



Ein unterschätztes Syndrom auf dem Vormarsch

## Diabetische Polyneuropathie – Pathogenese und Therapieansätze

Deutschland gehört mit etwa 7,6 Mio. Betroffenen zu den zehn Ländern mit der weltweit höchsten absoluten Anzahl an Menschen mit Diabetes mellitus. Auch die Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr gehört mit ca. 15 auf 1000 Personenjahre in der Altersgruppe der 55- bis 74-Jährigen zu den höchsten Inzidenzen Europas (1). Nervenschädigungen gehören mit einer Prävalenz von 8 bis 54 Prozent der Typ-1-Diabetiker und 13 bis 46 Prozent der Typ-2-Diabetiker (linearer Anstieg mit der Erkrankungsdauer) zu den häufigsten Folgeerkrankungen bei Diabetes.

Von Christoph Wendelmuth, Facharzt für Anästhesie, Spezielle Schmerztherapie

Bei der diabetischen Neuropathie werden zwei Grundformen unterschieden, deren Pathogenese allerdings vermutlich ähnlich ist: die sensomotorische Neuropathie, bei der periphere Nerven betroffen sind, und die autonome Neuropathie mit Läsionen des vegeta-

tiven (autonomen) Nervensystems. Die distal-symmetrische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN) gilt unter den vielfältigen klinischen Erscheinungsformen der diabetischen Neuropathie als die häufigste und klinisch bedeutsamste. Etwa jeder dritte bis

vierte Diabetes-Patient ist von der DSPN betroffen.

### Ätiologie

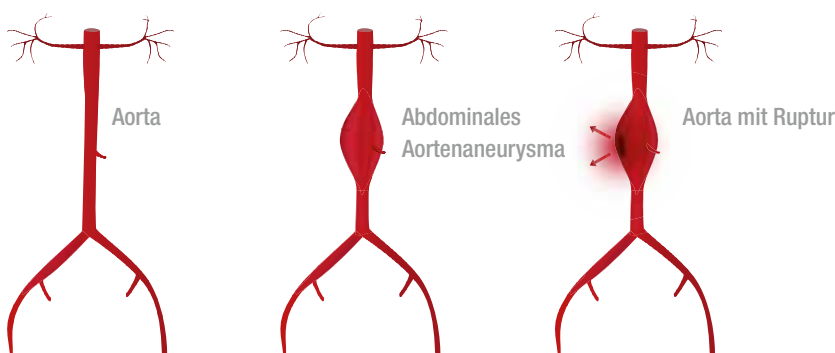
Ausgangspunkt aller Neuropathiebegünstigenden Faktoren ist immer die Hyperglykämie. Zum einen

>>> Fortsetzung: Seite 2 unten

Risiken rechtzeitig erkennen und ausschalten

## Screening und Behandlung des Abdominalen Aortenaneurysmas (AAA)

Die krankhafte Erweiterung einer Schlagader kann je nach Ort und Schwere der Gefäßveränderung lebensbedrohlich sein. Besondere Bedeutung kommt dem Abdominalen Aortenaneurysma zu. Bei Männern beträgt die Prävalenz des Bauchaortenaneurysmas im Altersbereich von 60–65 Jahren etwa zwei Prozent, ab dem 65. Lebensjahr etwa fünf Prozent, bei Frauen dieser Altersgruppe ein Prozent.



Da ein Aneurysma häufig nicht mit Beschwerden verbunden ist, wird es oft nur zufällig im Rahmen einer anderweitigen Untersuchung durch Röntgen oder Ultraschall entdeckt. Kommt es bei einem unerkannten Aneurysma zu einer spontanen Blutung, können nur noch die Hälfte der Betroffenen rechtzeitig versorgt werden. Das frühzeitig erkannte Aneurysma kann jedoch sicher und risikoarm behandelt werden. Menschen mit einem >>>



>>> erhöhten Risiko für die Ausbildung von Aneurysmen sollten daher an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. In unserer Klinik steht ein kompetentes Team bereit, das über große Erfahrung in der Diagnostik und der Therapie von Aneurysmen verfügt.

