997;9(4):211-6.,
20. Catterall JR, Calverley PM, Ewing DJ, Shapiro CM, Clarke BF, Douglas NJ. Breathing, sleep, and diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1984;33(11):1025-7.,
21. Chalon S, Berlin I, Sachon C, Bosquet F, Grimaldi A. Propranolol in hypoglycaemia unawareness. *Diabetes Metab* 1999;25(1):23-6.,
22. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Eagar GM, et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1996; 41(11):2222w8.,
23. Claus D, Feistel H, Brunholzl C, Platsch G, Neundorfer B, Wolf F. Investigation of parasympathetic and sympathetic cardiac innervation in diabetic neuropathy: heart rate variation versus meta-iodo-benzylguanidine measured by single photon emission computed tomography. *Clin Auton Res* 1994;4(3):117-23.,
24. Claus D, Mendt O, Rozeik C, Engelmann-Kaupek, Huppert PE, Wietholtz H: Prospective investigation of autonomic cardiac neuropathy in diabetes mellitus. *Clin Auton Res* 2002; 12: 373-378,
25. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The Association of Heart-Rate Variability with Cardiovascular Risk Factors and Coronary Artery Calcification: A study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1108-14.,
26. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993; 149(2):290-4.,
27. Cryer PE, Davies SN, Shamon H: Hypoglycaemia in diabetes, technical review. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-1912,
28. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43(12):1426-34.,
29. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Invest* 1996; 98(3):680-91.,

30. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41(4):416-23.,
31. de Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lemkes HH, Schipper J, Frohlich M, et al. Effect of hyperglycaemia on gallbladder motility in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37(1):75-81.,
32. Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, et al. 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1):85-91.,
33. Desautels SG, Hutson WR, Christian PE, Moore JG, Datz FL. Gastric emptying response to variable oral erythromycin dosing in diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1995; 40(1):141-6.,
34. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Guideline for diagnosis and therapy of libido and erection disorders. Guidelines of the German Society of Urology. *Urologe A* 2001; 40(4):331-9.,
35. Didangelos TP, Karamitsos DT, Athyros VG, Kourtoglou GI. Effect of aldose reductase inhibition on cardiovascular reflex tests in patients with definite diabetic autonomic neuropathy over a period of 2 years. *J Diabetes Complications* 1998;12(4):201-7.,
36. Dorlars D, Schilling D, Riemann JF. Möglichkeiten der Sonographie bei der Beurteilung von Magenmotilitätsstörungen,. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119(16):575-80.,
37. Dyck PJ, Thomas PKE. *Diabetic Neuropathy*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1999.,
38. Ebbehøj E, Poulsen PL, Hansen KW, Knudson ST, Moolgaard H, Mogensen CE:Effect on heart rate variability of metoprolol to ongoing ACE-inhibitor treatment in type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria . *Diabetologia* 2002; 45: 965-975,
39. Eliasson B, Björnsson E, Urbanavicius V, Andersson H, Fowelin J, Attvall S, et al. Hyperinsulinemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate absorption. *Diabetologia* 1995;38(1):79-85.,
40. Enck P, Kranzle U, Schwiese J, Dietz M, Lubke HJ, Erckenbrecht JF, et al. Biofeedbacktraining in fecal incontinence. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113(46):1789-94.,
41. Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czerner D, Tschöpe D, Ziegler D, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol* 1994; 32(11):637-41.,
42. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care* 2002; 25(4):672-7.,
43. Enzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. *Diabet Med* 1998; 15(10):809-15.,
44. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993; 16(11):1511-4.
45. Eri LM, Tveter KJ. α -blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 154(3):923-34.,
46. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999; 16(9):716-30.,

47. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998. *Diabet Med* 1999; 16(3):253-66.,
48. European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5):1043-65.,
49. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49(193):95-108.,
50. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6346):916-8.,
51. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8(5):491-8.,
52. Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, et al. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. *Diabetes* 1997; 46(7): 1172-81.,
53. Farup CE, Leidy NK, Murray M, Williams GR, Helbers L, Quigley EM. Effect of domperidone on the health-related quality of life of patients with symptoms of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1998;21(10):1699-706.,
54. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998;21(11):1973-7.,
55. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 1985;102(2):197-9.,
56. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 1998;11(1):14-19.,
57. Forst TH, Pfützner A: Autonome Dysfunktion an der unteren Extremität. *MMW-Fortschr Med* 2004; 14 33-36,
58. Forster MD, Sarosiek I, Delcore R, Lin Z, Raju GS, McCallum RW: Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis *The American Journal of Surgery* 2001; 182: 676-681,
59. Fraquelli M, Pagliarulo M, Collucci A, Paggi S, Conze D: Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2003, 35 (Suppl. 3) S12-S16
60. Fraser R, Horowitz M, Maddox A, Dent J. Dual effects of cisapride on gastric emptying and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol* 1993; 264(2 Pt 1):G195-201.,
61. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33(11):675-80.,
62. Fuchs KH, Stein HJ, Thiede AH. *Gastrotestinale Funktionsstörungen*. Berlin: Springer, 1997.,
63. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jansen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393,

64. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353(9153):617-22.,
65. Genovely H, Pfeifer MA. RR-variation: the autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988;4(3):255-71.,
66. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991;12(4):356-71.,
67. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired Autonomic Function Is Associated With Increased Mortality, Especially in Subjects With Diabetes, Hypertension, or a History of Cardiovascular Disease: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001;24(10):1793-8.,
68. Ghoo YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104(6):1640-7.,
69. Giordano A, Calcagni ML, Versillo M, Frontoni S, Spallone V: Assessment of sympathetic innervation of the heart in diabetes mellitus using ¹²³I- MIBG. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 350-355,
70. Giugliano D, Marfella R, Quatraro A, De Rosa N, Salvatore T, Cozzolino D, et al. Tolrestat for mild diabetic neuropathy. A 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 118(1):7 -11.,
71. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group [published erratum appears in *N Engl J Med* 1998 Jul 2; 339(1):59]. *N Engl J Med* 1998; 338(20):1397-404.,
72. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003; 26: 777-783.
73. Gottsäter A, Ahmed M, Fernlund P, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in Type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabet Med* 1999;16(1):49-54.,
74. Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132(2):327-35.,
75. Hahm JS, Park JY, Park KG, Ahn YH, Lee MH, Park KN. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(11):2391-4.,
76. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Thurdoff JW: Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urologe*, 2003 8, 42: 1556-1563,
77. Haslbeck M, Krob G, Kothny T. Diabetische Polyneuropathie. *Der Bay. Internist* 1999;19:398-408.,
78. Haslbeck M, Redaelli M, Parandeh-Shab F, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. In: Scherbaum W, Lauterbach K, Renner R, editors. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*. Köln: DDG, 2000:42.,
79. Haslbeck M. Autonomic neuropathies in diabetes mellitus: diagnosis--therapy--risks. *Z Gesamte Inn Med* 1993;48(3):162-176.,

