



Diabetische Polyneuropathie

# Eine mikrovaskuläre oder eine zentralnervöse Erkrankung?

**Die diabetische Polyneuropathie gilt bisher als eine periphere Nervenläsion i.S. einer mikrovaskulären Schädigung. Doch die Ergebnisse neuerer Forschungsarbeiten mit modernen bildgebenden Verfahren sprechen dafür, dass vor allem bei der Schmerzempfindung auch zentralnervöse Mechanismen beteiligt sind. Bahnt sich bei diesem Krankheitsbild ein Paradigmenwechsel an?**

Die häufigsten Todesursachen bei Diabetikern sind makrovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall. So ist die kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Stoffwechselgesunden um das 2-4-fache erhöht. Bei den mikroangiopathischen Folgeschäden stehen die Retinopathie, die heute aber nicht mehr die häufigste Erblindungsursache bei Erwachsenen darstellt, und die Nephropathie, heute die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz, im Vordergrund. „Und die diabetische periphere Neuropathie ist die häufigste Ursache für ein Fussulkus und für eine nicht-traumatisch bedingte Beinamputation und die Zahl steigt in den Industrienationen von Jahr zu Jahr weiter an“, sagte Professor Solomon Tesfaye, Sheffield, der beim diesjährigen EASD-Kongress die Camillo Golgi Lecture hielt. Der italienische Physiologe und Mediziner Golgi (1843-1926), der in Pavia forschte, gilt übrigens als der Entdecker des Golgi-Apparates.

## Starke Beeinträchtigung der Lebensqualität

Die diabetische Polyneuropathie (DNP) bedeutet für betroffene Patienten immer eine wesentliche Verschlechterung ihrer Lebensqualität. Sie führt häufig zu Schlafstörungen und zu einer depressiven Verstimmung. „Mehr als jeder Zweite gibt an, dass sein persönlicher und beruflicher Alltag, vor allem der Schlaf und die Mobilität wesentlich beeinträchtigt sind“, so Tesfaye (1). Im Hinblick auf die Lebensprognose sei die DNP gefährlicher als manch bösartiger Tumor. Bei Patienten mit einem diabetischen Ulkus oder einer Beinamputation liege die 5-Jahresüberlebensrate nämlich bei ca. 50%, bei einem Mammakarzinom oder einem Morbus Hodgkin dagegen bei ca. 80% (2).

## Auch bei Prädiabetikern

Die DNP ist eine sehr häufige Komplikation der Diabetes-Erkrankung. Bei 16% der neu diagnostizierten und bei 23% der bekannten Diabetiker findet sich nämlich eine DNP. Aber auch 15% der Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz und 24% derjenigen mit einer gestörten Nüchternglykämie plus einer gestörten Glukosetoleranz sind betroffen (3). Kurzum, eine DNP kann sich bereits vor der Diabetes-Manifestation entwickeln.

Die klinische Diagnose ist nicht immer einfach, vor allem im Frühstadium. Um die diagnostische Sicherheit zu verbessern, sollte

immer das Vibrationsempfinden mittels Stimmgabel geprüft werden. Doch Symptome und/oder klinische Befunde beweisen noch nicht das Vorliegen einer DPN. Zusätzlich sollte immer die Nervenleitgeschwindigkeit gemessen werden. „Gesichert ist die Diagnose erst dann, wenn Symptome und/oder klinische Befunde vorliegen und die Nervenleitgeschwindigkeit verlangsamt ist“, so Tesfaye. Bei einer gestörten Nervenleitgeschwindigkeit ohne Beschwerden bzw. klinische Befunde spricht man von einer subklinischen DNP.

Das Problem im diabetologischen Alltag ist, dass die DPN mittels klinischer Verfahren häufig zu spät diagnostiziert wird. „Uns fehlt ein Marker, quasi ein Mikroalbuminurie-Äquivalent, mit dem wir eine beginnende DNP diagnostizieren können“, so Tesfaye. Es geht nämlich wie bei der diabetischen Nephropathie darum, die Komplikation möglichst frühzeitig zu erfassen, auch dann, wenn keine Schmerzen vorliegen.

## Eine mikrovaskuläre Störung

Biopsische Untersuchungen konnten zeigen, dass bei Patienten mit einer DNP die intraepidermale Nervenfaserdichte verringert ist. Interessanterweise korreliert nicht nur die Dauer des Diabetes und die Qualität der Stoffwechseleinstellung, sprich HbA1c-Wert mit dem Risiko für eine DPN, sondern auch die klassischen vaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Adipositas, Rauchen und erhöhte Blutfette (4). „Schon dies spricht dafür, dass ursächlich eine vaskuläre Schädigung eine entscheidende Rolle spielen dürfte“, so Tesfaye. Passend zu dieser vaskulären Hypothese konnte man histologisch mikrovaskuläre Veränderungen, genauer gesagt eine Rarifizierung der endoneuralen Kapillaren, eine Verengung der kleinen Arteriolen und die Bildung von arteriovenösen Fisteln nachweisen (5). „Dies alles reduziert den Blutfluss und somit das Sauerstoffangebot“, so Tesfaye. Für das Konzept der Mangel durchblutung spricht auch die Beobachtung, dass bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern ohne DNP die Nervenleitgeschwindigkeit unter Belastung zunimmt, nicht aber bei Diabetikern mit einer DNP.