Es handelt sich um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Verwandte ersten Grades haben ein erhöhtes Risiko und ebenso Raucher. Bluthochdruck, eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Arteriosklerose sowie hohe Cholesterinwerte gelten als weitere Risikofaktoren.

Die Früherkennungsuntersuchung wird als einfache Ultraschalluntersuchung empfohlen für:

- Männer ab dem 65. Lebensjahr
- Männer ab dem 55. Lebensjahr mit betroffenen Verwandten ersten Grades
- Frauen ab dem 65. Lebensjahr mit betroffenen Verwandten ersten Grades

Bei einem unauffälligen Untersuchungsergebnis sind weitere Untersuchungen nicht notwendig.

Gemessen wird die Ausweitung der Hauptschlagader. Normal ist ein Durchmesser von bis zu zwei Zentimeter. Mit zunehmendem Durchmesser steigt das Risiko einer plötzlichen Blutung durch das Einreißen der Gefäßwand. Ab einem Durchmesser der Bauchaorta von 50 Millimeter ist das Risiko so groß, daß eine Behandlung empfohlen wird. Bei geringeren Durchmessern ist eine regelmäßige Kontroll-

untersuchung, ausreichend und sicher, um die weitere Entwicklung zu beobachten. Eine rasche Ausweitung des Aortendurchmessers kann ebenfalls eine Operation auch bei geringerem Durchmesser erforderlich machen.

Die Früherkennungsuntersuchung erfolgt durch eine einfache Ultraschalluntersuchung. Bestehen Zweifel an der Genauigkeit oder muss eine Operation geplant werden, wird zum Vermessen der Bauchaorta die in unserem Hause vorhandene hochauflösende CT-Angiografie eingesetzt. Bei Vorliegen einer Indikation zur Operation des Aneurysmas stehen in unserer Klinik zwei Verfahren zur Verfügung:

- minimalinvasiver Eingriff: EVAR (endovascular aneurysm repair)
- offenes chirurgisches Verfahren

Das minimalinvasive Vorgehen ist für Patienten weitaus weniger belastend. Bereits am Tag der Operation können sie wieder aufstehen und Nahrung zu sich nehmen. Die Entlassung erfolgt in der Regel nach fünf Tagen. Der Behandlungserfolg muss allerdings ein Leben lang kontrolliert werden. In der Regel ist dafür eine jährliche Ultraschalluntersuchung ausreichend.

Nicht alle Aneurysmen sind für eine minimalinvasive Therapie geeignet. Liegen beim Patienten Kontraindikationen für eine offene OP vor, z.B. aufgrund von Komorbiditäten, ist EVAR jedoch eine wertvolle Option. In Studien konnte zudem gezeigt werden, dass dieses Verfahren eine Risikoreduktion hinsichtlich der 30-Tage-Letalität aufweist. Über einen Zeitraum von zwei Jahren ließ sich jedoch keine signifikant

reduzierte Letalität gegenüber dem offenen chirurgischen Verfahren beobachten. Als Grund hierfür sind die bei der endovaskulären Versorgung vermehrt auftretenden Komplikationen in Form von Endoleckagen anzunehmen.

Allerdings kann es auch nach einer erfolgreichen Operation zu einem weiteren Wachstum des Aneurysmas kommen. In diesem Fall ist ein erneuter Eingriff notwendig. Diese Zweit Eingriffe sind nach einem minimalinvasiven Eingriff häufiger als nach der offenen Operation.

In enger Kooperation mit Ihnen, den niedergelassenen Ärzten, bieten wir eine durchgehende Betreuung, von der ersten Beratung über eine exakte Diagnostik, individuell geplante Behandlungsstrategien bis hin zu einer umfassenden Nachbetreuung an. Sprechen Sie uns gerne jederzeit dazu an.