80. Haslbeck M. Funktionsprüfungen des visceralen autonomen Nervensystem. In: Dichgans J, Diener H, Felgenhauer K, Wallesch C, Buyck E, editors. Neurologie 2000. Stuttgart: G Thieme, 2000:A5: 1-12.,
81. Haslbeck M. Klinik der diabetischen Neuropathien. In: Federlin K, editor. Pathophysiologie diabetischer Folgeerkrankungen, 1998:108-121.,
82. Haslbeck M. Treatment of diabetic gastroparesis. Z Gastroenterol 1990;28 Suppl 1:39-42; discussion 47-8.,
83. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. Diabetes 1991; 40(2):223-6.,
84. Heller SR, Macdonald IA, Herbert M, Tattersall RB. Influence of sympathetic nervous system on hypoglycaemic warning symptoms. Lancet 1987;2(8555):359-63.,
85. Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, Ewing DJ, Frier BM. Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. Diabet Med 1990; 7(8):711-7.,
86. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transittimes using radioopaque markers. Gut 1969; 10(10):842-7.,
87. Horowitz M, Fraser R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Diabetologia 1994; 37(6):543-51.,
88. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJ. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. DigDis Sci 1985; 30(1):1-9.,
89. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1989; 32(3):151-9.,
90. Horowitz M, Maddox A, Harding PE, Maddern GJ, Chatterton BE, Wishart J, et al. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. Gastroenterology 1987; 92(6):1899-907.,
91. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinke C, Rayner CK, Samson M: Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment Diabet.Med.2002; 19 : 177-194,
92. Howorka K, Pumprla J, Haber P: Effekts of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy Cardiovascular Res 1997; 34: 206-214,
93. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, Mihara H, Nakagaki O, Takada K, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2000;47(1):37-44.,
94. Ishii M, Nakamura T, Kasai F, Baba T, Takebe K. Erythromycin derivative improves gastric emptying and insulin requirement in diabetic patients with gastroparesis. Diabetes Care 1997; 20(7):1134-7.,
95. Isotani H, Fukumoto Y, Kitaoka H, Furukawa K, Ohsawa N, Utsumi T. Oval pupil in patients with diabetes mellitus: examination by measurement of the dark-adapted pupillary area and pupillary light reflex. Diabetes Res Clin Pract 1995; 29(1):43-8.,
96. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyorala K. Gastrointestinal symptoms in middleaged diabetic patients. Scand J Gastroenterol 1993; 28(5):427-32.,
97. Janka HU, Standl E, Mehnert H. Clonidine effect on diabetic gustatory sweating. AnnIntern Med 1979; 91(1):130.

98. Jebbink HJ, Bruijs PP, Bravenboer B, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus and autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1994; 39(11):2376-83.,
99. Jermendy G, Fornet B, Koltai MZ, Pogatsa G. Correlation betw een oesophageal dysmotility and cardiovascular autonomic dysfunction in diabetic patients without gastrointestinal symptoms of autonomic,neuropathy. *Diabetes Res* 1991; 16(4):193-7.,
100. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000; 163(2):460-3.,
101. Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA, Slater, WR, Vinik, AI, Chyun DA, Law G, Walkers FJTh, Young, LH Cardiac abnormalities in diabetic patients with neuropathy. Effects of aldose reductase inhibitor administration. *Diabetes Care* 2004, 27: 448-454,
102. Jones KL, Wiskart LM Berry M, Russo A, Dia HH, Talley NJ: Helicobacter pylori infection is not associated with delayed gastric emptying or other gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus *Dig Dis Sci* 2002; 47: 704-709,
103. Kanc K, Janssen MM, Keulen ET, Jacobs MA, Popp-Snijders C, Snoek FJ, et al. Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counterregulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1998; 41(3):322-9.,
104. Kapicioglu S, Senturk O, Bambul N, Ilgun K. Action of cisapride on gallbladder contraction in patients with diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(23): 1410-4.,
105. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995; 153(2):342-4.,
106. Kawamura O, Sekiguchi T, Itoh Z, Omura S. Effect of erythromycin derivative EM523L on human interdigestive gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1993; 38(6):1026-31.,
107. Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A, Akpınar Z: Real-time sonography for screening of gallbladder motility in diabetic patients: relation to autonomic and peripheral neuropathy. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24: 73-76,
108. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar Bolding L, Robertson RP. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycaemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(2):249-57.,
109. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK, Sutherland DE. Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989; 12(6):399-408.,
110. Keshavarzian A, Iber FL, Nasrallah S. Radionuclide esophageal emptying and manometric studies in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(7):625-31.,
111. Kleiger RE, Millr JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59(4):256-62.,
112. Kontopoulos AG, Athyros VG, idangelos TP, Papageorgiou AA, Avramidis MJ, Mayroudi MC, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20(3):35561.,
113. Konturek JW, Ditl K-H, Domschke W. Magenschrittmacher-Implantation: Neue Therapie der Gastroparese. *Deutsches Ärzteblatt* 1997;27:A-1871.,

