

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen
Mediasklerose und diabetischer Neuropathie
bei Patienten mit Diabetes mellitus

Insa Fritsch

2006

Aus dem Institut für Diabetesforschung
Kölner Platz 1
80804 München
Prof. Dr. med. M. Haslbeck

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen
Mediasklerose und diabetischer Neuropathie
bei Patienten mit Diabetes mellitus

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Insa Fritsch
aus
Bremen

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Haslbeck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. U. Hoffmann
Prof. Dr. med. J. Seißler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2006

Meinen Eltern Evelin und Heiko und meinem Mann Herbert gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Klinische Grundlagen	2
2.1	Definition der Mediasklerose und Besprechung des vorliegenden Schrifttums	2
2.2	Definition der sensomotorischen diabetischen Neuropathie	3
2.3	Definition der autonomen diabetischen Neuropathie	4
2.4	Weitere diabetische Langzeitkomplikationen	4
2.5	Epidemiologie von Mediasklerose und Neuropathie.....	5
2.6	Fragestellung	5
3	Material und Methodik	6
3.1	Patientenkollektiv	6
3.1.1	Hauptgruppe	6
3.1.2	Subgruppe	6
3.1.3	Normgruppe	7
3.2	Diagnose der Mediasklerose	7
3.3	Diagnose der sensomotorischen diabetischen Neuropathie	8
3.4	Diagnose der autonomen diabetischen Neuropathie	9
3.5	Diagnose der Pedographie und der Retinopathie	10
3.6	Laborchemische Untersuchungen	11
3.7	Statistik	13
4	Ergebnisse	14
4.1	Einteilung des Patientenkollektivs nach den Ultraschall - Dopplerindizes	14
4.2	Allgemeine Grunddaten des Patientenkollektivs	16
4.3	Grunddaten und deren Beziehung zur Mediasklerose	18
4.4	Zusammenhang zwischen der Mediasklerose und	22
4.4.1	sensomotorischer diabetischer Neuropathie	22
4.4.2	autonomer kardiovaskulärer diabetischer Neuropathie	27
4.4.3	den Ergebnissen der Pedographie	28
4.4.4	der Proteinurie (Mikro- und Makroalbuminurie)	30
4.4.5	der diabetischen Retinopathie	33
4.5	Sensomotorische - und autonome diabetische Neuropathie	36
4.6	Zusammenhang zwischen der sensomotorischen diabetischen Neuropathie sowie der Pedographie, der Mikro/Makroalbuminurie und der Retinopathie	36
5	Diskussion	39
6	Zusammenfassung	44
7	Literaturverzeichnis	46

8	Grafikübersicht	52
9	Danksagung	54
10	Lebenslauf	55

1 Einleitung

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat epidemische Ausmaße und steigt weiter an. In der Bundesrepublik sind bei einer Einwohnerzahl von 82 Millionen etwa 6 Millionen Personen betroffen. Dies entspricht derzeit einer Prävalenz von etwa 7,5% (85).

Die für die Krankheit charakteristische chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen, an Augen, Nieren und Nervensystem und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien (32, 42, 44, 55). Die Makroangiopathie ist eine Erkrankung der größeren und großen Gefäße (Extremitäten-, Abdominal-, Koronar-, extra- und intrakranielle hirnversorgende Arterien). Kennzeichnend ist die Arteriosklerose, deren Lokalisation die innerste Gefäßschicht, die Intima ist (71). Sie entsteht durch Störungen im Gefäßlumen und dadurch ausgelöste metabolische und zelluläre Veränderungen der Gefäßwand bzw. durch primäre Veränderungen der Intima oder des Endothels mit Ablagerungen von Blutplättchen und Fibrin, die eine Bindegewebsproliferation auslösen (90).

Eine Sonderform der Makroangiopathie mit unklarer Pathogenese ist die von Mönckeberg 1903 beschriebene Mediasklerose. Im anglo - amerikanischen Schrifttum wird die Erkrankung als „Medial arterial calcification“ bezeichnet. Hierbei handelt es sich um eine Verkalkung der Tunica media. Als Prädilektionsstellen gelten die mittelgroßen bis kleinen Arterien vom muskulären Typ (26). Dabei sind in erster Linie die Beine betroffen; seltener kommt es zu einer Mediaverkalkung der Arme und der Kopf-Hals-Region bzw. zu einer generalisierten Form. Das Ausmaß der Mönckeberg'schen Mediasklerose (MMS) scheint vom Alter des Patienten und von der Diabetesdauer abzuhängen, wie epidemiologische Untersuchungen zeigen (39). In einer Reihenuntersuchung, bei ambulanten Diabetikern, wurde eine ausgeprägte Mediasklerose der Unterschenkelarterien bei 9% der Patienten erhoben, wobei sich eine enge Beziehung zur Diabetesdauer fand (38).

Die Mediasklerose ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterblichkeit bei Diabetes-Patienten (19, 49, 52, 64). Dies zeigte z.B. eine Studie von Lehto et al., die die Mediasklerose als unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkte, Apoplex und Amputationen herausstellte (49).

Nach heutigem Wissensstand ist nicht nur die chronische Hyperglykämie, sondern auch eine Schädigung der vaskulären Innervation wesentliche pathogenetische Ursache einer Mediaverkalkung. In einer Studie von Füssel et al., der Patienten nach ein- und doppelseitiger lumbaler Sympathektomie untersuchte, ist die Mönckeberg'sche Mediaverkalkung mit der Störung der autonomen Gefäßinnervation assoziiert (27). Ätiologisch wird eine sympathische Schädigung und in deren Folge eine Kalzifizierung der Tunica media vermutet.

Die Mediasklerose ist aber nicht diabetesspezifisch sondern wurde auch bei anderen Erkrankungen wie z.B. Osteoporose (5), Urämie (65), beim primären Hyperparathyreoidismus (8), bei Vitamin D – Intoxikation und Nikotinabusus beschrieben (76). Nach wie vor gibt es aber zur Pathogenese der Mediasklerose kaum aktuelle Studien.

Unter den Diabetes - bedingten Langzeitkomplikationen ist die Neuropathie von großer Bedeutung. Die diabetische Polyneuropathie ist eine Erkrankung der peripheren Nerven, die infolge eines Diabetes mellitus auftritt. Sie kann sowohl den willentlich gesteuerten Teil des peripheren Nervensystems (somatisches Nervensystem) als auch das autonome Nervensystem (mit Manifestationen an einem oder mehreren Organsystemen) betreffen.

Pathogenetisch werden eine Vielzahl von Entstehungsfaktoren diskutiert. Diese betreffen hauptsächlich metabolische Störungen wie z.B. erhöhter Umsatz im Polyolstoffwechsel, Störungen des Neurotrophismus und des axonalen Transports, nicht-enzymatische Glykierung mit Akkumulation von Glykierungsendprodukten (AGEs) an Nervenenden oder Gefäßwandproteinen sowie insbesondere auch vaskuläre Ursachen mit konsekutiver Ischämie und Hypoxie (34).

Aufgrund vorliegender Publikationen kann man davon ausgehen, dass es einen engen Zusammenhang zwischen der Mediasklerose und der „peripheren“, also der sensomotorischen und der autonomen diabetischen Neuropathie gibt. Nach wie vor ungeklärt sind jedoch statistische Beziehungen beider Krankheitsbilder, z.B. zwischen Neuropathie und Schweregrad einer Mediasklerose sowie der Mediasklerose und Risikoerkrankungen für eine Neuropathie und das diabetisch-neuropathische Fußsyndrom. Deshalb sollten bei einer Gruppe von Diabetespatienten mit Verdacht auf Mediasklerose die Beziehungen zur diabetischen Neuropathie, zur aktuellen Stoffwechselsituation und äußeren Einflussfaktoren (wie z.B. Lebensalter, Diabetesdauer) sowie anderen diabetischen Folgeerkrankungen, wie Retinopathie, Nephropathie und der Pedographie als Risikofaktor des diabetischen Fußsyndroms untersucht werden.

2 Klinische Grundlagen

In diesem Kapitel soll ein kurzer Überblick über die Klinik und Pathogenese der Mediasklerose und soweit für die Themenstellung erforderlich, der sensomotorischen und autonomen diabetischen Neuropathie und weiteren Langzeitkomplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und veränderter Drucksituation an den Fußsohlen als Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom erfolgen.

2.1 Definition der Mediasklerose und Besprechung des vorliegenden Schrifttums

In einer Publikation „Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose“ beschreibt J.G. Mönckeberg 1903 eine spezielle Form der Gefäßverkalkung mit isolierten Kalkablagerungen in der Media (58). Die nach dem Erstbeschreiber benannte Mönckeberg'sche Mediasklerose (MMS) tangiert nicht die Intima der Gefäße und deren Endothelschichten, wie dies bei der Arteriosklerose der Fall ist, sondern sie folgt streng der an Muskelfasern und elastischen Netzen reichen Tunica media der Arterien. Im anglo - amerikanischen Schrifttum wird die Erkrankung als „medial arterial calcification“ bezeichnet.

Mikroskopisch betrachtet ist die Mönckeberg'sche Mediasklerose durch degenerative Veränderungen insbesondere Verkalkungen in der Tunica Media der betroffenen Arterien gekennzeichnet. Durch das „Zusammenfließen“ der Verkalkungsherde findet scheinbar an den betroffenen Stellen eine Abnahme der Dicke der Media statt; diese scheinbare Reduktion kommt dadurch zustande, dass die Verkalkung an degenerierten, also nicht mehr kontraktionsfähigen und erschlafften Muskelfasern vor sich geht. Somit ist der Verlust an glatten Muskelzellen ein charakteristisches Merkmal. Nach Lachmann et al. (47) sind die glatten Muskelzellen histologisch unscharf begrenzt und in ihrer Zahl vermindert. Die Zellkerne sind oft nicht nachweisbar und im Zytoplasma finden sich Calciumeinlagerungen in Form von feinkörnigen basophilen Granula. Der Hauptanteil des Calciumsalzes liegt aber, zumindest im Initialstadium, im Perimysium, wo es dann später, wahrscheinlich wegen Druckatrophien durch die Calciumeinlagerung, zur Schädigung und Nekrose der glatten Muskelzellen kommt. Die verkalkten Zonen weisen weder Anzeichen entzündlicher Reaktionen auf, noch reagieren die angrenzenden Intima - und Adventitia-Bereiche (58). Die Verkalkungen nehmen ihren Ausgang meist in der Membrana elastica interna und betreffen nur einen Teil der Media.

Die Prädispositionsstellen der Mediasklerose sind die mittelgroßen bis kleinen arteriellen Gefäße vom muskulären Typ. In der Studie von J.G. Mönckeberg wurden Mediaverkalkungen im Bereich der A. femoralis sowie der A. radialis und brachialis nachgewiesen (58). Die Mediaverkalkung im Bereich der oberen Extremitäten mit einer so genannten Pseudohypertension wurden von Reimann und Bollinger 1974 beschrieben (74). Wenige Fälle mit Mediasklerose von intraabdominellen Arterien sowie Herzkranzgefäßen und Nierengefäßen sind in der Literatur beschrieben (47, 61, 80).

Ätiologie und Pathogenese der Mediaverkalkung sind nach wie vor nicht eindeutig geklärt (72). In früheren und aktuellen Untersuchungen wird die Mediaverkalkung als gehäuft beim Diabetes mellitus mit schlechter Stoffwechseleinstellung (24, 38, 72), bei Osteoporose (5), Urämie (65), beim primären Hyperparathyreoidismus (8), bei Vitamin D - Intoxikationen (76) und bei Rauchern beschrieben.

Edmonds et al. (18) wiesen 1982 eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Mediaverkalkung und diabetischer Polyneuropathie unabhängig von Alter und Diabetesdauer nach. Dieser Zusammenhang konnte in neueren Studien bestätigt werden (19, 41, 72). Nicht nur die metabolische Störung selbst, sondern die Schädigung der vaskulären Innervation trägt offenbar wesentlich zur Mediaverkalkung bei.

1999 zeigten Psygiannis et al. in einer Studie in Griechenland an 100 Patienten im Alter von 22 – 50 Jahre mit langjährigen Diabetes mellitus, dass in der Gruppe mit Neuropathie die Inzidenz der Mediasklerose doppelt so hoch war als in der Gruppe ohne Neuropathie (40% vs. 20%). Außerdem war die Inzidenz von MMS bei Patienten mit einer Mikroalbuminurie weit höher ist als bei Patienten ohne Mikroalbuminurie (57% vs. 13%) (72). Auf den Zusammenhang zwischen Mediasklerose und Neuropathie wiesen Jennifer et al. hin (41). Es zeigte sich in dieser Studie auch die eindeutige Beziehung der MMS zum Alter der Patienten und zur Diabetesdauer. Je älter die Patienten waren und je länger der Diabetes mellitus bestand, desto häufiger konnte die Mediasklerose nachgewiesen werden.

In einer Studie von Füssel et al. (27, 28), die Patienten nach ein- und doppelseitiger lumbaler Sympathektomie untersuchten, ist die Mönckenberg'sche Mediaverkalkung auch mit der Zerstörung der autonomen Gefäßinnervation assoziiert. Sechs bis acht Jahre nach uni- oder bilateraler Sympathektomie untersuchte der Autor 60 Patienten radiologisch nach dem Vorliegen einer Mediasklerose an den Fußarterien. Von den 60 Patienten hatten 55 eine nachweisbare Mediasklerose. Davon zeigten 93% der Patienten mit bilateraler Sympathektomie eine Mediaverkalkung an beiden Füßen. Bei den Patienten mit unilateraler Sympathektomie zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz an MMS am operierten Fuß als am nicht-operierten Fuß (88% vs. 18%). Es bestand in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern.

Durch die strenge anatomische Zuordnung der Verkalkungsherde auf die Media der Arterien ohne Intimaproliferation kommt es bei der Mediasklerose im Gegensatz zur Arteriosklerose zu keiner Verengung des Gefäßlumens und somit auch nicht zur Ischämie an den Extremitäten oder Organen (58, 59). In seiner grundlegenden Studie „Mediaverkalkung und Arteriosklerose“ (59) zeigt J.G. Mönckeberg bereits 1914 dass die Mediaverkalkung weit häufiger vorkommt, als man früher annahm und dass sie ferner pathologisch-histologisch einen ganz anderen Prozess darstelle wie die Arteriosklerose. Es zeigt sich auch eine unterschiedliche Prävalenz dieser beiden Gefäßerkrankungen.

Die Häufigkeit der Mediasklerose ist in der aktuellen Literatur sehr unterschiedlich beschrieben. So wurde in einer neueren Studie aus dem Jahr 2002 von Leskinen et al. die Prävalenz der Mediasklerose bei Patienten mit Nierenerkrankungen untersucht. Die Diagnose wurde ab einem Dopplerindex von 1,3 gestellt. Untersucht wurden 136 Patienten, die im Prä – Dialysestadium, unter Dialysetherapie oder nach Transplantation waren. Diese wurden mit einer Kontrollgruppe von 59 Patienten verglichen. Es zeigte sich eine Prävalenz der MMS von 23,7% bei den Patienten im Prä – Dialysestadium, von 41,7% bei den Patienten unter Dialysetherapie und 23,1% bei den Patienten nach Nierentransplantation. In der Kontrollgruppe konnte dagegen nur eine Prävalenz der MMS von 3,4% nachgewiesen werden (50). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Hirschl et al., die 1991 eine Studie mit 1662 Patienten mit Diabetes mellitus durchführten und die gleichen Kriterien zur Diagnose der Mediasklerose anwandten (Dopplerindex $\geq 1,3$). Ebenso wie wir untersuchten sie die Patienten mit der Ultraschall-Dopplermethode und Errechnen des Knöchel/Arm – Index. Eine Mediasklerose wurde in 4,45% der Fälle nachgewiesen, wobei bevorzugt ältere Patienten mit Typ 2 Diabetes betroffen waren. Sie wiesen bei den nicht – invasiven Methoden eine nahezu 100% Sensitivität und eine 96% Spezifität bei der Dopplersonographie und eine 80% Spezifität bei der Duplexsonographie nach (37).

2.2 Definition der sensomotorischen diabetischen Neuropathie

Die derzeit gültige Definition wurde von einer Expertengruppe, bestehend aus Neurologen und Diabetologen auf der sogenannten San Antonio Konferenz 1988 verfasst: „Diabetic neuropathy is a descriptive term meaning a demonstrable disorder, either clinically evident or subclinical, that occurs in the setting of diabetes mellitus without other causes for peripheral neuropathy. The neuropathic disorder includes manifestations in the somatic and/or autonomic parts of the peripheral nervous system“ (4). Diese Definition wurde auch in den Leitlinien der Deutschen Diabetes – Gesellschaft übernommen (34). Die diabetische Neuropathie ist dabei keine Krankheitsentität, sondern setzt sich aus verschiedenen Grunderkrankungen zusammen (93). Wegen deren großen Vielfalt und dem häufigen Überlappen einzelner Manifestationen (96) gestaltet sich eine Einteilung schwierig. Eine Einteilungsmöglichkeit besteht z.B. nach der Pathogenese der Nervenschädigung in mechanische, metabolische und/oder ischämische Neuropathie (98). Zum Zweiten lassen sich vollständig ausheilbare reversible von progredienten irreversiblen Neuropathien unterscheiden (98). Eine dritte allgemein anerkannte Klassifikation zielt auf den topographischen Ort der Schädigung ab (83, 96, 97), wohingegen bei einer vierten Einteilung die klinischen Manifestationen ausschlaggebend sind (96, 97).

Stets sind objektive, standardisierte und reproduzierbare Untersuchungskriterien von Wichtigkeit, um eine exakte Diagnose und eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu erzielen (9, 63, 91). Derartige heute allgemein anerkannte Kriterien wurden auf der San Antonio Konferenz vorgeschlagen

(4, 91, 93). Eine heute allgemein akzeptierte Klassifikation der diabetischen Neuropathien in symmetrische Polyneuropathie, fokale und multifokale Neuropathien und Mischformen wurde von Thomas et al. vorgeschlagen und in die Leitlinien der Deutschen Diabetes – Gesellschaft übernommen (34, 86). Als unterschiedliche klinische Verlaufsformen werden (I) subklinische Neuropathie, (II) chronisch – schmerzhafte, (III) akut – schmerzhafte, (IV) schmerzlose Neuropathie, (V) die diabetische Amyotrophie und (VI) Langzeitkomplikationen wie neuropathisches Fußulcus, Neuroosteoarthropathie und Amputationen unterschieden (12, 34).

2.3 Definition der autonomen diabetischen Neuropathie

Die autonome diabetische Neuropathie (ADN) ist neben der sensomotorischen Form die häufigste am peripheren Nervensystem.

Grundsätzlich kann die autonome diabetische Neuropathie jedes autonom innervierte Organ betreffen, wie z.B. das kardiovaskuläre System, den Gastrointestinaltrakt, den Urogenitaltrakt, die Trophik, usw. (34).

Ähnlich wie bei der sensomotorischen Neuropathie sind wesentliche Faktoren für das Auftreten einer ADN die Diabetesdauer- und -einstellung sowie andere Stoffwechselfaktoren (z.B. Lipide). Dazu kommen Beziehungen zu mikro- und makroangiopathischen Komplikationen (78).

Diagnostisch wichtig sind kardiovaskuläre Funktionstests, organspezifische Untersuchungen sowie eine häufig notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die kardiale ADN (KADN) gilt als Leiterkrankung und erlaubt eine Frühdiagnose vor Manifestation klinischer Symptome am kardiovaskulären System und anderen Organsystemen. Frühestes Zeichen der KADN und als Screeningtest für autonome Neuropathien einsetzbar ist eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität und der Orthostasetest (34).

2.4 Weitere diabetische Langzeitkomplikationen

Diabetische Retinopathie und Makulopathie

Die diabetische Retinopathie ist die am besten diagnostizierte mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes mellitus. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes ist die Retinopathie bei Kindern vor der Pubertät selten. Nach einer Diabetesdauer von 15-20 Jahren kann bei bis zu 95% der Patienten eine Retinopathie vorhanden sein. Eine diabetische Makulopathie kann bei ca. 15% der Patienten nach 15jähriger Diabetesdauer auftreten. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes besteht bereits bei Diagnosestellung bei 10 – 20% der Patienten eine Retinopathie.

Die diabetische Retinopathie und Makulopathie können lange Zeit symptomlos verlaufen. Daher müssen auch ohne Verschlechterung des Sehvermögens regelmäßige ophthalmologische Kontrollen durchgeführt werden. Zu den Risikofaktoren zählen die Hyperglykämie, die arterielle Hypertonie, die Diabetesdauer und eine hormonelle Umstellung (Schwangerschaft, Pubertät) (30).

Diabetische Nephropathie

Der Verlauf der diabetischen Nephropathie ist bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes charakterisiert durch einen Anstieg der Albuminausscheidung im Urin, der Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung und der Entwicklung oder Verstärkung von Hypertonie, Dyslipoproteinämie und weiteren diabetestypischen Komplikationen (35). Erstes klinisches Zeichen einer diabetischen Nephropathie ist eine Mikroalbuminurie, d.h. das Auftreten einer Albuminexkretionsrate im 24h Sammelurin von 20-200µg/min bzw. 30-300mg/24h. Diese Mikroalbuminurie geht vor allem bei Typ 1 Diabetikern häufig in eine Makroalbuminurie (>200µg/min bzw. >300mg Albumin im 24h Sammelurin) und eine Niereninsuffizienz über.

Risikofaktoren für eine Nephropathie sind die unzureichende Blutzuckereinstellung, Hypertonie, Nikotin, erhöhte Eiweißzufuhr und genetische Faktoren. Im klinischen Bereich hat sich eine Definition bezogen auf g Kreatinin im Urin (Mikroalbuminurie: 30 – 300 mg/g Urin - Kreatinin) durchgesetzt.

Hypertonie

Hand in Hand mit einer diabetischen Nephropathie geht ein Anstieg des systemischen Blutdrucks (66), der bereits bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz nachweisbar ist (53). Im späteren Krankheitsverlauf ist das Ausmaß der Hypertonie von entscheidender Bedeutung für die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Nephropathie (60).

2.5 Epidemiologie von Mediasklerose und diabetischer Neuropathie

Typisch für die Mediasklerose ist das Auftreten einer Kalzifizierung der Tunica media der Arterienwand. In Reihenuntersuchungen bei ambulanten Diabetikern wurden ausgeprägte Mediaverkalkungen der Unterschenkelarterien bis zu etwa 9% der Patienten gefunden (38, 45, 57). Andere Studien zeigten eine geringere Häufigkeit. So konnten Hirschl et al. bei etwa 1600 Diabetikern eine Häufigkeit der Mediasklerose von 4,45% nachweisen (37). Im Vergleich zu einer Gruppe von Nichtdiabetikern ist die Häufigkeit etwa doppelt so hoch (90). In dieser Untersuchung waren 67,7% der Patienten mit Mediasklerose Diabetiker im Vergleich zu 32,3% ohne Diabetes mellitus.