### Ermächtigungssprechstunde für Ihre Patienten:

Dr. med. Mario Kuhnert  
Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie  
Mo 8.00 – 15.00 Uhr  
Do 8.00 – 15.00 Uhr  
(Voranmeldung und Überweisungsschein erforderlich)



**Kontakt:**  
Dr. med. Mario Kuhnert  
Tel.: (0 33 03) 522-203  
E-Mail:  
m.kuhnert@asklepios.com

### Fortsetzung: Diabetische Polyneuropathie – Pathogenese und Therapieansätze

>>> kommt es (Sorbitol-myo-Inositol-Na-/K-ATPase-Hypothese) zu einer Veränderung des Energiestoffwechsels der Nervenzelle. Bei Hyperglykämie erfolgt die Glukoseverstoffwechslung alternativ über die Aldosere-

duktase NADPH-abhängig zu Sorbitol. Damit steht weniger NADPH für andere energie-konsumierende Prozesse im Zellstoffwechsel zur Verfügung, mit der Folge einer geringeren NADPH-abhängigen myo-Inositol-Synthese. Myo-Inositol ist aber Bestandteil der Na-/K-ATPase und entscheidend für die Funktion der

Nervenzelle, nämlich das Aufrechterhalten des Ruhemembranpotentials.

Sorbitol ist außerdem als C6-Körper wie die Glukose an einem weiteren wichtigen Vorgang beteiligt, der das Auftreten der DSPN begünstigt: der nichtenzymatischen Proteinglykosylierung. Hierbei entstehen an >>>

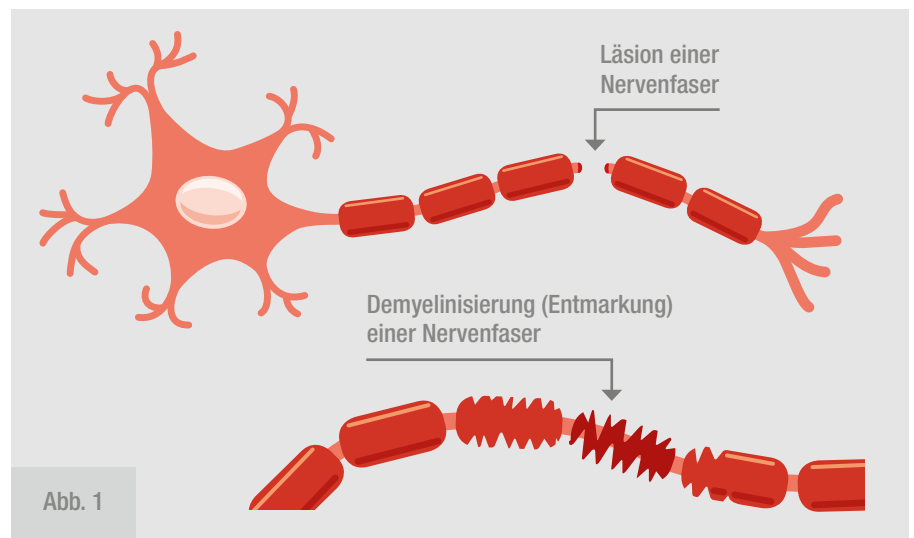
>>> den Aminogruppen körpereigener Proteine reversible Verbindungen, aus denen durch oxidative Prozesse irreversible „advanced glycosylated end-products“ (sogenannte AGEs) mit vielfältigsten Folgen hervorgehen. So werden nicht nur die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Proteine entscheidend verändert, es werden auch ihre Funktionen als Strukturproteine massiv gestört. AGEs entstehen gehäuft auch in Myelinproteinen des peripheren Nervensystems und tragen über ihre Erkennung durch Makrophagen und die folgende Phagozytose zur segmentalen Entmarkung bei. Die Bedeutung der AGEs wird am HbA1C-Wert deutlich: Er stellt als glyzierte Form des Hämoglobins ein AGE dar. Letztlich werden AGEs und ihre ubiquitär vorkommenden membranständigen Rezeptoren (RAGE) entscheidend für Gefäßkomplikationen beim Diabetes mellitus verantwortlich gemacht, sowohl kardiovaskulär wie auch peripher-vaskulär (2) und verstärken den oxidativen Stress, dem die Nervenzelle schon durch die oben genannten Veränderungen im Polyol-Stoffwechsel ausgesetzt ist.