114. Lal S, Tesfaye Y, Thavundayil JX, Thompson TR, Kiely ME, Nair NP, et al. Apomorphine: clinical studies on erectile impotence and yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13(3-4):329-39.,
115. Lang E, Foerster A, Pfannmuller D, Handwerker HO. Quantitative assessment of sudomotor activity by capacitance hygrometry. *Clin Auton Res* 1993; 3(2):107-15.,
116. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999; 57(6):967-89.,
117. Law PJ, Kamm MA, Bartram CI. Anal endosonography in the investigation of faecal incontinence. *Br J Surg* 1991; 78(3):312-4.,
118. Lehmann R, Honnegger RA, Feinle C, Fried M, Spinass GA, Schwizer W. Glucose control is not improved by accelerating gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus and gastroparesis. A pilot study with cisapride as a model drug. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 255 – 261
119. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW: Treatment of diabetic gastroparesis by high-frequency gastric electrical stimulation. *Diabetes Care* 2004; 27: 1071-1076,
120. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(14):873-7.,
121. Lingenfelser T, Buettner UW, Uhl H, Renn W, Tobis M, Teichmann R, et al. Recovery of hypoglycaemia-associated compromised cerebral function after a short interval of euglycaemia in insulin-dependent diabetic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92(3):196-203.,
122. Lipshultz LI, Kim ED. Treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281(5):465-6.,
123. Lluch I, Hernandez A, Real JT, Morillas C, Tenes S, Sanchez C, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42(1):35-40.,
124. Loba JM, Saryusz-Wolska M, Czupryniak L, Kukulski K. Pancreatic polypeptide secretion in diabetic patients with delayed gastric emptying and autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1997; 11(6):328-33.,
125. Loo FD, Dodds WJ, Soergel KH, Arndorfer RC, Helm JF, Hogan WJ. Multiphased esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology* 1985; 88(2):485-91.,
126. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 1983; 14(5):573-80.,
127. Low PA, Zimmerman BR, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1986; 9(7):592-6.,
128. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8):2165-70.,
129. Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VL. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol R, *Gastroenterology* 1980; 78(2):286-93.,
130. Mankovsky BN, Piolot R, Mankovsky OL, Ziegler D: Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 119-120,
131. Mäntysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lansimies E, et al. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [¹²³I]metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992; 41(9):1069-75.,

132. Manzella D, Barbieri M, Rango E, Paolisso G. Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(6):1052-7.,
133. Maselli RA, Jaspan JB, Soliven BC, Green AJ, Spire JP, Arnason BG. Comparison of sympathetic skin response with quantitative sudomotor axon reflex test in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989; 12(5):420-3.,
134. Maser RE, Braxton DM, Vinik AL, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. A meta-analysis *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-1901,
135. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38(11):1456-61.,
136. Mayaudon H, Bauduceau B, Dupuy O, Cariou B, Ceccaldi B, Farret O, et al. Assessment of gastric neuropathy using electrogastrography in asymptomatic diabetic patients. Correlation with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Metab* 1999; 25(2):138-42.,
137. McCallum RW, Valenzuela G, Polepalle S, Spyker D. Subcutaneous metoclopramide in the treatment of symptomatic gastroparesis: clinical efficacy and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258(1):136-42.,
138. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986;90(6):1919-25.,
139. MiSAD. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997; 79(2):134-9.,
140. Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J: Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 597-600,
141. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17(12):1397-403.,
142. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 1975; 37(8):882-5.,
143. Nakamura T, Ishii M, Arai Y, Tandoh Y, Terada A, Takebe K. Effect of intravenous administration of EM523L on gastric emptying and plasma glucose levels after a meal in patients with diabetic gastroparesis: a pilot study. *Clin Ther* 1994; 16(6):989-99.,
144. Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y, Chaya S, Mizubayashi R, Yasuda Y, et al. Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1093-8.,
145. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 11(3):261-4.
146. Okamoto H, Nomura M, Nakaja Y, Uehara K, Saito K, Kimura M: Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor on diabetic neuropathy and gastroparesis. *Intern Med* 2003; 42 (8): 655-664.
147. Olsson AM, Speakman MJ, Dinsmore WW, Giuliano F, Gingell C, Maytom M, et al. Sildenafil citrate (Viagra) is effective and well tolerated for treating erectile dysfunction of psychogenic or mixed aetiology. *Int J Clin Pract* 2000; 54(9):561-6.,
148. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolte WE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(1):1-7.,