Ebenso bestehen offenbar enge Beziehungen von Mönckeberg'scher Mediasklerose und einer chronischen Niereninsuffizienz (50). Bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz im Prädialysestadium, unter Dialysetherapie und nach Transplantation wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe wesentlich höhere Prävalenzen festgestellt (23,7% im Prädialysestadium, 41,7% unter Dialysetherapie und 23,1% nach Nierentransplantation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einer Prävalenz von 3,4%). Dies entspricht einer Häufigkeitssteigerung von etwa 7-12%.

Die Häufigkeit der sensomotorischen und autonomen diabetischen Neuropathie bei Typ 1- und Typ 2 Diabetes liegt im Mittel bei etwa 30% (29, 104, 105). Wesentliche Risikofaktoren sind hier Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung sowie mikro- und makrovaskuläre Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Hypertonie) (62, 68, 69). Auch die Mediasklerose wurde als Risikofaktor für eine diabetische Neuropathie identifiziert (34).

2.6 Fragestellung

Aufgrund der Ergebnisse des vorliegenden Schrifttums kann man heute davon ausgehen, dass eine enge Beziehung zwischen Mediasklerose sowie sensomotorischer und autonomer diabetischer Neuropathie besteht. Diesbezüglich neuere Untersuchungen liegen jedoch nicht vor. Deswegen sollten die Zusammenhänge zwischen Mönckeberg'scher Mediasklerose bei Diabetes mellitus, diabetischer Neuropathie und ihren Risikoerkrankungen erneut untersucht werden. Im Einzelnen betrifft dies die sensomotorische Neuropathie, die autonome Neuropathie, die diabetesspezifische Mikroangiopathie in Form der Retinopathie und Nephropathie sowie als Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom die Veränderung der dynamischen Abrolldrucke unter den Fußsohlen. Als Parameter der Qualität der Diabeseinstellung wurden HbA1c und Blutlipide erfasst. Zur Beurteilung der Nierenfunktion sollten Serumkreatinin und die quantitative Proteinausscheidung im Harn als erstes Zeichen einer diabetischen Nephropathie untersucht und mit der Mediasklerose sowie dem Schweregrad ihrer Manifestation in Beziehung gesetzt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 246 Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes (Typ1 n = 97, Typ2 n = 149) in der Stoffwechselabteilung im Klinikum München-Schwabing und im Institut für Diabetesforschung im Rahmen einer angiologischen Screeninguntersuchung auf das Vorliegen einer Mediasklerose im klinischen Routinebetrieb untersucht.

Bei 219 konsekutiv untersuchten Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes wurden bei einer neurologischen und angiologischen Screeninguntersuchung die Diagnose einer Mediasklerose nach angiologischen Kriterien gestellt. An den unteren Extremitäten wurden die Dopplerdrucke ermittelt und anschließend die Dopplerindizes aus den Druckwerten der Arteria tibialis posterior und der Arteria dorsalis pedis im Vergleich zum systolischen Blutdruck am Oberarm berechnet. Die Druckmessungen erfolgten jeweils am rechten und am linken Fuß.

Die Einteilung nach dem angiologischen Screening mit der Ultraschall–Doppler Druckmessung und Berechnung der Dopplerindizes (Knöchel/Arm – Index) wurde wie folgt durchgeführt (zur genauen Datenanalyse siehe Kapitel 3.2):

Dopplerindex $\geq 0,9 - \leq 1,1$ Diagnose: keine Mediasklerose
 Dopplerindex $> 1,1 - 1,3$ Diagnose: beginnende Mediasklerose
 Dopplerindex $1,3 - 1,5$ Diagnose: Mediasklerose
 Dopplerindex $> 1,5$ Diagnose: ausgeprägte Mediasklerose

Außerdem erfolgten bei jedem Patienten Untersuchungen zur Feststellung der sensomotorischen diabetischen Neuropathie mit quantitativen Vibrationsschwellen (Metatarsale I, Metatarsale V), quantitativen Temperaturschwellen (dorsum pedis) und eine dynamische Ganganalyse (Pedographie). Bei einem Teil der Patienten wurden zudem kardiovaskuläre Tests zur Diagnose einer eventuell vorhandenen autonomen kardialen diabetischen Neuropathie durchgeführt.

Die Patienten mit Diabetes mellitus wurden in drei verschiedene Gruppen eingeteilt:

Die Hauptgruppe, bestehend aus 219 Patienten, eine Subgruppe mit 32 Patienten und eine Normgruppe (Kontrollgruppe) mit 27 Patienten.

3.1.1 Hauptgruppe

Bei den Patienten der Hauptgruppe wurde aufgrund der Dopplerindizes eine Mediasklerose oder eine beginnende Mediasklerose bei der angiologischen Screeninguntersuchung diagnostiziert. Gleichzeitig erhielten diese Patienten in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang eine standardisierte neurologische Untersuchung zur Diagnose einer sensomotorischen Neuropathie, so dass u. a. diese zwei Untersuchungen miteinander in Beziehung gesetzt werden konnten. Bei einem Teil der Patienten (n = 82) wurde ein Computergesteuertes Diagnoseprogramm zur Erfassung einer autonomen kardiovaskulären Neuropathie durchgeführt (siehe S. 16).

3.1.2 Subgruppe

Die 43 Patienten der Subgruppe bei denen ebenfalls eine Mediasklerose diagnostiziert wurde, entstammen der Hauptgruppe. Diese Patienten werden deshalb noch einmal zu dieser Subgruppe zusammengefasst und getrennt ausgewertet, weil sie als zusätzliche Untersuchung zur Absicherung der Diagnose Mediasklerose eine Duplexuntersuchung der Beinarterien und der Carotiden erhielten.

Bei dieser Duplexuntersuchung wurde nicht die Intima/Media - Dicke gemessen, weshalb sie in dieser Studie auch nicht beschrieben und berücksichtigt wurde. Diagnostiziert wurde quantitativ das Auftreten von Verkalkungen im Intimabereich der untersuchten Gefäße (Extremitäten, Carotiden).

Der Befund des Dopplerindex wurde bei 32 Patienten (74,4%) dieser Subgruppe mit der Duplexuntersuchung bestätigt. Bei 11 (25,6%) Patienten konnte der Befund des Dopplerindex nicht bestätigt werden.

Es wurden in dieser Studie nur die 32 Patienten ausgewertet und in die Tabellen miteinbezogen, bei denen die Diagnose Mediasklerose durch die Ultraschall-Doppler-Sonographie bestätigt werden konnte. Diese Gruppe wurde als eigene diagnostisch zweifach bestätigte Gruppe definiert.

3.1.3 Normgruppe

Bei den 27 Patienten der „Normgruppe“ mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus lag der Dopplerindex in dem Bereich $\geq 0,9$ - $\leq 1,1$. Hier wurde die Diagnose Mediasklerose ausgeschlossen. Diese Gruppe dient als Kontrollgruppe. Die Tests zur sensomotorischen Neuropathie wurden als Vergleich auch bei dieser Gruppe gemacht. Die Kontrollgruppe dient dazu, Vergleichswerte zu ermitteln.

Bei allen Patienten wurden außerdem folgende Grunddaten bei stationärer oder ambulanter Aufnahme erfasst und ausgewertet:

Alter, Größe, absolutes Körpergewicht, Body-Mass-Index (KG Körpergewicht geteilt durch Körpergröße in Meter zum Quadrat), Diabetes Typ, Diabetesdauer, Therapie des Diabetes mellitus, augenärztliche Untersuchung zur Diagnose einer diabetischen Retinopathie und als Laborparameter HbA1c, Serum-Cholesterin, Serum-Triglyceride, Serum-Kreatinin und Mikroalbumin (mg Albumin/g Kreatinin) im Urin.

3.2 Diagnose der Mediasklerose

Das wichtigste Verfahren der nicht - invasiven Diagnostik von peripheren Gefäßerkrankungen ist die eindirektionale Ultraschall-Doppler-Sonographie. Dabei macht man sich die von Christian Doppler beschriebene Frequenzverschiebung akustischer Wellen zunutze. Diese Differenz, das Dopplershift, errechnet sich aus der Ausgangsfrequenz, der Schallgeschwindigkeit im Gewebe, der Strömungsgeschwindigkeit der Erythrozyten und dem Winkel zwischen Schallachse und dem Gefäß (75). Sie liegt bei den verwendeten Sendefrequenzen im hörbaren Bereich und ermöglicht damit eine akustische Wahrnehmung der Blutströmung. Unter bestimmten Bedingungen ist auch eine Bestimmung der Blutströmungsgeschwindigkeit möglich.

Die systolische Druckmessung an den Extremitätenarterien ist die einfachste dopplersonographische Untersuchung. Sie erfolgt wie die herkömmliche Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, nur das anstelle des Stethoskopes die Dopplersonde verwendet wird. Der systolische Druck in der jeweils komprimierten Arterie entspricht dann dem Manschettendruck zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Strömungssignale. Die Druckmessung kann an den Arm-, Hand- und sogar den einzelnen Digitalarterien unter Verwendung geeigneter Manschetten erfolgen.

Bei der peripheren-arteriellen Verschlusskrankheit gehört die Bestimmung der systolischen Druckwerte der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis zur Basisdiagnostik. Die absoluten Drucke sowie der brachiopedale Druckgradient geben Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung. Normalerweise ist der Druck der A. tibialis posterior bzw. der A. dorsalis pedis unter Ruhebedingungen um 15 bis 20 mmHg über dem systolischen Blutdruck der A. brachialis am Oberarm. Dies liegt an der in den muskelstarken Arterien nach peripher hin zunehmenden Blutdruckamplitude. Als pathologisch sind alle Knöcheldruckwerte anzusehen, die mehr als 10% unter dem gemessenen Oberarmdruck liegen. Es werden also alle Quotienten (systolischer Knöcheldruck zu systolischer Überarmdruck) als pathologisch betrachtet, die kleiner als 0,9 sind.

Wir legten unser Augenmerk hauptsächlich auf die erhöhten Blutdruckwerte im Knöchelbereich, die mehr als 40 bis 50 mmHg des Oberarmdruckes betragen, bzw. einen Quotient (systolischer Knöcheldruck zu systolischer Überarmdruck) von größer als 1,3 ergaben (Dopplerindex). Damit ist nach Marschall (54) ein sensibles Befundkriterium zur frühen Diagnostik einer Mönckeberg'sche Mediasklerose gegeben.

Die Messung der Blutdruckwerte im Knöchelbereich erfolgte an der A. tibialis posterior und an der A. dorsalis pedis jeweils am rechten und am linken Fußes. Es wurden also insgesamt pro Patient vier Dopplerindizes ermittelt. Der Durchschnittswert wurde statistisch ausgewertet.

Die Interpretation erlaubt die Einschätzung sklerotischer oder stenotischer Veränderungen, bzw. das Auffinden eines Verschlusses.

3.3 Diagnose der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (PNP)

Die Diagnosekriterien für eine sensible oder sensomotorische diabetische Polyneuropathie sind im Neuropathie-Symptom Score (NNS) und im Neuropathie-Defizit Score (NDS) aufgeführt (34). Im Rahmen der Untersuchungen dieser Studie wurde ein modifizierter Neuropathie Defizit Score an den Patienten zur Feststellung der sensomotorischen diabetischen Neuropathie angewandt.

Vibrationsempfinden

Das Vibrationsempfinden wurde mit Hilfe eines Biothesiometers (Biomedical Industry & CO, Newsbury, Ohio) getestet. Der aus Kunststoff bestehende Vibrationskopf schwingt mit einer Frequenz von 100 Hz. Dieser wird mit konstantem und möglichst geringem Druck auf prominente Knochenpunkte aufgesetzt. Bei ansteigender Vibrationsamplitude, die über einen Widerstandsregler stufenlos verstellbar ist, wird die Wahrnehmungsschwelle, bei abnehmender Stärke der Vibration die Schwelle ermittelt, bei der der Reiz gerade nicht mehr wahrgenommen wird. Gemessen wird dabei die Spannung in Volt, die zur Auslösung der jeweiligen Schwingamplitude nötig ist. Die Voltangaben sind hierbei zur Quadratwurzel der Amplitude (angegeben in Microns) proportional. Aus den beiden ermittelten Werten wird der Mittelwert errechnet. Die Messung wird insgesamt dreimal wiederholt und die Ergebnisse gemittelt.

Als Messpunkte dienten dabei die Köpfechen der Metatarsalia I und der Metatarsalia V. Die Messungen wurden an beiden Füßen durchgeführt.

Thermästhesie

Die Untersuchungen wurden teilweise qualitativ mit TipTherm und teilweise quantitativ mit dem PATH Tester MPI 100 (Phywe Systems, Göttingen) durchgeführt.

Bei dem TipTherm handelt es sich um ein zylindrisches Testgerät, welches zur Hälfte aus einem warmen Kunststoffkörper und zur anderen Hälfte aus einem kühlen Metallkörper besteht.

Bei der quantitativen Ermittlung der Kalt- und Warmschwellen wurden jeweils zufällige Messungen mit dem Kalt- und Warmelement an jedem Fußrücken unternommen. Wurden in zwei von drei Versuchen das Kalt- bzw. Warmelement richtig beurteilt, wurde dies als positiver Test gewertet (34).

Die quantitativ ermittelten Kalt- und Warmschwellen mit einem Computer gesteuertem Gerät und einem Peltièr Element wurden nach altersabhängigen Normwerten beurteilt. Die entsprechenden altersgemäßen Normwerte sind aus den DDG Leitlinien zu entnehmen.

In Anlehnung aus dem Neuropathie-Symptom Score und dem Neuropathie-Defizit Score wurden in dieser Studie folgende Kriterien zur Diagnose einer sensomotorischen Neuropathie eingesetzt (34):

Zur Diagnose einer PNP ist erforderlich, dass der Patient Symptome, wie z.B. Brennen, Taubheitsgefühl, Parästhesien, Schmerzen oder Krämpfe, zeigt. Zu diesen klinischen Symptomen muss der Patient außerdem zumindest eine pathologische Vibrationsschwelle >20 Volt aufweisen.

Eine PNP wurde symmetrisch wie folgt diagnostiziert:

- 1) klinische Symptome und Vibration >20 (V) an Metatarsalia I oder Metatarsalia V oder an beiden Metatarsalia
- 2) wie 1) und zusätzlich ein pathologischer Thermästhesietest
- 3) Vibrationsempfinden >25 (V) an einer Teststelle

Die klinische Untersuchung zur sensomotorischen diabetischen Neuropathie wurde durch die Messung der Dopplerdrucke und Berechnung der Dopplerindizes beidseits ergänzt.

Differentialdiagnostisch wurden wichtige andere ätiologische Ursachen einer Neuropathie wie chronischer Alkoholabusus, fortgeschrittene Niereninsuffizienz und andere Neuropathie-manifestationen ausgeschlossen (34).

3.4 Diagnose der autonomen diabetischen Neuropathie

Die kardiale autonome diabetische Neuropathie (KADN) gilt als Leiterkrankung der autonomen diabetischen Neuropathie. Sie erlaubt eine Frühdiagnose vor Manifestation klinischer Symptome am kardiovaskulären System und anderen Organsystem. Auf der Änderung der Herzschlagrate basierende Funktionstests haben sich in der Vergangenheit als brauchbare Parameter zur Erfassung der autonomen Neuropathie erwiesen (3, 4, 7, 31, 33, 34, 103) und werden heute als Standardtests zur Suchdiagnostik einer autonomen Neuropathie empfohlen (34).

Nach den heute allgemein anerkannten Empfehlungen einer Konsensuskonferenz (2) kann mit der Basisdiagnostik (E/I Quotient unter tiefer Respiration, modifizierter Ewing-Test, Valsalva-Quotient, Orthostase-Test) bei zwei oder mehr pathologischen Tests eine KADN diagnostiziert werden

3.4.1 Autonome kardiovaskuläre Funktionstests

In dieser Untersuchung wurde die Testung mit Hilfe eines computergesteuerten EKG – Gerätes durchgeführt. Das ProScicard – System (Firma MediSyst, Linden) besteht aus einem Extremitätenableitungs – EKG nach EINTHOVEN mit Oberflächenelektroden, das durch einen Vorverstärker auf den Computer geschaltet die EKG – Signale mit einer Auflösung von 1 ms digitalisiert und auf den Bildschirm überspielt. Die Erkennung der einzelnen R – Zacken wird in einer Lernphase, die jeder Messung vorausgeht, justiert. Die richtige R – Zacken – Registrierung und somit die Artefaktvermeidung kann auf dem Bildschirm anhand einer R – Zacken – Kennzeichnung mit einem Punkt und anhand eines akustischen Signals überprüft werden. Eine genaue Beschreibung der Funktionstests sowie entsprechende Literaturangaben finden sich in den DDG Leitlinien (34).

3.4.1.1 Herzfrequenzvariation unter Ruhebedingungen

Als erster Einzeltest wurde die Herzfrequenzvariation in Ruhe (im Liegen) über 5 min. ermittelt, wobei aus 170 QRS – Komplexen die mittlere Herzfrequenz und der Variationskoeffizient der Streuung errechnet wurden. Danach erfolgte eine Untersuchung bei tiefer Respiration, wobei der Patient aufgefordert wurde, 6 s lang zu inspirieren und 4 s zu expirieren. Diese Atemfrequenz wird bei derartigen Untersuchungen von verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzt und gilt als geeignet, maximale Herzfrequenzvariationen hervorzurufen (7, 92, 94, 103). Die Atemzyklen werden dabei auf dem Bildschirm graphisch sichtbar gemacht. Bei der größten Herzfrequenzvariation werden aus 120 QRS – Komplexen dann das längste (bei Expiration) und das kürzeste R → R-Intervall (bei Inspiration) vom Computer ermittelt sowie deren Differenz und Quotient errechnet. Die Änderung der R → R-Intervalle beruht dabei vorwiegend parasymphathischen Antwort des Organismus (3, 4, 7).

3.4.1.2 Valsalva Manöver

Der anschließend durchgeführte Valsalva – Test beruht auf Pulsänderung durch ansteigenden intrathorakalen Druck. Der Patient bläst sitzend mit einem konstanten Druck von 40 mmHg über 15 s in ein mit einem Manometer verbundenes Mundstück. Die Aufzeichnung der R → Intervalle erfolgt während des Manövers sowie im Anschluss über 15 s.

Der Valsalva – Quotient wird berechnet, indem das längste R → R-Intervall während der dem Pressversuch folgenden 15 s durch das kürzeste R → R-Intervall während des Manövers geteilt wird. Durch den Druckaufbau kommt es nämlich physiologischerweise zu einer Herzfrequenzsteigerung, die in einem Abfall des Pulses mündet.

3.4.1.3 30/15 – Quotient (Ewing Test)

Als weiterer kardiovaskulärer Funktionstest wurde der sog. Ewing – Test (30/15 Herzschlag) eingesetzt. Dabei richtet sich der Patient möglichst rasch aus dem Liegen auf und bleibt für eine Weile stehen. Die dadurch geringe Frequenzänderung wird durch zwei Quotienten ausgedrückt, nämlich dem aus dem 30. und dem 15. R → R-Intervall sowie aus dem längsten bzw. kürzesten Intervall um den 30. bzw. 15. Herzschlag nach dem Aufstehen, da sich herausstellte, dass die größte Variation um den 30. bzw. 15. Herzschlag, aber nicht immer exakt bei diesen besteht (7, 31, 100, 103). Bei den Ergebnissen wird aufgrund der größeren Aussagekraft nur noch mit dem zweiten Quotienten gearbeitet. Er wird jedoch vereinfachend im folgenden als 30/15 – Quotient bezeichnet, der als Maß für die Intaktheit des sympathisch – parasymphathischen Reflexbogens gilt.

3.4.1.4 Orthostase Test

Zudem wurde der Blutdruck zweimal innerhalb einer Minute im Liegen gemessen, anschließend direkt nach aktivem Aufstehen und danach alle 30 Sekunden über drei Minuten, um auch die Blutdruckveränderungen als Ausdruck vorwiegend sympathischer Regulation zu dokumentieren. Man definiert die systolische Blutdruckänderung als Differenz zwischen dem letzten Wert vor dem Aufstehen und dem niedrigsten Wert nach dem Aufstehen.

3.5 Diagnose der dynamischen Fußdruckmessung (Pedographie) und der Retinopathie

Im Vergleich zu herkömmlichen Methoden wie dem Blauabdruck oder dem Podoskop (Beurteilung der Fußdruckbelastung durch Lichtreflexion) können elektronische Pedographiesysteme nicht nur die statische plantare Belastung des Fußes im Stehen, sondern auch die dynamische Belastungsverteilung während des Gehens erfassen. Es gibt verschiedene Pedographieverfahren, die ihren Stellenwert in der Diagnostik und Therapie haben.

Gemäß den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft ist das Erkennen folgender Risikofaktoren wesentlich für eine präventive Versorgung des diabetischen Fußes (25):

- Periphere Neuropathie mit mehr oder weniger ausgeprägtem Sensibilitätsverlust
- Veränderte Biomechanik (z.B. Fußdeformität und/oder Neuropathie)
- Peripher arterielle Verschlusskrankheit
- Anamnestischer Fußulkus oder Amputation und
- Pathologische Nagelveränderungen

Unstrittig ist heute, dass erhöhte Druckbelastungen einen bedeutenden Risikofaktor für diabetesbedingte Fußkomplikationen darstellen. Die Mehrzahl dieser Druckläsionen lassen sich auf eine mechanische Schädigung des Gewebes zurückführen, zu der es aufgrund der bei jedem Schritt wiederholten Mikrotraumata kommt, in Kombination mit Sensibilitätsstörungen bei peripherer Neuropathie. Um eine veränderte plantare Druckverteilung und die vermehrte Druckbelastung genau zu erkennen, ist die Pedographie (Druckmessung unter den Fußsohlen) die Standardmethode (25).

Es gibt zwei unterschiedliche Verfahren. Wir haben die Pedographie mit einer Messplattform verwendet.

Sie wird zur Barfußmessung verwendet und erlaubt eine neutrale, objektive und gut wiederholbare Beurteilung der Fußfunktionen während des Bodenkontaktes unter dynamischen Belastungsbedingungen – ohne Beeinflussung durch die Schuhe. Die Messplattform wird deshalb zur funktionellen Gangdiagnostik eingesetzt. Intra- und interindividuellen Vergleiche von Patienten sind gut möglich. Pathologische Muster und Scores können in Studien erstellt werden

In dieser Studie wurde die dynamische Ganganalyse mit einer Messplattform mit 1600 Drucksensoren (Emed System, Firma Novel GmbH, München) eingesetzt.

Damit eine Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet ist, muss die routinemäßig durchgeführte Messung am Patienten standardisiert sein. Da das natürliche Gangverhalten reproduziert werden soll, sollte bei der Barfußmessung ein ausreichender Anlauf vor der Plattform möglich sein. Anschließend werden pro Fuß drei bis fünf Messungen durchgeführt, damit das charakteristische Fußprofil durch Mittelung berechnet werden kann. Insgesamt ist für den gesamten Messvorgang ein Zeitbedarf von 10 – 15 Minuten anzusetzen (25).

Die Einteilung der Schweregrade der maximalen Druckbelastung im Vorfußbereich erfolgte nach folgendem Schema:

Pedographie

Vorfuß - Druckwert < 50 N/cm ²	Normalwert
Vorfuß - Druckwert 50 – 80 N/cm ²	erhöhter Wert
Vorfuß - Druckwert > 80 N/cm ²	stark erhöhter Wert

Erhöhte Vorfuß-Druckwerte sind ein Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom.