Fettsäuren sind besonders vulnerabel für die Peroxidation durch reaktive Sauerstoffspezies. Dies löst eine autokatalytische Kettenreaktion aus, die weitere Fettsäuren peroxidiert. In Nervenzellen führt dies zu einer neuronalen Degeneration und Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. Elektoneurographisch zeigen sich dabei eine Nervenleitgeschwindigkeitsminderung an den motorischen Fasern sowie Veränderungen der Form und Amplitude der evozierten Muskelsummenpotentiale.

Es resultiert also eine kuriose Mischung aus Hyperexzitabilität (durch Entmarkung und Überexpression exzitatorischer Ionenkanäle) sowie Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit.

### Therapie

Entsprechend der dargestellten Pathomechanismen beginnt jede Therapie der diabetischen Neuropathie mit der optimalen Einstellung des Blutzuckers sowie der Kofaktoren Hypertonie,



Hyperlipidämie, Übergewicht und Lebensgewohnheiten wie Bewegung, Ernährung, Alkohol- und Nikotinkonsum. Kommt es selbst unter einer langfristig optimalen Einstellung (oder deren Unmöglichkeit) zu den typischen Symptomen einer sensorischen Polyneuropathie mit starken Schmerzen (Kardinalsymptom: meist strumpf- oder handschuhförmige, brennende Schmerzen an Füßen und Unterschenkeln oder Händen (burning feet), die sich nachts verstärken (siehe Abb. 2, nächste Seite), Empfindungsstörungen wie Taubheitsgefühl oder Kribbelparästhesien („Ameisenlaufen“), die Eigenreflexe der Muskulatur können deutlich reduziert sein oder sogar ganz fehlen), kann meist nicht mehr auf eine pharmakologische Schmerztherapie verzichtet werden.

Wegen ihres geringen Interaktionspotentials mit anderen Medikamenten bieten sich primär Antikonvulsiva mit Hemmung spannungsabhängiger Kalziumkanäle wie Pregabalin an. Gabapentin ist wegen eines nachgewiesenen Publikations-Bias etwas in Verruf geraten, stellt aber unverändert eine Alternative zum Pregabalin dar. Eine Kombination der beiden Substanzen ist nicht sinnvoll, da eine gegenseitige Rezeptorverdrängung resultiert. Beide Substanzen werden renal eliminiert und erfordern daher eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, sind allerdings selbst nicht nephrotoxisch.

Die Dosierung erfolgt nach Verträglichkeit und Wirkung, wobei die analgetische Wirksamkeit erst zwei bis vier Wochen nach Beginn der Therapie unter einer therapeutisch wirksamen Dosis beurteilt werden kann.

Alternativ oder als Komedikation bieten sich trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Nortriptylin) oder selektive Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffe (SSNRI, bspw. Duloxetine) an. Die Kombinationstherapie ist analgetisch gleichwertig zur Hoch-Dosis-Monotherapie, zeigt aber einen positiven Trend bezüglich Nebenwirkungen, Schlaf und Lebensqualität (3). So kann der teils ausgeprägt sedierende Effekt (insbesondere beim Amitriptylin) bei schmerzbedingt fragmentiertem Nachtschlaf therapeutisch genutzt werden. Schlafentzug ist Stress und verstärkt so die subjektiv empfundene Schmerzstärke im Rahmen der kortikalen Schmerzinterpretation. >>>



#### Kontakt:

Christoph Wendelmuth  
Praxis für Schmerztherapie  
Tel.: (0 33 03) 522-460  
Fax: (0 33 03) 522-461

Multimodale Schmerztherapie – Anmeldung unter (0 33 03) 522-555



>>> Dass Opioide bei neuropathischen Schmerzen unwirksam sind, darf als überholt angesehen werden. Aufgrund ihres Wirkmechanismus kommen sie bei der Behandlung der DSPN trotzdem nur sekundär zum Einsatz, insbesondere bei anderweitig therapieresistenten Schmerzen. Nicht jeder Schmerz jedoch ist opioid-sensi-

bel. Mit Ausnahme des Tramadol und wahrscheinlich des Tapentadol kann allerdings davon ausgegangen werden, dass bei ausbleibendem Ansprechen auf ein bestimmtes Opioid ein anderes nicht besser wirkt. Es sollte also in jedem Einzelfall sorgfältig überprüft werden, ob die Gabe eines Opioides den Schmerz lindert und damit indiziert ist (Opiat-Testung).

**Ausblick**

Eine relativ neue, vielversprechende Therapieoption stellt die Anwendung eines hochdosierten Capsaicin-Pflasters (8%) dar. Schon länger aus der Therapie der diabetischen Polyneuropathie bekannt ist die topische Anwendung von Capsaicin (Wirkstoff der Chilischote) in Salbenform in vergleichsweise geringer Konzentration (0,025%–1%) mehrmals täglich. Die Anwendung eines 8%igen Pflasters für 30 min (an den Füßen) oder 60 min (an allen anderen Stellen des Körpers außer am Kopf) führt zu einer bis zu zwölf Wochen anhaltenden Defunktionalisierung kutaner nozizeptiver Affenzen. Der TRPV1-Rezeptor (Ansatz-

**Tipp für die Praxis**

Verteilen Sie bei starker Tagesmüdigkeit die morgendliche Dosis Pregabalin auf morgens und mittags, so wird die Tagesmüdigkeit etwas reduziert.

ort des Capsaicins) ist einer der exzitatorischen Ionenkanäle, die am neuropathischen Nerv überexprimiert sind. Über eine faktische Down-Regulation dieser Rezeptoren wird so eine bis zu drei Monate anhaltende Schmerzlinderung erzielt.

**Quellenangaben**

- (1) „Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft, ab Seite 9
- (2) Yan, S. F. et al.(2007). „Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): [...]“ Current molecular medicine. 7 (8): 699–710
- (3) Tesfaye, S. et al. (2013) „Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination?“ Pain. 154 (12): 2616-25

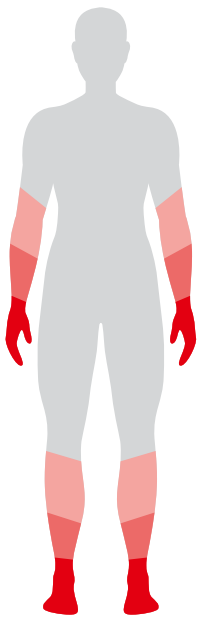


Abb. 2: Distal symmetrische Polyneuropathien zeigen meist aufsteigende Symptome. Zunächst sind die vom Rückenmark entfernten Füße und Hände betroffen, später Unterschenkel, Oberschenkel usw.

**Einladung** Mittwoch, 30. November 2016, 18.00 Uhr, im Seminarzentrum der Asklepios Klinik Birkenwerder

**Fortbildungsabend Radiologie** Anlässlich der diesjährigen Eröffnung des MRT in der Asklepios Klinik Birkenwerder laden wir zu einem gemeinsamen fachlichen und gesellschaftlichen Beisammensein ein.

**Programm:**

- 1. Vortrag: „Aktuelles zur diagnostischen Bildgebung mit Schwerpunkt MRT“ von Frau Dr. med. Annette Förchler – Chefärztin Bildgebende Diagnostik, Park Klinik Weissensee
- 2. Gemeinsame Diskussion bzw. Podium zum interdisziplinären Austausch
- 3. Möglichkeit zur Begehung des MRT-Bereichs bzw. Besichtigung des MRT-Gerätes
- 4. Gemeinsames Abendessen

Die Veranstaltung ist zur Zertifizierung bei der Ärztekammer Brandenburg eingereicht.

Wir freuen uns sehr auf Ihr zahlreiches Erscheinen.

K. Henkel, A. Fussan  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
MVZ Asklepios Klinik Birkenwerder

**Anmeldung:**

Um Anmeldung wird gebeten per Fax: (0 33 03) 522-186 oder E-Mail radiologie.birkenwerder@asklepios.com

Ich nehme am Fortbildungsabend Radiologie am 30. November 2016 mit \_\_\_\_ Person/en teil.

Name

Datum, Stempel (bitte leserlich) und Unterschrift