149. Padma-Nathan H Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. *Int J Clin Pract* 1998; 52(6):375-9.,
150. Page MM, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1(8054):14-6.,
151. Pourmoghaddas A, Hekmantia A: The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus *Mol Cell Biochem* 2003; 249:125-128,
152. Price DE, Gingell JC, Gepi-Attee S, Wareham K, Yates P, Boolell M. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med* 1998; 15(10):821-5.,
153. Price DE. Managing impotence in diabetes. *BMJ* 1993; 307(6899):275-6.,
154. Purewal TS, Watkins PJ. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabet Med* 1995; 12(3):192-200.,
155. Rance J, Phillips C, Davies S, O'Malley BO, Zaman Q, Price D: How much of a priority is treating erectile dysfunction? A study of patients perceptions. *Diabetic Medicine* 2003, 20: 205-209 ,
156. Rathmann W, Ziegler D. Aktuelle Aspekte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie der diabetischen Gastroparese. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994;3:417-21.,
157. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, Clark TJ. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981; 74(3):192-5.,
158. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA* 1999; 281(5):421-6.,
159. Ricci JA, Siddique R, Stewart WF, Sandler RS, Sloan S, Farup CE. Upper gastrointestinal symptoms in a U.S. national sample of adults with diabetes. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(2):152-9.,
160. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(2):203-7.,
161. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11(6):319-26.,
162. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6):822-30.,
163. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31(2):299-303.,
164. Russo A, Botton R, Koney M-F, Chapman IM, Fraser JL, Horowitz M, Sum W-M: Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus *Diabetic Medicine* 2004, 21: 176-182,
165. Ryder RE, Hardisty CA. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia* 1990;33(3):177-9; discussion 180-1.,
166. Ryder RE, Owens DR, Hayes TM, Ghatei MA, Bloom SR. Unawareness of hypoglycaemia and inadequate hypoglycaemic counterregulation: no causal relation with diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1990; 301(6755):783-7.,
167. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2159-2164,

168. Schade RR, Dugas MC, Lhotsky DM, Gavaler JS, Van Thiel DH. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1985; 30(1):10-5.,
169. Schiller LR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Studies of the antidiarrheal action of clonidine. Effects on motility and intestinal absorption. *Gastroenterology* 1985; 89(5):982-8.,
170. Schindlbeck NE, Klauser AG, Muller-Lissner SA. Measurement of colon transit time. *Z Gastroenterol* 1990; 28(8):399-404.,
171. Schnell O, Kirsch CM, Stemplinger J, Haslbeck M, Stardi E. Scintigraphic evidence for cardiac sympathetic dysinnervation in long-term IDDM patients with and without ECG-based autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1995; 38(11):1345-52.,
172. Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Stardi E. Reduced myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996b; 45(6):801-5.,
173. Schnell O, Stenner T, Stardi E, Haslbeck M. The diagnostic value of the rate-corrected QT interval in long-term type-1 diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 1996a; 121(25-26):819-22.,
174. Setter SM, Baker DE, Campbell RK, Johnson SB. Sildenafil (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Educ* 1999; 25(1):79-80, 83-4, 87 passim.,
175. Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, Patterson D, Quigley EM, McCallum R, et al. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. DOM-USA-5 Study Group. *Clin Ther* 1998; 20(3):438-53.,
176. Singh JP, Carson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM: Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart study) *Am J. Cardiol* 2000; 86: 309-312,
177. Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1986; 3(1):38-41.,
178. Smith SA, Smith SE. Pupil function: tests and disorders. *Autonomic failure* 1999:592.
179. Smith SA, Smith SE. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1983; 24(5):330-2.,
180. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6355):1599-601.,
181. Spamgeus A, El-Salhy M, Suhr O, Eriksson J, Lithner F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(12):1196-202.,
182. Spitzer A, Lang E, Birklein F, Claus D, Neundörfer B. Cardiac autonomic involvement and peripheral nerve function in patients with diabetic neuropathy. *Functional Neurology*, 1997; 12:115-22.,
183. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia* 2001; 44(9):1080-93.,
184. Starer P, Libow L. Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):810-3.,
185. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment

- by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999; 48(1):92-101.,
186. Stief C, Thon W, Truss M, Staubesand J, Jonas U. Blasenfunktionsstörungen und erektile Dysfunktion bei Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt* 1996;33:A2082- A2086.,
187. Strian F, Haslbeck M. Neurologische Erkrankungen. In: Mehnert H, Standl, E., Usadel, K. H. (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Auflage ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2004, 550-576
188. Stumpf JL, Mitrzyk B. Management of orthostatic hypotension. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(5):648-60; quiz 697-8.,
189. Sundkvist G, Almer L, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979;1(6168):924-5.,
190. Tanis AA, Baggen MG, Wiggers RH, Ouwendijk RJ. Side-effects of oral erythromycin for treatment of diabetic gastroparesis. *Lancet* 1993; 342(8884):1431.
191. Tefilli MV, Dubocq F, Rajpurkar A, Gheiler EL, Tiguert R, Barton C, et al. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1998;52(6):1106-12.,
192. Töyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa MI. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996; 45(3):308-15.,
193. Tsai ST, Vinik AI, Brunner JF. Diabetic diarrhea and somatostatin. *Ann Intern Med* 1986; 104(6):894.
194. Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. *Eur Neurol* 1993; 33(1):65-8.,
195. Ueno N, Inui A, Asakawa A, Takoo F, Komatsu J, Katami K, Nishimura R, Kasyja M: Mosapride, a 5HT-4 receptor agonist, improves insulin sensitivity and glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia* 2002; 45: 792-797,
196. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-53.,
197. Valensi P, Huard JP, Giroux C, Attali JR. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1997; 11(3):180-7.,
198. Valensi P, Paries J, Attali JR and the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy: Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications- The French Multi Center Study *Metabolism* 2003; 52: 815-820,
199. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet* 1992; 339(8798):897-8.,
200. Veglio M, Chinaglia Perin PC: The clinical utility of QT interval assessment in diabetes *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13:356-365,
201. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43(8):957-73.,
202. Vinik AL, Maser, RE, Braxton DM, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy *Diabetes Care* 2003;26: 1553-1579,
203. Vogelberg KH, Muller HJ, Hubinger A. The somatostatin infusion test for the evaluation of glucose utilization in bezafibrate medication. *Arzneimittelforschung* 1984; 34(9):1038-41

204. Vogelberg KH, Rathmann W. Sonographic criteria for studying gastric motility in diabetics with autonomic neuropathy. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111(44):1687-91.,
205. Von Keitz AT, Stroberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd M. A European multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2002;89(4):409-15.,
206. Wanke T, Abrahamian H, Lahrman H, Formanek D, Merkle M, Auinger M, et al. No effect of naloxone on ventilatory response to progressive hypercapnia in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42(2):282-7.,
207. Watkins PJ, Buxton-Thomas MS, Horwardt ER Long-Term outcome after gastrectomy for intractable diabetic gastroparesis *Diabetic Medicine* 2003; 20: 58-63,
208. Watkins PJ, Mackay JD. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92(2 Pt 2):304-7.,
209. Weinberg CR, Pfeifer MA. An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics* 1984; 40(3):855-61.
- 210 Whang W, Bigger JT: Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus *Am J Cardiol* 2003; 92: 247-251,
211. Wheeler SG, Akroni JH, Boyko EJ: Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 131-138,
212. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000; 23(2):241-7.,
213. Widom B, Simonson DC. Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;112(12):904-12.,
214. Wiefels K, Gries FA. Diagnosis of diabetic neuropathies. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113(26):1067-70.,
215. Wienbeck M. Gastrointestinale Motilitätsstörungen und Diabetes mellitus. *Ernährungs-Umschau* 1996;43:S38-9.,
216. Williams G, Abbou CC, Amar ET, Desvaux P, Flam TA, Lycklama a Nijeholt GA, et al. The effect of trans urethral alprostadil on the quality of life of men with erectile dysfunction, and their partners. MUSE Study Group. *Br J Urol* 1998; 82(6):847-54.,
217. Williams JG. Autonomic neuropathy in diabetics: a review. *J R Soc Med* 1983; 76(6):502-7.,
218. Zahn A, Langhans C-D, Hoffner S, Haberkorn U, Rating D, Haas M: Measurement of gastric emptying with ¹³C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetes *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2003; 41: 383-390,
219. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992a;9(9):806-14.,
220. Ziegler D, Dannehl K, Volks D, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992b;15(7): 908-11.,