Die augenärztliche Untersuchung wurde von einem Fachophthalmologen mittels herkömmlicher Ophthalmoskopie durchgeführt. Die Retinopathia diabetica ist eine bei Diabetes mellitus auftretende Mikroangiopathie des Augenhintergrunds und wird hauptsächlich in zwei Manifestationen differenziert: Eine nichtproliferative Retinopathie und eine proliferative Retinopathie.

3.6 Laborchemische Untersuchungen

Vor den verschiedenen neurologischen Funktionstests erfolgte eine intravenöse Blutabnahme und eine Analyse im Spontanurin. Zur Beurteilung der Stoffwechselsituation wurden neben der aktuellen Blutglukose das glykierte Hämoglobin (HbA1c), Cholesterin, Triglyceride, Kreatinin im Serum, sowie Albumin und Kreatinin im Urin gemessen.

Glykiertes Hämoglobin (HbA1c)

Das HbA1c eignet sich aufgrund der mittleren Lebensdauer der Erythrozyten von etwa 120 Tagen gut zur Kontrolle der Diabeteseinstellung des Patienten innerhalb von 2-3 Monaten (79, 84).

Es entsteht durch nicht - enzymatische Anlagerung von Glucose an die Hämoglobinfraktion A1 der Erythrozyten und spiegelt damit das Ausmaß von Höhe und Dauer der Hyperglykämie wieder.

Während gesunde Vergleichspersonen einen Anteil des HbA1c am Gesamthämoglobin von bis zu 6,0% aufweisen, liegt dieser Wert bei Diabetikern je nach Kompensation der Stoffwechsellage um bis zu 2 - 3 Mal höher (95).

Zur Bestimmung der HbA1c Konzentration diente die HPLC Methode (BIO-RAD Variant TM II HbA1c). Die Hämoglobinfraktionen werden mittels einer Kationenaustauscherkutsche aufgetrennt. Hierbei erfolgt die Auftrennung der Fraktion HbA1c rasch und präzise so dass keine Störungen durch labiles HbA1c, carbamyliertes HbA1c, lipämische Proben oder Temperaturschwankungen auftreten. Die Auftrennung erfolgt anschließend an der Kationenaustauschkartusche durch einen Gradienten zunehmender Ionenstärke. Dann wird bei 415 nm photometrisch eine Absorptionsänderung gemessen, um die Analyte zu detektieren. Zur Basislinienkorrektur wird bei 690 nm gemessen. Die Absorptionen der verschiedenen Fraktionen werden in einem Chromatogramm gegen die Retentionszeit aufgetragen. Die Auftragung und Auswertung erfolgt durch die integrierte Clinical Data Management Software.

Serum - Cholesterin

Cholesterin gehört zur Klasse der Steroide und spielt beim Diabetiker eine wichtige Rolle. So kann z.B. ein schlecht eingestellter Diabetes die Ursache einer sekundären Hypercholesterinämie (>200

mg/dl) sein, da beim Diabetes der Cholesterinstoffwechsel verändert ist. Gesichert ist, dass eine Hypercholesterinämie einen Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßveränderungen darstellt (46). Cholesterin wurde dabei nach der CHOD-PAP Methode mit Hilfe des Monotests Cholesterin (Boehringer Mannheim) ermittelt. Dieser beruht auf einer enzymatischen Spaltung von Cholesterinestern durch Cholesterinesterase in Cholesterin und einer konsekutiven Spaltung mittels Cholesterinoxidase in Cholestenon und Wasserstoffperoxid. Dieses setzt in einer Peroxidase-reaktion 4-Aminophenazon und Phenol in 4 - (p-Benzochinon-monoimino) - phenazon um, das schließlich photometrisch bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen wird. Die Cholesterinkonzentration ist der Entstehung dieses Farbstoffes proportional und wird unter Einbeziehung des Extinktionskoeffizienten berechnet.

Serum - Triglyceride

Die Triglyceridkonzentration wurde ebenfalls mit der Testkombination GPO-PAP (Boehringer Mannheim) Methode gemessen. Grundlage ist hierbei die enzymatische Spaltung der Triglyceride durch Lipase, des dabei entstehenden Glycerins durch Glycerinkinase und Glycerinphosphatoxidase unter Bildung von Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid, das mit einer Peroxidase-reaktion bestimmt wird (Extinktionsmessung bei 546 nm einer Quecksilberdampflampe).

Serumkreatinin

Serumkreatinin ist ein gängiger Parameter zur Kontrolle der Nierenfunktion, da es zum größten Teil glomerulär filtriert wird. Als exakter Indikator ist dieser Wert jedoch wenig zuverlässig, da er nicht allein die GFR widerspiegelt, sondern auch abhängig ist von Alter, Größe, Ernährung und Muskelmasse des Patienten. Zudem wird das Kreatinin bei eingeschränkter glomerulärer Filtration zusätzlich tubulär sezerniert, was dazu führt, dass der Serumspiegel erst bei einem Verlust der Nierenfunktion ab etwa 50% signifikant ansteigt (81, 89).

Das Testprinzip beruht auf der Tatsache, dass Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrat einen farbigen Komplex bildet. Die Geschwindigkeit der Farbstoffentwicklung kann bei einer Wellenlänge von 492 nm photometrisch gegen einen Standard gemessen werden (10).

Albumin im Urin

Das Eiweißmolekül Albumin wird nur zu einem verschwindend geringen Anteil glomerulär filtriert und anschließend im proximalen Tubulus zu etwa 97% reabsorbiert (23).

Da es eines der kleinsten Moleküle ist, die von einer intakten Basalmembran gerade noch zurückgehalten werden, eignet es sich gut zur Aufdeckung und Beobachtung früher glomerulärer Schädigungen (43).

Die Mikroalbuminurie (30-300 mg Albumin/g Kreatinin) ist heute der früheste Indikator für eine beginnende Nephropathie, die häufig in eine persistierende Proteinurie (>300mg Albumin/g Kreatinin) übergeht. Die Mikroalbuminurie ist definiert als eine minimale Eiweißausscheidung unterhalb einer mit gängigen laborchemischen Methoden (Biuret-methode) messbaren Proteinurie und kennzeichnet damit das Stadium 3 nach Mogensen (16, 58).

Die Bestimmung der Urin-Albumine erfolgte mit einem Behring Nephelometer 100 Analyzer, der auf Präzipitations- und Latex- verstärkten Agglutinationsreaktionen beruht (48). Dabei werden Anti-Humanalbumin-Antikörper der Serumprobe hinzugegeben, die mit dem im Urin vorhandenen Albumin Immunkomplexe bilden. An diesen Antigen-Antikörper- Komplexen wird das Licht, welches durch die Meßküvette strahlt, - bevorzugt in Vorwärtsrichtung - gestreut. Das Streulicht wird bei gleichzeitiger Ausblendung des Primärstrahls mit einem Detektor gemessen und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Dieses ist der Konzentration der Streuteilchen und damit auch der Antigenkonzentration proportional. Nach Vergleich mit der entsprechenden Referenzkurve werden die Werte in Proteinkonzentrationen umgerechnet.

Aus der Albumin- und Kreatininkonzentration im Urin errechnet sich dann die Albuminkonzentration in mg pro g Kreatinin, die zur Bewertung einer Mikro- oder Makroalbuminurie dient (48, 35).

3.7 Statistik

Die untersuchten Patientendaten wurden zunächst auf einen Erhebungsbogen übertragen und anschließend in eine Datei eingegeben und abgespeichert.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wurden verschiedenen deskriptiven und induktiven statistischen Analysen unterworfen (1, 6, 14, 21, 88). Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung des Datenniveaus und etwaiger Verteilungsannahmen mittels des Statistik - Softwarepakets SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 12.0 für Windows (13).

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden neben den absoluten Häufigkeiten arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben.

Für den Vergleich der Mediane zweier unabhängiger Stichproben wurde der Mann – Whitney – Test verwendet (22). Die Beobachtungen aus beiden Stichproben werden dabei kombiniert und in eine gemeinsame Reihenfolge gebracht, wobei im Falle von Bindungen, d.h. zwei Werte haben den gleichen Rang, der durchschnittliche Rang vergeben wird. Es wird berechnet, wie oft ein Wert aus Stichprobe 1 einem Wert aus Stichprobe 2 und wie oft ein Wert aus Stichprobe 2 einem Wert aus Stichprobe 1 vorangeht. Die Mann – Whitney – U – Statistik ist die kleinere dieser beiden Zahlen.

Zur Korrelationsanalyse wurde in Abhängigkeit des Datenniveaus der Pearson – Korrelationskoeffizient (bei kardinalen Daten) bzw. der Spearman – Korrelationskoeffizient (bei ordinalen Daten) berechnet. Korrelationskoeffizienten sind ein Maß für den Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Der Wertebereich des Korrelationskoeffizienten liegt zwischen -1 und 1 . Das Vorzeichen des Koeffizienten gibt die Richtung des Zusammenhangs und sein Absolutwert die Stärke an. Größere Absolutwerte deuten auf stärkere Zusammenhänge hin.

Vor Auswertung der Daten wurde für die Tests ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. War der p-Wert kleiner als dieses Niveau, wurden die Unterschiede als statistisch signifikant bezeichnet (1, 21, 73, 77, 88).

Um zu testen, ob zwei Variablen abhängig sind, wurde ein Chi Quadrat Unabhängigkeitstest verwendet. Er testet die Hypothese, dass die beiden Variablen unabhängig sind gegen die Alternative, dass sie abhängig sind. Unterschreitet der zugehörige p-Wert das vorgegebene Signifikanzniveau, kann davon ausgegangen werden, dass die beiden Variablen einen Zusammenhang aufweisen.

In Abhängigkeit der Fragestellung erfolgte die Darstellung der gewonnenen Ergebnisse in tabellarischer oder graphischer Form.

4 Ergebnisse

4.1 Einteilung des Patientenkollektivs nach den Dopplerindizes

Das gesamte Patientenkollektiv wurde in drei unterschiedlich definierte Gruppen unterteilt.

Die Hauptgruppe (M) besteht aus 219 Personen, die alle beim angiologischen Screening einen Dopplerindex $> 1,1$ aufwiesen. Davon wurde in der Subgruppe (S) bei 32 Personen zur Bestätigung der Diagnose Mediasklerose zusätzlich noch Duplexuntersuchungen der Beinarterien und Karotiden durchgeführt. Die Normgruppe (N) ist definiert mit Dopplerindizes $\geq 0,9 - \leq 1,1$ bei der Screeninguntersuchung. Sie dient als Vergleichsgruppe.

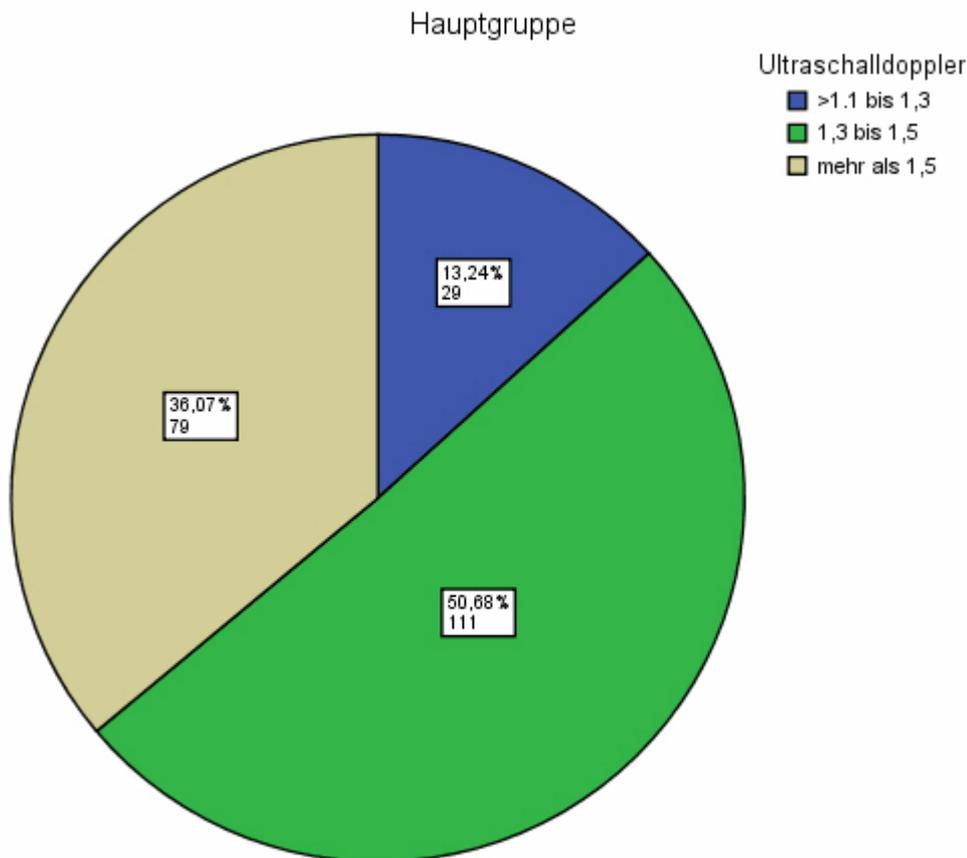
Personen der Hauptgruppe ($n = 219$) und der Subgruppe ($n = 32$) wurden dann anhand der Dopplerindizes noch weiter unterteilt. Es entstanden drei Kategorien:

Dopplerindex $> 1,1 - 1,3$ Diagnose: beginnende Mediasklerose

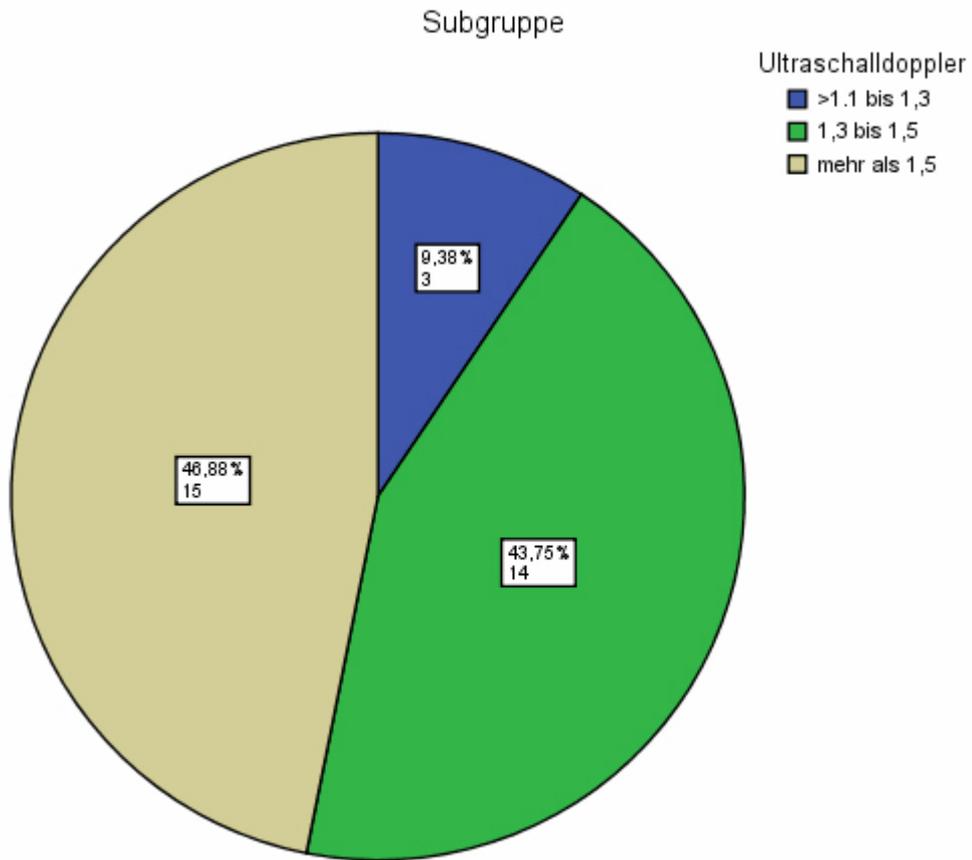
Dopplerindex $1,3 - 1,5$ Diagnose: Mediasklerose

Dopplerindex $> 1,5$ Diagnose: ausgeprägte Mediasklerose

Die Ergebnisse dieser Einteilung sind aus den Graphiken 1 und 2 zu ersehen.



Grafik 01: Hauptgruppe (M); $n = 219$ Patienten mit Diabetes mellitus entsprechend 100%; Unterteilung nach Dopplerindizes beim angiologischen Screening.



Grafik 02: Subgruppe (S) mit zusätzlicher Duplexuntersuchung der Beinarterien und Karotiden; n = 32 Patienten entsprechend 100%; Unterteilung nach Dopplerindizes beim angiologischen Screening.

4.2 Allgemeine Grunddaten des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 246 Patienten untersucht, die in drei Gruppen eingeteilt wurden.

Die Hauptgruppe, in der bei allen Patienten Dopplerwerte $> 1,1$ festgestellt und somit eine beginnende Mediasklerose diagnostiziert wurde.

Außerdem gibt es die aus 32 Patienten bestehende Subgruppe bei denen dieselben Dopplerindizes vorlagen wie in der Hauptgruppe. Dies sind Patienten aus der Hauptgruppe, bei denen zur Bestätigung der Diagnose Mediasklerose als weitere angiologische Zusatzuntersuchung eine Duplexuntersuchung der Beinarterien und Karotiden durchgeführt wurde und die 27 Personen umfassende Kontrollgruppe, bei der die Dopplerindizes bei $\geq 0,9 - \leq 1,1$, also im Normbereich, lagen. Bei allen 246 Patienten wurden Grunddaten erhoben, die in der folgenden Tabelle für das Gesamtkollektiv dargestellt werden.

Grunddaten von allen 246 in der Studie erfassten Diabetikern (Typ1 n = 97, Typ2 n = 149)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter (Jahre)	246	20	83	54,3	11,8
Größe (cm)	246	136	202	173,6	8,8
Gewicht (kg)	246	54	135	85,5	15,3
BMI (Body-Mass-Index)	246	18,6	47,8	28,3	4,7
Diabetesdauer (Jahre)	246	,10	50	16,1	11,1
Gültige Werte	246				

Gesamtkollektiv – entspricht Hauptgruppe zusammen mit der Normgruppe, da die Subgruppe aus Patienten der Hauptgruppe besteht.

Tabelle 01: Gesamtkollektiv (alle in der Studie erfassten Patienten); n = 246 Patienten

In den folgenden drei Tabellen wurden die Grundwerte noch mal für die einzelnen Untersuchungsgruppen (Hauptgruppe, Subgruppe, Normgruppe) ausgewertet und dargestellt.

Grunddaten von den 219 Diabetikern (Typ1 n = 86, Typ2 n = 133) der Hauptgruppe

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter (Jahre)	219	20	81	54.1	11.4
Größe (cm)	219	136	202	173.9	8.8
Gewicht (kg)	219	56	135	86.9	15.1
BMI	219	19.1	47.8	28.7	4.7
Diabetesdauer (Jahre)	219	.25	50.00	16.2	11

Hauptgruppe (M)

Tabelle 02: Hauptgruppe (M); n = 219 Patienten; Dopplerindizes $>1,1 - >1,5$

Grunddaten von den 32 Diabetikern der Subgruppe (Typ1 n = 13, Typ2 n = 19)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter (Jahre)	32	34	73	56.9	10.4
Größe (cm)	32	167	197	176.7	7.2
Gewicht (kg)	32	71	131	90.9	14.6
BMI	32	22.8	38.2	28.9	3.8
Diabetesdauer (Jahre)	32	1.50	36	15.3	9.5

Subgruppe (S)

Tabelle 03: Subgruppe (S); n = 32 Patienten; Dopplerindizes $>1,1 - >1,5$; alle 32 Patienten dieser Gruppe erhielten als Zusatzuntersuchung eine Duplexuntersuchung der Beinarterien und Karotiden, welche die Diagnose Mediasklerose der Ultraschall-Doppler-Sonographie bestätigt hat.