## Veränderungen auch am ZNS

Aber nicht nur an den peripheren Nerven, sondern auch im ZNS finden sich strukturelle Veränderungen, wobei sich aber die Frage stellt, was ist Henne und was ist Ei? So fanden sich mittels moderner bildgebender Diagnostik umschriebene Atrophien im Rückenmark und mittels MR-Spektroskopie auch eine neuronale Dysfunktion im Thalamus. Bei Patienten mit schmerzhafter DNP zeigte sich dort ein verzögerter und verstärkter Blutfluss, bei schmerzloser DNP dagegen war der Blutfluss zwar auch etwas verzögert, aber nicht verstärkt (6). Darüberhinaus fand man eine Abnahme des Volumens an grauer Substanz im Bereich des somato-sensorischen Cortex, in den die peripheren Extremitäten projiziert sind. Werden Diabetiker mit und ohne DNP-Schmerzen mittels funktio-

ner MRT untersucht, so zeigen sich bei ersteren stärkere Signalaktivierungen vor allem in den Schmerz assoziierten Hirnregionen wie Thalamus, Insel und Cingulum.

### Prävention durch bessere Stoffwechseleinstellung?

Dass eine optimale Stoffwechseleinstellung das Risiko für eine mikroangiopathische Komplikation vermindert, gilt als gesichert. Doch gilt das auch für die DNP? „Ja, aber nur für Typ-1-Diabetiker und nicht für Typ-2-Diabetiker“, so Tesfaye. In der STENO-2-Studie und in einer grossen Metaanalyse habe bei einer Beobachtungsdauer von 7.8 Jahren eine Intensivierung der Diabetestherapie bei Typ-2-Diabetikern keinen positiven Effekt im Hinblick auf die Manifestation einer DNP gezeigt (7, 8). Diese Daten sprechen dafür, dass der Typ-2-Diabetes meist zu spät diagnostiziert wird, nämlich erst dann, wenn sich bereits eine DNP manifestiert hat. Dann ist eine Prävention der DNP nicht mehr möglich.

### Kombination nicht wirksamer als hochdosierte Monotherapie

Für die Therapie der DPN stehen heute zwei Substanzen zur Verfügung, der dual wirksame selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin und das Antikonvulsivum Pregabalin. Doch eine Monotherapie mit einer dieser Substanzen reicht oft nicht aus, d.h. damit kann keine Schmerzreduktion um mindestens 30% erreicht werden.

Somit stellt sich die Frage, ob eine Kombination beider Therapieprinzipien wirksamer ist? Eine solche Kombination wurde im

Rahmen der COMBO-DN-Studie (Combination vs Monotherapy of Pregabalin and Duloxetine in Diabetic Neuropathy) in einem randomisierten doppelblinden Design bei über 1000 Patienten mit DNP untersucht. Die Patienten erhielten zunächst über 8 Wochen eine Monotherapie entweder mit Duloxetin in einer Dosierung von 60 mg/Tag oder 300 mg Pregabalin täglich. Die Non-Responder wurden dann über 8 weitere Wochen entweder mit der Kombination 60 mg Duloxetin plus 300 mg Pregabalin oder mit einer hochdosierten Monotherapie mit 120 mg Duloxetin bzw. 600 mg Pregabalin täglich behandelt. Beim Vergleich der initialen Monotherapie schnitt Duloxetin mit einer Responderrate von 52% besser ab als Pregabalin mit einer Responderrate von 37%. Die Kombination mit 60 mg Duloxetin und 300 mg Pregabalin brachte bei primären Non-Respondern im Vergleich zu den hochdosierten Monotherapien keinen zusätzlichen Gewinn (9).

▼ Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: EASD, 16.9.2014 in Wien

#### Literatur:

- 1 Galer et al., Diabetes Res Clin Pract, 2000
- 2 Armstrong DG et al., Int Wound J 2007; 4: 286-7
- 3 Bongaerts et al., Diabetes Care 2012; 35: 1891-3
- 4 Tesfaye S et al., N Engl Med 2005; 352: 341-50
- 5 Tesfaye S et al., Diabetologia 1993, 36: 1266-74
- 6 Selvarajah et al., Diabetes Care 2011
- 7 Gaede et al., N Engl J Med 2003; 348: 383-93
- 8 Ang L et al., Curr Diab Rep 2014
- 9 Tesfaye S et al., Pain 2013; 154: 2616-25

## ANKÜNDIGUNG

Vol. 5 – Ausgabe 1 – Februar 2015

## Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?



**FORTBILDUNG** → Angiologie

→ MEDIZIN FORUM

Risikofaktor Diabetes

Katheterablation bei Tachykardie

Kongenitale Vitien

**KONGRESS** → Cardiology Update, Davos