221. Ziegler D, Gries F. Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. *Deutsches Ärzteblatt* 1996;93(11):44-48.,
222. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993;19(1 Pt 2):143-51.,
223. Ziegler D, Gries FA. Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994;3:22-31.,
224. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghosi JL: Time and frequency domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clinical Autonomic Research* 2001;11: 369-376,
225. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 1992c; 9(2):166-75.,
226. Ziegler D, Luft D: Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? *Int Rev of Neurobiology* 2002; 50: 431-463,
227. Ziegler D, Rathmann W. Neue Aspekte zur kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994;3:410-6.,
228. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. α -lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(7):421-30.,
229. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Pilot R, Schommartz B, Reinhardt M, et al. Octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 1996; 39(7):823-30.,
230. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20(3):369-373.,
231. Ziegler D, Weise F, Langen KJ, Pilot R, Boy C, Hubinger A, et al. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [123 I] metaiodobenzyl guanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41(4):443-51.,
232. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetic Reviews* 1999; 7:342-357.
233. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10(4):339-83.,
234. Ziegler D. Diagnostik und Therapie der diabetischen Neuropathie. *Hamburger Ärzteblatt* 1997; 3:125-30.
235. Ziegler D: Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy *Curr Diab Report* 2001;1:216-217,

8 Suchstrategie

Datenbank: Medline (OVID): 1998 – 01.2004

Datum: 02.2004

- 1 *Diabetes Mellitus/
- 2 *Glucose Intolerance/
- 3 *Insulin Resistance/
- 4 1 or 2 or 3
- 5 exp Diabetic Neuropathies/
- 6 exp MONONEUROPATHIES/
- 7 exp POLYNEUROPATHIES/
- 8 *Blood Vessels/
- 9 exp NEURITIS/
- 10 (mononeuropath\$ or polyneuropath\$ or neuropath\$).tw.
- 11 (amyotroph\$ or neuralg\$ or neuritis).tw.
- 12 (peripheral nerv\$ adj (diseas\$ or disorder\$)).tw.
- 13 or/5-12
- 14 4 and 13
- 15 limit 14 to (human and yr=1998-2004)

Legende:

/	=	Hinter einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet dieses Zeichen das alle "Subheadings" des Begriffs ausgewählt wurden.
\$	=	zeigt eine Erweiterung/Modifizierung des Suchbegriffs an.
*	=	Steht das (*) vor dem MeSH-Term, kennzeichnet es eine fokussierte "MeSH-Term-Suche".
expl	=	<u>exploded</u> : Vor einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet es eine erweiterte MeSH-Term-Suche.
pt	=	<u>Publication type</u> : Entspricht der Suche nach dem Studiendesign.
tw	=	<u>Textword</u> : Der Begriff wird sowohl im Titel als auch im Abstract der Studie gesucht.
and/ or	=	Kennzeichnet eine einschließende oder ausschließende Verknüpfung mit sogn. "Booleanschen Operatoren".
adj	=	<u>adjacent</u> : Kennzeichnet die Suche nach zwei in einem Satz vorkommenden Begriffen.
MeSH-Term	=	Thesaurus der National Library of Medicine (MeSH, Schlagwortverzeichnis).