Grunddaten von den 27 Diabetikern der Normgruppe/Kontrollgruppe (Typ1 n = 11, Typ2 n = 16)

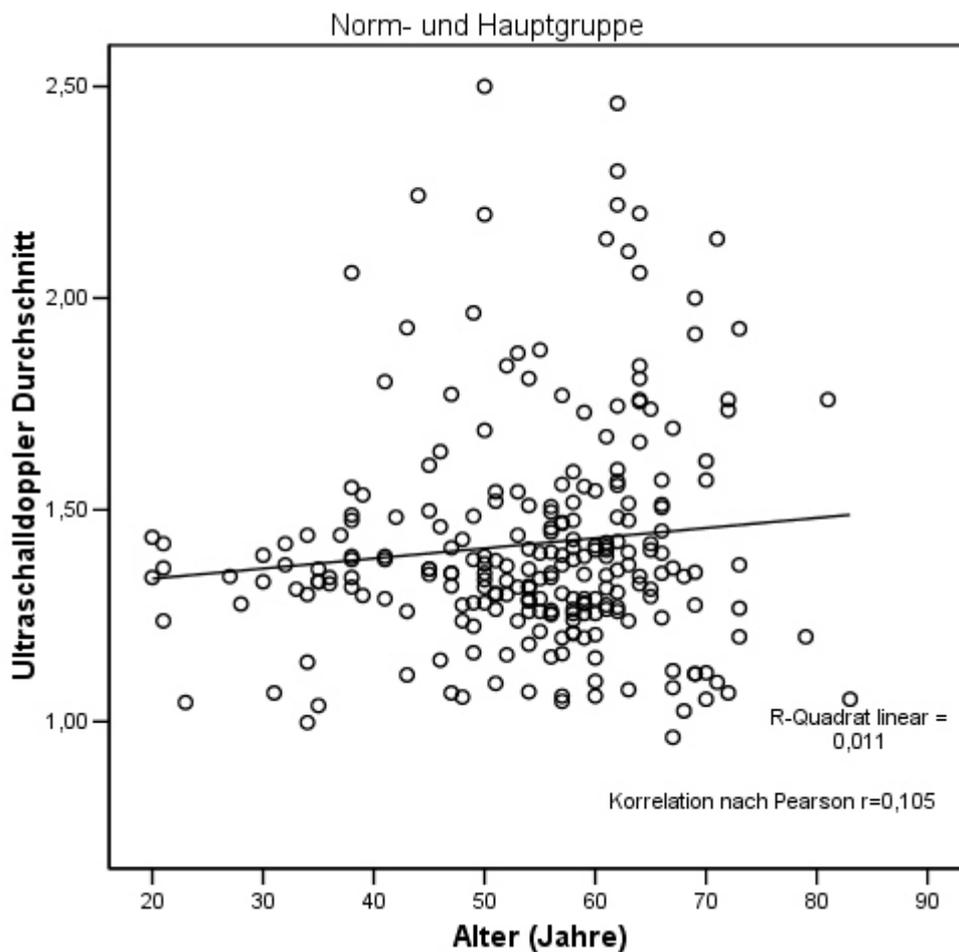
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter (Jahre)	27	23	83	55.8	15.1
Größe (cm)	27	160	195	171.3	8.9
Gewicht (kg)	27	54	102	74.3	12.4
BMI	27	18.6	37.5	25.4	4.2
Diabetesdauer (Jahre)	27	.10	41	15.1	12

Normgruppe/Kontrollgruppe (N)

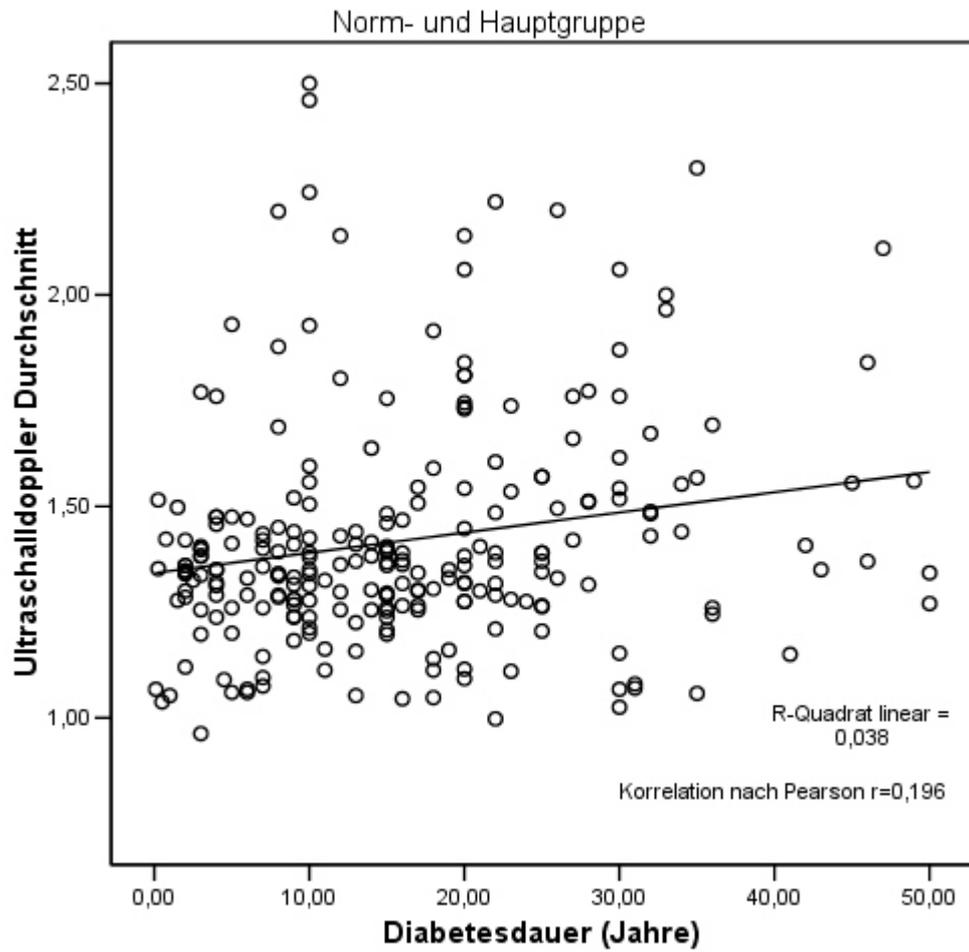
Tabelle 04: Normgruppe (N); n = 27 Patienten; die Dopplerindizes in dieser Gruppe lagen in dem Bereich von $\geq 0,9 - \leq 1,1$.

4.3 Grunddaten und deren Beziehung zur Mediasklerose

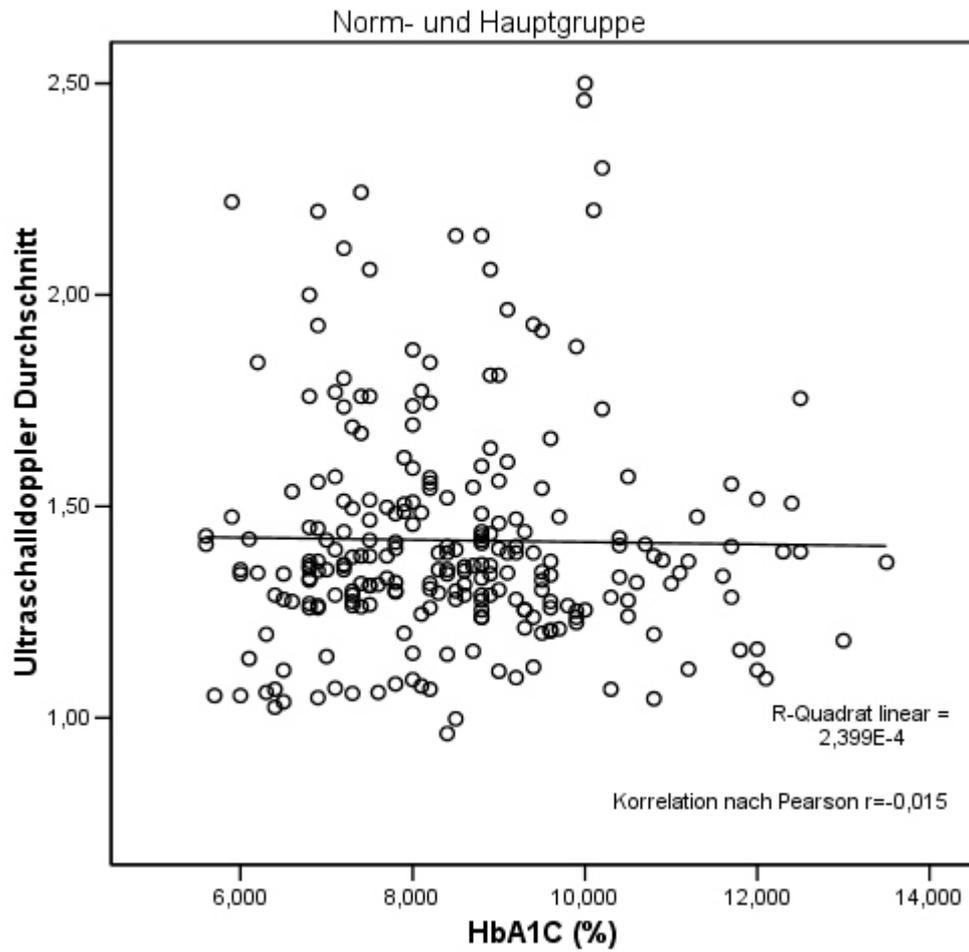
In den folgenden Diagrammen sind die Korrelationen zwischen den verschiedenen Basisdaten wie Alter, BMI (Body-Mass-Index), Cholesterin, Triglyceride, HbA1c und Diabetesdauer und den Werten des Dopplerindex dargestellt. Bei keinem der Parameter zeigte sich eine eindeutige Beziehung. Deshalb sind nur auszugsweise vier von zahlreichen Diagrammen dargestellt. Sie sind exemplarisch für alle weiteren Diagramme der oben genannten Parameter. Das erste Diagramm zeigt die Korrelation zwischen dem Alter der Patienten des Gesamtkollektivs und den Durchschnittswerten der Dopplerindizes; das Zweite zeigt den Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer (in Jahren) und den Durchschnittswerten der Dopplerindizes; das dritte Diagramm präsentiert den Laborparameter HbA1c in Beziehung zu den Durchschnittswerten der Dopplerindizes und das vierte zeigt den BMI (Body-Mass-Index) in Korrelation mit den Durchschnittswerten der Dopplerindizes.



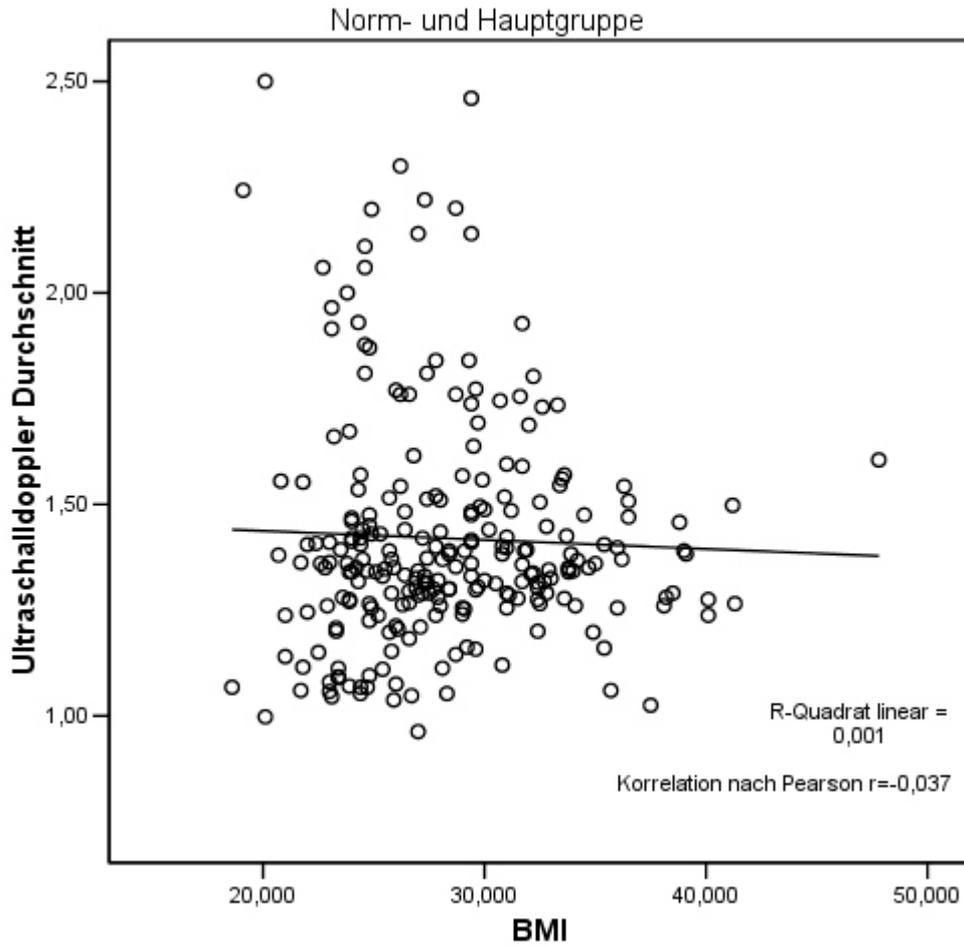
Streudiagramm 01: Gesamtkollektiv n = 246 Patienten; Alter (in Jahren) der Patienten in Korrelation mit dem Durchschnitt der Dopplerindizes am linken und rechten Fuß.



Streudiagramm 02: Gesamtkollektiv $n = 246$ Patienten; Diabetesdauer (in Jahren) in Korrelation mit den Durchschnittswerten der Dopplerindizes am linken und rechten Fuß.



Streudiagramm 03: Gesamtkollektiv $n = 246$ Patienten; Korrelation zwischen dem Laborparameter HbA1c und dem Durchschnittswerten der Dopplerindizes am linken und rechten Fuß.



Streudiagramm 04: Gesamtkollektiv $n = 246$ Patienten; Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Durchschnittswerten der Dopplerindizes am linken und rechten Fuß.

Die analoge Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen Dopplerindizes und der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride) zeigte in keinem Fall einen statistischen Zusammenhang.

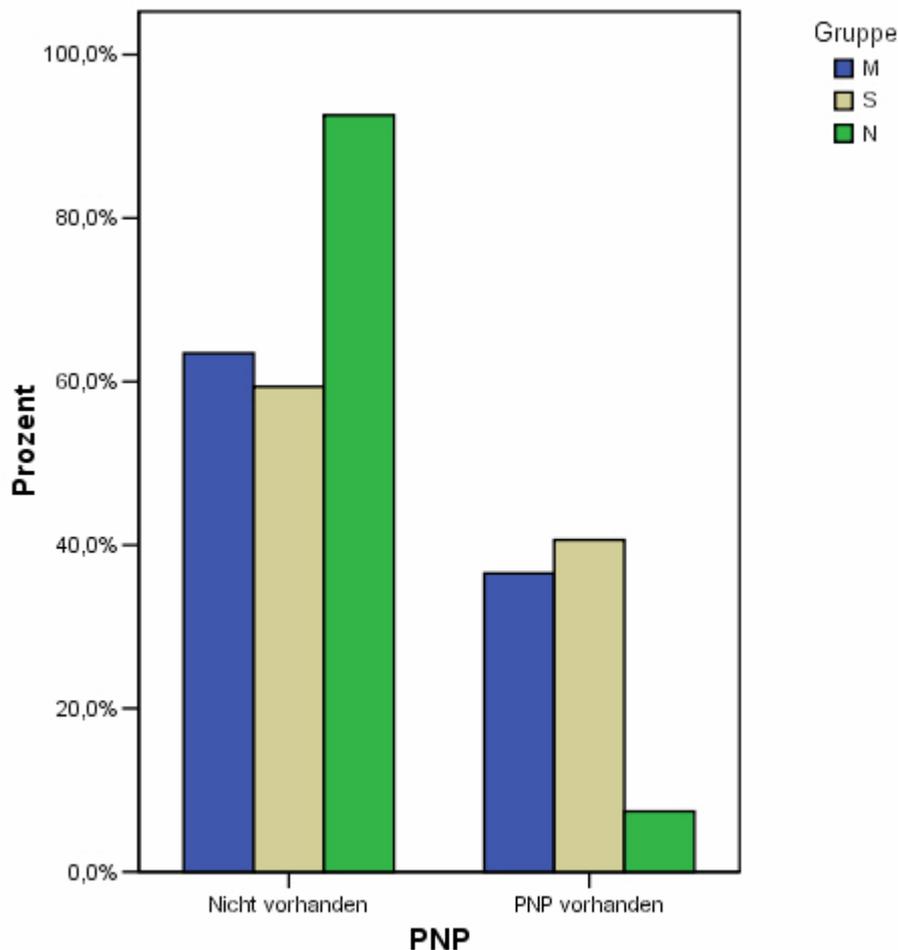
4.4 Zusammenhang zwischen der Mediasklerose und

4.4.1 sensomotorischer diabetischer Neuropathie (PNP)

Die sensomotorische diabetische Neuropathie ist eine klinisch – manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven, die infolge Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftritt.

Es wurden die drei einzelnen Gruppen (Hauptgruppe, Subgruppe, Normgruppe) ausgewertet. Gleichzeitig erfolgte eine Unterscheidung nach den drei unterschiedlichen Kategorien der Dopplerindizes. Von den 246 sukzessiv getesteten Diabetikern haben insgesamt 95 Personen (38,6%) eine sensomotorische Neuropathie (PNP). Dies unterteilt sich wie folgt in die drei Gruppen:

Hauptgruppe (219 Personen): 80 Patienten mit sensomotorischer Neuropathie (36,5%)
 Subgruppe (32 Personen): 13 Patienten mit sensomotorischer Neuropathie (40,6%)
 Normgruppe (27 Personen): 2 Patienten mit sensomotorischer Neuropathie (7,0%)



Grafik 03: Anzahl der Patienten in Prozent in den einzelnen Gruppen mit und ohne sensomotorischer diabetischer Neuropathie (M: Hauptgruppe, S: Subgruppe, N: Normgruppe).

Da die Patienten der Hauptgruppe im Vergleich zu denen der Subgruppe mit, durch eine Duplexuntersuchung zusätzlich gesicherter Mediasklerose, die gleichen Größenordnungen der Dopplerindizes aufweisen, ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit sensomotorischer Neuropathie. Jedoch im Vergleich zur Normgruppe gibt es in der Hauptgruppe/Subgruppe bei höheren Dopplerindizes deutlich mehr Patienten mit diabetischer Neuropathie. Nur zwei Patienten der Normgruppe wiesen eine sensomotorische Neuropathie auf.

In der Hauptgruppe ist deutlich zu sehen, dass die größte Gruppe (63,5%) keine sensomotorische diabetische Neuropathie hat. Bei 36,5% der Patienten wurde eine PNP diagnostiziert. Man erkennt anhand der Tabelle 05, dass je höher der Druckindex, desto höher der Prozentsatz an Diabetikern, die eine sensomotorische diabetische Neuropathie entwickelt haben. Die Kenntnis um einen Dopplerwert $<1,5$ oder $>1,5$ lässt eine statistische Aussage auf sensomotorische Neuropathie nicht vorhanden vs. vorhanden zu. Dieser Zusammenhang ist signifikant zum 5%-Niveau ($p=0,038$).

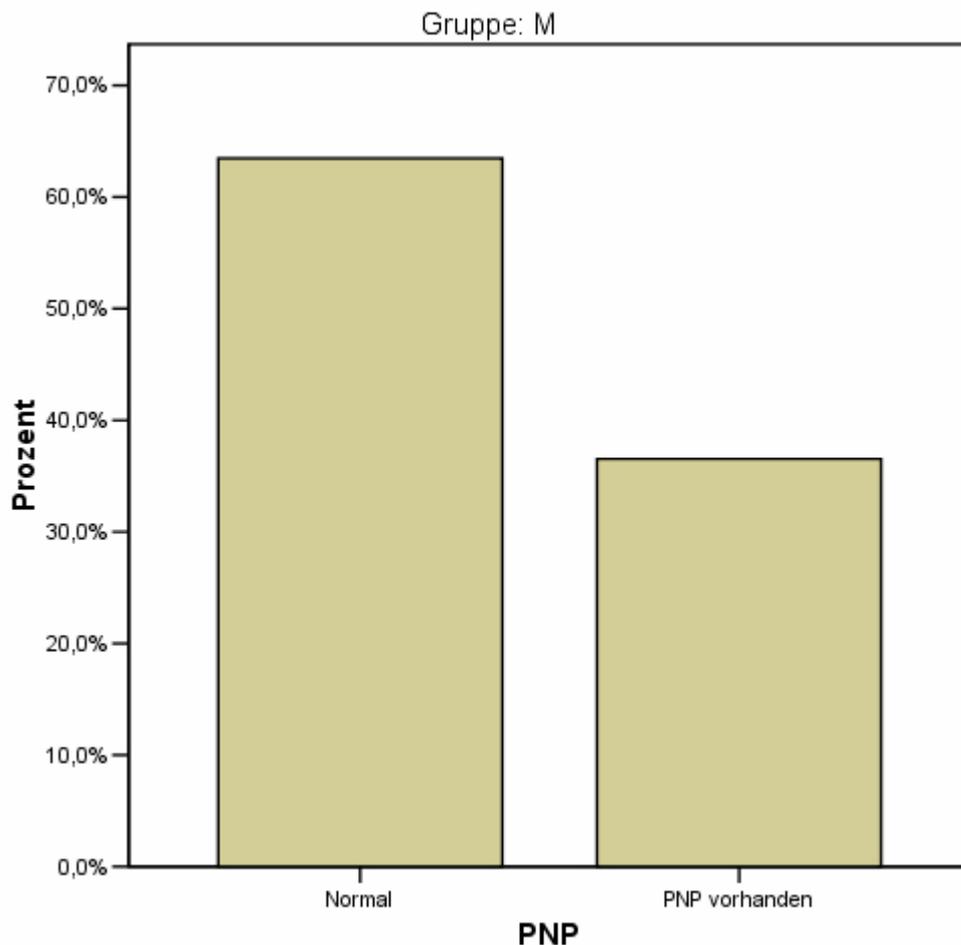
In der Subgruppe zeigt sich ein ähnliches Bild (Tabelle 06, Grafik 05). Die meisten Patienten haben bei dem Test zur Diagnose der PNP normale Werte erzielt (59,4%). Außerdem zeigt sich in dieser Gruppe, dass bei 40,6% der Patienten eine PNP diagnostiziert werden konnte.

In der Normgruppe (Tabelle 07, Grafik 06) gibt es wie bereits oben erwähnt, nur zwei Patienten bei denen eine Neuropathie festgestellt wurde, das heißt bei 25 Patienten (92,6%) war keine PNP vorhanden.

Die folgenden Tabellen zeigen die ausgewerteten Ergebnisse. Zum Verständnis der Grafiken und der Tabellen dienen folgende Erklärungen:

PNP nicht vorhanden: Diese Patienten zeigten bei der Untersuchung keine Hinweise auf eine PNP.

PNP vorhanden: Hier waren die Ergebnisse der drei Untersuchungen laut den Kriterien dieser Studie (siehe S. 14) pathologisch.



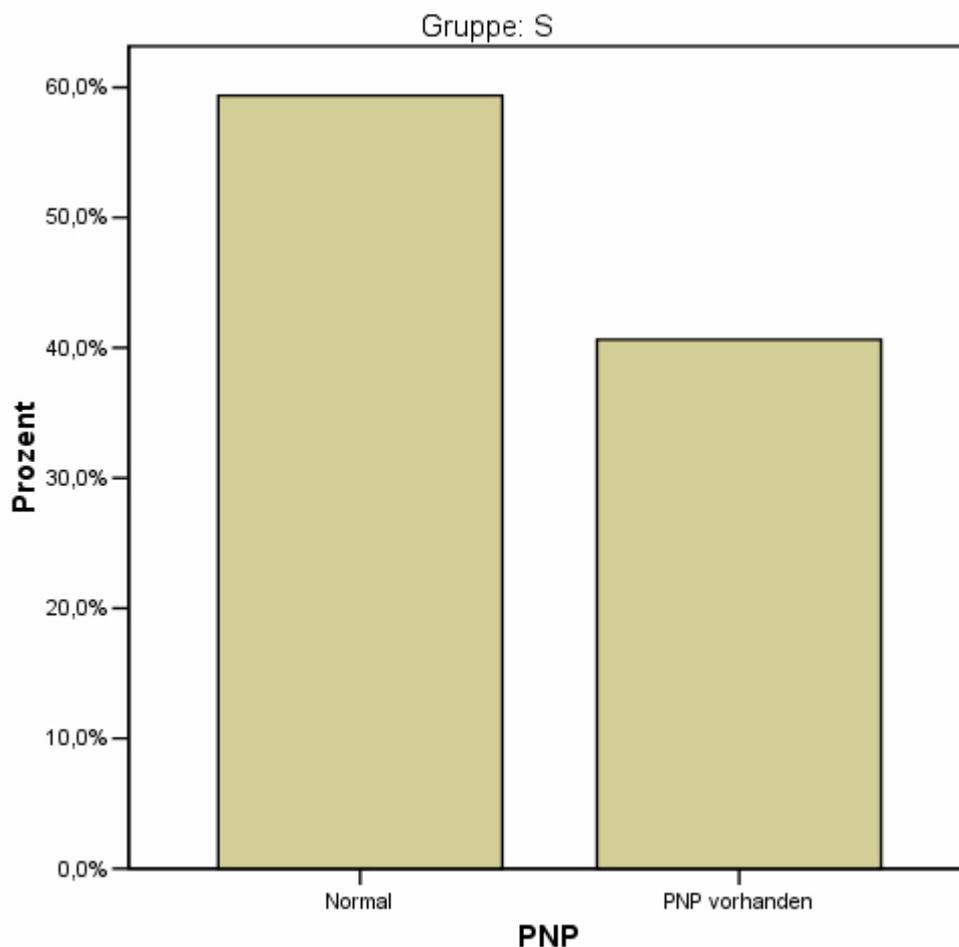
Grafik 04: Hauptgruppe (M) n = 219 Patienten; Dopplerindizes >1,1 - >1,5; Gesamtverteilung (in Prozent) der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (PNP) in dieser Gruppe.

Hauptgruppe: Beziehungen zwischen der Mediasklerose und sensomotorischer diabetischer Neuropathie

			Doppler			
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	Gesamt
PNP	Nicht vorhanden	Anzahl	21	75	43	139
		% der Gesamtzahl	9.6%	34.2%	19.6%	63.5%
	vorhanden	Anzahl	8	36	36	80
		% der Gesamtzahl	3.7%	16.4%	16.4%	36.5%
Gesamt		Anzahl	29	111	79	219
		% der Gesamtzahl	13.2%	50.7%	36.1%	100.0%

Hauptgruppe (M)

Tabelle 05: Hauptgruppe (M) n = 219 Patienten; Dopplerindizes >1,1 - >1,5; Unterteilung der Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (PNP) auf drei Kategorien der Dopplerindizes. Bei Gruppenbildung 1,1 – 1,5 vs. >1,5 : signifikanter Unterschied der Polyneuropathie – Häufigkeit, p = 0,038



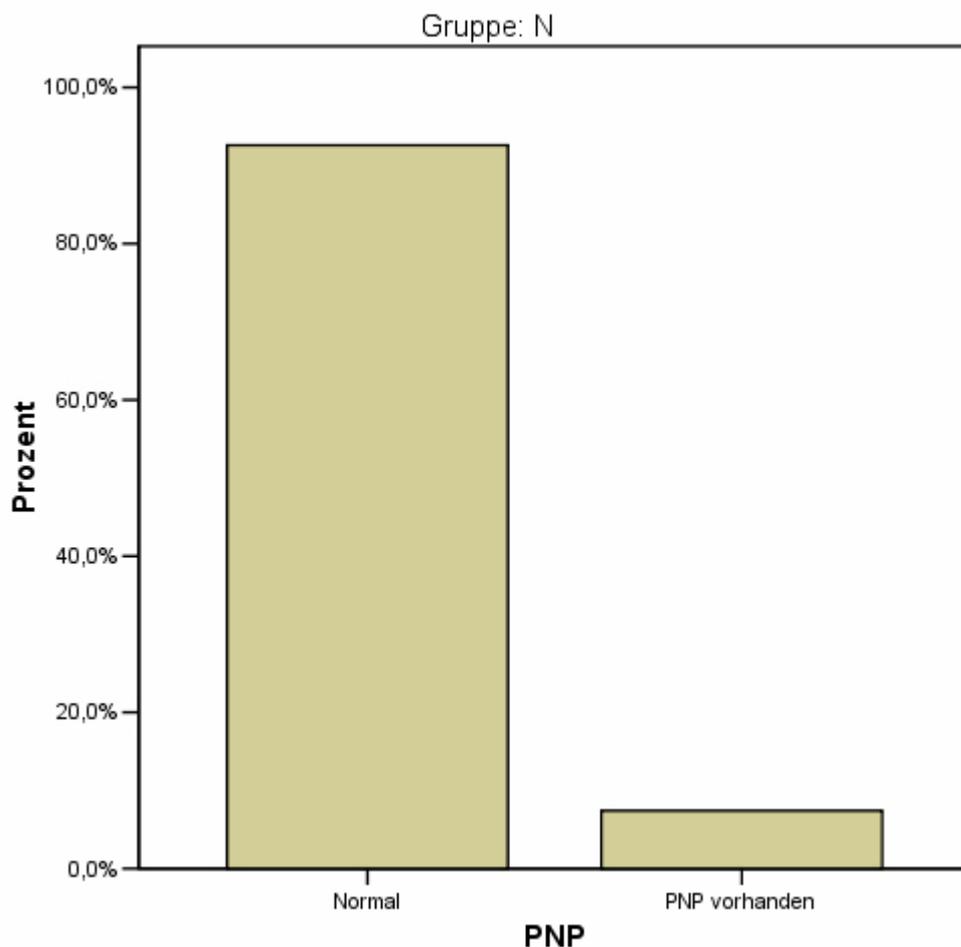
Grafik 05: Subgruppe (S) n = 32 Patienten; Dopplerindizes >1,1 - >1,5; Gesamtverteilung (in Prozent) der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (PNP) in dieser Gruppe.

Subgruppe: Beziehungen zwischen der Mediasklerose und sensomotorischer diabetischer Neuropathie

			Doppler			Gesamt
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
PNP	nicht vorhanden	Anzahl	2	8	9	19
		% der Gesamtzahl	6.3%	25.0%	28.1%	59.4%
	vorhanden	Anzahl	1	6	6	13
		% der Gesamtzahl	3.1%	18.8%	18.8%	40.6%
Gesamtanzahl Patienten der Subgruppe		Anzahl	3	14	15	32
		% der Gesamtzahl	9.4%	43.8%	46.9%	100.0%

Subgruppe (S)

Tabelle 06: Subgruppe (S) n = 32 Patienten; Dopplerindizes >1,1 - >1,5; Unterteilung der Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (PNP) auf drei Kategorien der Dopplerindizes.



Grafik 06: Normgruppe/Kontrollgruppe (N) n = 27 Patienten; die Dopplerindizes in dieser Gruppe lagen in dem Bereich von $\geq 0,9 - \leq 1,1$; Gesamtverteilung (in Prozent) der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (PNP) in dieser Gruppe.

Normgruppe: Beziehungen zwischen der Mediasklerose und sensomotorischer diabetischer Neuropathie

		Doppler		Gesamt
		$\geq 0,9 - \leq 1,1$		
PNP	nicht vorhanden	Anzahl	25	25
		% der Gesamtzahl	92.6%	92.6%
	vorhanden	Anzahl	2	2
		% der Gesamtzahl	7.4%	7.4%
Gesamtanzahl Patienten der Normgruppe		Anzahl	27	27
		% der Gesamtzahl	100.0%	100.0%

Normgruppe/Kontrollgruppe (N)

Tabelle 07: Normgruppe/Kontrollgruppe (N) n = 27 Patienten; die Dopplerindizes in dieser Gruppe liegen in dem Bereich von $\geq 0,9 - \leq 1,1$.

4.4.2 autonomer kardiovaskulärer diabetischer Neuropathie (CAN)

Bei 82 Patienten der Hauptgruppe (37,4%) wurden kardiovaskuläre Funktionstests zur Diagnose der autonomen diabetischen Neuropathie (in der Tabelle als CAN bezeichnet) durchgeführt.

Es zeigte sich, dass in der Hauptgruppe von den 82 Patienten bei 30 Patienten (36,6%) eine autonome kardiovaskuläre Neuropathie diagnostiziert werden konnte (zwei oder mehr Funktionstests positiv), während es bei 7 weiteren Patienten (8,5%) einen Hinweis auf eine vorhandene autonome diabetische Neuropathie gab (1 Funktionstest positiv).

Diese Ergebnisse wurden ebenfalls mit den 3 Gruppen der Dopplerindizes korreliert. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle zu sehen.

Verarbeitet Fälle der Hauptgruppe (M) für den Zusammenhang zwischen CAN und den Dopplerindizes

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
CAN vs Doppler	82	37.4%	137	62.6%	219	100.0%

Hauptgruppe (M)

Hauptgruppe (M): Zusammenhang zwischen CAN und den Dopplerindizes

			Doppler			Gesamt
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
CAN negativ	Anzahl	4	23	18	45	
	% der Gesamtzahl	4.9%	28.0%	22.0%	54.9%	
1 Test positiv	Anzahl	1	3	3	7	
	% der Gesamtzahl	1.2%	3.7%	3.7%	8.5%	
2 oder mehr Test positiv	Anzahl	4	13	13	30	
	% der Gesamtzahl	4.9%	15.9%	15.9%	36.6%	
Gesamtanzahl Patienten der Hauptgruppe mit Untersuchung auf CAN	Anzahl	9	39	34	82	
	% der Gesamtzahl	11.0%	47.6%	41.5%	100.0%	

Hauptgruppe (M)

Tabelle 08: Hauptgruppe (M); n = 219 Patienten; davon bei 82 Patienten kardiovaskuläre Funktionstests zur Beurteilung der autonomen diabetischen Neuropathie.

Da die Fallzahlen in der Subgruppe und in der Normgruppe zu klein waren, wurde auf die Auswertung dieser Gruppen bezüglich der kardiovaskulären Funktionstests verzichtet.

4.4.3 den Ergebnissen der Pedographie

Es wurden bei 96,7% der 246 Patienten des Gesamtkollektivs ($n = 238$) als Zusatzuntersuchung eine Pedographie durchgeführt. Diese Untersuchung dient zur Untersuchung der Abrolldrücke unter den Fußsohlen. Sie wird u.a. zur Unterstützung der Diagnose des diabetischen Fußsyndroms durchgeführt. Erhöhte Druckwerte unter den Fußsohlen sind außerdem ein Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom.

Es wird die maximale Druckbelastung des Fußes beurteilt und die Werte nach folgender Einteilung gegliedert:

Vorfuß - Druckwert < 50 N/cm ²	kein erhöhter Wert
Vorfuß - Druckwert 50 – 80 N/cm ²	erhöhte Werte
Vorfuß - Druckwert > 80 N/cm ²	stark erhöhte Werte

Diese Verteilung der Druckwerte wurden wieder mit den drei unterschiedlichen Patientengruppen (Hauptgruppe, Subgruppe, Normgruppe) und in den drei Kategorien der Dopplerindizes (> 1,1 – 1,3; 1,3 – 1,5; > 1,5) verglichen.

Es zeigt sich in der Hauptgruppe, dass die größte Gruppe (48,4%) maximale Vorfuß – Druckwerte bis 50 N/cm² hat, also keine erhöhten Vorfußdrücke aufweist. Das gleiche Bild zeigt sich in der Subgruppe (50%) und in der Normgruppe, wobei die Gruppe mit der „normalen“ Druckbelastung in der Normgruppe mit 70,8% am größten ist.

Aus der Tabelle der Hauptgruppe (Tabelle 09) ist in der Spalte mit den Vorfußdrücken von 50 – 80 N/cm² ersichtlich, dass mit steigenden Dopplerindizes die Anzahl der Patienten zunimmt, die in diesem Bereich liegen. Die Patienten mit den Dopplerindizes 1,3 – 1,5 stellen in dieser Kategorie 50 – 80 N/cm² die größte Gruppe dar.

Dasselbe trifft auch auf die Spalte mit den Vorfußdrücken > 80 N/cm² zu. Hier stellt es sich so dar, dass es bei den Dopplerindizes > 1,1 – 1,3 acht Patienten sind, in der Spalte mit den Dopplerindizes 1,3 – 1,5 sind es 11 Patienten und in der Kategorie > 1,5 haben 15 Patienten diese hohen Vorfußdrücke aufzuweisen (Tabelle 09).

In der Subgruppe (S) schaut es ungefähr genauso aus. Die meisten Patienten haben wie bereits oben erwähnt Vorfußdruckwerte bis 50 N/cm² (50%). 33,3% der Patienten zeigen Drucke im Bereich von 50 – 80 N/cm² auf und der geringste Anteil an Patienten hat Drücke > 80 N/cm² aufzuweisen (Tabelle 10).

Fasst man wiederum die Gruppen mit Dopplerindizes unter und über 1,5 zusammen, so zeigen die Ergebnissen der Pedographie in der Hauptgruppe einen generellen signifikanten Zusammenhang zwischen den Dopplerindizes und den Vorfuß – Druckwerten ($p = 0,041$ zum 5%-Niveau).

Bei den Patienten der Normgruppe/Kontrollgruppe (N) findet sich kein Patient mit Vorfuß – Druckwerten > 80 N/cm². Die meisten Patienten dieser Gruppe weisen Vorfuß – Druckwerte bis 50 N/cm² auf (70,8%) und der Rest der Patienten haben Vorfußdrücke im Bereich von 50 – 80 N/cm² (Tabelle 11).

Verarbeitete Fälle der Hauptgruppe (M) für die Untersuchung der Vorfuß - Druckwerte

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Pedographie vs Doppler	183	83.6%	36	16.4%	219	100.0%

Hauptgruppe (M)

Hauptgruppe (M): Zusammenhang zwischen der Mediasklerose und den Ergebnissen der Pedographie

			Doppler			Gesamt
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
Pedographie	bis 50 N/cm ²	Anzahl	14	48	26	88
		% der Gesamtzahl	7.7%	26.2%	14.2%	48.1%
	50 bis 80 N/cm ²	Anzahl	4	32	25	61
		% der Gesamtzahl	2.2%	17.5%	13.7%	33.3%
	größer als 80 N/cm ²	Anzahl	8	11	15	34
		% der Gesamtzahl	4.4%	6.0%	8.2%	18.6%
Gesamt		Anzahl	26	91	66	183
		% der Gesamtzahl	14.2%	49.7%	36.1%	100.0%

Hauptgruppe (M)

Tabelle 09: Hauptgruppe (M) n = 219 Patienten (Pedographie bei 183 vorhanden, 83,6%), Bei Gruppenbildung der Dopplerindizes 1,1 – 1,5 vs. >1,5 : signifikanter Unterschied bei erhöhten Vorfußdrucken, p = 0,041.

Verarbeitete Fälle der Subgruppe (S) für die Untersuchung der Vorfuß – Druckwerte

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Pedographie vs Doppler	29	90.6%	3	9.4%	32	100.0%

Subgruppe (S)

Subgruppe (S): Zusammenhang zwischen der Mediasklerose und den Ergebnissen der Pedographie

			Doppler			Gesamt
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
Pedographie	bis 50 N/cm ²	Anzahl	0	8	4	12
		% der Gesamtzahl	.0%	27.6%	13.8%	41.4%
	50 bis 80 N/cm ²	Anzahl	0	2	7	9
		% der Gesamtzahl	.0%	6.9%	24.1%	31.0%
	größer als 80 N/cm ²	Anzahl	3	2	3	8
		% der Gesamtzahl	10.3%	6.9%	10.3%	27.6%
Gesamt		Anzahl	3	12	14	29
		% der Gesamtzahl	10.3%	41.4%	48.3%	100.0%

Subgruppe (S)

Tabelle 10: Subgruppe (S) n = 32 Patienten; Pedographie bei 30 Patienten (90,6%) vorhanden; Dopplerindizes >1,1 - >1,5.

Verarbeitete Fälle der Normgruppe/Kontrollgruppe für die Untersuchung der Vorfuß – Druckwerte

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Pedographie vs Doppler	24	88.9%	3	11.1%	27	100.0%

Normgruppe/Kontrollgruppe (N)

Normgruppe/Kontrollgruppe: Zusammenhang zwischen der Mediasklerose und den Ergebnissen der Pedographie

			Doppler bis 1,3	Gesamt
Pedographie	bis 50 N/cm ²	Anzahl	17	17
		% der Gesamtzahl	70.8%	70.8%
	50 bis 80 N/cm ²	Anzahl	7	7
		% der Gesamtzahl	29.2%	29.2%
Gesamt		Anzahl	24	24
		% der Gesamtzahl	100.0%	100.0%

Normgruppe/Kontrollgruppe (N)

Tabelle 11: Normgruppe/Kontrollgruppe (N) n = 27 Patienten; Pedographie bei 24 Patienten (88,9%) vorhanden; die Dopplerindizes in dieser Gruppe lagen in dem Bereich von $\geq 0,9 - \leq 1,1$.

4.4.4 der Proteinurie (Mikro- und Makroalbuminurie)

Die Mikro- bzw. Makroalbuminurie ist das Frühzeichen einer Nierenschädigung. Bei allen Patienten wurde die quantitative Albuminausscheidung untersucht.

Erstes klinisches Zeichen einer diabetischen Nephropathie ist eine Mikroalbuminurie, d.h. das Auftreten von 20 - 200µg/min im 24h Sammelurin bzw. 30 - 300mg Albumin/g Kreatinin.

Diese Mikroalbuminurie geht vor allem bei Typ 1 Diabetikern häufig in eine Makroalbuminurie (>200µg/min im 24h Sammelurin bzw. >300mg Albumin/g Kreatinin) bzw. eine Niereninsuffizienz über. Diese Daten wurden ebenfalls auf die einzelnen Patientengruppen bezogen und dann mit den Dopplerindizes in Verbindung gebracht (Tabelle 12-14).

In der Hauptgruppe zeigt sich deutlich, dass bei den meisten Patienten keine Albuminurie vorlag (61,6%). Eine Mikroalbuminurie zeigten in der Hauptgruppe 57 Patienten (26%) und eine Makroalbuminurie hatten noch 27 Patienten (12,3%). Die Kategorisierung in Gruppen mit Dopplerwerten <1,5 oder >1,5 zeigt auch hier einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und den Ergebnissen der Untersuchungen auf Albuminurie auf dem 5%-Niveau ($p = 0,0086$).

In der Subgruppe (S) haben 34,4% der Patienten eine Mikroalbuminurie und nur 3,1% eine Makroalbuminurie. In beiden Gruppen ist der Anteil an Patienten ohne Albuminurie die größte Fraktion mit 61,6% (Hauptgruppe) und 62,5% (Subgruppe).

Bei den 27 Patienten ohne Mediasklerose (Normgruppe/Kontrollgruppe) zeigt sich, dass in 11,1% der Fälle eine Mikroalbuminurie und in 7,4% der Fälle eine Makroalbuminurie vorliegt. Auch hier stellen die Patienten ohne nachweisbare Albuminurie die größte Gruppe dar (81,5%).

Verarbeitete Fälle der Hauptgruppe (M) für die Untersuchung der Mikro/Makroalbuminurie

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Albuminurie vs Doppler	219	100.0%	0	.0%	219	100.0%

Hauptgruppe (M)

Hauptgruppe (M): Zusammenhang zwischen den Dopplerindizes und Mikro/Makroalbuminurie

			Doppler			Gesamt
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
Albuminurie	Normal	Anzahl	23	70	42	135
		% der Gesamtzahl	10.5%	32.0%	19.2%	61.6%
	Mikro	Anzahl	5	32	20	57
		% der Gesamtzahl	2.3%	14.6%	9.1%	26.0%
	Makro	Anzahl	1	9	17	27
		% der Gesamtzahl	.5%	4.1%	7.8%	12.3%
Gesamt		Anzahl	29	111	79	219
		% der Gesamtzahl	13.2%	50.7%	36.1%	100.0%

Hauptgruppe (M)

Tabelle 12: Hauptgruppe (M) n = 219 Patienten; Dopplerindizes >1,1 - >1,5; Prävalenz der Dopplerindizes bei normaler und erhöhter Albuminausscheidung. Bei Gruppenbildung 1,1 – 1,5 vs. > 1,5 : signifikanter Unterschied Albuminurie normal vs. nicht normal p = 0,009.

Verarbeitete Fälle der Subgruppe (S) für die Untersuchung der Mikro/Makroalbuminurie

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Albuminurie vs Doppler	32	100.0%	0	.0%	32	100.0%

Subgruppe (S)

Subgruppe (S): Beziehungen zwischen den Dopplerindizes und Mikro/Makroalbuminurie

			Doppler			Gesamt
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
Albuminurie	Normal	Anzahl	3	9	8	20
		% der Gesamtzahl	9.4%	28.1%	25.0%	62.5%
	Mikro	Anzahl	0	5	6	11
		% der Gesamtzahl	.0%	15.6%	18.8%	34.4%
	Makro	Anzahl	0	0	1	1
		% der Gesamtzahl	.0%	.0%	3.1%	3.1%
Gesamt		Anzahl	3	14	15	32
		% der Gesamtzahl	9.4%	43.8%	46.9%	100.0%

Subgruppe (S)

Tabelle 13: Subgruppe (S) n = 32 Patienten; Dopplerindizes >1,1 - >1,5; Prävalenz der Dopplerindizes bei normaler und erhöhter Albuminausscheidung.

Verarbeitete Fälle der Norm/Kontrollgruppe (N) für die Untersuchung der Mikro/Makroalbuminurie

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Albuminurie vs Doppler	27	100.0%	0	.0%	27	100.0%

Norm/Kontrollgruppe (N)

Normgruppe/Kontrollgruppe (N): Beziehungen zwischen Dopplerindizes und Mikro/Makroalbuminurie

			Doppler	
			≥0,9 - ≤1,1	Gesamt
Albuminurie	Normal	Anzahl	22	22
		% der Gesamtzahl	81,5%	81,5%
	Mikro	Anzahl	3	3
		% der Gesamtzahl	11,1%	11,1%
	Makro	Anzahl	2	2
		% der Gesamtzahl	7,4%	7,4%
Gesamt		Anzahl	27	27
		% der Gesamtzahl	100,0%	100,0%

Norm/Kontrollgruppe (N)

Tabelle 14: Normgruppe (N) n = 27 Patienten; die Dopplerindizes in dieser Gruppe lagen in dem Bereich von $\geq 0,9 - \leq 1,1$; Untersuchung über das Vorliegen einer Mikro- oder Makroalbuminurie.

4.4.5 der diabetischen Retinopathie

244 von den insgesamt 246 Patienten des Gesamtkollektivs bekamen eine augenärztliche Untersuchung zur Diagnose der diabetischen Retinopathie.

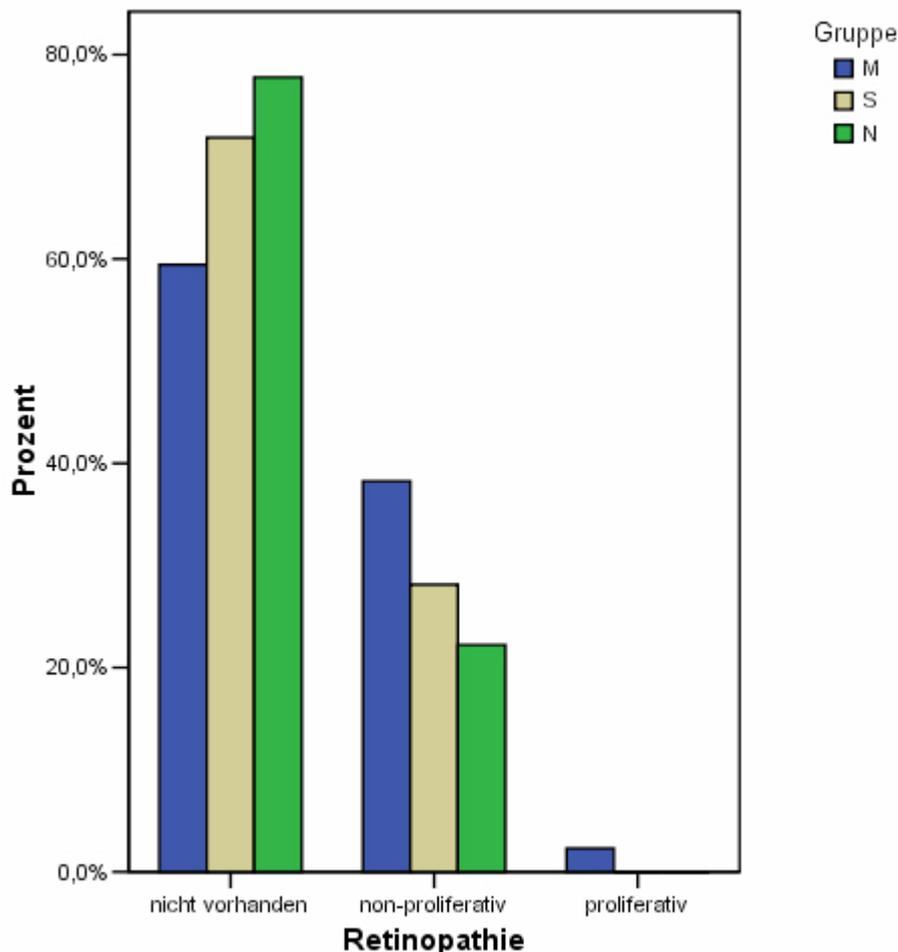
In der Hauptgruppe stellte sich heraus, dass 129 Patienten (58,9%) keine Retinopathie, 83 Patienten (37,9%) eine nicht – proliferative und 5 Patienten (2,3%) eine proliferative diabetische Retinopathie entwickelt haben (Tabelle 15).

Die augenärztlichen Untersuchung ergab in der Subgruppe, dass 23 Personen (71,9%) keine Retinopathie und 9 Personen (28,1%) eine nicht – proliferative Retinopathie entwickelt hatten. Eine proliferative Retinopathie war in keinem Fall erkennbar (Tabelle 16).

In der Normgruppe wurden bei 21 Patienten (77,8%) keine und bei nur 6 Patienten (22,2%) eine nicht – proliferative Retinopathia diabetica diagnostiziert (Tabelle 17).

Diese Werte wurden wieder mit den Dopplerindizes der Screeninguntersuchung auf Mediasklerose verglichen und die folgenden drei Tabellen zeigen die Ergebnisse.

Es zeigt sich eine Tendenz einer vermehrt auftretenden Retinopathie mit zunehmenden Dopplerindizes (Tabelle 15). Eine Signifikanz war jedoch bei Gruppenbildung mit Indizes unter bzw. über 1,5 nicht zu bestätigen.



Grafik 06: Übersicht über die Verteilung der Retinopathie in den einzelnen Gruppen Hauptgruppe (M) n = 219, Subgruppe (S) n = 32, Norm/Kontrollgruppe (N) n = 27.

Hauptgruppe (M): Ausgewertete Fälle bei der augenärztlichen Untersuchung (Ophthalmoskopie)

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Retinopathie vs Doppler	217	99.1%	2	.9%	219	100.0%

Hauptgruppe (M)

Hauptgruppe (M): Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und diabetischer Retinopathie

			Doppler			Gesamt
			>1,1 - 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
Retinopathie	nicht vorhanden	Anzahl	21	79	29	129
		% der Gesamtzahl	9.7%	36.4%	13.4%	59.4%
	nicht-proliferativ	Anzahl	7	31	45	83
		% der Gesamtzahl	3.2%	14.3%	20.7%	38.2%
	proliferativ	Anzahl	0	1	4	5
		% der Gesamtzahl	.0%	.5%	1.8%	2.3%
Gesamt		Anzahl	28	111	78	217
		% der Gesamtzahl	12.9%	51.2%	35.9%	100.0%

Hauptgruppe (M)

Tabelle 15: Hauptgruppe (M) n = 219 Patienten (Ophthalmoskopie bei 217 Patienten) Dopplerindizes >1,1 - >1,5, Prävalenz der Dopplerindizes in Abhängigkeit von diabetischer Retinopathie.

Subgruppe (S): Ausgewertete Fälle bei der augenärztlichen Untersuchung (Ophthalmoskopie)

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Retinopathie vs Doppler	32	100.0%	0	.0%	32	100.0%

Subgruppe (S)

Subgruppe (S): Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und diabetischer Retinopathie

			Doppler			Gesamt
			bis 1,3	1,3 bis 1,5	mehr als 1,5	
Retinopathie	nicht vorhanden	Anzahl	3	14	6	23
		% der Gesamtzahl	9.4%	43.8%	18.8%	71.9%
	nicht-proliferativ	Anzahl	0	0	9	9
		% der Gesamtzahl	.0%	.0%	28.1%	28.1%
Gesamt		Anzahl	3	14	15	32
		% der Gesamtzahl	9.4%	43.8%	46.9%	100.0%

Subgruppe (S)

Tabelle 16: Subgruppe (S) n = 32 Patienten; Dopplerindizes >1,1 - >1,5; augenärztliche Untersuchung auf diabetische Retinopathie bei allen Patienten dieser Gruppe.

Normgruppe/Kontrollgruppe (N): Ausgewertete Fälle bei der augenärztlichen Untersuchung (Ophthalmoskopie)

	Fälle					
	Tests durchgeführt bei		Tests fehlend bei		Gesamtgruppe	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Retinopathie vs Doppler	27	100.0%	0	.0%	27	100.0%

Normgruppe/Kontrollgruppe (N)

Normgruppe/Kontrollgruppe (N): Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und diabetischer Retinopathie

			Doppler	Gesamt
			$\geq 0,9 - \leq 1,1$	
Retinopathie	nicht vorhanden	Anzahl	21	21
		% der Gesamtzahl	77.8%	77.8%
	nicht-proliferativ	Anzahl	6	6
		% der Gesamtzahl	22.2%	22.2%
Gesamt		Anzahl	27	27
		% der Gesamtzahl	100.0%	100.0%

Normgruppe/Kontrollgruppe (N)

Tabelle 17: Normgruppe (N) n = 27 Patienten (Dopplerindizes im Bereich von $\geq 0,9 - \leq 1,1$); augenärztliche Untersuchung bei allen Patienten dieser Gruppe.

4.5 Sensomotorische- und autonome diabetische Neuropathie

Nach den Auswertungen im Zusammenhang mit der Mediasklerose sollte nun noch geklärt werden, ob es in unserem Patientenkollektiv eine Beziehung zwischen sensomotorischer diabetischer (PNP)- und autonomer (CAN) diabetischer Neuropathie gibt.

Limitierend ist bei diesem Vergleich die relativ geringe Anzahl der kardiovaskulären Tests zur Diagnose der autonomen Neuropathie (in der Tabelle als CAN bezeichnet).

Es zeigt sich, dass von den 30 positiv auf ADN getesteten Patienten 13 keine und 17 eine sensomotorische diabetische Neuropathie aufwiesen. Es ergibt sich in unserem Patientenkollektiv somit kein deutlicher Zusammenhang zwischen den beiden Formen der Neuropathie.

Beziehung zwischen sensomotorischer- und autonomer diabetischer Neuropathie

		Sensomotorische Neuropathie PNP		Gesamt	
		PNP nicht vorhanden	PNP vorhanden		
Autonome Neuropathie CAN	negativ	Anzahl	29	16	45
		% der Gesamtzahl	38.2%	19.1%	57.3%
	Hinweis auf	Anzahl	4	3	7
		% der Gesamtzahl	4.5%	3.4%	7.9%
	positiv	Anzahl	13	17	30
		% der Gesamtzahl	15.7%	19.1%	34.8%
Gesamt		Anzahl	46	36	82
		% der Gesamtzahl	58.4%	41.6%	100.0%

Tabelle 18: 82 Patienten, die die kardiovaskulären Funktionstests zur Diagnose der autonomen diabetischen Neuropathie (CAN) erhalten haben.

Die Tabelle soll zeigen, wie sich das Ergebnis bei diesen 82 Patienten bei der Untersuchung zur sensomotorischen diabetischen Neuropathie (hier PNP abgekürzt) darstellt.

4.6 Zusammenhang zwischen der sensomotorischen diabetischen Neuropathie sowie der Pedographie, der Mikro/Makroalbuminurie und der Retinopathie

In den nachfolgenden Tabellen sollen die Ergebnisse der Untersuchungen auf die sensomotorische diabetische Neuropathie (PNP) mit den Untersuchungsergebnissen der Pedographie, der Mikro/Makroalbuminurie und den Ergebnissen der augenärztlichen Untersuchung auf diabetische Retinopathie verglichen werden.

Die folgenden Tabellen zeigen die ausgewerteten Zahlen. Zum Verständnis der Grafiken und der Tabellen folgende Erklärungen:

PNP nicht vorhanden: Diese Patienten zeigten bei der Untersuchung keine Hinweise auf eine PNP.

PNP vorhanden: Hier waren die Ergebnisse der drei Untersuchungen laut den Kriterien dieser Studie pathologisch.

Die erste Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen auf erhöhte Vorfuß – Druckwerte.

Diese Untersuchung dient zur Untersuchung der Abrolldrücke unter den Fußsohlen. Sie wird u.a. zur Unterstützung der Diagnose des diabetischen Fußsyndroms durchgeführt.

Es wird die Druckbelastung des Fußes beurteilt und die Werte nach folgender Einteilung gegliedert:

Vorfuß - Druckwert < 50 N/cm² kein erhöhter Wert
 Vorfuß - Druckwert 50 – 80 N/cm² erhöhte Werte
 Vorfuß - Druckwert > 80 N/cm² stark erhöhte Werte

Die Verteilung der Druckwerte wurde in der nachfolgenden Tabelle mit den Ergebnissen der Untersuchung auf eine PNP verglichen.

Es zeigt sich deutlich, dass bei den normalen Vorfuß – Druckwerten ($< 50 \text{ N/cm}^2$) die meisten Patienten keine PNP haben. In den Kategorien der Druckwerte $50 - 80 \text{ N/cm}^2$ und $> 80 \text{ N/cm}^2$ ist dieser deutliche Unterschied nicht mehr vorhanden. In beiden Kategorien gibt es fast gleich viele Patienten, bei denen eine PNP nicht vorhanden bzw. vorhanden ist. Diabetiker ohne bzw. mit PNP haben etwa gleich häufig verdächtige ($50 - 80 \text{ N/cm}^2$) oder erhöhte ($> 80 \text{ N/cm}^2$) Vorfußdrücke. Umgekehrt haben nur 14% der Diabetiker mit Neuropathie einen normalen Abrolldruck. Bei fehlender Neuropathie sind normale Abrolldrücke nahezu 3mal so häufig. Insgesamt haben etwa 9% der untersuchten Diabetiker pathologische maximale Vorfußdrücke über 80 N/cm^2 (Tabelle 19).

Zusammenhang zwischen PNP und Pedographie

			Sensomotorische Neuropathie (PNP)		Gesamt
			PNP nicht vorhanden	PNP vorhanden	
Pedographie	bis 50 N/cm^2	Anzahl	99	29	128
		% der Gesamtzahl	47.8%	14.0%	61.8%
	50 bis 80 N/cm^2	Anzahl	31	29	60
		% der Gesamtzahl	15.0%	14.0%	29.0%
	größer als 80 N/cm^2	Anzahl	11	8	19
		% der Gesamtzahl	5.3%	3.9%	9.2%
Gesamt	Anzahl	141	66	207	
	% der Gesamtzahl	68.1%	31.9%	100.0%	

Tabelle 19: Gesamtpopulation (entspricht Hauptgruppe und Normgruppe zusammen) $n = 246$; Pedographie bei 207 Patienten vorhanden (84,1%); diese Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untersuchung auf maximale Vorfuß - Druckwerte im Zusammenhang mit der Untersuchung auf sensomotorische Neuropathie.

Die nächste Tabelle zeigt die Zusammenhänge zwischen sensomotorischer Neuropathie und Mikro/Makroalbuminurie.

Man sieht anhand von Tabelle 20, dass bei den meisten Patienten, die keine PNP haben auch kein Eiweiß im Urin nachweisbar war. Bei fehlender PNP haben etwa 50% im Vergleich von nur 16% bei PNP eine fehlende pathologische Albuminausscheidung. In den Spalten Mikroalbuminurie bzw. Makroalbuminurie sind die Ergebnisse nicht so deutlich.

Zusammenhang zwischen PNP und Mikro/Makroalbuminurie

			Sensomotorische Neuropathie (PNP)		Gesamt
			PNP nicht vorhanden	PNP vorhanden	
Albuminurie	Normal	Anzahl	117	40	157
		% der Gesamtzahl	47.6%	16.3%	63.8%
	Mikro	Anzahl	33	26	59
		% der Gesamtzahl	13.4%	10.6%	24.0%
	Makro	Anzahl	14	16	30
		% der Gesamtzahl	5.7%	6.5%	12.2%
Gesamt	Anzahl	164	82	246	
	% der Gesamtzahl	66.7%	33.3%	100.0%	

Tabelle 20: Gesamtpopulation (entspricht Hauptgruppe und Normgruppe zusammen) $n = 246$; Untersuchung über das Vorliegen einer Mikro- oder Makroalbuminurie bei 246 Patienten vorhanden (100%).

Die dritte Tabelle zeigt den Zusammenhang zwischen sensomotorischer Neuropathie und diabetischer Retinopathie.

244 von den insgesamt 246 Patienten des Gesamtkollektivs bekamen eine augenärztliche Untersuchung.

Hier stellt es sich so dar, dass man einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Gruppe „PNP nicht vorhanden“ und „Retinopathie nicht vorhanden“ sieht. Das heißt etwa 50% der Diabetiker ohne Retinopathie haben auch keine Neuropathie, während in einem deutlich geringeren Prozentsatz (nur 13%) mit einer PNP gerechnet werden kann (Tabelle 21).

Zusammenhang zwischen PNP und Retinopathie

			Sensomotorische Neuropathie (PNP)		Gesamt
			PNP nicht vorhanden	PNP vorhanden	
Retinopathie	nicht vorhanden	Anzahl	118	32	150
		% der Gesamtzahl	48.4%	13.1%	61.5%
	non-proliferativ	Anzahl	43	46	89
		% der Gesamtzahl	17.6%	18.9%	36.5%
	proliferativ	Anzahl	1	4	5
		% der Gesamtzahl	.4%	1.6%	2.0%
Gesamt		Anzahl	162	82	244
		% der Gesamtzahl	66.4%	33.6%	100.0%

Tabelle 21: Gesamtpopulation (entspricht Hauptgruppe und Normgruppe zusammen) n = 246; Ophthalmologische Untersuchung bei 244 Patienten (99,1%).

5 Diskussion

Mit Hilfe der Ultraschall-Doppler Messung des Blutdruckes und Beurteilung des Knöchel/Arm Index wurde in der Abteilung für Stoffwechselerkrankungen des Lehrkrankenhauses München Schwabing und im Institut für Diabetesforschung bei Patienten mit Diabetes mellitus systemisch nach einer Mediasklerose gefahndet.

Ziel dieser Untersuchung war es, bei den Diabetespatienten mit Mediasklerose Beziehungen zur diabetischen Neuropathie, zur aktuellen Stoffwechselsituation und äußeren Einflussfaktoren (wie z.B. Lebensalter, Diabetesdauer) sowie anderen diabetischen Folgeerkrankungen, wie Retinopathie, Nephropathie und der Pedographie als Risikofaktor des diabetischen Fußsyndroms, zu untersuchen.

Die diabetische Retinopathie und Nephropathie, sowie für das diabetische Fußsyndrom, die Pedographie (dynamische Ganganalyse) wurden als Risikoerkrankungen der Neuropathie mit in diese Studie einbezogen. Neben den Patienten bezogenen Grunddaten wurden Laborparameter wie HbA1c, Blutlipide (Serum-Cholesterin, Serum-Triglyceride), Albumin im Urin als Hinweis auf eine Mikro/Makroalbuminurie und Serumkreatinin erfasst.

Schwerpunkte der statistischen Auswertung waren Zusammenhänge zwischen den Schweregrad der Mediasklerose und den angegebenen Erkrankungen bzw. deren repräsentative Messgrößen.

Makroangiopathische Krankheitsmanifestationen und deren Folgeschäden haben für den Krankheitsverlauf und für das erhöhte Sterberisiko bei Diabetes eine enorme Bedeutung. Im Vordergrund stehen hier die periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrale Zirkulationsstörungen und nicht zuletzt die koronare Herzerkrankung, die bei Diabetikern 2 - 3 Mal so häufig auftreten und die wesentlichen Ursachen für das erhöhte Mortalitätsrisiko bilden.

Eine Sonderform der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), die bei Diabetikern häufiger vorkommt, ist eine Verkalkung der Tunica media peripherer Arterien. Dabei ist die Arterie weniger komprimierbar und indirekte Druckmessungen, die auf der Basis einer Kompression durch äußeren Druck beruhen, sind erhöht. Diese Sonderform der PAVK wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts als pathologisch-anatomische Diagnose beschrieben und ist im deutschen Schrifttum als Mönckeberg'sche Mediasklerose bekannt. In der anglo-amerikanischen Literatur wird sie als „medial arterial calcification“ bezeichnet. Definitionsgemäß ist die Mediasklerose eine degenerative Arteriosklerose der peripheren Arterien mit fibrotischen und kalzifizierenden Veränderungen der Tunica media, die keinen oder nur einen geringfügigen Defekt im Gefäßlumen aufweist. Das gehäufte Vorkommen von Mediasklerose bei Diabetikern mit Neuropathie wurde bereits in den 80-iger Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben (18, 20, 51). Gehäuft wurden auch Beziehungen zu Nierenerkrankungen beobachtet (102).

Klinisch entwickelt die Mediasklerose einen Gradienten von proximal nach distal während die diabetische periphere Polyneuropathie von distal nach proximal verläuft. Beweisend ist eine röntgenologische Darstellung der Verkalkungen der Tunica media in Übersichtsaufnahmen ohne Kontrastmittel, die an den großen Gefäßen häufig als gleisförmige Struktur zum Ausdruck kommen.

Die Verkalkung der Gefäße führt zu einer verminderten Gefäßelastizität und zu einem erhöhten systolischen Blutdruck in der Peripherie, wie z.B. im Knöchelbereich. Vergleicht man diesen Druck mit dem systemischen systolischen Blutdruck am Oberarm, so kann man den sogenannten Knöchel/Arm-Index (ankle-brachial pressure index, ABPI) berechnen, der in der Suchdiagnostik für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit eine hervorragende Bedeutung bekommen hat und der auch heute noch als Standarduntersuchung im ambulanten und klinischen Bereich an erster Stelle eingesetzt wird (75). Dieses diagnostische Verfahren wird auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie empfohlen und in epidemiologischen Untersuchungen zur Screening-Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) angewandt (34, 75, 101).

Entscheidend für die Diagnose ist die Ultraschall – Dopplermethode, die eine exakte und reproduzierbare Erfassung des systolischen Blutdrucks im Extremitätenbereich ermöglicht (37, 54, 70, 75, 87). Die Ultraschall – Dopplermethode ist ein einfaches, nicht-invasives Verfahren, wobei durch Errechnen der Druckindizes des Knöchel/Arm – Druckindex eine Diagnose einer Mediasklerose möglich ist. Durch Ermittlung der Druckindizes kann man auch durch einen Vergleich der Extremitäten eine diagnostische Beurteilung der Durchblutung durchführen. Neben dem Knöchel/Arm – Index wurde auch der Zehen/Arm – Index (toe-brachial pressure index, TBI) empfohlen, dem nach neueren Studien offenbar die größte Sensitivität zur Diagnose einer peripheren Durchblutungsstörung zukommen soll (12, 101). Standarduntersuchung bildet jedoch nach wie vor die Beurteilung des Knöchel/Arm – Index, der auch in einer kürzlich abgeschlossenen großen Verlaufsstudie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie eingesetzt wurde (getABI – Studie, 17). Kritisch mit diesem Thema hat sich auch vor kurzem Williams et al. auseinandergesetzt. Er wertete die Wirksamkeit von

Screening-Methoden für Erkrankungen der unteren Extremität bei Diabetikern aus. In dieser Studie wurden 130 Patienten untersucht und in Gruppen unterteilt (Diabetiker, Nichtdiabetiker, Patienten mit sensomotorischer Neuropathie). Es wurden vergleichende Analysen von Fußpulsen, Knöchel/Arm – Index, Zehen/Arm – Index und distalen Dopplerdrucken vorgenommen. Es zeigte sich, dass Fußpulse, der Zehen/Arm – Index und die distale Ultraschall-Doppler Untersuchung sehr sensitive Screeningmethoden sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern sind. Die sensomotorische Neuropathie war assoziiert mit einer reduzierten Sensitivität bei den Fußpulsen und beim Knöchel/Arm – Index (71 zu 38%) und mit einer Reduktion der Spezifität beim Zehen/Arm – Index (81 zu 61%). Bei diesen Untersuchungen wurden bei Diabetikern mit Neuropathie die höchsten Dopplerindizes (Knöchel/Arm – Index) gemessen. Generell kommt Williams zu der Aussage, dass diese Screeningmethoden bei Diabetikern weniger aussagekräftig als bei Nichtdiabetikern sind (101). Es wird empfohlen durch eine genaue Anamneseerhebung, eine gründliche klinische Untersuchung und weiterführende apparative Maßnahmen, wie z.B. die Angiographie oder Duplexsonographie diese Methoden zu ergänzen und erweitern.

In einer Untersuchung an insgesamt 1662 Diabetikern konnte in einer Studie von Hirschl et al. (37) im Vergleich mit anderen Methoden gezeigt werden, dass eine gute Übereinstimmung der Ultraschall – Doppler - Methode mit der Röntgendiagnostik besteht, die bislang als Referenzmethode in der Erkennung der Mediasklerose galt. Sie untersuchten die Patienten mit der Ultraschall – Dopplermethode und durch Errechnen des Knöchel/Arm – Index. Sie wiesen bei den nicht - invasiven Methoden nahezu eine 100% Sensitivität nach. Es zeigte sich eine 96% Spezifität bei der Dopplersonographie und eine 80% Spezifität bei der Duplexsonographie. Bei Kenntnis der möglichen Fehlerquellen in der Anwendung der Ultraschall – Doppler - Methode ist diese Untersuchungsart somit geeignet, frühzeitig Veränderungen im Bereich der Tunica media zu entdecken (37).

Die Häufigkeit der Mediasklerose bei Diabetikern liegt nach den Ergebnissen mehrerer Querschnittsstudien in etwa bei 10% (38, 90). Die Mönckeberg'schen Mediasklerose (MMS) scheint, wie epidemiologische Studien zeigen, vom Alter des Patienten und von der Diabetesdauer abzuhängen (39).

Es konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung ein wichtiger unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus darstellt (11, 15, 19, 49, 52, 64). Als Risikofaktoren konnten das Lebensalter, die Diabetesdauer, die diabetische Nephropathie und insbesondere die Neuropathie identifiziert werden.

Zur Abklärung der 5 – 7fach erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, untersuchten Westerbacka et al. die Beziehung zwischen der Intima–Media–Dicke und dem kardiovaskulären Risiko (99). Es wurden dafür unter anderem der systolische -, der diastolische Blutdruck und die zentrale Blutdruckzunahme bestimmt. Die Mitte 2005 erscheinende Studie zeigte eine signifikante Assoziation zwischen der mittels Ultraschall–Doppler–Sonographie festgestellten Intima–Media–Dicke an den A. carotis, dem systolischen Blutdruck und der zentralen Blutdruckzunahme. Es wurde gefolgert, dass der systolische Blutdruck und die zentrale Blutdruckzunahme unabhängige Determinanten für die Intima–Media–Dicke sind (99). Im Laufe des Lebens, beginnend im Kindesalter und in der Pubertät, kommt es zu einer Progression einer Wandverdickung der Arterien mit Zunahme des Intima-Media-Index der bereits physiologisch zwischen 0,1 und 1 stark schwankt (75).

In einer Untersuchung von Füssel et al. (27, 28), die Patienten nach ein- und doppelseitiger lumbaler Sympathektomie untersuchten, ist die Mönckeberg'sche Mediaverkalkung hauptsächlich mit der Zerstörung der autonomen Gefäßinnervation assoziiert. Sechs bis acht Jahre nach uni- oder bilateraler Sympathektomie wurden 60 Patienten radiologisch bezüglich einer Mediasklerose an den Fußarterien untersucht. Von den 60 Patienten hatten 55 eine nachweisbare Mediasklerose. 93% der Patienten mit bilateraler Sympathektomie zeigten die Mediasklerose an beiden Füßen.

Bei den Patienten mit unilateraler Sympathektomie zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz an Mediasklerose am operierten Fuß als am nicht-operierten Fuß (88% vs. 18%). Es bestand in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern. Es wurde gefolgert, dass nicht die metabolische Störung selbst, sondern die Schädigung der vaskulären Innervation zur Mediaverkalkung führte (27, 28).

Seit den Untersuchungen von Pirat Ende der siebziger Jahre ist bekannt, dass die Häufigkeit von diabetischer Neuropathie, Retinopathie, und Nephropathie neben anderen Einflussfaktoren wie z.B. der Einstellungsqualität des Diabetes, hauptsächlich von der Diabetesdauer abhängt. Komplikationen verschlechtern die Prognose des Diabetes mellitus (40). So wurde nach einer Diabetesdauer von über 20 Jahren eine diabetische Polyneuropathie bei über 60% der Patienten beobachtet (68).

In einer weiteren großen epidemiologischen Studie bei nahezu 600 Typ 1 und Typ 2 Diabetikern konnte bestätigt werden, dass neben dem Lebensalter insbesondere die Diabetesdauer eine wesentliche Rolle für das Auftreten der diabetischen Neuropathie spielt (68).

Edmonds et al. (18) wiesen 1982 eine signifikante Korrelation zwischen Mediaverkalkung und diabetischer Polyneuropathie weitgehend unabhängig vom Alter und von der Diabetesdauer nach. Diese signifikante Beziehung konnte in neueren Studien bestätigt werden, wobei hier ein deutlicher Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und dem Alter bzw. der Diabetesdauer beobachtet wurde (19, 41, 72).

1999 zeigten Psyrogiannis et al. in einer Studie in Griechenland an 100 Patienten im Alter von 22 – 50 Jahre mit langjährigen Diabetes mellitus, dass in der Gruppe mit Neuropathie die Inzidenz der Mediasklerose höher war als in der Gruppe ohne Neuropathie (40% vs. 20%). In ihrer Untersuchung fanden sie außerdem heraus, dass die Inzidenz von MMS bei Patienten mit einer Mikroalbuminurie weit höher ist als bei Patienten ohne Mikroalbuminurie (57% vs. 13%) (72).

Auf den Zusammenhang zwischen der Mediasklerose und der Neuropathie wiesen 2001 auch Jennifer et al. hin. Es zeigte sich auch hier die eindeutige Beziehung der MMS zum Alter der Patienten und zur Diabetesdauer. Je älter die Patienten waren und je länger der Diabetes bestand, desto häufiger konnte die Mediasklerose nachgewiesen werden (41).

In einer weiteren Studie wurde bestätigt, dass die Mediasklerose 2 – 4mal häufiger bei über 70-jährigen, verglichen mit den 40 – 50-jährigen Diabetikern, vorkommt. Außerdem tritt sie 1,4 – 2mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf und ist abhängig von der Diabetesdauer (29).

Bei Diabetikern ist das Auftreten einer Mediasklerose nicht nur mit den Zeichen einer sensomotorischen und autonomen diabetischen Neuropathie, sondern auch mit anderen klinischen und biochemischen Befunden assoziiert. Klinisch konnte gezeigt werden, dass sich bei diagnostizierter Mediasklerose häufiger pathologische, neurologische Suchtests (Vibrationsempfinden, Achillessehnenreflex) auftreten (20). In einer Langzeitstudie bei Pima-Indianern konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination von Diabetes mellitus und Mediasklerose eine Hochrisikokonstellation für diabetische Folgeschäden, wie Retinopathie und Nephropathie darstellt (20).

Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Neuropathie und Mediasklerose publizierten weiterhin 1993 Young MJ et al. (102). Sie teilten Patienten in vier Gruppen ein: Diabetes - Patienten mit Neuropathie und Fußulzerationen, Diabetes - Patienten mit Neuropathie ohne Fußulzerationen, Diabetes - Patienten ohne Neuropathie und eine Kontrollgruppe mit Patienten ohne Diabetes mellitus. Es zeigte sich hier, dass die Anzahl an Patienten mit Mediasklerose am größten in der Gruppe mit Neuropathie und Fußulzerationen war. Bei der Gruppe mit Diabetes-Patienten ohne Neuropathie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (Patienten ohne Diabetes). Auch hier konnte gezeigt werden, dass die MMS mit der Diabetesdauer und der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) korreliert.

Die Patienten profitieren von einer frühen Diagnosestellung und einer intensiven Kontrolle der Durchblutungssituation, sowie weiterführenden Maßnahmen wie Fußpflege und anderen Arten der speziell für sie abgestimmten Behandlung (102).

Auch mit neueren diagnostischen Methoden (Messung der Intima-Media-Dicke mit Duplexverfahren und Quotientbildung) konnte gezeigt werden, dass eine „Versteifung der Arterien“ ein häufiges pathophysiologisches Phänomen bei Diabetikern darstellt (75, 87). In diesem Krankheitskomplex ist sicherlich auch die diabetische Mediasklerose einzuordnen. Nach wie vor sind jedoch die pathogenetischen Mechanismen unklar. Als gesichert anzusehen ist wohl ein Zusammenhang mit der diabetischen Polyneuropathie wobei auch entsprechende Risikofaktoren für die diabetische Nervenerkrankung sekundär eine Rolle spielen können. Hierzu zählen insbesondere die Hypertonie, die Hyperlipidämie aber auch spezifische Langzeitkomplikationen wie Retinopathie und diabetische Nephropathie.

Neuropathie und Gefäßerkrankungen führen in individuell unterschiedlich wirksamen Kombinationen zu einer abnormen Druckbelastung im unteren Extremitätenbereich, die einen wesentlichen Risikofaktor für das mit einer hohen Komplikationsrate belastete diabetische Fußsyndrom darstellt (56, 82).

In der Studie an Pima-Indianern mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mediasklerose konnte im Vergleich zu Diabetikern ohne diese Gefäßveränderungen eine 5,5-fach höhere Amputationsrate, eine 1,6-fach höhere Rate für KHK, und eine 2,4-fach höhere Proteinurie, sowie eine 1,5-fach höhere Mortalitätsrate gefunden werden. Die Mediasklerose (medical arterial calcification) wurde anhand von linearen Verkalkungen der Arterien (im Gegensatz zu fleckförmigen Verkalkungen im Intimabereich) insbesondere an den unteren Extremitäten röntgenologisch diagnostiziert. Somit ist eine hohe klinische Bedeutung in der frühzeitigen Entdeckung der Mönckeberg'schen Mediasklerose gegeben (20). In der 20-jährigen Longitudinalstudie bei etwa 4500 Pima-Indianern konnte gezeigt werden, dass die Mediasklerose am häufigsten in höheren Lebensalter bei Männern und bei Typ 2 Diabetes vorkommt. Bei den Diabetikern konnten im Vergleich zu Nichtdiabetikern als Risikofaktoren erhöhte Vibrationsschwellen, lange Diabetesdauer und erhöhte postprandiale Blutglucosewerte signifikant

gesichert werden (20). Die MMS war am häufigsten an den Füßen mit einem Fortschreiten nach proximal zu beobachten.

Aufgrund der bisher relativ wenigen klinischen Untersuchungen, den neben der Pathogenese unklaren Zusammenhängen mit anderen Diabetes - assoziierten Erkrankungen und Befunden, war es Ziel dieser Studie in einem klinischen Patientenkollektiv entsprechende Beziehungen zu untersuchen. Hierbei sollte aufgrund bisheriger Untersuchungen (siehe oben) die diabetische Neuropathie und ihre Risikokonstellationen im Vordergrund stehen.

In Übereinstimmung mit der Literatur (37, 54, 70) wurde die Diagnose einer Mediasklerose ab einem Druckindex (Quotient aus Knöchel- und Armarteriendruck) über 1,1 gestellt.

Die Einteilung ergibt sich wie folgt:

Dopplerindex $\geq 0,9 - \leq 1,1$ Diagnose: keine Mediasklerose

Dopplerindex $> 1,1 - 1,3$ Diagnose: beginnende Mediasklerose

Dopplerindex $1,3 - 1,5$ Diagnose: Mediasklerose

Dopplerindex $> 1,5$ Diagnose: ausgeprägte Mediasklerose

Bei den Patienten mit einem Druckindex $> 1,1$ wurde die Diagnose „beginnende Mediasklerose“ als Verdachtsdiagnose und bei einem Druckindex von $1,3 - 1,5$ wurde die Diagnose „Mediasklerose“ gestellt. Ab einem Druckindex über $1,5$ wurde als Diagnose „ausgeprägte Mediasklerose“ definiert.

In der vorliegenden Studie wurden 246 Personen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes im Rahmen einer angiologischen Screeninguntersuchung auf das Vorliegen einer Mediasklerose untersucht. Davon wurden 27 Patienten mit normalen Index als Kontrollgruppe ausgewertet.

Gleichzeitig wurden Untersuchungen zur Erfassung einer sensomotorischen Neuropathie durchgeführt. 82 Patienten dieser Gruppe (37,4%) erhielten außerdem kardiovaskuläre Funktionstests, zur Diagnose einer autonomen diabetischen Neuropathie.

Bei 43 Patienten wurde als zusätzliche Untersuchung zur Bestätigung der Mediasklerose eine Duplexuntersuchung der Beinarterien und der Carotiden durchgeführt. Diese Gruppe wurde als eigene diagnostisch zweifach bestätigte Gruppe (Subgruppe) definiert. Bei dieser Duplexuntersuchung wurde nicht die Intima-Media-Dicke gemessen, weshalb sie in dieser Studie auch nicht beschrieben und berücksichtigt wurde. Diagnostiziert wurde qualitativ das Auftreten von Verkalkungen im Intima- und Mediabereich der untersuchten Gefäße (Extremitäten, Carotiden).

Der Befund des Dopplerindex wurde bei 32 Patienten (74,4%) dieser Subgruppe mit der Duplexuntersuchung bestätigt. Bei 11 Patienten (25,6%) der Subgruppe wurden erhöhte dopplersonographische Druckwerte an den unteren Extremitäten gemessen, ohne dass in der zusätzlich durchgeführten Duplexuntersuchung (Beinarterien bzw. Carotis) dieser Befund bestätigt werden konnte. Hier könnte ein Hinweis vorliegen, dass bereits sklerotische Veränderungen, aber noch keine Kalzifizierung vorliegt; möglicherweise also eine Vorstufe der Mönckeberg'schen Mediasklerose. Es wurden in dieser Studie nur die 32 Patienten ausgewertet und in die Tabellen miteinbezogen, bei denen die Diagnose Mediasklerose durch die Duplexuntersuchung bestätigt wurde.

Bei 27 Patienten der Normgruppe mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus lag der Dopplerindex in dem Bereich $\geq 0,9 - \leq 1,1$. Hier wurde die Diagnose Mediasklerose ausgeschlossen. Diese Gruppe dient als Kontrollgruppe. Zum Vergleichen wurde auch bei dieser Gruppe die neurologische Screeninguntersuchung durchgeführt, wobei sich nur bei zwei Patienten (7,4%) Hinweise auf eine diabetische Neuropathie ergaben.

Die Aufteilung der erfassten Gesamtgruppe ($n = 246$) der Diabetiker zeigt einen Anteil von 97 Patienten mit Typ 1 (39,4%) und 149 Patienten mit Typ 2 (60,6%). Die mittlere Diabetesdauer betrug 16,1 Jahre. Spezielle Auffälligkeiten bezüglich der medikamentösen Therapie (Insulin allein, orale Antidiabetika, Kombinationstherapie) bestanden nicht.

Das durchschnittliche Lebensalter betrug 54,3 Jahre und der mittlere BMI (Body-Mass-Index) lag mit 28,3 über der Norm (36). Bezüglich der Aufteilung der Diabetestypen und der anderen Grunddaten waren Hauptgruppe und Normgruppe vergleichbar (siehe Tabellen 02 – 04). In allen Gruppen waren weiterhin keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Serum-Lipide, der Nierenfunktion und des HbA1c feststellbar (siehe Kapitel 4.3).

Von den insgesamt 246 untersuchten Patienten wurde bei 219 Patienten nach den angegebenen angiologischen Kriterien die Diagnose Mediasklerose in unterschiedlichen Schweregraden gestellt und bei 95 Personen (38,6%) eine sensomotorische Neuropathie diagnostiziert. Dies unterteilt sich wie folgt in die drei Gruppen:

Hauptgruppe (219 Personen): 80 Patienten mit sensomotorischer Neuropathie (36,5%) und die daraus resultierende Subgruppe (32 Personen): 13 Patienten mit sensomotorischer Neuropathie (40,6%), Normgruppe (27 Personen): 2 Patienten mit sensomotorischer Neuropathie (7,4%).

Dabei wird deutlich, dass je höher der Druckindex, desto höher der Prozentsatz an Patienten, die eine sensomotorische diabetische Neuropathie entwickelt haben (Tabelle 05, 06). Die Kenntnis um einen Dopplerwert $<1,5$ oder $>1,5$ lässt eine Aussage auf sensomotorische Neuropathie nicht vorhanden vs. vorhanden zu. Dieser Zusammenhang ist signifikant zum 5%-Niveau ($p=0,038$), Tabelle 05.

Bei der Normgruppe mit normalen Dopplerwerten konnte nur bei zwei der Patienten (von 27 Diabetikern) (7,4%) eine sensomotorische diabetische Neuropathie festgestellt werden.

Die Zusammenhänge zwischen Mediasklerose und autonomer diabetischer Neuropathie (nur in der Hauptgruppe untersucht) waren nicht so eindeutig wie die Zusammenhänge zwischen Mediasklerose und sensomotorischer diabetischer Neuropathie. Hier zeigte sich zwar, dass es in der Gruppe mit Dopplerindizes von $>1,1 - 1,3$ die wenigsten Fälle von autonomer Neuropathie vorkommen ($n = 5$ von 82, 6,1%), doch konnte man in den Gruppen mit einem Index von 1,3 bis 1,5 und mehr als 1,5 keine signifikanten Unterschiede absichern ($n = 16$ bzw. 19,5% in beiden Gruppen). In unserer Studie sieht man also einen tendenziellen Zusammenhang zwischen Mediasklerose und autonomer Neuropathie, doch konnte man bei höheren Dopplerindizes nicht zwischen den beiden verschiedenen Schweregraden der Mediasklerose unterscheiden.

Ähnlich verhielt es sich bei den Ergebnissen der Pedographie. Eine Studie von Pataky et al. beobachtete 2004 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne periphere Neuropathie und ohne periphere vaskuläre Erkrankung im Vergleich zu Nichtdiabetikern eine frühe Verlagerung der Kraftübertragung und einen reduzierten statischen plantaren Kontakt während des Gehens. Das heißt, dass in der Gruppe der Diabetiker ein höherer plantarer Fußdruck festgestellt werden kann, obwohl noch keine periphere Neuropathie vorliegt. Analog zu früheren Studien wurde die These aufgestellt, dass diese erhöhten Vorfuß – Druckwerte eventuell ein frühzeitiges Zeichen der peripheren Neuropathie sind (25, 67). Erhöhte Vorfuß – Druckwerte sind wesentlicher Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom.

In unserer Studie konnte deutlich gezeigt werden, dass in der Gruppe mit Dopplerindizes von $>1,1 - 1,3$ die wenigsten Patienten mit erhöhten maximalen Vorfußdrücken vorkommen. In den beiden Gruppen mit Werten von 1,3 bis 1,5 und mehr als 1,5 wies jedoch ein hoher Prozentsatz an Patienten pathologische Werte über 50 N/cm² auf (Tabelle 09). Die Ergebnissen der Pedographie zeigen in der Hauptgruppe einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Dopplerindizes ($<1,5$ vs. $>1,5$) und den Vorfuß – Druckwerten ($p = 0,041$ zum 5%-Niveau).

In der Normgruppe zeigte sich, dass von den 24 untersuchten Patienten ohne Diabetes mellitus 7 Patienten (entspricht 29%) bereits erhöhte Vorfuß – Druckwerte aufwiesen (Tabelle 11).

Bei der Untersuchung auf Mikro/Makroalbuminurie, als Hinweis auf eine diabetische Nephropathie liefert, zeigte sich in der Hauptgruppe, dass bei den meisten Patienten keine Albuminurie vorlag (61,6%). Eine Mikroalbuminurie zeigten in der Hauptgruppe 57 Patienten (26%) und eine Makroalbuminurie hatten 27 Patienten (12,3%) (Tabelle 12). Die Kenntnis um einen Dopplerwert $<1,5$ oder $>1,5$ zeigt auch hier einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und den Ergebnissen der Untersuchungen auf Albumine im Harn auf 5%-Niveau ($p = 0,009$).

244 von den insgesamt 246 Patienten des Gesamtkollektivs bekamen eine augenärztliche Untersuchung zur Abklärung einer diabetischen Retinopathie. In der Hauptgruppe ($n = 219$) stellte sich heraus, dass 129 Patienten (58,9%) keine Retinopathie, 83 Patienten (37,9%) eine nicht – proliferative und 5 Patienten (2,3%) eine proliferative diabetische Retinopathie entwickelt haben (Tabelle 12). In der Normgruppe wurden bei 21 Patienten (77,8%) keine und bei nur 6 Patienten (22,2%) eine nicht – proliferative Retinopathia diabetica diagnostiziert. Obwohl sich auch hier tendenziell Beziehungen ergaben, konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen den Patientengruppen mit Mediasklerose nach Zusammenfassung verschiedener Gruppen (z.B. Dopplerindizes unter und über 1,5) nicht gesichert werden.

Die Beziehungen mit den nach Schweregrad gruppierten Dopplerindizes zu anderen metabolischen Parametern (HbA1c, Cholesterin, Triglyceride) wurden ebenfalls ausgewertet (Streudiagramm 01-04). Hier ergaben sich keinerlei signifikante Zusammenhänge. Ebenso fanden sich keine statistisch signifikanten Beziehungen zu den Grunddaten wie Alter, Diabetesdauer und Body-Mass-Index (Tabellen 01-04).

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es Beziehungen zwischen Mönckeberg'scher Mediasklerose, diabetischer Polyneuropathie und ihren Risikoerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus zu untersuchen und Zusammenhänge mit den in der Literatur eher seltenen Studien zur Mediasklerose zu diskutieren. Dabei wurde als Screeningmethode die Blutdruckmessung mit der Ultraschall-Doppler-Sonographie und Berechnung des so genannten Knöchel/Arm-Index gewählt, der sich in der klinischen Praxis und in neueren Querschnittsuntersuchungen zur Diagnose bewährt hat.

In der vorliegenden Studie wurden 246 Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes (Typ1 n = 97, Typ2 n = 149) im Rahmen einer angiologischen Screeninguntersuchung auf das Vorliegen einer Mediasklerose im klinischen Routinebetrieb untersucht. Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Hauptgruppe, Subgruppe und Normgruppe. Die Normgruppe (n = 27) ist definiert mit Dopplerindizes $\geq 0,9 - \leq 1,1$. Sie dient als Vergleichsgruppe, da bei diesen Patienten keine periphere Durchblutungsstörung oder eine Mediasklerose vorlag. Bei den Patienten der Subgruppe, die aus der Hauptgruppe entstammen und getrennt ausgewertet wurden, wurde zusätzlich mit der Duplex-Sonographie der großen Hals- und Beinarterien nach einer Mediasklerose gefahndet. Personen der Hauptgruppe (n = 219) und der darin enthaltenen Subgruppe (n = 32) wurden anhand der Dopplerindizes im Hinblick auf den Schweregrad einer Mediasklerose noch weiter in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1: Dopplerindex $> 1,1 - 1,3$ Diagnose: beginnende Mediasklerose, Gruppe 2: Dopplerindex $1,3 - 1,5$ Diagnose: Mediasklerose, Gruppe 3: Dopplerindex $> 1,5$ Diagnose: ausgeprägte Mediasklerose.

Bei allen Patienten wurden Grunddaten wie Lebensalter, Körpergewicht (Body-Mass-Index), Diabetesdauer sowie Laborparameter (HbA1c, Blutlipide) erfasst. Zusätzlich wurde eine diabetische Retinopathie mittels Ophthalmoskopie, eine diabetische Nephropathie mit einer quantitativen Messung der Albuminausscheidung sowie des Serumkreatinins und eine elektronische Analyse der Abrolldrücke unter den Fußsohlen (Pedographie) durchgeführt.

Bei den Patienten der Hauptgruppe (n = 219) wurde aufgrund der Dopplerindizes mit den angegebenen Kriterien eine Mediasklerose bzw. eine beginnende Mediasklerose diagnostiziert. In unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang erhielten diese Patienten eine standardisierte neurologische Screeninguntersuchung zur Diagnose einer sensomotorischen Neuropathie. Bei einem Teil der Patienten (n = 82) wurde ein Computer - gesteuertes Diagnoseprogramm zur Erfassung einer autonomen kardiovaskulären Neuropathie durchgeführt.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv von 246 Patienten wiesen insgesamt 219 (89%) eine Mediasklerose (Dopplerindex $> 1,1 - > 1,5$) auf. In dieser Hauptgruppe (n = 219) hatten 80 Personen (36,5%) eine sensomotorische diabetische Neuropathie. Bei erhöhten Druckindex der Gefäße war der Prozentsatz der Patienten, die eine sensomotorische Neuropathie entwickelt hatten etwa viermal höher (Gruppe 1: 3,7%, Gruppe 2: 16,4%, Gruppe 3: 16,4%). Die Auswertung mit Gruppierungen der Dopplerindizes unter bzw. über 1,5 lässt eine Aussage auf sensomotorische Neuropathie nicht vorhanden vs. vorhanden zu. Dieser Zusammenhang ist zum 5%-Niveau ($p=0,038$) signifikant (Chi - Quadrat Test).

In der Subgruppe (n = 32) konnte bei 13 Patienten (n = 40,6%) eine Neuropathie nachgewiesen werden.

In der Normgruppe hatten nur zwei Patienten (7,4%) eine Neuropathie. Da die Patienten der Hauptgruppe im Vergleich zu denen der Subgruppe ähnliche Größenordnungen der Dopplerindizes aufweisen, ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit sensomotorischer Neuropathie. Im Vergleich zur Normgruppe gibt es in der Hauptgruppe/Subgruppe bei den dort vorhandenen höheren Dopplerindizes jedoch deutlich mehr Patienten mit diabetischer Neuropathie.

Bei 82 Patienten der Hauptgruppe (37,4%) wurden kardiovaskuläre Funktionstests (Herzfrequenzvariation unter Ruhebedingungen, Valsalva Manöver, 30/15-Quotient (Ewing Test) und der Orthostase Test) zur Diagnose einer autonomen kardiovaskulären Neuropathie durchgeführt. Davon konnte bei 30 Patienten (36,6%) mit zumindest zwei positiven Tests die Diagnose gestellt werden. Außerdem ergab sich, dass von diesen 30 positiv getesteten Patienten 13 (43%) keine und 17 (57%) eine sensomotorische diabetische Neuropathie aufwiesen. Diese Patienten mit zusätzlicher sensomotorischer Neuropathie hatte alle eine Mediasklerose mit Dopplerindizes von 1,3 bis über 1,5.

Bei den weiteren Untersuchungen zeigten die Ergebnissen der Pedographie in der Hauptgruppe einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Dopplerindizes (Gruppenbildung mit Indizes unter bzw. über 1,5) und den maximalen Abrolldrücken im Vorfußbereich ($p = 0,041$ zum 5%-Niveau). Hier hatten von 183 untersuchten Patienten 88 Patienten (48,1%) keine erhöhten Vorfußdrücke während 95 (51,9%) Patienten maximale Druckwerte über 50 N/cm² aufwiesen. Die Ergebnisse korrelieren

tendenziell auch hier mit den Dopplerindizes, d.h. je höher der Dopplerindex desto mehr Patienten wiesen erhöhte Vorfuß – Druckwerte auf.

Bei der quantitativen Untersuchung auf Mikro/Makroalbuminurie, als Hinweis auf eine inzipiente diabetische Nephropathie, zeigte sich in der Hauptgruppe, dass bei den meisten Patienten keine Albuminurie vorlag (61,6%). Eine Mikroalbuminurie (< 30 mg/g Kreatinin) zeigten in der Hauptgruppe 57 Patienten (26%) und eine Makroalbuminurie (über 300mg/g Kreatinin) hatten noch 27 Patienten (12,3%). Bei Auswertung der Gruppen mit Dopplerwerten unter 1,5 und über 1,5 zeigt sich auch hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und Albuminurie auf dem 5%-Niveau ($p = 0,0086$).

244 von den insgesamt 246 Patienten des Gesamtkollektivs bekamen eine ophthalmologische Untersuchung zur Diagnose einer diabetischen Retinopathie. Es ergab sich, dass 129 Patienten der Hauptgruppe (58,9%) keine Retinopathie, 83 Patienten (37,9%) eine nicht-proliferative und 5 Patienten (2,3%) eine proliferative diabetische Retinopathie entwickelt hatten. So bestand z.B. in Gruppe 1 in 3,2% eine nicht-proliferative Retinopathie während in Gruppe 3 in 20,7% eine entsprechende Retinopathieform beobachtet werden konnte. Die Tendenz, dass es bei höheren Dopplerindizes mehr Patienten mit Retinopathie gibt, ist somit erkennbar, war jedoch statistisch nicht abzusichern.

Die Beziehungen mit den nach Schweregrad gruppierten Dopplerindizes zu anderen metabolischen Parametern (HbA1c, Cholesterin, Triglyceride) wurden ebenfalls ausgewertet. Hier ergaben sich keinerlei signifikante Zusammenhänge. Ebenso fanden sich keine statistisch signifikanten Beziehungen zu den Grunddaten wie Alter, Diabetesdauer und Body-Mass-Index.

Aus den Untersuchungen wird deutlich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Mediasklerose (gemessen mit den Dopplerindizes), der sensomotorischen diabetischen Neuropathie, der Nephropathie (gemessen mit der quantitativen Albuminausscheidung) und den maximalen Abrolldrücken unter den Fußsohlen (gemessen mit der Pedographie) besteht. Bei der autonomen diabetischen Neuropathie und bei der Retinopathie fand sich ein tendenziell gleiches Verhalten, ohne dass eine statistische Absicherung auf 5% Niveau möglich war.

7 Literaturverzeichnis

- 1 **Agresti A** (1990) *Categorical Data Analysis* (Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics). John Wiley&Sons o.O.
- 2 **American Diabetes Association, American Academy of Neurology** (1988) Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 11(7):592-597
- 3 **American Diabetes Association** (1992) Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Neurology*,42:1823-1839
- 4 **American Diabetes Association** (1993) Diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 16:66-71
- 5 **Amos RS, Wright V** (1988) Monckeberg`s arteriosclerosis and metabolic bone disease. *Lancet* Aug 2;2(8188):248-249
- 6 **Bamberg G, Baur F** (1998) *Statistik, 10. Auflage*
- 7 **Baron R, Ewing DJ** (1999) Heart rate variability. The international Federation of clinical Neurophysiology, *Electro-encephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*,52:283-286
- 8 **Barson AJ, Campell RHA, Langley FA, Milner RDG** (1976) Ideopatic arterial calcification of infancy without intimal proliferation. *Virchow Archiv*:167-173
- 9 **Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA** (1998) Diabetic peripheral neuropathy and quality of live. *QJM* 91 (11):733-737
- 10 **Boehringer Ingelheim Diagnostica.** in vitro diagnosticum Kreatinin: Photometrische Bestimmung von Kreatinin im Serum, Plasma,Urin. Gebrauchsinformation
- 11 **Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcattera F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M** (2004) The Metabolic Syndrom is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic Subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 21(1):52-58
- 12 **Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA** (1998) Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.*15:508-514
- 13 **Bühl A, Zöfel P** (2000) *SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 7. Auflage, Addison-Wesley, München*
- 14 **Büning H, Trenkler G** (1994) *Nichtparametrische statistische Methode, 2. Auflage*
- 15 **Chen NX, Moe SM** (2003) Arterial calification in diabetes. *Curr Diab Rep* 3(1):28-32
- 16 **Diehm C** (2001) *Images in cardiovascular Medicin. Mediascleroses*
- 17 **Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, von Stritzky B, Darius H et al** (2004) Hohe 1-Jahres Mortalität bei Patienten mit peripherer arteriller Verschlusskrankheit. *Cardio Vasc* 4(8):23-28
- 18 **Edmonds ME, Morrion N, Laws JW, Watkins PJ** (1982) Medical arterial calcification and diabetic neuropathy. *Brit Med J* 284:928-930
- 19 **Edmonds ME** (2000) Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Z Kardiol* 89 Suppl 2:101-104
- 20 **Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennet PH** (1988) Medial arterial calification and its assosiation with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 31:16-23

- 21 **Everitt** BS (1992) The Analysis of Contingency Tables. Chapman&Hall London, 2nd edition o.O.
- 22 **Fahrmeir** L, Künstler R, Pigeot I, Tutz G (2003) Statistik. Der Weg zur Datenanalyse. Springer Lehrbuch, 4.Auflage, o.O.
- 23 **Feldt-Rasmussen** B, Mathiesen ER (1984) Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy 3:101-103
- 24 **Ferrier** TM (1967) Comparative study of arterial disease in amputated lower limbs from diabetic and non-diabetic (with special reference to feet arteries). Med. J. Austr., 5-11
- 25 **Fritsch** C, Haslbeck M (2004) Was leistet die Pedographie, Diagnostik und Therapie des diabetischen Fußsyndroms, MMW-Fortschr. Med. Nr.26, 631-34
- 26 **Francesconi** M, Hirschl M, Decker S (1985) Moenckeberg`sche Mediasklerose (MMS): Inzidenz bei Diabetes mellitus und Lokalisation kalzifizierter Gefäßbezirke. Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel 6 :85
- 27 **Fuessel** HS, Schälsky H, Schewe S, Frey KW, Goebel FD (1985) Zur Pathogenese und klinische Bedeutung der Mönckeberg`schen Mediasklerose. Klin. Wschr. 63:211-216
- 28 **Goebel** FD, Fuessel HS (1983) Monckeberg`s sclerosis after sympatic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. Diabetologia 24(5):347-350
- 29 **Gomez-Viera** N, Soto-Lavastida A, Rosello-Silvia H, Gomez de Molina-Iglesia M (2001) Risk factors in symmetrical distal diabetic neuropathy. Rev Neurol. 32(9):806-812
- 30 **Hammes** HP, Lemmen KD (2002) Praxisleitlinien der deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie:15
- 31 **Harbauer-Raum** U (1986) Kardiovaskuläre Störungen, in Strian F, Haslbeck M. Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus, 1. Auflage:67-85
- 32 **Harris** MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH (1987) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74. Yr. Diabetes 36:523-534
- 33 **Haslbeck** M (1993) Diabetische Neuropathien. Diagnostik und Therapie. Der bay. Int.13, 36-47
- 34 **Haslbeck** M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D (2005). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Online unter www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
- 35 **Hasslacher** C, Gandjour A, Redaelli M, Bretzel RG, Danne D, Ritz E, Sawicki P, Walter H (2000) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie. Evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Online unter www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
- 36 **Hauer** H, Hamann A, Husemann B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wiegand-Glebinski W, Wolfram G (2003) Leitlinie der Dt. Adipositas-Ges., Dt. Diabetes-Ges., Dt. Ges. f. Ernährung. AWMF online
- 37 **Hirschl** M (1991) Mönckeberg`sche Mediasklerose: Klinische Aspekte bei Diabetikern. VASA 20,(3):216-221
- 38 **Janka** HU, Standl E, Oberpartleiter F, Bloss G, Mehnert H (1979) Epidemiology of peripheral vascular disease in diabetics. Med Klin FeB 23, 74,(8):272-278
- 39 **Janka** HU, Standl E, Albert ED, Scholz S, Mehnert H (1980) Mediasklerose bei Diabetikern – eine Sonderform der Makroangiopathie. Vasa 9, 281-285

- 40 **Jarmuzewska** EA, Ghidoni A (2000) Study of the onset and progression of peripheral neuropathy and hypertension in NIDDM. *Minerva Med* 91(1-2),1-15
- 41 **Jennifer** A, Michael T, Edward J, Jessi H, Douglas G (2001) Relationship of medial arterial calcinosis to autonomic neuropathy and adverse outcomes in a diabetic veteran population. *Journal of Diabetes and its Complications* (16), 2,165-171
- 42 **Kerner** W, Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H (2000/2001) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Definition 14
- 43 **Knick** B, Knick J (1997) Zur Pathophysiologie des Diabetes. *Diabetologie* 4:68-69
- 44 **Köhler** C, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Fücker K, Hanefeld M (1999) Prävalenz von neu entdecktem Typ-2-Diabetes, gestörter Glukosetoleranz und gestörter Nüchtern glukose in einer Risikopopulation. *Dtsch Med Wschr* 124:1057-1061
- 45 **Kreis** K, Johnson E, Albrink M (1985) The course of peripheral vascular diseases in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Care* 3, 235
- 46 **Kreuzig** T (2000) Kurzlehrbuch Biochemie, 10.Auflage, Urban&Fischer München, 233-239
- 47 **Lachmann** AS, Spray TL, Kerwin DM, Shungo DI, Roberts WC (1977) Medial calcinosis of Mönckeberg. *Amer. J. Med.* 63:615-622
- 48 **Landgraf** R, Haslbeck M (1999) Diagnose und Differentialdiagnose in Mehnert H, Standl E, Usadel K-H: *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 4.Auflage, 71-102
- 49 **Lehto** S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M (1996) Medial arterial calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16(8),978-983
- 50 **Leskinen** Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H (2002) The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis.* 40,(3),472-479
- 51 **Lithner** F, Hietala SO, Stehen L (1984) Skeletal lesions and arterial calcifications of the feet in diabetics. *Acta Med Scand* 47-54
- 52 **London** GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H (2003) Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18(9):1731-1740
- 53 **Mathiesen** ER, Oxenboll B, Johansen K, Svedsen PA, Deckert T (1984) Incipient nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 26:406-410
- 54 **Marschall** M (1982) Mönckeberg'sche Mediasklerose. *MMW* 124 (36):92-94
- 55 **McCarty** D, Amos A, Zimmet P (1997) The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14,(5):1-85
- 56 **McNeely** MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, et al (1995) The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 216-219
- 57 **Melton** LJ, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR (1980) Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population – based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* 6, 650
- 58 **Mönckeberg** JG (1903) Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchow Archiv (path. Anstalt)* 141-171

- 59 **Mönckeberg** JG (1914) Mediaverkalkung und Arteriosklerose. Virchow Archiv 171, 408-416
- 60 **Mogensen** CE (1985) Blood pressure, renal hemodynamics and albumin excretion as predictors for diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy 4/1:30-31
- 61 **Moritz** AR (1967) Arteriosklerosis of the abdominal vessels, chap.16 Cowdry`s Arteriosclerosis (Blumenthal HT, ed) Springfield III, Charles C Thomas
- 62 **Most** RS, Sinnock P (1983) The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals, Diabetes Care 87-91
- 63 **Neundörfer** B (1996) Diabetische Polyneuropathie sicher diagnostizieren. Abgeschwächte oder fehlende Achillessehnenreflexe sind erste Zeichen. Therapiewoche 576-581
- 64 **Okuno** Y, Sato K (2002) Diabetes mellitus and vascular calcification. Clin Calcium 12(1):1094-1101
- 65 **Parfitt** AM (1969) Soft-tissue calcification in uremia. Arch. Intern. Med. 544-555
- 66 **Parving** HH (1983) Diabetic nephropathy and arterial hypertension. Diabetologia 24:10-12
- 67 **Pataky** Z, Assal JP, Conne P, Vuagnant H, Golay A (2004) Plantar pressure distribution in Type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. Diabetic Med 22: 762-767
- 68 **Pirart** J (1978) Part 1. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care, 168-88
- 69 **Pirart** J (1978) Part 2. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care, 252-263
- 70 **Podhaisky** H (1979) Dopplersonographische Befunde bei röntgenologisch objektivierter Mediasklerose im Extremitätenbereich. Zeitung Gesamte Med,34:213-216
- 71 **Pschyrembel** W, Hildebrandt H (1998) Arteriosklerose. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 121-22
- 72 **Psyrogiannis** A, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG (1999) Medial arterial calcification is frequently found in patients with microalbuminuria. Angiology 50, (12),971-975
- 73 **Ramm** B, Hofmann G (1987) Biomathematik, Ferdinand Enke Verlag, 3. Auflage
- 74 **Reimann** H, Bollinger A (1974) Pseudohypertension in sclerosis of media. Schweiz. Med. Wschr, 1813-1816
- 75 **Rieger** H, Schoop W (1998) Klinische Angiologie. Springer Verlag o.O.
- 76 **Ross** SG, Williams WE (1939) Vit. D-intoxication in infancy. AM. J. Dis. Child. 58, 1142
- 77 **Sachs** L (1992) Angewandte Statistik, Springer Verlag, 7.Auflage
- 78 **Scherbaum** WA Landgraf R (2002) Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der Autonomen diabetischen Neuropathie. 1.Auflage
- 79 **Schleicher** E (1985) Analytik und diagnostische Wertigkeit glykosylierter Blutproteine. Der Internist 26:372-436
- 80 **Seshanarayana** KN, Keats TE (1970) Interarenal arterial calcification: roentgen appearance and Significance. Radiology, 95-145

- 81 **Shea** PH, Maher JH, Horak E (1981) Prediction of Glomerular Filtration Rate by Serum Kreatinine and Beta-2 Microglobulin. *Nephron* 30-35
- 82 **Standl** E, Mandler G, Zimmermann R, Stiegler H (1996) Diabetes und Stoffwechsel: Zur Amputationshäufigkeit von Diabetikern in Deutschland (Ergebnisse einer Erhebung in zwei Landkreisen), 29-32
- 83 **Strian** F, Haslbeck M (1999) Diabetologie in Klinik und Praxis: Neurologische Erkrankungen. 4. Auflage, Thieme, 456-480
- 84 **Temelkova-Kurktschiev** T, Köhler C, Hanefeld M (1997) Früherkennung des Typ-2-Diabetes mellitus. *Klinische Chemie* 6,180-181
- 85 **Thefeld** W (1999) Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands, *Gesundheitswesen*, H. 61 (Sonderheft 2), 85-89
- 86 **Thomas** PK, Tomlinson DR (1993) Diabetic and hypoglycaemic neuropathy, in Dyck PJ (et al.). *Peripheral neuropathy*, W.B. Saunders Company Philadelphia, 1219-1250
- 87 **Tooke** J, Lowe GD (1996) *A Textbook of Vascular Medicine*. Arnold Publishers : 73, 101, 156
- 88 **Toutenburg** H (2005) *Induktive Statistik*. Springer Verlag Berlin, 3. Auflage
- 89 **Trollfors** B, Norby R (1981) Estimation of glomerular filtration rate by serum Kreatinin and serum beta-2-Mikroglobulin. *Nephron* 28:196-199
- 90 **Ungemach** B (1993) Die Wertigkeit der Ultraschall-Doppler-Sonographie in der Diagnostik der Mönckeberg'schen Mediasklerose. 9, 46-47
- 91 **Valensi** P (1992) Neuropathie diabétique. Difficultés du diagnostic et choix du bilan. *Presse Méd.* 21, 1027-1032
- 92 **Valensi** P, Attali JR, Gagant S (1993) Reproducibility of parameters for assesement of diabetic Neuropathy. *Diabet. Med.*,10,933-939
- 93 **Vinik** AI, Holland MT, LeBeau JM, Luizzi FJ, Stansberry KB, Colen LB (1992) Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care*,15,1926-1975
- 94 **Vinik** AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE (1995) Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 18, 574-584
- 95 **Vonesh** HJ (1987) HbA1/HbA1c-Bestimmung: Gegenwärtiger Stand und praktische Anwendung. *Schw. Med.Wschr.* 117/2:39-41
- 96 **Ward** JD (1990) Diabetic neuropathy. Clinical features of diabetic peripheral neuropathies. John Wiley&Sons Ltd., 281-296
- 97 **Ward** JD (1992) *International Textbook of Diabetis Mellitus*. Diabetic neuropathy. John Wiley&Sons Ltd., 1385-1414
- 98 **Watkins** PJ (1992) Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologie* 35,2-11
- 99 **Westerbacka** J, Leinonen E, Salonen JT, Salonen R, Hiukka A, Yki-Järvinen H, Taskinen MR (2005) Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid Intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 48:1654-1662
- 100 **Wieling** W, van Brederode JFM, De Rijk LG, Borst C, Dunning AJ (1982) Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologie* 22,163-166

- 101 **Williams** DT, Harding KG, Price P (2005) An evaluation of the Efficacy of Methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care* 28(9):2206-2211
- 102 **Young** MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJM, Cavanagh PR (1993) Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia* 36:615-621
- 103 **Ziegler** D, Laux G, Dannhel K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA (1992) Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standart test of heart rate variation and bloos pressure responses. *Diabet. Med.*,9,166-175
- 104 **Ziegler** D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F (1993) The Diacan Multicenter Study Group. *Diabete Metab*: Prevalence and clinical correlates of cardiovascular anatomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. 143-151
- 105 **Ziegler** D (1994) *Diabetes Nutrition and Metabolism: Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy.* 342-348

8 Grafikübersicht:

Grafik 01: Einteilung des Patientenkollektivs nach den Ultraschall - Dopplerindizes – Hauptgruppe	S.14
Grafik 02: Einteilung des Patientenkollektivs nach den Ultraschall - Dopplerindizes – Subgruppe	S.15
Tabelle 01: Allgemeine Grunddaten des Patientenkollektivs – Gesamtpopulation	S.16
Tabelle 02: Allgemeine Grunddaten des Patientenkollektivs – Hauptgruppe	S.16
Tabelle 03: Allgemeine Grunddaten des Patientenkollektivs – Subgruppe	S.17
Tabelle 04: Allgemeine Grunddaten des Patientenkollektivs – Norm/Kontrollgruppe	S.17
Streudiagramm 01: Grunddaten und deren Beziehung zur Mediasklerose – Alter (Jahre).....	S.18
Streudiagramm 02: Grunddaten und deren Beziehung zur Mediasklerose – Diabetesdauer (Jahre)	S.19
Streudiagramm 03: Grunddaten und deren Beziehung zur Mediasklerose – HbA1c	S.20
Streudiagramm 04: Grunddaten und deren Beziehung zur Mediasklerose – BMI	S.21
Grafik 03: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und PNP – Übersicht	S.22
Grafik 04: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und PNP – Hauptgruppe	S.24
Tabelle 05: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und PNP – Hauptgruppe	S.24
Grafik 05: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und PNP – Subgruppe	S.25
Tabelle 06: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und PNP – Subgruppe	S.25
Grafik 06: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und PNP – Norm/Kontrollgruppe	S.26
Tabelle 07: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und PNP – Norm/Kontrollgruppe	S.26
Tabelle 08: Zusammenhang zwischen CAN und den Ultraschall - Dopplerindizes – Hauptgruppe	S.27
Tabelle 09: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und Pedographie – Hauptgruppe	S.29

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und Pedographie – Subgruppe	S.29
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Mediasklerose und Pedographie – Norm/Kontrollgruppe	S.30
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und Mikro/Makroalbuminurie – Hauptgruppe	S.31
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und Mikro/Makroalbuminurie – Subgruppe	S.31
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und Mikro/Makroalbuminurie – Norm/Kontrollgruppe	S.32
Grafik 06: Übersicht über die Verteilung der Retinopathie in den einzelnen Gruppen	S.33
Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und diabetischer Retinopathie – Hauptgruppe	S.34
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und diabetischer Retinopathie – Subgruppe	S.34
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Dopplerindizes und diabetischer Retinopathie – Norm/Kontrollgruppe	S.35
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen CAN und PNP	S.36
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen PNP und Pedographie	S.37
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen PNP und Mikro/Makroalbuminurie	S.37
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen PNP und Retinopathie	S.38

9 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. M. Haslbeck danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche und geduldige Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau A. Ruf (Funktionsassistentin) bedanken für die Mitwirkung bei der Datenerhebung und bei Frau S. Mertens (Assistenzärztin), sowie bei Frau Hofmann und Frau R. Hecker (MTAs) für die gute Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn S. Maier, Dipl.-Stat. am Institut für Mathematik an der Universität Augsburg, für die tatkräftige Mitwirkung bei der Datenauswertung.

10 Lebenslauf

Name: Insa Fritsch, geb. Baran

Geburtsdatum: 27.10.1977

Geburtsort: Bremen

Eltern: Evelin Ehlers
Heiko Ehlers

Schulbildung: 1984 – 1988 Grundschule Rablinghausen, Bremen

1988 – 1990 Orientierungsstufe am SZ Butjadinger Strasse, Bremen

1990 – 1994 Gymnasium am SZ Butjadinger Strasse, Bremen

1994 – 1995 Austauschschülerin an einer gymnasialen Oberstufe, Norwegen

1995 – 1997 gymnasiale Oberstufe am Alten Gymnasium, Bremen

04. Juli 1997 Abitur

Studium: 2000 bis 2006 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

März 2002 Ärztliche Vorprüfung

März 2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

März 2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

12.04.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung