

Aus der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und
Endokrinologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke-Universität
Magdeburg

**„Prävalenz und Risikofaktoren für die Entstehung der distalen
sensomotorischen Polyneuropathie bei Patienten mit
Diabetes mellitus“**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von André Pfannkuche

aus Göttingen

Magdeburg 2021

Dokumentationsblatt

Bibliografische Beschreibung:

Pfannkuche, André:

Prävalenz und Risikofaktoren für die Entstehung der distalen sensomotorischen Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus. - 2021. - 97 Bl., 10 Abb., 15 Tab., 5 Anl.

Kurzreferat:

Die distale sensomotorische Polyneuropathie ist eine der bedeutendsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Ziel der vorliegenden Studie ist es, epidemiologische Daten ihrer Prävalenz und Risikofaktoren bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes in Sachsen-Anhalt zu erhalten.

Hierzu wurden im Rahmen der Registerinitiative „Diabetes und Nerven“ 1004 Patienten mit Diabetes mellitus auf das Vorliegen einer Neuropathie hin untersucht. Zudem wird die Dunkelziffer erfasst und die Patientenversorgung evaluiert.

Als Ergebnis zeigt sich eine Gesamtprävalenz der distalen sensomotorischen Polyneuropathie von 40,3 %, wobei die Prävalenz bei Typ-2-Diabetes mit 42,2 % höher ist als bei Typ-1-Diabetes mit 29,1 %.

Haupttrisikofaktoren für die Entstehung einer Neuropathie bei Typ-1-Diabetes sind ein „höheres Lebensalter“ und „Episoden schwerer Hypoglykämien mit Bewusstseinsverlust“. Bei Typ-2-Diabetes werden ein „höheres Lebensalter“ sowie ein „kardiovaskuläres-metabolisches Risikoprofil“ als Risikofaktoren identifiziert. Zudem tritt die Neuropathie gehäuft mit mikro- und makrovaskulären Komorbiditäten des Diabetes mellitus (pAVK, Nephropathie und Retinopathie) auf.

Weiterhin liegt eine Dunkelziffer von 27,1 % bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten vor. Hieraus kann abgeleitet werden, dass diabetische Neuropathien unterdiagnostiziert sind und präventive Maßnahmen für Folgeerkrankungen (diabetisches Fußsyndrom etc.) unzureichend durchgeführt werden.

Schlüsselwörter:

Diabetische Neuropathie, Prävalenz, Risikofaktoren, Dunkelziffer, Versorgungssituation

Publikation

Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Pfannkuche A., A. Alhajar, A. Ming, I. Walter, C. Piehler, P.R. Mertens: Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative “diabetes and nerves“. Endocrine and Metabolic Science. Volume 1, Issues 1-2, July 2020, 100053.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Einführung	1
1.2. Diabetische Neuropathie	2
1.2.1. Definition	2
1.2.2. Klassifikation	2
1.2.3. Epidemiologie und Risikofaktoren	4
1.2.4. Pathogenese	4
1.2.5. Diagnostik	7
1.2.6. Diagnose und Differentialdiagnose	10
1.2.7. Klinisches Bild	11
1.2.8. Therapie	13
1.3. Zielstellung	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Studiendesign und Rekrutierung	17
2.2. Anamnese	18
2.3. Klinische Untersuchung	18
2.4. Neurologische Untersuchung	20
2.5. Laborwerte	23
2.6. Diagnosestellung	23
2.7. Statistische Auswertung	26
3. Ergebnisse	27
3.1. Patientenkollektiv	27
3.1.1. Soziodemographische Daten	27
3.1.2. Diabetesbezogene Daten	28

3.1.3.	Begleiterkrankungen und Gewohnheiten.....	29
3.1.4.	Beschwerden der DSPN	30
3.1.5.	Prävention und Fußpflege	31
3.1.6.	Lebensqualität.....	31
3.1.7.	Laborwerte	32
3.2.	Klinische Untersuchung	32
3.3.	Prävalenz der DSPN.....	33
3.4.	Risikofaktoren	35
3.4.1.	Bivariate Analyse.....	35
3.4.2.	Multivariate Analyse	39
3.5.	Dunkelziffer	40
4.	Diskussion	42
4.1.	Prävalenz.....	42
4.2.	Risikofaktoren	46
4.3.	Dunkelziffer	49
4.4.	Beurteilung der Versorgungssituation.....	50
4.5.	Beurteilung der Studienergebnisse	52
5.	Zusammenfassung	54
6.	Literaturverzeichnis.....	55
	Danksagung.....	VI
	Ehrenerklärung.....	VII
	Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	VIII
	Curriculum Vitae.....	IX
	Anhang.....	XI

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABI	engl.: „Ankle-Brachial-Index“ (Knöchel-Arm-Index)
ACCORD-Studie	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Studie
ACE	engl.: „Angiotensin Converting Enzyme“ (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AGEs	engl.: „Advanced Glycation End Products“
ALAT	Alanin-Aminotransferase
Anl.	Anlage
ARI	Aldose-Reduktase-Inhibitoren
ASR	Achillessehnenreflex
Bl.	Blätter
BMI	engl.: „Body-Mass-Index“
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CI	Konfidenzintervall
CIDP	chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
DSPN	distale sensomotorische Polyneuropathie
EDC-Studie	Epidemiology of Diabetes Complications-Studie
EURODIAB-Studie	Europäische Verbundstudie zur Epidemiologie und Prävention des Typ 1-Diabetes
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GZG	Großzehengrundgelenk
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL	engl.: “high-density lipoprotein“
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hz	Hertz

ICD	engl.: „International Classification of Diseases“ (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
IENFD	intraepidermale Nervenfaserdichte
IGF	engl.: „Insulin-like growth factor“ (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor)
LFN	Large-Fiber-Neuropathie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N.	Nervus
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
NDS	Neuropathie-Defizit-Score
NGF	engl.: „nerve growth factor“ (Nervenwachstumsfaktor)
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NO	Stickstoffmonoxid
NSS	Neuropathie-Symptom-Score
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGP 9.5	Protein-Genprodukt-9.5
QST	quantitative sensorische Testung
RAGE	Rezeptor für AGE
ROS	engl.: „reactive oxygen species“ (Reaktive Sauerstoffspezies)
SD	Standardabweichung
SFN	Small-Fiber-Neuropathie
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
Tab.	Tabelle
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1:	ABI-Messung an der A. dorsalis pedis	21
Abb. 2:	Screening-Instrumente der neurologischen Untersuchung	21
Abb. 3:	Aufbau und Durchführung des Stimmgabeltests	22
Abb. 4:	Neuropathie-Symptom-Score	24
Abb. 5:	Neuropathie-Defizit-Score	25
Abb. 6:	Diabetesbetreuung für T1D und T2D	28
Abb. 7:	Verteilung der neuropathischen Beschwerden.....	30
Abb. 8:	Eigenständige Fußuntersuchung für T1D und T2D.....	31
Abb. 9:	Prävalenz der DSPN in Abhängigkeit vom Alter.....	34
Abb. 10:	Prävalenz der DSPN in Abhängigkeit von der Diabetesdauer.....	34
Tab. 1:	Diagnostisches Armentarium zur Untersuchung auf eine DSPN	8
Tab. 2:	ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrads	20
Tab. 3:	Baseline-Charakteristika der Patienten	28
Tab. 4:	Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus	28
Tab. 5:	Lebensqualität der Patienten	32
Tab. 6:	Laborwerte.....	28
Tab. 7:	ABI-Messung	33
Tab. 8:	Soziodemographische Daten und DSPN	33
Tab. 9:	Diabetesbezogene Daten und DSPN.....	36
Tab. 10:	Komorbiditäten und DSPN.....	37
Tab. 11:	Bewegungsgewohnheiten, Lebensqualität und DSPN.....	37
Tab. 12:	Laborwerte und DSPN	38
Tab. 13:	Gefäßstatus und DSPN	38
Tab. 14:	Risikofaktoren für eine DSPN bei T1D - multivariate Analyse.....	39
Tab. 15:	Risikofaktoren für eine DSPN bei T2D - multivariate Analyse.....	40

1. Einleitung

1.1 Einführung

Diabetes mellitus (DM) ist eine Volkskrankheit, die eine erhebliche gesundheitliche Belastung nach sich zieht. In Deutschland wird der Anteil an Diabetespatienten mit etwa 11 % der Gesamtbevölkerung bei Erwachsenen angegeben [1]. In Sachsen-Anhalt ist der Anteil an Patienten mit DM aufgrund der Altersstruktur sowie des hohen Anteils an Patienten mit Metabolischem Syndrom mit 17 % am höchsten [2]. Berücksichtigt man zusätzlich die Dunkelziffer der Erkrankten mit fehlender Diagnose, wird die Prävalenz in Gesamtdeutschland sogar auf über 16 % geschätzt [3].

Eine der bedeutendsten Folgeerkrankungen des DM stellt die diabetische Neuropathie dar. Die steigende Anzahl an Diabetespatienten in der Bevölkerung lässt ebenfalls eine Zunahme an Neuropathie-Erkrankten erwarten [4].

Die häufigste Form der diabetischen Neuropathie ist die distale sensomotorische Polyneuropathie (DSPN). Ihre typischen primären Symptome sind Parästhesien, Schmerzen, sowie der Verlust der protektiven Sensibilität in den Füßen, die sich in der Regel symmetrisch in strumpfförmiger Verteilung nach proximal ausbreiten. Die DSPN kann zu einer Behinderung infolge von Stürzen, Verletzungen und Amputationen [5–7] und damit zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [8–10].

Epidemiologische Daten zur Prävalenz der DSPN zeigen abhängig vom ausgewählten Probandenkollektiv und der gewählten diagnostischen Kriterien erhebliche Unterschiede, die von 2,4 % bis 75,1 % reichen [11–15]. Eine Diagnose kann nur durch gezielte Untersuchungen gestellt werden [16]. Viele Studien beschreiben die DSPN-Prävalenz bei hospitalisierten Patienten, was einen Selektions-Bias darstellt [17,18].

Die Erfassung von Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der DSPN spielt hinsichtlich der Sekundär- und Tertiärprävention eine entscheidende Rolle. Ein hohes Lebensalter, eine lange Diabetesdauer sowie eine schlechte Stoffwechseleinstellung wurden unter anderem als mögliche Risikofaktoren identifiziert [19], wobei eine genaue Differenzierung zwischen Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D) und Typ-2-Diabetes (T2D) unklar bleibt.

Eine frühzeitige Diagnosestellung und Erkennung der Risikogruppen wurden als effektive Strategie im Präventionsprozess der DSPN und ihrer assoziierten Komplikationen beschrieben [20–25]. Bis zu 50 % der Betroffenen mit einer DSPN sind asymptomatisch [16]. Werden Nervenschäden nicht rechtzeitig erkannt und entsprechende Maßnahmen (Fußpflege, orthopädisches Schuhwerk etc.) zur Verhinderung von Ulzerationen eingeleitet, sind Patienten

einem Risiko für Amputationen ausgesetzt. 80 % der Komplikationen könnten durch präventives Screening, welches eine frühzeitige Diagnosestellung und somit die Detektion von Nervenschäden in einem frühen Stadium ermöglichen würde, verhindert werden [26]. Die Nationalen Versorgungsleitlinien empfehlen daher, alle Patienten bei Diagnosestellung des Typ-2- und 5 Jahre nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes mithilfe des Neuropathie-Symptom-Scores (NSS) und des Neuropathie-Defizit-Scores (NDS) auf eine DSPN hin zu untersuchen [16].

Neuere Studien weisen eine hohe DSPN-Prävalenz bereits bei Diagnosestellung des T2D nach [27,28]. Ein systematisches DSPN-Screening wird jedoch aktuell in einem Prädiabetes-Stadium nicht durchgeführt. Die Frage, in welchen Altersklassen Nervenschäden besonders häufig auftreten, bleibt offen.

Trotz der oben genannten Empfehlung bleibt die DSPN häufig unerkannt und unterdiagnostiziert [29]. Wie die mit viel Aufmerksamkeit aufgenommene PROTECT-Studie zeigt, liegt die Dunkelziffer an Neuropathie-Patienten bei knapp 70 % [30,31]. Eine Diagnose wird oftmals erst dann gestellt, wenn bereits Folgeschäden eingetreten sind.

1.2 Diabetische Neuropathie

1.2.1 Definition

Unter dem Begriff der diabetischen Neuropathie versteht man eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven, die im Rahmen des DM nach Ausschluss anderer Ursachen auftritt. Sie umfasst verschiedene Manifestationen, die im Bereich der somatischen und / oder autonomen Anteile des peripheren Nervensystems auftreten können [32].

Laut dieser Definition handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Diese erfordert stets eine differentialdiagnostische Betrachtung, da bis zu 10 % der Nervenschädigungen auf andere nicht diabetische Ursachen zurückzuführen sind [33].

Der Diagnoseprozess erweist sich oft als schwierig, da die Manifestation diabetischer Nervenschädigungen heterogen ist. Es können sogar verschiedene Formen einer Neuropathie gleichzeitig bei demselben Patienten vorliegen. Asymptomatische Krankheitsverläufe sind nicht unüblich [34], so dass ein Fehlen von neuropathischen Symptomen das Vorliegen einer Polyneuropathie nicht ausschließt [35].

1.2.2 Klassifikation

Die Einteilung der diabetischen Neuropathie ist in der Literatur nicht einheitlich. Je nach Autor werden Neuropathien in reversibel und fortschreitend irreversibel [35,36], nach klinischen

Symptomen, nach zugrundeliegender Ätiologie, Pathologie oder nach topographischen Gesichtspunkten eingeteilt. Die am häufigsten verwendete Klassifikation erfolgt nach klinischen Aspekten [36–39]:

- Symmetrische Neuropathien
 - Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie
 - Autonome Neuropathie
 - Symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremität
- Fokale und multifokale Neuropathien
 - Kraniale Neuropathie
 - Mononeuropathie des Stammes (thorakoabdominale Neuropathie) und der Extremitäten
 - Asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten (lumbosakrale Radikuloplexopathie, diabetische Amyotrophie)
- Mischformen

Man unterteilt die diabetische Neuropathie bei der neurophysiologischen Untersuchung in eine subklinische (Klasse I) und eine klinische Form (Klasse II). Klasse I impliziert funktionelle Einschränkungen peripherer Nerven, wie zum Beispiel eine Minderung der sensiblen und / oder motorischen Nervenleitgeschwindigkeit, ohne dass klinisch fassbare neurologische Symptome oder Defizite vorliegen. Die klinische Form zeichnet sich dagegen durch das Bestehen einer entsprechenden Symptomatik aus [32,40].

Die häufigste Manifestation der diabetischen Neuropathie ist die distale sensomotorische Polyneuropathie (DSPN), auf die im weiteren Verlauf der Arbeit Bezug genommen wird.

Die DSPN wird wiederum abhängig von der betroffenen Nervenfasertyp in zwei Unterformen unterteilt, die „Small-Fiber-Neuropathie (SFN)“ und die „Large-Fiber-Neuropathie (LFN)“ (siehe 1.2.7) [34,41,42].

Zusätzlich werden bei der DSPN verschiedene Verlaufsformen unterschieden [39]:

- subklinische Neuropathie
- chronisch-schmerzhafte Neuropathie
- akut-schmerzhafte Neuropathie
- schmerzlose Neuropathie
- diabetische Amyotrophie
- Langzeitkomplikationen (wie z.B. Fußläsionen, nicht-traumatische Amputationen)

Die zuletzt genannte Einteilung wird im klinischen Alltag häufig verwendet, da die einzelnen Formen durch verschiedene therapeutische Maßnahmen behandelt werden.

1.2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die diabetische Neuropathie gilt als die häufigste erworbene Neuropathieform in den westlichen Industrieländern [39]. Die DSPN ist die wichtigste klinische Manifestation und entwickelt sich vor dem Hintergrund einer langfristigen Hyperglykämie, metabolischen Stoffwechselstörungen und kardiovaskulären Risikofaktoren [43]. Neuere Studien zeigen, dass Nervenschäden oft bereits bei Diagnosestellung des DM vorliegen [27,28].

Die Prävalenz der DSPN liegt bei Patienten mit DM durchschnittlich bei etwa 30 % [5] und die Inzidenz bei 2 % pro Jahr [26]. Die Angaben zur Prävalenz der DSPN variieren allerdings sehr stark. Sie kommen durch verschiedene Auswahlkriterien der Patienten zustande und lassen sich auf verschiedene Untersuchungsorte (Praxis oder Krankenhaus), der Art und Anzahl der verwendeten Messinstrumente sowie auf unterschiedliche Definitionen zurückführen.

Die Prävalenz unterscheidet sich darüber hinaus auch in Abhängigkeit vom Diabetestyp. So ergab eine klinische Studie in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine Prävalenz von 17 % bei Patienten mit T1D und 35 % bei Patienten mit T2D [44].

Die Prävalenz der DSPN nimmt mit steigendem Lebensalter, zunehmender Diabetesdauer und langfristig unzureichender Stoffwechseleinstellung zu. So lässt sie sich bei 5 % der Patienten im Alter von 20 bis 29 Jahren und bei etwa 44 % in der Altersklasse von 70 bis 79 Jahren nachweisen. Knapp 21 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer des DM von unter 5 Jahren und knapp 37 % derer, die bereits über 10 Jahre an DM erkrankt sind, sind von einer DSPN betroffen [17]. Nach 25 Jahren liegt die Prävalenz bei ungefähr 50 % [45].

Weitere Risikofaktoren, die mit der Entstehung einer DSPN in Verbindung gebracht werden, sind ein großer Taillenumfang, eine verminderte sportliche Aktivität, Alkohol- und Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie. Sowohl mikrovaskuläre (Nephropathie, Retinopathie) als auch makrovaskuläre Komplikationen (pAVK, Mönckeberg-Mediasklerose) wurden als mögliche Komorbiditäten identifiziert [19,46].

1.2.4 Pathogenese

Die Ursachen, die zur Erkrankung und Degeneration peripherer Nerven führen, sind nicht genau geklärt. Experimentelle Studien legen eine multifaktorielle Pathogenese nahe. Der essentielle Ätiologiefaktor ist die Hyperglykämie, über den eine Vielzahl an Pathomechanismen angestoßen wird [47,48]. Als am besten begründet gelten derzeit folgende Hypothesen [39,49]:

Sorbitol-myo-Inositol / Na⁺-K⁺-ATPase-Hypothese

Hyperglykämie bedingt eine Umsatzsteigerung im Polyolstoffwechselweg, was zu einer intraneuralen Akkumulation von Sorbitol und Fruktose führt. Durch die Zunahme des osmotisch wirksamen Sorbitols entsteht sekundär ein Mangel anderer osmotisch wirksamer Substanzen, unter anderem des myo-Inositols. Dadurch kommt es wiederum zu einer Veränderung weiterer intrazellulärer Stoffwechsellprozesse und letztlich zu einer Funktionsstörung der membranständigen Na⁺-K⁺-ATPase. Die Folge ist eine zunehmende Erschöpfung der Nervenzellen, die sich in einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit äußert. Gleichzeitig haben die bei T1D vermehrt anfallenden Ketonkörper negative Auswirkungen auf die ATPase-Aktivität. Diese hemmen die Schlüsselenzyme der aeroben Glykolyse in den Mitochondrien [48,50]. Die gesteigerte Aktivität der Aldose-Reduktase bei der Umwandlung von Glukose im Polyolstoffwechselweg zieht sowohl weitere enzymatische schädliche Prozesse, wie zum Beispiel die Proteinkinase-C-vermittelte Insulinresistenz, nach sich als auch einen vermehrten Verbrauch von Reduktionsäquivalenten. Diese werden physiologisch für die Regeneration antioxidativ wirkender Substanzen benötigt. Der Mangel an Antioxidantien [51,52] begünstigt folglich die Entstehung von oxidativem Stress [53,54].

Hypothese der nicht-enzymatischen Glykosylierung

Eine weitere Folge der Hyperglykämie ist die nicht-enzymatische Glykosylierung von Glukose an Aminogruppen körpereigener Proteine. Die zunächst reversible Anlagerung von Glukose führt nach oxidativen Prozessen zur Bildung chemisch nicht mehr metabolisierbarer Substanzen, sogenannter „advanced glycation end products“ (AGE´s). Eine Akkumulation dieser Produkte fördert eine Quervernetzung von Proteinen, die dadurch in ihrer Struktur und Funktionsfähigkeit gestört werden. Die Folge ist unter anderem eine Steigerung der Gefäßpermeabilität, eine Verdickung der Basalmembran sowie eine Abnahme der Gefäßwandelastizität. Man geht davon aus, dass diese Veränderungen im Rahmen der Entstehung diabetischer mikrovaskulärer Komplikationen eine entscheidende Rolle spielen. Sind Proteine des neuronalen Zytoskeletts betroffen, führt die Akkumulation der AGE´s zu Störungen des axonalen Transportes und somit zu Atrophie und Degeneration von Nervenfasern. Außerdem geht man davon aus, dass an Myelinproteine gebundene AGE´s von Makrophagen erkannt und phagozytiert werden. Dieser Vorgang der Myelinzerstörung könnte zur segmentalen Demyelinisierung beitragen [55]. Zusätzlich führt die Bindung der AGE´s an ihre spezifischen Rezeptoren (RAGE) sowohl zu einer vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) als auch zu Entzündungsreaktionen und Apoptose. Auf diese Weise kommt es zur Störung des endoneuronalen vaskulären Blutflusses, einer verringerten neuronalen Regenerationsfähigkeit und zu Mikroangiopathien [53,56,57].

Hypothese zu Mikrozirkulationsstörungen mit Hypoxie und Ischämie

Es konnte gezeigt werden, dass diabetische Nervenfunktionsstörungen auch auf eine Abnahme der endoneuralen Sauerstoffspannung zurückzuführen sind. Das verminderte Sauerstoffangebot lässt sich wiederum durch mangelnde Perfusion erklären, die sowohl strukturelle als auch funktionelle Ursachen hat. Strukturell lassen sich, wie zum Teil schon aufgezeigt, mikrovaskuläre Veränderungen nachweisen, die ebenso mit dem Schweregrad einer DSPN korrelieren [58,59]. Zum anderen lässt sich morphologisch eine vermehrte arterio-venöse Shuntbildung beobachten. Funktionell entsteht die Perfusionsstörung durch ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden und konstringierenden Faktoren. Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Vasodilatator, der physiologisch aus dem Endothel freigesetzt wird. Durch ROS kommt es einerseits zu einer direkten Endothelschädigung mit resultierendem NO-Mangel. Andererseits gehen ROS auch reaktive Verbindungen mit NO ein, deren Folgeprodukte ebenfalls einen Endothelzelldefekt hervorrufen. Außerdem kommt es bedingt durch oxidativen Stress zu einer vermehrten Genexpression von vasokonstriktiv wirkenden Hormonen und Enzymen, die die Durchblutung noch weiter herabsetzen [48,50,60,61]. Die daraus resultierende Ischämie und Hypoxie werden als Ursache einer neuronalen Degeneration interpretiert.

Hypothese des oxidativen Stresses

Man geht davon aus, dass oxidativer Stress auf mehreren Ebenen eine zentrale Rolle in der Pathogenese spielt. Dabei stellt dieser sowohl Ursache als auch Folge der anderen pathogenetischen Hypothesen dar. Ein Ungleichgewicht zwischen einem vermehrten Vorliegen von ROS und verminderter antioxidativer Abwehr bildet die Grundlage. ROS entstehen durch eine Vielzahl an Prozessen: endoneurale Hypoxie, autooxidative- und nicht-enzymatische Glykosylierung, Entzündungsvorgänge, vermehrte Aktivität des Polyolweges und mitochondriale Dysfunktion. Wie bereits aufgezeigt, haben die genannten Prozesse nicht nur vaskuläre Auswirkungen, sondern schädigen auch neuronale Mitochondrien, die für die axonale Energiebereitstellung verantwortlich sind. Außerdem setzen ROS weitere proapoptotische Faktoren frei und schädigen auch direkt periphere Neurone und Schwann-Zellen. Die Folgen sind die für die DSPN typischen neurodegenerativen Veränderungen, wie Demyelinisierung und axonale Degeneration [48,53,54,62,63].

Hypothese zu Störungen im Metabolismus essentieller Fettsäuren

Bei Patienten mit DM ist die Aktivität der Delta-6-Desaturase, welche die enzymatische Umwandlung von Linolensäure in Gamma-Linolensäure katalysiert, vermindert [64,65]. Metabolite der Gamma-Linolensäure sind ungesättigte Fettsäuren, die sowohl für die Produktion von Vasodilatoren als auch für die Struktur und Funktion von Nervenmembranen

wichtig sind. Sie stellen ein vermehrtes Angriffsziel von freien Sauerstoffradikalen dar, die durch autokatalytische Kettenreaktionen weitere Fettsäuren peroxidieren lassen [48,61]. Sowohl der Mangel als auch der zunehmende Abbau dieser Fettsäuren schädigt folglich die Struktur der Nervenmembranen, was zur Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit und der neuronalen Durchblutung führt.

Hypothese der neurotrophen Faktoren und des axonalen Transportes

Neurotrophe Faktoren sind für die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Regeneration von Neuronen im peripheren Nervensystem zuständig. Zu ihnen zählen unter anderem der Nervenwachstumsfaktor (NGF), Neurotrophin-3 und der Insulin-like growth factor (IGF). Diese binden im distalen Axon an entsprechende Rezeptoren und gelangen über einen retrograden Transport ins Zellsoma. Dort regulieren sie die Synthese von neuronalen Proteinen, die für die strukturelle und funktionelle Integrität des Neurons von Bedeutung sind. Sowohl bei Streptozotocin-induziertem Diabetes in Tierexperimenten [66–68] als auch in klinischen Studien bei Neuropathie-Patienten [69–71] konnte gezeigt werden, dass der retrograde axonale Transport gestört und die Konzentration neurotropher Faktoren reduziert ist. Man vermutet daher, dass eine Störung im Neurotrophismus der fehlenden Regenerationsfähigkeit peripherer Axone zugrunde liegt und eine wichtige Rolle in der Entstehung und dem Verlauf der DSPN spielt [48,53,72].

Hypothese zu Autoimmunprozessen und entzündlichen Veränderungen

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen sympathische Ganglien, Phospholipide und das Enzym Glutamat-Decarboxylase sowie den N. vagus bei Patienten mit T1D spricht für eine immunologische Beteiligung [73]. Allerdings werden die durch Autoantikörper resultierenden Folgen eher mit autonomen Neuropathien assoziiert [53,74]. Bei der sensomotorischen Neuropathie werden dagegen vermehrt Entzündungsmarker (CRP, TNF- α) nachgewiesen, die für die Entwicklung der Insulinresistenz und Entstehung der Neuropathie verantwortlich gemacht werden [53,75–78].

Die einzelnen pathogenetischen Hypothesen sind als komplexes Zusammenspiel mit Fokus auf vaskuläre und metabolische Faktoren zu betrachten [49]. Sie führen zu multiplen zellulären Funktionsstörungen mit Untergang von Nerven und nachfolgend dem Bild einer DSPN.

1.2.5 Diagnostik

Für die Diagnostik sind Anamnese sowie eine klinische und neurologische Untersuchung von großer Bedeutung. Diese Punkte zählen zu der Basisdiagnostik und sind Mindestanforderungen an Ärzte in hausärztlichen und diabetologischen Praxen [79].

Im Folgenden werden die Inhalte der Basisdiagnostik nur kurz erläutert. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Verfahren und diagnostischen Mitteln erfolgt im Kapitel „2.4 Neurologische Untersuchung“.

Die Anamnese beinhaltet Fragen zu persönlichen Daten, zur Erkrankung des Diabetes und zum Ausmaß der Beschwerden (Dauer, zeitliches Auftreten, Progression). Zu der klinischen Untersuchung zählt unter anderem eine ausführliche Inspektion und Palpation der Füße, die Erhebung des peripheren Pulsstatus sowie die Erfassung von Fußdeformitäten. Die neurologische Untersuchung sollte möglichst alle Nervenfasergu­alitäten überprüfen. Hierzu stehen folgende Tests zur Verfügung [34,39,79]:

Tab. 1: Diagnostisches Armentarium zur Untersuchung auf eine DSPN

Diagnostisches Mittel	Nerven­faser	Qualität
Kaltes Metall (z.B. Stimmgabel), eiswassergekühltes Reagenzglas oder Tip-Therm	A δ (small-fiber)	Temperatur
Zahnstocher, Nadel, Neurotip	C (small-fiber)	Schmerzempfindung
Reflexhammer	A α (large-fiber)	Muskeigenreflex (Motorik)
Wattebausch / Monofilament	A α , A β (large-fiber)	Berührung/Druck
Stimmgabel am Großzehengrundgelenk	A β (large-fiber)	Vibration

Wenn mithilfe dieser Basisdiagnostik der Verdacht auf eine DSPN nicht gesichert werden kann und es keine anderen Ursachen für die Symptome (z.B. pAVK) gibt, können spezifische Untersuchungen vorgenommen werden. Dazu ist meist eine Überweisung zu einem Spezialisten (z.B. Neurologen) notwendig. Zu den speziellen Untersuchungen zählen:

Neurophysiologische Testung

Zu der neurophysiologischen Testung zählen die Elektroneurographie und die Elektromyographie.

Als Elektroneurographie bezeichnet man die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und des Nervensummenpotentials an subkutanen Nerven durch gezieltes Auslösen und Verfolgen eines Aktionspotentials. Dabei wird sowohl die sensible als auch die motorische Komponente peripherer Nerven berücksichtigt. Differentialdiagnostisch kann dabei zwischen axonalen Schäden, die sich in einer Verringerung der Potentialamplitude manifestieren und

demyelinisierenden Schäden, die durch reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit definiert werden, unterschieden werden. Die Messungen sind objektivierbar und unabhängig von der Mitarbeit des Patienten. Sie erfordern allerdings einen hohen zeitlichen Aufwand. Mithilfe der NLG lässt sich sowohl die Progression als auch der Schweregrad der Nervenschädigung bestimmen. Die Untersuchung erlaubt jedoch nur Aussagen über die Funktion großkalibriger schnellleitender A α -Fasern. Eine Schädigung dünnkalibriger und markloser Nervenfasern, die insbesondere im Anfangsstadium einer DSPN typisch ist, kann somit mit der Elektroneurographie nicht erfasst werden [26,34,80].

Die Elektromyographie untersucht die elektrische Aktivität von Muskeln und somit das Ausmaß der motorischen Schädigung. Sie dient insbesondere dazu, die Degeneration von Muskeln zu diagnostizieren und daraus den Schweregrad der Neuropathie abzuleiten. Bei der Elektrostimulation denervierter Muskeln lassen sich Spontanaktivitäten in Form von Fibrillationspotentialen und „positiven scharfen Wellen“ ableiten. Außerdem können Aussagen über den Verlauf neurogener Schädigungen gemacht werden und darüber, ob Regenerationsprozesse stattgefunden haben. Jedoch spielt die Elektromyographie für die DSPN eher eine untergeordnete Rolle, da eine motorische Beteiligung eher selten vorliegt [26,81,82].

Quantitative sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist eine Zusammenstellung nicht-invasiver diagnostischer Verfahren. Sie dient der systematischen Erfassung von Positiv- und Negativsymptomen auf mechanische und thermische Reize mithilfe sensorischer Empfindungs- und Toleranzschwellen. Hierzu zählen unter anderem die Vibratometrie und die Thermotestung. Mithilfe eines Vibrometers kann die Funktion großkalibriger A β -Fasern durch Messung der Vibrationsschwelle erfasst werden. Die Funktion der kleinkalibrigen A δ - und unmyelinisierter C-Fasern wird durch Kalt-, Warm- und Schmerzschwellen bestimmt [35,83,84].

Hautbiopsie

Mit der Hautbiopsie lässt sich „minimal-invasiv“ eine Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) nachweisen. Die Biopsie wird in der Regel mit einem Durchmesser von 3 mm am lateralen Unterschenkel entnommen. Die entnommenen Proben werden mit panaxonalen Anti-Protein-Genprodukt-9.5-Antikörpern (PGP 9.5) immunzytochemisch angefärbt und mittels Licht- oder Fluoreszenzmikroskopie quantifiziert. Die Entnahme einer Stanzbiopsie der Haut spielt vor allem bei der Diagnostik der SFN eine große Rolle, weil hier die dünnen Nervenfaserafferenzen betroffen sind, die in der Elektroneurographie nicht erfasst werden können [35,83,85,86].

Nervenbiopsie

Bei der Nervenbiopsie handelt es sich um eine invasive Prozedur, die eine ausführliche Aufklärung des Patienten erfordert. Aufgrund der Topographie wird dabei meist der N. suralis am Unterschenkel biopsiert. Die Nervenbiopsie stellt kein Routineverfahren dar, da sie in der Regel nicht wiederholbar ist. Sie wird nur in ausgewählten speziellen Kliniken mit entsprechender Einrichtung und ausgebildetem Personal durchgeführt. Ihr gehen gewöhnlich klinische, elektrophysiologische und Laboruntersuchungen voraus. Eine Indikation besteht nur in den Fällen, in denen die diagnostische Klärung einer unbekanntes Neuropathie mit nicht-invasiven Methoden erfolglos verlief und sich eine folgende Behandlungsmöglichkeit für den Patienten ergibt. Dies trifft vor allem bei Verdacht auf eine entzündliche Form der Neuropathie zu. In diesem Fall ist eine entsprechende Immunsuppression einzuleiten [83,87,88].

1.2.6 Diagnose und Differentialdiagnose

Die DSPN ist primär eine klinische Diagnose, die anhand von ausführlicher Anamnese und ärztlicher Untersuchung gestellt wird. Insbesondere das Vorliegen von neurologischen Symptomen und Defiziten legt den Verdacht einer DSPN nahe. Elektrophysiologische Untersuchungen sind in der Regel nicht erforderlich. Sie sind nur in den Fällen empfehlenswert, bei denen eine klinische Diagnosestellung unklar bleibt und andere Ursachen für die Entstehung einer Neuropathie vermutet werden [88]. Es existieren mehrere Fragebögen sowie diagnostische Tests, um die Diagnose einer DSPN stellen zu können. Häufig erfolgt sie unter Verwendung des Neuropathie-Symptom-Scores (NSS) sowie des Neuropathie-Defizit-Scores (NDS).

Als Minimalkriterien für die Diagnose gelten dabei [17]:

1. mäßig ausgeprägte neurologische Defizite (NDS 6-8 Punkte) mit oder ohne Symptome (NSS \geq 0 Punkte)
- oder
2. leichte neurologische Defizite (NDS 3-5 Punkte) mit mäßigen Symptomen (NSS 5-6 Punkte)

Demnach erfüllt das Vorliegen leichter Defizite allein oder in Kombination mit leichten Symptomen nicht die Diagnosekriterien einer DSPN. Die Minimalkriterien finden sich auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ wieder. Diese empfiehlt, alle Patienten mit T2D bei Diagnosestellung und alle Patienten mit T1D fünf Jahre nach Diagnosestellung auf das Vorliegen einer DSPN hin zu untersuchen. Anschließend

sollten jährliche Verlaufsintervalle folgen. Besteht der Verdacht auf eine DSPN oder wurde diese bereits diagnostiziert, werden neben einer erweiterten Diagnostik 6-monatige sowie bei zusätzlich bestehenden Komplikationen 3-monatige Kontrollintervalle empfohlen [79].

Die Befundkonstellation eines rasch progredienten Verlaufes, einer deutlichen Asymmetrie oder einer familiären Häufung neuropathischer Erkrankungen sollte differentialdiagnostisch den Verdacht auf eine andere nicht-diabetogene Ätiologie nahelegen und eine entsprechend weitere neurologische Abklärung nach sich ziehen.

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der DSPN gehören [16,80,81,90]:

- toxische Neuropathien (Alkohol, Medikamente)
- hereditäre Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung)
- infektiöse Neuropathien (Diphtherie, HIV, Borreliose)
- metabolisch bedingte Neuropathien (Urämie, Hypothyreose)
- malabsorptions- oder ernährungsbedingte Neuropathien (Vitamin-B12- oder Thiaminmangel)
- inflammatorisch oder immunvermittelte Neuropathien (Guillain-Barré-Syndrom, CIDP)
- vaskulitische Neuropathien (Polyarteriitis nodosa)
- paraproteinämische Neuropathien (monoklonale Gammopathie)

Diese lassen sich vor allem durch Laboruntersuchungen abklären. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung sollen folgende Laborparameter erhoben werden: Blutbild, Kreatinin, BSG, TSH, Vitamin B-12, Folsäure, ALAT, Gamma-GT, Immunelektrophorese (Paraproteinämie) [79].

1.2.7 Klinisches Bild

Die DSPN manifestiert sich durch einen fortschreitenden Verlust der Berührungs- und Drucksensibilität sowie des Schmerz-, Vibrations- und Temperaturempfindens. Der Krankheitsbeginn ist gewöhnlich schleichend und schlecht fassbar. Fehlt eine entsprechende Behandlung, verläuft die DSPN chronisch progressiv. Im Endstadium kann sie sich in einer völligen Zerstörung der peripheren sensorischen Nervenfasern äußern.

Etwa 30 % bis 40 % der Neuropathie-Patienten weisen eine klinische (Plus-)Symptomatik auf [91]. Die Beschwerden treten häufig symmetrisch auf. Sie beginnen meist in den distalen Abschnitten der unteren Extremitäten und weiten sich im zeitlichen Verlauf in einer strumpfförmigen Ausprägung nach proximal aus. In schweren Fällen können auch die Hände

betroffen sein. Das Beschwerdebild ist vielseitig. Charakteristisch treten die Symptome in Ruhe und in der Nacht auf, während häufig eine Besserung der Symptomatik unter Bewegung und am Tag auftritt. Folgende neuropathische Symptome (Positivsymptome) und Defizite (Negativsymptome) können auftreten [26,92]:

Positivsymptome

- Parästhesien (z.B. Kribbeln in Form von Ameisenlaufen)
- Dysästhesien (schmerzhaftes Parästhesien)
- Hyperästhesien (erhöhte Tastempfindlichkeit)
- spontan distal betonte Schmerzen und Krämpfe
- evozierte Schmerzen:
 - Hyperalgesien (leichter Schmerz wird als stark empfunden)
 - Allodynien (schmerzloser Reiz wird als schmerzhaft empfunden)

Negativsymptome

- Sensibilitätsstörungen
 - mechanische Hypästhesien (verminderte Berührungsempfindlichkeit)
 - thermische Hypästhesien (verminderte Wahrnehmung thermischer Reize)
 - Pallesthesien (Minderung des Vibrationsempfindens)
 - Hypalgesien (reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize)
 - Lagesinnstörungen
- Motorische Störungen
 - Muskelschwäche
 - Muskellähmungen
 - abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe

Abhängig von den jeweils betroffenen Nervenfasertypen äußern sich die sensiblen und motorischen Funktionsstörungen in Form der SFN und / oder der LFN. Bei vielen Patienten liegen Mischformen beider Subtypen vor, wobei sich die SFN häufig zuerst manifestiert [93,94]. Im Vordergrund der SFN stehen sensible Störungen, die durch eine Schädigung kleiner, dünn myelinisierter A δ - und unmyelinisierter C-Fasern charakterisiert sind. Veränderungen an A δ - und C-Nervenfasern führen zu einem gestörten Kälte- und Wärmeempfinden. Außerdem kommt es zur Wahrnehmung von Schmerzen, die sich im Gegensatz zu einer bestehenden

Durchblutungsstörung (pAVK) beim Gehen bessern. Der Schmerzcharakter wird häufig als brennend („burning feet“), bohrend, krampfartig oder stechend beschrieben.

Unter der LFN versteht man die klinische Symptomatik, welche sich durch Veränderungen der myelinisierten schnellleitenden $A\alpha$ - und $A\alpha / \beta$ -Fasern ergibt. $A\alpha$ -Fasern besitzen motorische Qualitäten und vermitteln Muskelkontraktionen. $A\alpha / \beta$ -Fasern sind dagegen verantwortlich für Berührungs- und Vibrationsempfinden sowie dem propriozeptiven Stellungssinn. Gewöhnlich kommt es zuerst zum Ausfall der epikritischen Sensibilität durch Schädigung der $A\alpha / \beta$ -Fasern. Als Zeichen der zunehmenden Beteiligung der $A\alpha$ -Fasern können im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auch motorische Beschwerden auftreten. Diese manifestieren sich in Form von Muskelschwäche mit resultierender Ataxie und Lähmungen, wobei Bewegungseinschränkungen eher selten vorkommen. Klinisch findet sich zudem eine Reflexabschwächung des Achillessehnenreflexes, später auch des Patellarsehnenreflexes.

Durch eine Störung des muskulären Gleichgewichts im Bereich der unteren Extremität weisen Patienten mit einer DSPN eine erhöhte Sturzgefahr auf [95,96]. Außerdem kommt es durch Innervationsdefizite im Bereich der kleinen Fußmuskulatur zu Veränderungen der Fußstatik. Die Folge sind unphysiologische Druckbelastungszonen im Bereich des Vorfußes mit resultierender Hyperkeratosebildung sowie Atrophie der kleinen Fußmuskulatur. Letztere führt zu einer Zehenfehlstellung mit dem klassischen Bild der Hammer- und Krallenzehen. Die erhöhte Druckbelastung bedingt auch die Entstehung typischer neuropathischer Fußulzerationen an der Fußsohle. Etwa 15 % aller an Diabetes erkrankten Patienten entwickeln im Laufe ihrer Lebenszeit ein Fußulkus [97]. Dieses kann die Entstehung einer Gangrän begünstigen und in schweren Verläufen zu einer Amputation führen. Im Rahmen einer Neuropathie erhöht sich das Risiko für Amputationen um das 1,7-fache, um das 12-fache bei Vorliegen einer Deformität und sogar um das 36-fache bei zuvor bestehender Ulzeration [34].

Eine weitere Fußkomplikation stellt der sogenannte Charcot-Fuß (Osteoarthropathie) dar. Dabei handelt es sich um eine häufig schmerzfreie, nicht infektiöse Zerstörung von Knochen und Gelenken mit charakteristischer Ausbildung von Weichteilödemen, Hautrötung und Überwärmung. Die genannten Krankheitsbilder lassen sich unter dem Oberbegriff des „Diabetischen Fußsyndroms“ zusammenfassen.

1.2.8 Therapie

Derzeit ist eine Heilung der diabetischen Neuropathie nicht zu erreichen. Dennoch werden verschiedene Therapieansätze verfolgt, um präventiv die Entstehung und die Progression der DSPN zu verhindern. Die Therapie umfasst dabei vier Ansätze [98]:

1. Kausale Therapie mit dem Ziel einer normnahen Glukoseeinstellung
2. Pathogenetisch begründete Therapie
3. Symptomatische Therapie
4. Vermeidung von Risikofaktoren und Komplikationen

Kausale Therapie

Der kausale Therapieansatz zielt auf die Ausschaltung des ätiologischen Faktors der Hyperglykämie durch eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung ab. Der angestrebte HbA1c Wert sollte dabei möglichst konstant unter 7 % liegen [99]. Die Bedeutung einer normnahen Diabeseinstellung auf die Entstehung und Progression von Nervenschädigungen konnte durch eine intensivierete Insulintherapie gegenüber einer Standardtherapie insbesondere bei Patienten mit T1D belegt werden [100,101]. Der Nutzen dieser intensivierten Therapie ließ sich selbst nach einem längeren Zeitraum nachbeobachten, was als „metabolisches Gedächtnis“ bezeichnet wird [102]. Die Studienergebnisse bei Patienten mit T2D werden diesbezüglich eher kontrovers diskutiert. Allgemein konnte eine Überlegenheit hinsichtlich der Inzidenz der DSPN sowie positive Effekte auf das Auftreten mikrovaskulärer Spät komplikationen gezeigt werden [103–105]. Der Nutzen einer intensivierten Therapie ist jedoch dem vermehrten Auftreten von schweren Hypoglykämien, Gewichtszunahmen und erhöhten Mortalitätsraten gegenüberzustellen [106].

Es besteht jedoch Konsens darüber, dass eine optimale Stoffwechseleinstellung angestrebt werden sollte.

Pathogenetisch begründete Therapie

Das Ziel der pathogenetisch begründeten Therapie ist es, an den entsprechenden Signalwegen und den zugrundeliegenden Mechanismen einzugreifen. Es handelt sich dabei um medikamentöse Therapieformen. Zu den Strategien zählen die [50,107]:

- Inhibition des Polyolstoffwechselweges durch Aldose-Reduktase-Inhibitoren (ARI)
- Reduktion freier Sauerstoffradikale durch Verabreichung des Antioxidans α -Liponsäure
- Hemmung der nicht-enzymatischen Glykosylierung und Bildung der AGE's durch Gabe von Aminoguanidin
- Inhibition der erhöhten Aktivität der Proteinkinase C durch Ruboxistaurin
- Endoneurale Vasodilatation zur Verbesserung des Blutflusses und der konsekutiven Hypoxie durch ACE-Hemmer und Prostaglandin-Analoga

- Korrektur des gestörten Metabolismus der essentiellen Fettsäuren und Prostanoiden durch Substitution von Gamma-Linolensäure
- Gabe von Nervenwachstumsfaktoren (NGF) zur Unterstützung des Neurotrophismus

Alle genannten Therapieansätze sind im klinischen Alltag allerdings aufgrund unbefriedigender Studienresultate bisher nicht etabliert. Zurzeit ist lediglich die antioxidative Therapie mit α -Liponsäure zugelassen [107], eine Empfehlung in Leitlinien hierzu gibt es jedoch nicht.

Symptomatische Therapie

Im Gegensatz zu der pathogenetisch begründeten Therapie zielt die symptomatische Therapie auf eine Schmerzlinderung ab, ohne Einfluss auf die zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursachen zu nehmen. Als realistisches Ziel gilt bei Therapiebeginn eine Schmerzreduktion um 50 %. Sekundär sollte eine Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität einschließlich der sozialen und emotionalen Komponente angestrebt werden [108]. Die Wahl der Pharmakotherapie erfolgt unter Berücksichtigung des individuellen Beschwerdebildes sowie der Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei bestehenden Komorbiditäten. Sie umfasst im Wesentlichen die Substanzklassen der Antidepressiva, Antikonvulsiva sowie Opioide, wobei häufig auch Kombinationen verschiedener Medikamente erforderlich sind. Die medikamentöse Behandlung der Schmerzen gestaltet sich jedoch häufig als schwierig. Der Grund liegt im unzureichenden Ansprechen der Medikamente bei individueller Beschwerdesymptomatik der Patienten. Zudem treten häufig Nebenwirkungen auf [109,110]. Eine nicht-pharmakologische Behandlung wie zum Beispiel der Einsatz einer transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS), Akkupunktur oder Psychotherapie kann zusätzlich unterstützend wirken [110].

Vermeidung von Risikofaktoren und Komplikationen

Da die DSPN derzeit nicht heilbar ist, wird insbesondere den präventiven Maßnahmen eine große Bedeutung zugeschrieben. Risikofaktoren der DSPN sind durch eine entsprechende Behandlung oder durch Lebensstilveränderungen vermeidbar. Neben dem Verzicht auf Nikotin oder Alkohol lassen sich beispielsweise eine arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas oder eine unzureichende Blutzuckereinstellung durch Ernährungsumstellung und Bewegung verbessern.

Es hat sich außerdem gezeigt, dass aerobe Trainingsprogramme die Entwicklung und Progression von Nervenschädigungen verhindern bzw. verzögern können [111,112]. Zudem lassen sich Schmerzen und neuropathische Beschwerden mindern [113]. Dabei sollte jedoch darauf geachtet werden, dass Patienten mit vorliegenden Fußverletzungen eher auf

fußschonende Aktivitäten, wie zum Beispiel Schwimmen oder Fahrradfahren, zurückgreifen [114]. Bis vor kurzem galt die Empfehlung von fußschonenden Aktivitäten aufgrund der befürchteten höheren Inzidenz für Ulzerationen bei Neuropathie-Patienten. Vor dem Hintergrund neuer Studienergebnisse [115] erfolgte aber ein Paradigmenwechsel. Aktuell sollen Patienten, welche keine Ulzerationen aufweisen, trotz einer Neuropathie zu fußbelastenden Aktivitäten ermutigt werden [116].

Patienten können auch durch intensives Körper-, Koordinations- und Gleichgewichtstraining die eigenen Muskeln stärken und dadurch das Sturz- und Frakturrisiko minimieren [117–119]. Dazu können auch Entspannungssportarten wie Pilates, Yoga und Tai Chi hilfreich sein [120]. Präventionsstrategien können durch Patientenschulungen vermittelt werden. Dabei sollte sowohl der Umgang mit Neuropathien als auch der Schutz vor Fußkomplikationen thematisiert werden. Zu den Strategien zählen regelmäßige eigenständige Fußinspektionen, das Tragen von geeignetem Schuhwerk, Prüfung der Schuhe auf Fremdkörper, das Tragen gepolsterter Socken, das Vermeiden von heißen Bädern sowie der Schutz vor direkter Sonneneinstrahlung. Außerdem kann die Durchführung sachgerechter Fußpflege gefördert werden, um Hautrisiken und Infektionen an den Füßen vorzubeugen [120]. Es hat sich gezeigt, dass durch eine konsequente Betreuung und Schulung der Patienten die diabetische Fußkomplikationsrate gesenkt werden kann [121–123]. Eine Besserung neuropathischer Funktionsdefizite ist jedoch nur in frühen Stadien der Erkrankung erfolgsversprechend. Eine Schlüsselrolle in der Prävention ist dabei dem Screening der diabetischen Neuropathie zuzuschreiben [25,40,124].

1.3 Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Erfassung epidemiologischer Daten zur Prävalenz der DSPN in Sachsen-Anhalt sowie die Aufdeckung zugrundeliegender Risikofaktoren für Patienten mit T1D und T2D. Außerdem soll die Patientenversorgung und die Dunkelziffer der Erkrankten erfasst werden.

Ein mittelbares Ziel ist es, die Betroffenen für ihre Erkrankung zu sensibilisieren und auf laufende sowie zukünftig geplante klinische Studien aufmerksam zu machen.

Die Erfassung der Daten soll einen Überblick über den Bedarf sowie den Umgang mit dem Thema „Diabetische Polyneuropathie“ geben, was zukünftig in der Planung der medizinischen Versorgung der Betroffenen berücksichtigt werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Rekrutierung

Die Registerinitiative „Diabetes und Nerven“ ist eine multizentrische epidemiologische Registerstudie, die in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung von 2013 durchgeführt wurde. Die Zustimmung erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Anhang 1).

Um Probanden mit DM für die Registerinitiative zu gewinnen, wurden Patienten aus mehreren hausärztlich-internistischen Praxen mit Schwerpunkt Diabetologie, aus podologischen Praxen, aus dem ambulanten und stationären Bereich der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie im Rahmen der Gesundheitstage im Allee-Center in Magdeburg rekrutiert.

Die Studie wurde im Zeitraum von Oktober 2016 bis August 2018 durchgeführt. Insgesamt wurden 1004 Patienten in das Register aufgenommen.

Die Einschlusskriterien umfassten folgende Punkte:

1. unterschriebene Einwilligungserklärung
2. vorbestehende Diagnose eines Diabetes mellitus

Es galten folgende Ausschlusskriterien:

1. fehlende Einwilligungserklärung
2. Minderjährige
3. Schwangerschaftsdiabetes

Patienten, die für die Registerinitiative in Frage kamen, wurde ein Informationsblatt über die Teilnahme an der Registerinitiative sowie eine Einwilligungserklärung ausgehändigt (Anhang 2,3).

Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung über die Ziele und den Ablauf der Studie. Anschließend bestätigten die Patienten mit ihrer Unterschrift ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Die persönlichen Daten der Patienten wurden nach den geltenden Vorschriften des Datenschutzes elektronisch erfasst und gespeichert. Die Ergebnisse der Befragung und Untersuchung wurden in einer separaten Datenbank in pseudonymisierter Form, das heißt ohne Namen, Initialen oder Geburtsdatum, mit einem zugeordneten Code gespeichert und ausgewertet. So wird ein unbefugter Zugriff ausgeschlossen. Bei der Auswertung sowie

Veröffentlichung enthalten die Daten keine „persönlichen“ Informationen, so dass die Probanden als Teilnehmer nicht erkennbar sind.

2.2 Anamnese

Die Probanden wurden nach einem standardisierten Fragebogen zu folgenden Punkten befragt:

- persönliche Daten (Name, Geburtsdatum, Adresse) (Speicherung dieser Informationen in getrennter Datenbank, pseudonymisiert)
- Körpergröße, Körpergewicht, Schuhgröße
- Daten zum Diabetes
- Begleiterkrankungen und Gewohnheiten
- diabetische Nervenschäden
- Fußstatus
- Prävention und Fußpflege
- Lebensqualität und Wohlbefinden

Der Fragebogen ist dem Anhang (4) zu entnehmen.

2.3 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste eine Inspektion der unteren Extremitäten im Hinblick auf:

- Hautbild (normal, gepflegt, neuropathisch)
- Fußdeformitäten (z.B. Hammerzehen, Krallenzehen)
- Ulzerationen, Verletzungen
- Muskelatrophien
- Neuroosteoarthropathien
- Amputationen

Darüber hinaus wurde die Hauttemperatur im Seitenvergleich durch Auflegen der Hände des Untersuchers auf die Vorderseiten der Unterschenkel und der Fußrücken beurteilt.

Anschließend erfolgte die Messung des Taillenumfangs mit einem Maßband. Dazu wird der Proband gebeten, die Nabelregion freizulegen. Das Maßband wird knapp oberhalb des Bauchnabels angelegt. Die Messung erfolgt im Stehen, zum Zeitpunkt der Ausatmung sowie

bei entspannter Bauchdecke. Der Messwert wird auf volle Zentimeter aufgerundet.

Zudem wurde der Puls der A. dorsalis pedis am Fußrücken getastet. Die Pulsqualität wird als *kräftig*, *schwach* oder *fehlend* eingestuft.

Außerdem erfolgte bei jedem Probanden die Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes (ABI). Dabei handelt es sich um eine Dopplerdruckmessung, die Aufschluss über den Gefäßzustand der Füße des Patienten gibt. Durchgeführt wird diese nach einer etwa 10-minütigen Ruhezeit am liegenden Probanden in Rückenlage. Zunächst wird der systolische Blutdruck der A. brachialis an beiden Oberarmen mittels einer Standardblutdruckmanschette für Erwachsene (25-34 cm breit, Firma Welch Allyn) nach Riva Rocci bestimmt. Dabei wird der Mittelwert der Messungen beider Arme verwendet. Bei Druckunterschieden ≥ 10 mmHg wird der höhere Druck verwendet [125]. Danach erfolgt die Messung des systolischen Blutdrucks der A. dorsalis pedis an beiden Füßen mithilfe eines mobilen Gefäßdoppler Sono-Trax (Firma Edan). Die Blutdruckmanschette wird oberhalb des Fußknöchels aufgelegt und auf suprasystolische Werte inflatiert. Mittels der Dopplersonde wird das Wiederauftreten des Pulssignals beim Ablassen der Blutdruckmanschette registriert.



Abb. 1: ABI-Messung an der A. dorsalis pedis

Der ABI wird berechnet, indem der Druck der A. dorsalis pedis (in mmHg) durch den Druckwert der A. brachialis (in mmHg) dividiert wird. Dabei ist der ABI-Wert mit dem niedrigeren Knöchelarteriendruck maßgeblich.

Anhand des ABI erfolgt eine Schweregradeinteilung der pAVK (Tab. 2).

Tab. 2: ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrads

ABI-Wert	Interpretation
> 1,3	Mönckeberg-Sklerose
> 0,9	gesund
≤ 0,9 - 0,75	leichte pAVK
< 0,75 - 0,5	mittelschwere pAVK
≤ 0,5	kritische Ischämie

Gemäß nationaler Empfehlungen wird dabei ein ABI-Wert $\leq 0,9$ als pathologisch gewertet und gilt als „beweisend für das Vorliegen einer pAVK“ [124].

Bei an Diabetes erkrankten Patienten stellt die Mönckeberg-Sklerose eine Sonderstellung dar. Bedingt durch Kalziumeinlagerung in der Tunica media der Gefäßwand und der daraus resultierenden fehlenden Komprimierbarkeit der Gefäße können die gemessenen Knöchelarteriendrucke falsch hoch sein, was einem ABI-Wert $> 1,3$ entspricht. Dies kann zu einer „Verschleierung“ einer pAVK führen [126].

2.4 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung beinhaltet Untersuchungstechniken zur Überprüfung des Sensibilitäts-, Temperatur-, Schmerz- und Vibrationsempfindens sowie der Reflexe. Diese werden zuerst demonstriert und anschließend bei geschlossenen Augen des Patienten durchgeführt. Zu den standardisierten neurologischen Untersuchungsmethoden, die im Rahmen dieser Studie eingesetzt wurden, gehören die Screening-Instrumente, die von den Nationalen Leitlinien „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [79] empfohlen und im klinischen Alltag weitgehend eingesetzt werden. Dazu zählt die Durchführung des Monofilament-Tests, der Einsatz einer Tip-Therm-Sonde, eines spitzen Gegenstands (Nadel-ähnlich), einer Stimmgabel sowie eines Reflexhammers (Abb. 2), die im Folgenden ausführlich beschrieben werden.



Abb. 2: Screening-Instrumente der neurologischen Untersuchung (von links nach rechts: Nadel, Tip-Therm-Sonde, Monofilament, Stimmgabel, Reflexhammer)

Monofilament-Test

Das Druck- und Berührungsempfinden wurde mit dem 10g Monofilament-Test nach Semmes-Weinstein erfasst. Das Monofilament besteht aus einem Plastikgriff, an dessen Ende ein Kunststoff-Faden befestigt ist. Dieses wird für eine Sekunde senkrecht zur Hautoberfläche angesetzt. Dabei wird genauso viel Druck ausgeübt, dass es sich verbiegt. Die Drucksensibilität wird an der Plantarseite des Metatarsale 1, plantar distal an der Großzehe und plantar an der Basis des Metatarsale 3 überprüft. Stark verhornte oder vernarbte Stellen werden bei der Testdurchführung ausgelassen. Abhängig des Empfindens wird zwischen *normal / lebhaft*, *vermindert* oder *fehlend* unterschieden.

Der Einsatz des Monofilaments nach Semmes-Weinstein ist ein einfaches Screening-Instrument, welches im Rahmen diabetischer Neuropathien von enormer Bedeutung ist, da es vor allem die Patienten mit DM aufdeckt, welche ein erhöhtes Risiko für Fußulzerationen und Amputationen aufweisen [127].

Tip-Therm Sonde

Durch den Einsatz der Tip-Therm-Sonde (TIPTerm® GmbH, Düsseldorf, Deutschland) wurde das Temperaturempfinden überprüft. Das diagnostische Instrument besteht aus einem Metallkopf und einem Kunststoff-Endstück, welche jeweils unterschiedliche Wärmeleitfähigkeiten aufweisen. Das Metallende entzieht aufgrund der höheren Wärmeleitfähigkeit der Haut mehr Wärme als das Kunststoffendstück und wird physiologisch als kühler empfunden. Die Tip-Therm-Sonde wird an jedem Fuß zweimal in irregulären Intervallen aufgesetzt. Der Patient gibt anschließend an, welche Seite sich entsprechend kälter oder wärmer anfühlt. Das Temperaturempfinden wird bei „fehlerhaften“ Antworten als *vermindert* eingestuft.

Nadel

Das Schmerzempfinden wurde in Form eines Spitz-Stumpf-Reizes mithilfe einer Nadel erfasst. Dabei werden die Füße plantarseitig am Großzehengrundgelenk (GZG) und im Metatarsalbereich sowohl mit dem spitzen als auch mit dem stumpfen Ende berührt. Es wird anschließend erfragt, ob ein Schmerzempfinden vorliegt. Dieses wird als *vermindert / fehlend* klassifiziert, sobald der Proband nicht zwischen den Reizen unterscheiden kann.

Stimmgabel

Die Messung des Vibrationsempfindens erfolgte mithilfe einer 128 Hz graduierten Stimmgabel nach Rydel und Seiffer. Diese wird in Schwingung versetzt und beidseitig auf das GZG aufgesetzt. Die Stimmgabel selbst ist am Ende der Zinken mit aufgeschraubten Gewichten versehen. Diese weisen ein schwarzes und weißes Dreieck auf, an dessen Seiten eine Skalierung von 0 bis 8 angebracht ist. Durch die Schwingung wird das Dreieck von unten nach oben zunehmend konturiert, sodass das Vibrationsempfinden von 0/8 bis 8/8 semiquantifiziert werden kann.

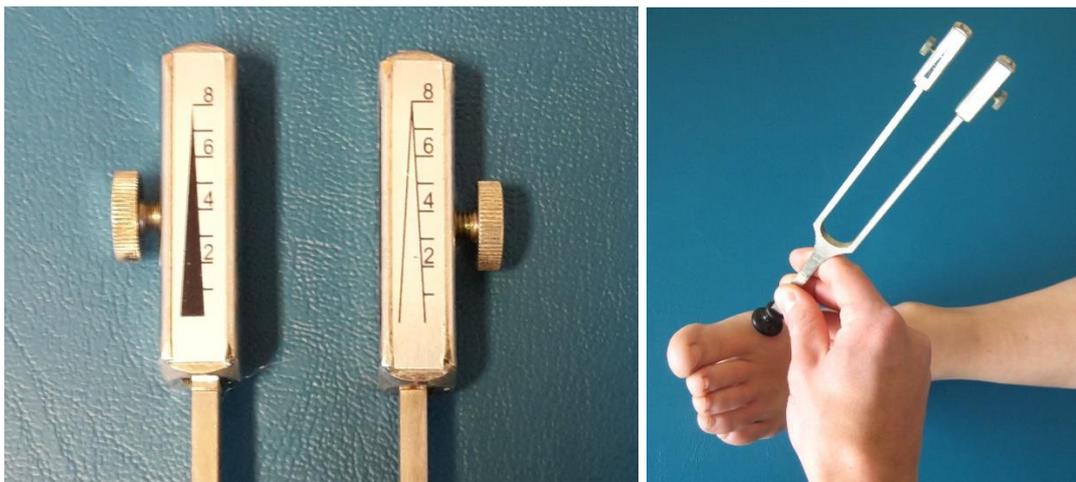


Abb. 3: Aufbau und Durchführung des Stimmgabeltests

Dabei werden diejenigen Zahlen abgelesen, bei der die Spitze des Dreiecks zu dem Zeitpunkt liegt, bei dem vom Patienten keine Vibration mehr wahrgenommen wird. Diese wird als Vibrations- beziehungsweise Detektionsschwelle bestimmt [128]. Bei Patienten unter 30 Jahren ist am GZG ein Messwert $< 6/8$ als pathologisch anzusehen. Bei Patienten über 30 Jahren liegt die untere Normgrenze bei einer Empfindungsschwelle von $5/8$ [79]. Die unterschiedlichen Grenzwerte sind darauf zurückzuführen, dass es mit zunehmendem Lebensalter zu einer physiologischen Abschwächung des Vibrationsempfindens kommt, was als sogenannte Altersneuropathie bezeichnet wird [128].

Die Prüfung der Vibrationsschwelle mithilfe der Stimmgabel ist eine einfache und gut

geeignete Methode, Patienten mit verminderter Sensomotorik und Disposition zur Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms zu erfassen. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einem Stimmgabelmesswert von $\leq 4/8$ vermehrt zu Fußulzerationen neigen [129].

Reflexhammer

Mithilfe eines Reflexhammers wurde der Achillessehnenreflex (ASR) in Rückenlage des Patienten überprüft. Dabei wird auf eine symmetrische Lagerung geachtet, damit durch Tonusverschiebungen keine Reflexdifferenzen vorgetäuscht werden. Zur Auslösung des ASR wird das zu prüfende Bein über das Schienbein der Gegenseite gelegt oder vom Untersucher gehalten, sodass das Knie leicht gebeugt und der leicht nach auswärts gedrehte Fuß in Rechtwinkelstellung steht. Der Reflex wird durch einen Schlag des Reflexhammers auf die Achillessehne oberhalb des Fersenbeins ausgelöst und in unregelmäßigen Abständen mehrfach wiederholt. Danach erfolgt die Überprüfung der Gegenseite. Bei normalem Reflexverhalten bewirkt der Schlag auf die Achillessehne eine Plantarflexion des Fußes. Sofern der Patient die Reflexantwort durch Anspannung der Muskulatur beeinflusst, wird der Versuch nicht gewertet.

Die Reflexqualität wird als *gesteigert*, *normal / lebhaft*, *vermindert* oder *fehlend* eingestuft.

2.5 Laborwerte

Außerdem wurden Laborwerte aus den Routineuntersuchungen der behandelnden Ärzte dokumentiert, wofür keine zusätzlichen Blutentnahmen erforderlich waren.

Zu den Laborwerten gehört die Erfassung von:

- Cholesterin (HDL)
- Triglyceriden
- Nüchtern-Blutzuckerwert
- Langzeit-Blutzuckerwert (HbA1c)

2.6 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung der DSPN erfolgte auf Grundlage der Kriterien, die von Young et al. [17] unter Beachtung der Beschwerdesymptomatik mithilfe des Neuropathie-Symptom-Scores (NSS) und des Schweregrads klinisch manifester Defizite mithilfe des Neuropathie-Defizit-Scores (NDS) definiert sind.

Neuropathie-Symptom-Score (NSS)

Zur Erhebung des NSS wurden die vom Patienten in der Anamnese angegebenen subjektiven Beschwerden je nach Art, Ausprägung und Lokalisation mit 0 bis 2 Punkten bewertet. Maximal sind 10 Punkte zu erreichen.

Neuropathie-Symptom-Score (NSS)		
Symptomatik Fuß/ Unterschenkel	ja	nein
Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0
Taubheitsgefühle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0
Parästhesien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0
Schwächegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0
Krämpfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0
Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0
Lokalisation		
Füße	<input type="checkbox"/> 2	
Unterschenkel	<input type="checkbox"/> 1	
andere Lokalisation	<input type="checkbox"/> 0	
Exazerbation		
nachts vorhanden	<input type="checkbox"/> 2	
tagsüber und nachts vorhanden	<input type="checkbox"/> 1	
nur tagsüber vorhanden	<input type="checkbox"/> 0	
durch Symptome aus dem Schlaf geweckt	<input type="checkbox"/> Score von 1 addieren	
Besserung der Symptome		
Gehen	<input type="checkbox"/> 2	
Stehen	<input type="checkbox"/> 1	
Hinsetzen	<input type="checkbox"/> 0	
Gesamtscore ____ Punkte		
<u>NSS-Bewertung:</u>		
3-4	= leichte Symptome	
5-6	= mäßige Symptome	
7-10	= schwere neuropathische Symptome	

Abb. 4: Neuropathie-Symptom-Score

Neuropathie-Defizit-Score (NDS)

Der NDS umfasst die Befunde des Vibrations-, Schmerz- und Temperaturempfindens sowie des Reflexstatus. Jeder Test wurde an beiden Füßen durchgeführt. Auch hier werden jeweils Punkte von 0 bis 2 vergeben.

Neuropathie-Defizit-Score (NDS)		
Achillessehnenreflex	Rechts	Links
normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
vermindert	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
fehlend	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
Vibrationsempfindung		
normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
vermindert/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Schmerzempfindung		
normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
vermindert/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Temperaturempfindung		
normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
vermindert/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Gesamtscore ____ Punkte		
<u>NDS-Bewertung:</u>		
3-5	= leichte Defizite	
6-8	= mäßige Defizite	
9-10	= schwere neuropathische Defizite	

Abb. 5: Neuropathie-Defizit-Score

Anhand des Punktwertes des NSS und NDS lässt sich ein Gesamtscore errechnen, der den Grad der Neuropathie definiert.

Als Minimalkriterien zur Diagnosestellung einer diabetischen Polyneuropathie gelten hierbei sowohl mäßig ausgeprägte neuropathische Defizite (NDS 6-8 Punkte) mit oder ohne Symptome im NSS (NSS ≥ 0) als auch leichte neuropathische Defizite (NDS 3-5 Punkte) mit

mäßig ausgeprägten subjektiven Symptomen (NSS 5-6 Punkte) [17,79].

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistik-Software SPSS, Version 22.0 (Statistical Package for Social Science; IBM®, USA). In der vorliegenden Arbeit wurden die Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs mittels deskriptiver Analysen ausgewertet. Dabei wurden stetige Variablen mit den üblichen Maßzahlen wie Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und Prozenten angegeben. Bei der Prüfung auf Unabhängigkeit zwischen kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test beziehungsweise zwischen stetigen Variablen bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Im nächsten Schritt wurde in einer multivariaten Analyse mittels logistischer Regression untersucht, welche Variablen unter Berücksichtigung ihrer wechselseitigen Beziehungen insbesondere das Risiko der DSPN beeinflussen. Dafür wurden die signifikanten Variablen aus der bivariaten Analyse getrennt für T1D und T2D in ein logistisches Regressionsmodell überführt (**Modell 1**). Anschließend wurden die Begleiterkrankungen des DM hinzugefügt (**Modell 2**). Als Selektionsverfahren wurde hierbei die „schrittweise Rückwärtsmethode“ ausgewählt. Die sich ergebenden Werte von $\text{Exp}(B)$ als Maß für die *Odds Ratio* einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (CI) dienen der Interpretation der Bedeutung der unabhängigen Variablen. Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ (alle p-Werte $<0,05$ gelten als signifikant) angenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Frau A. Lux aus dem Institut für Medizinische Statistik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg.

3. Ergebnisse

Im Rahmen der Registerinitiative „Diabetes und Nerven“ wurden insgesamt 1004 Patienten mit DM befragt und auf das Vorliegen einer DSPN hin untersucht. Alle 1004 Datensets wurden in der nachfolgenden Analyse verwendet. In der folgenden Darstellung des Patientenkollektivs ergeben sich als Ausgangswerte unterschiedliche Probandenzahlen, da nicht alle Fragen in der Anamnese von den Patienten beantwortet wurden beziehungsweise nicht alle Messwerte vollständig erhoben werden konnten. Die in der Arbeit vorliegenden Prozentzahlen beziehen sich stets auf die Anzahl der beantworteten Fragen aus der Anamnese. Nicht beantwortete Fragen gingen somit nicht in die Auswertung ein oder wurden separat als *unbekannt* gekennzeichnet. Da zum Teil auch Mehrfachantworten möglich waren, ergeben die Werte addiert nicht immer 100 %.

Die Präsentation der Ergebnisse erfolgt unterteilt in Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes und dem Gesamtkollektiv. Aufgrund der Fülle an Ergebnissen wird teilweise nur auf die wesentlichen Punkte eingegangen. Bestimmte Fragestellungen werden getrennt für Typ-1- und Typ-2-Diabetes zum Teil nur in Klammern aufgezeigt (T1D vs. T2D).

Patienten mit DM eines anderen Typs werden nicht separat aufgelistet, da deren geringe Anzahl keine aussagekräftigen Werte erwarten lässt. Sie gehen lediglich in das Gesamtkollektiv mit ein.

In der Analyse der Risikofaktoren wird zwischen Patienten ohne Neuropathie und Patienten mit Neuropathie unterschieden. Entsprechende Ergebnisse werden ebenfalls teilweise nur in Klammern aufgeführt (DSPN - vs. DSPN +).

Insgesamt wurden 141 Patienten mit T1D (14%), 844 Patienten mit T2D (84%) und 19 Patienten eines anderen Diabetes-Typs (2%) rekrutiert.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Soziodemographische Daten

Von den untersuchten Patienten waren 54,4 % männlich und 45,6 % weiblich. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Baseline-Charakteristika der Patienten

Variable	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Gesamtkollektiv
Alter [Jahren]	50 ± 17	67 ± 12	64 ± 14
Größe [cm]	173 ± 10	170 ± 10	171 ± 10
Gewicht [kg]	81 ± 19	92 ± 21	90 ± 21
BMI [kg/m ²]	27 ± 6	32 ± 6	31 ± 7
Schuhgröße	41 ± 3	41 ± 3	41 ± 3
Taillenumfang [cm]	95 ± 15	109 ± 15	107 ± 16

Daten angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (SD)

3.1.2 Diabetesbezogene Daten

Die Diabetesdauer der Patienten seit Erstdiagnose lag im Durchschnitt bei 15 Jahren (SD: ± 11 Jahre). Patienten mit T1D waren dabei länger erkrankt als Patienten mit T2D (22 ± 15 Jahre vs. 14 ± 10 Jahre).

Die folgende Abbildung zeigt die ärztliche Betreuung der an Diabetes erkrankten Patienten:

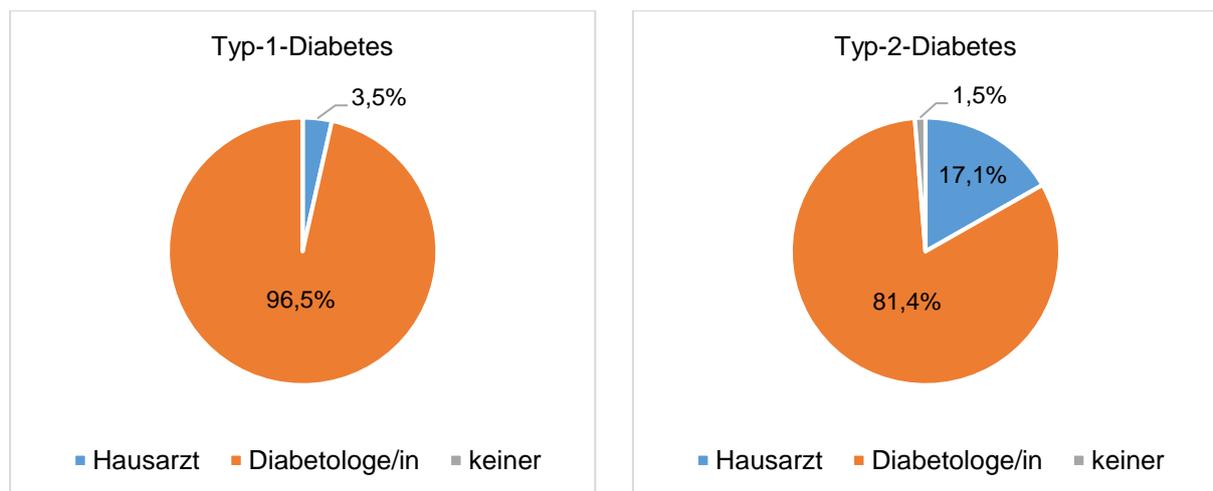


Abb. 6: Diabetesbetreuung für T1D und T2D

Sowohl bei Patienten mit T1D als auch bei T2D fand die Betreuung zum größten Teil durch Diabetologen statt. Die alleinige Therapie durch den Hausarzt war bei Patienten mit T2D häufiger als bei Patienten mit T1D (Abb. 6).

Während Patienten mit T1D nahezu alle mit Insulin behandelt wurden, erhielten etwa 88 % der Patienten mit T2D eine medikamentöse Therapie in Form von Insulin (60,3%), oralen Antidiabetika (56,4%) oder eine Kombinationstherapie (26,9%). Zusätzlich wurden bei 12 % insbesondere diätetische Maßnahmen angegeben.

Die Prävalenz der gemessenen Unterzuckerungen im letzten Jahr wurde als *häufig* oder *selten* klassifiziert. Als *häufig* wurden Unterzuckerungen definiert, die mindestens einmal pro Woche

und als *selten*, die höchstens einmal im Monat stattfanden. Diesbezüglich zeigte sich, dass 66 % der Patienten mit T1D und 8 % der Patienten mit T2D *häufig* Unterzuckerungen gemessen hatten. Auffällig ist, dass etwa 17 % der Patienten mit T2D keine Kenntnisse über bei ihnen vorliegenden Unterzuckerungen hatten. Bei T1D zeigte sich dies bei nur 3,5 %.

Die Prävalenz von Episoden schwerer Hypoglykämien mit Bewusstseinsverlusten ergab einen ebenfalls höheren Anteil bei Patienten mit T1D als bei T2D (9,2% vs. 2,5%).

3.1.3 Begleiterkrankungen und Gewohnheiten

Anamnestisch erfragte Begleiterkrankungen des DM zeigt die Tabelle 4.

Tab. 4: Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus

Variable	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Gesamtkollektiv
Nephropathie	15,0 (21)	25,1 (211)	23,9 (239)
Retinopathie	28,4 (40)	24,0 (201)	24,5 (245)
Herzerkrankung	11,3 (16)	30,8 (260)	27,9 (280)
pAVK	9,9 (14)	18,3 (154)	16,8 (168)
Schlaganfall	6,4 (9)	8,6 (72)	8,1 (81)

Daten angegeben in % (n)

Die Prävalenz der anamnestisch ermittelten arteriellen Hypertonie lag durchschnittlich bei 76,3 % (39,7 vs. 82,3%). 2 % dieser Patienten nahmen keine Antihypertensiva ein.

Erfragt wurde zudem der letzte gemessene systolische und diastolische Blutdruckwert, um Aussagen über die aktuelle Blutdruckeinstellung der Patienten zu erhalten. Systolische Werte ≥ 140 mmHg und / oder diastolische Werte ≥ 90 mmHg wurden als arterielle Hypertonie definiert. Diese fand sich bei etwa 20 % der Patienten mit T1D und etwa 35 % der Patienten mit T2D.

Eine medikamentöse Therapie zur Blutfettsenkung erhielten 34,8 % der Patienten mit T1D und 49,3 % der Patienten mit T2D.

9 % aller an Diabetes erkrankten Patienten nahmen Medikamente (z.B. Antidepressiva, Antikonvulsiva) zur Behandlung neuropathischer Schmerzen ein (9,2 vs. 8,5%).

Etwa 3 % konnten keine Angaben über ihre Medikamenteneinnahme machen.

Die Prävalenz regelmäßiger sportlicher Aktivitäten lag bei Patienten mit T1D bei 31,9 % und bei Patienten mit T2D bei 25,9 %. *Regelmäßig* wurde dabei als mindestens einmal pro Woche definiert.

Als maximale Gehdistanz wurde die Anzahl an Metern bezeichnet, die der Patient in Ruhe, ohne Pause und am Stück gehen konnte. Eine Distanz von unter 100 m wurde als *starke*,

100 m bis 1000 m als *leichte* und über 1000 m Gehdistanz als *keine Einschränkung* definiert. Es zeigte sich, dass Patienten mit T1D zu 13 % leichte und zu 1,4 % schwere Einschränkungen hatten. Unter den Patienten mit T2D berichteten 21,6 % von leichten und 15,8 % von starken Einschränkungen. Dies ergibt insgesamt eine Gehdistanzeinschränkung von 34 % in der Gesamtkohorte.

3.1.4 Beschwerden der DSPN

Insgesamt gaben 54,5 % der an Diabetes erkrankten Patienten neuropathische Beschwerden an (43,3 vs. 56,5%). Als häufigste Symptome wurden Taubheit (51,8%), Kribbeln (44,4%), Missempfindungen (35,8%) und Schmerzen (34,3%) genannt. Die Beschwerden traten vor allem nachts (43,6%) oder am Tag und in der Nacht (36%) auf. Eine Besserung der Symptomatik konnte in etwa 82 % der Fälle durch Gehen (58%), Stehen (11,4%), Sitzen oder Hinlegen (17,4%) oder „sonstige“ (13,2%) erreicht werden. Die Intensität der Beschwerden wurde auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximale Beschwerden) bei Patienten mit T1D mit vier und bei Patienten mit T2D mit fünf angegeben. Zusätzlich gaben knapp 19 % der Erkrankten an, nachts aufgrund der Beschwerdesymptomatik zu erwachen. Die Beschwerden traten zumeist symmetrisch auf und breiteten sich von distal nach proximal aus.

Die prozentuale Verteilung der Beschwerden wird in nachfolgender Abbildung exemplarisch für die linke Körperseite aufgezeigt:

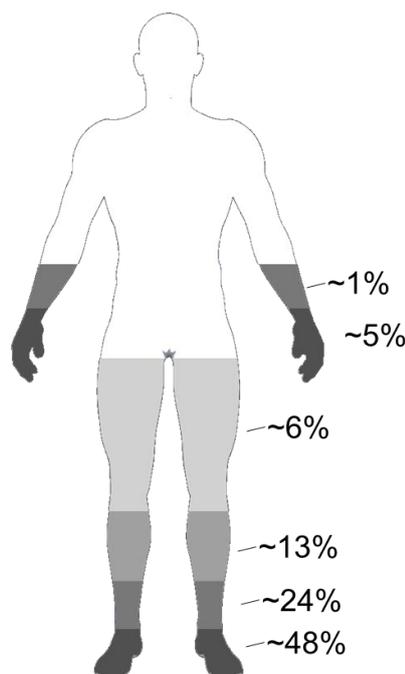


Abb. 7: Verteilung der neuropathischen Beschwerden

3.1.5 Prävention und Fußpflege

Etwa 31 % der Patienten mit T1D und 47 % der Patienten mit T2D befanden sich in podologischer Behandlung. Insgesamt nahmen weitere 10 % eine kosmetische Fußpflege in Anspruch. In Betreuung eines Neurologen waren 2,5 % (1,4 vs. 2,5%). 5,7 % der Patienten mit T1D und 9,4 % mit T2D wurden zusätzlich durch einen orthopädischen Schuhschmied betreut. Einen entsprechenden orthopädischen Maßschuh trugen 6,5 % der Patienten (5,0 vs. 6,8%) und einen konfektionierten Schutzschuh 2,7 % (2,8 vs. 2,7%). 7,8 % der Patienten mit T1D und 16,2 % der Patienten mit T2D hatten eine nach Maß angefertigte diabetesadaptierte Fußbettung.

Die Prävalenz der von den Patienten eigenständig durchgeführten Fußuntersuchung zeigt die folgende Abbildung:

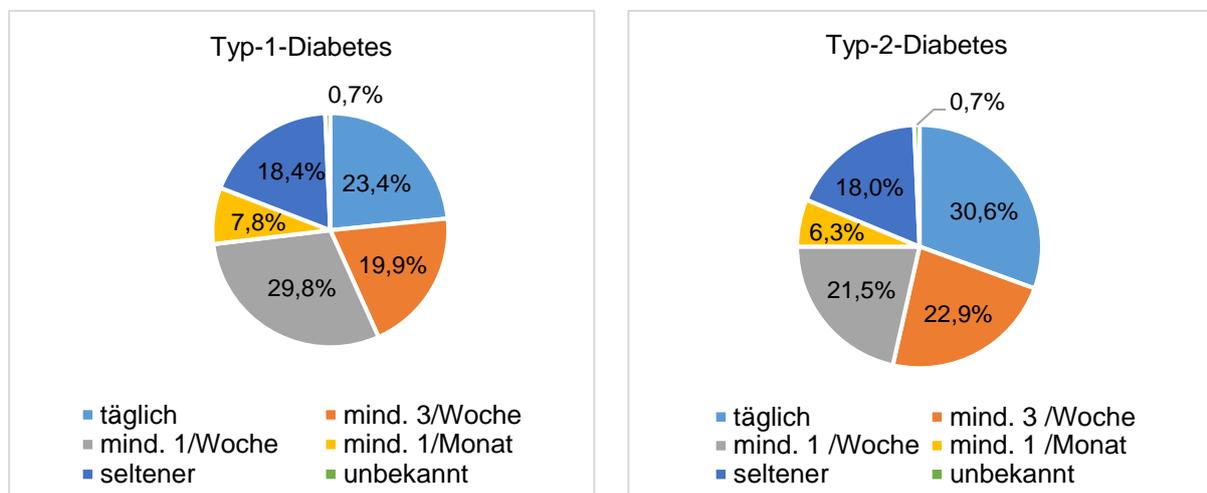


Abb. 8: Eigenständige Fußuntersuchung für T1D und T2D

Es ist zu erkennen, dass etwa 50 % der Patienten mit DM täglich oder mindestens 3-mal pro Woche eine entsprechende Fußinspektion durchführten. Knapp 25 % der Patienten begutachteten ihre Füße einmal im Monat oder seltener.

Zur Fußpflege benutzen knapp 27 % der Patienten feuchtigkeitsspendende Salben (32,6 vs. 25,5%). Nagelpflege wurde eigenständig oder im Rahmen einer Fußpflegebehandlung bei 84 % (75,2 vs. 85,5%) und Hornhautentfernung bei 76 % der Patienten (67,4 vs. 77,5%) durchgeführt. Bei nahezu allen Patienten wurden die Fußnägel geschnitten (~98%) und knapp 18 % erhielten eine Fußmassage (12,1 vs. 19,1%).

3.1.6 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mithilfe des WHO-5-Fragebogens ermittelt (Anhang 5). Die Fragen bezogen sich dabei auf das Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Für jede Frage konnte

der Patient zwischen 0 Punkten (zu keinem Zeitpunkt) und 5 Punkten (die ganze Zeit) auswählen. Die Punktzahl ergibt sich durch Addition der fünf Einzelwerte und erstreckt sich somit von 0 bis 25, wobei 25 Punkte der höchsten Lebensqualität entsprechen. Ein Score unter 13 Punkte wurde als niedrige Lebensqualität definiert. Die Ergebnisse sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tab. 5: Lebensqualität der Patienten

Variable	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Gesamtkollektiv
Lebensqualität			
niedrig	37,6 (53)	44,7 (377)	43,7 (440)
hoch	62,4 (88)	55,3 (467)	56,3 (564)

Daten angegeben in % (n)

3.1.7 Laborwerte

Der HbA1c Wert lag durchschnittlich bei 7,4 %. Patienten mit T1D wiesen mit 7,8 % einen höheren HbA1c Wert auf als Patienten mit T2D mit 7,4 %. Die folgende Tabelle zeigt weitere erfasste Laborwerte:

Tab. 6: Laborwerte

Variable	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Gesamtkollektiv
niedriges HDL ($\leq 1,05$ mmol/l)	8,4 (8)	32,4 (181)	28,9 (190)
hohe Triglyzeride ($> 1,7$ mmol/l)	18,1 (17)	56,5 (317)	51,0 (338)
hoher Nüchternblutzucker ($\geq 6,1$ mmol/l)	81,6 (111)	80,9 (621)	81,0 (745)

Daten angegeben in % (n)

3.2 Klinische Untersuchung

Das Hautbild der untersuchten Füße zeigte sich beidseits nahezu identisch. Etwa 58 % konnte als *gepflegt* (74,5 vs. 55,5%), etwa 55 % als *normal* (68,1 vs. 52,6%) und 34 % als *neuropathisch* (21,3 vs. 36,5%) eingestuft werden. Patienten mit T1D wiesen dabei häufiger ein gepflegtes und seltener ein neuropathisches Hautbild auf.

Deformitäten wie zum Beispiel Hammer- oder Krallenzehen wurden bei etwa 15 % der Patienten registriert. Hier lag die Prävalenz bei Patienten mit T1D mit etwa 17 % höher als bei T2D mit 5 %.

Außerdem wiesen 3,2 % der Patienten Fußulzerationen auf, wobei keine wesentlichen Unterschiede zwischen T1D und T2D festgestellt werden konnten. Anamnestisch gaben 5,4 % an, in der Vergangenheit an einem oder mehreren Geschwüren gelitten zu haben, die zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch abgeheilt waren.

Die Prävalenz von Amputationen lag für die linke untere Extremität bei 1,7 % und für die rechte

bei 2,0 %. Muskelatrophien wurden in etwa 4 % und Neuroosteoarthropathien (Charcot-Fuß) in ca. 2 % festgestellt.

Der Puls der A. dorsalis pedis wurde in 66 % als *kräftig* eingestuft (79,3 vs. 63,5%). Bei Patienten mit T1D konnte er in 19,3 % als *schwach* und in 1,4 % als *fehlend* klassifiziert werden. Im Vergleich dazu wurde er bei Patienten mit T2D häufiger als *schwach* (30,0%) oder *fehlend* (6,6%) gekennzeichnet.

Die Ergebnisse der ABI-Messung sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tab. 7: ABI-Messung

Variable	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Gesamtkollektiv
ABI-Messung			
Mönckeberg-Sklerose (> 1,3)	5,8 (8)	5,0 (41)	5,0 (49)
gesund (> 0,9)	81,2 (112)	72,3 (591)	74,0 (703)
leichte pAVK ($\leq 0,9 - 0,75$)	8,7 (12)	12,6 (103)	11,8 (115)
mittelschwere pAVK ($< 0,75 - 0,5$)	4,3 (6)	9,2 (75)	8,4 (81)
kritische Ischämie ($\leq 0,5$)	0,0 (0)	0,9 (7)	0,7 (7)

Daten angegeben in % (n)

Das Vorliegen einer pAVK konnte bei 13 % der Patienten mit T1D und zu knapp 23 % bei T2D festgestellt werden. Eine Mönckeberg-Sklerose lag bei 5 % der untersuchten Patienten vor.

Die Sensibilität wurde in etwa 28 % als *vermindert* oder *fehlend* eingestuft. Patienten mit T2D waren dabei öfter von einer Sensibilitätsminderung betroffen (19,5%) als Patienten mit T1D (13,7%). Ein kompletter Sensibilitätsverlust wurde bei 9,6 % der Patienten festgestellt (7,9 vs. 9,9%).

3.3 Prävalenz der DSPN

Die Gesamtprävalenz der DSPN liegt bei 40,3 % und ist bei Männern mit 43 % geringfügig höher als bei Frauen mit 37 %. Bei Patienten mit T1D wurde eine DSPN zu 29,1 % und bei Patienten mit T2D zu 42,2 % festgestellt.

Zudem zeigt sich ein Anstieg der DSPN-Prävalenz mit zunehmendem Alter ($r=0,347$). Eine DSPN ließ sich bei Patienten mit T1D zu 11,6 % bei Patienten unter 40 Jahren diagnostizieren, zu 29,8 % in der Altersklasse zwischen 41 und 55 Jahren und zu 36,1 % im Alter zwischen 56 und 70 Jahren. Bei den über 70-Jährigen war die Prävalenz der DSPN mit 60,0 % signifikant am höchsten. Bei Patienten mit T2D ist ein ähnlicher Anstieg zu erkennen. So nimmt sie von 12,5 % in der Altersklasse der unter 40-Jährigen auf 52,4 % bei den über 70-Jährigen zu (Abb. 9).

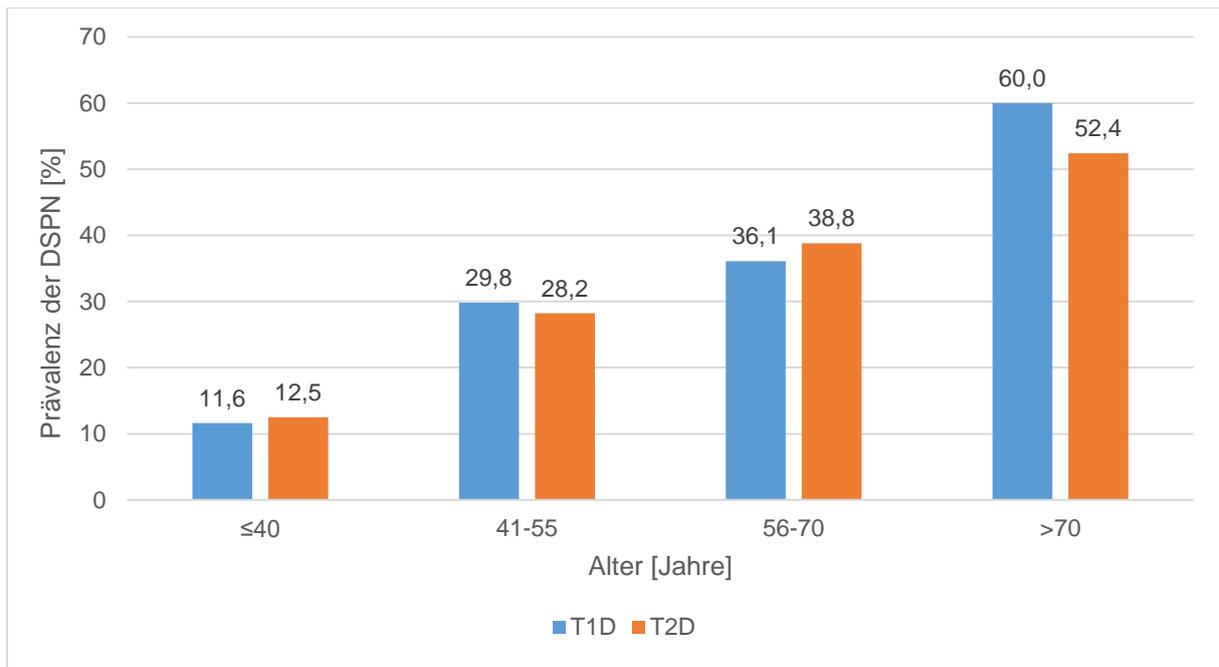


Abb. 9: Prävalenz der DSPN in Abhängigkeit vom Alter

Außerdem nimmt die Gesamtprävalenz der DSPN auch mit der Diabetesdauer zu ($r=0,294$). Bei Patienten mit T1D liegt die Prävalenz in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung bei ca. 6 % und steigt nach 25 Jahren auf ca. 42 % an. Im Unterschied dazu ist die Prävalenz der DSPN bei Patienten mit T2D bereits bei Diagnosestellung (<1 Jahr) mit 35 % deutlich erhöht und steigt im Verlauf ebenso an. Bei einer Erkrankungsdauer von über 25 Jahren liegt sie bei 60 % (Abb. 10).

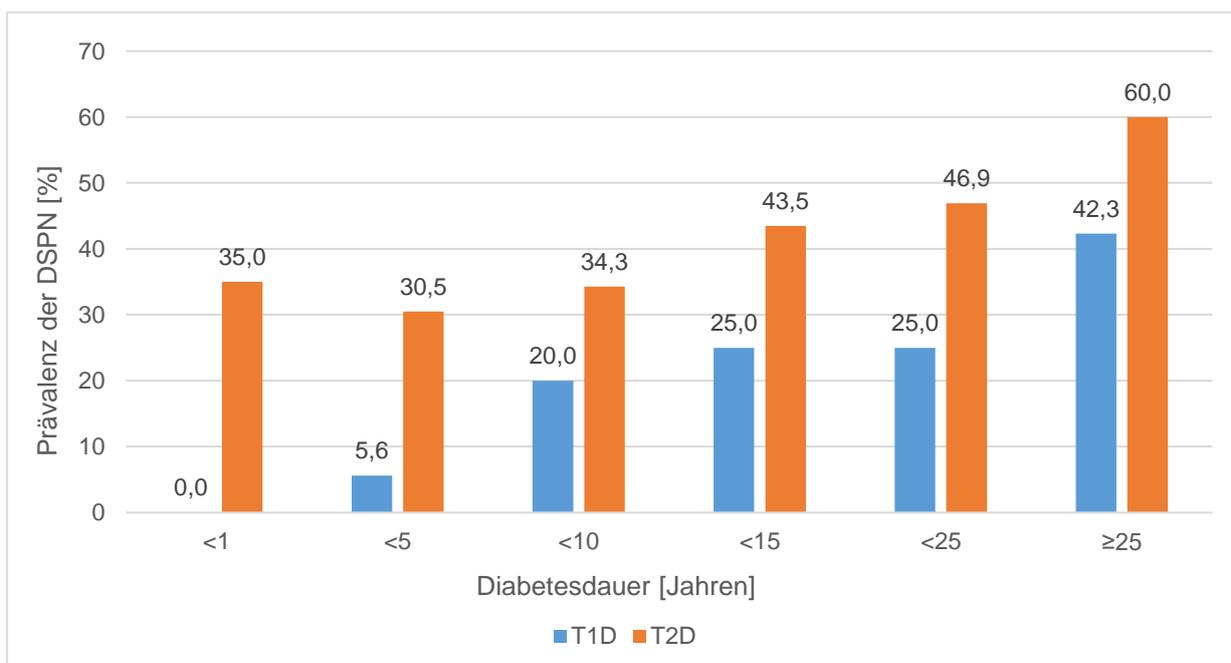


Abb. 10: Prävalenz der DSPN in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

3.4 Risikofaktoren

3.4.1 Bivariate Analyse

Soziodemographische Faktoren

In der Geschlechterverteilung zeigte sich ein Überwiegen der DSPN bei männlichen gegenüber weiblichen Probanden. So wurde unter den Patienten mit T1D bei 34 % der Männer und 24 % der Frauen und unter den Patienten mit T2D bei rund 45 % der Männer beziehungsweise 39 % der Frauen eine DSPN diagnostiziert. Es konnte allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied für das Geschlecht bei beiden Diabetes-Typen ausgemacht werden.

Patienten mit T1D, welche eine Neuropathie aufwiesen, waren signifikant älter (59 vs. 46 Jahre, $p < 0,001$) und hatten einen größeren Taillenumfang (100 vs. 93 cm, $p < 0,05$). Bei T2D waren Patienten mit einer Neuropathie ebenfalls signifikant älter (70 vs. 65 Jahre, $p < 0,001$) und besaßen einen größeren Taillenumfang (112 vs. 108 cm, $p < 0,001$) (Tab. 8).

Tab. 8: Soziodemographische Daten und DSPN

Variable	Typ-1			Typ-2		
	DSPN -	DSPN +	p-Wert	DSPN -	DSPN +	p-Wert
Geschlecht						
männlich	66,2 (49)	33,8 (25)	0,196	55,1 (253)	44,9 (206)	0,083
weiblich	76,1 (51)	23,9 (16)		61,0 (235)	39,0 (150)	
Alter [Jahren]	46 ± 15	59 ± 16	<0,001*	65 ± 13	70 ± 11	<0,001*
≤40	88,4 (38)	11,6 (5)	0,002*	87,5 (21)	12,5 (3)	<0,001*
41-55	70,2 (33)	29,8 (14)		71,8 (89)	28,2 (35)	
56-70	63,9 (23)	36,1 (13)		61,2 (213)	38,8 (135)	
>70	40,0 (6)	60,0 (9)		47,6 (165)	52,4 (182)	
Größe [cm]	172 ± 9	175 ± 10	0,094	170 ± 9	171 ± 10	0,061
BMI [kg/m ²]	27 ± 5	28 ± 7	0,591	31 ± 6	32 ± 7	0,278
Taillenumfang [cm]	93 ± 14	100 ± 16	0,017*	108 ± 15	112 ± 16	<0,001*

Daten angegeben in % (Anzahl) oder als Mittelwert ± SD

Diabetesbezogene Faktoren

Patienten, bei denen eine DSPN diagnostiziert wurde, hatten eine statistisch signifikant längere Diabetesdauer als Patienten ohne DSPN. Dies traf sowohl für T1D (28 vs. 20 Jahre, $p < 0,005$) als auch für T2D (16 vs. 12 Jahre, $p < 0,001$) zu.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das Vorliegen einer Neuropathie bei Patienten, die häufig Unterzuckerungen gemessen haben, festgestellt werden.

Bei Patienten mit Episoden von schweren Hypoglykämie-bedingten Bewusstseinsverlusten war die Prävalenz der DSPN bei T1D mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Patienten ohne

Bewusstseinsverluste (61,5 vs. 25,2%, $p < 0,01$). Es lag eine statistische Signifikanz vor. Bei Patienten mit T2D stieg die Prävalenz bei Episoden schwerer Hypoglykämien ebenfalls signifikant von 42 % auf 67 %. Auch hier lag eine statistische Signifikanz vor ($p < 0,05$) (Tab. 9).

Tab. 9: Diabetesbezogene Daten und DSPN

Variable	Typ-1			Typ-2		
	DSPN -	DSPN +	p-Wert	DSPN -	DSPN +	p-Wert
Diabetesdauer [Jahren]	20 ± 14	28 ± 14	0,002*	12 ± 10	16 ± 10	<0,001*
<1	0 (0)	0 (0)		65,0 (13)	35,0 (7)	
<5	94,4 (17)	5,6 (1)		69,5 (98)	30,5 (43)	
<10	80,0 (16)	20,0 (4)	0,032*	65,7 (119)	34,3 (62)	<0,001*
<15	75,0 (9)	25,0 (3)		56,5 (87)	43,5 (67)	
<25	75,0 (27)	25,0 (9)		53,1 (110)	46,9 (97)	
≥25	57,7 (30)	42,3 (22)		40,0 (48)	60,0 (72)	
Unterzuckerungen						
häufig	74,2 (69)	25,8 (24)	0,175	48,4 (31)	51,6 (33)	0,151
selten	62,8 (27)	37,2 (16)		57,8 (368)	42,2 (269)	
Bewusstseinsverlust	38,5 (5)	61,5 (8)	0,01*	33,3 (7)	66,7 (14)	0,023*

Daten angegeben in % (Anzahl) oder als Mittelwert ± SD

Ferner ergaben sich Unterschiede in der Diabetesbetreuung. Patienten mit T2D, die eine Neuropathie aufwiesen, wurden signifikant häufiger von Hausärzten ($p=0,011$) und seltener durch Diabetologen ($p < 0,05$) betreut. Außerdem befanden sich Patienten mit einer Neuropathie sowohl eines T1D ($p < 0,005$) als auch eines T2D ($p < 0,001$) häufiger in podologischer Behandlung.

In der Therapie des DM zeigte sich, dass bei T2D Neuropathie-Erkrankte signifikant häufiger mit Insulin behandelt wurden ($p=0,001$).

Alle Daten zur Diabetesbetreuung und -therapie wurden dabei nicht als eigentliche Risikofaktoren betrachtet.

Begleiterkrankungen und Gewohnheiten

Nahezu alle anamnestisch erfassten Begleiterkrankungen des DM korrelierten signifikant mit dem Vorliegen einer DSPN, sowohl bei Patienten mit T1D als auch T2D (Tab. 10).

Tab. 10: Komorbiditäten und DSPN

Variable	Typ-1			Typ-2		
	DSPN -	DSPN +	p-Wert	DSPN -	DSPN +	p-Wert
Nephropathie	47,6 (10)	52,4 (11)	0,01*	37,9 (80)	62,1 (131)	<0,001*
Retinopathie	47,5 (19)	52,5 (21)	<0,001*	42,8 (86)	57,2 (115)	<0,001*
Herzerkrankung	37,5 (6)	62,5 (10)	0,003*	44,6 (116)	55,4 (144)	<0,001*
Schlaganfall	22,2 (2)	77,8 (7)	0,003*	47,2 (34)	52,8 (38)	0,050*
Hypertonie	74,1 (20)	25,9 (7)	0,704	52,6 (151)	47,4 (136)	0,031*

Daten angegeben in % (Anzahl)

Die Prävalenz der DSPN bei T2D lag bei Patienten, die regelmäßig Sport trieben bei 32 % und bei Patienten, die unregelmäßig beziehungsweise keine sportlichen Aktivitäten ausübten, bei 46 %. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Daher konnte ein Bewegungsmangel für T2D als Risikofaktor identifiziert werden. Alternativ wäre denkbar, dass die DSPN zu einem Bewegungsmangel führt. Ein kausaler Zusammenhang kann nicht mit den Daten konstruiert werden.

Außerdem wurde eine DSPN mehr als doppelt so häufig bei Patienten diagnostiziert, die eine Bewegungseinschränkung aufwiesen. Dies zeigte sich sowohl bei T1D (55,0 vs. 24,8%, $p < 0,01$) als auch bei T2D (65,1 vs. 28,6%, $p < 0,001$). Die Unterschiede waren ebenfalls signifikant.

Bei T1D war die Prävalenz der DSPN bei Patienten mit niedriger Lebensqualität um 20 % höher als bei Patienten mit hoher Lebensqualität (41,5 vs. 21,6%, $p = 0,012$). Bei T2D zeigte sich dies ebenfalls in einer Erhöhung der Prävalenz um 14 % (49,9 vs. 36,0%, $p < 0,001$) (Tab. 11).

Tab. 11: Bewegungsgewohnheiten, Lebensqualität und DSPN

Variable	Typ-1			Typ-2		
	DSPN -	DSPN +	p-Wert	DSPN -	DSPN +	p-Wert
Sportaktivität	47,5 (19)	52,5 (21)	<0,001*	42,8 (86)	57,2 (115)	<0,001*
unregelmäßig/keine	67,7 (65)	32,3 (31)	0,22	54,2 (339)	45,8 (286)	<0,001*
regelmäßig	77,8 (35)	22,2 (10)		68,0 (149)	32,0 (70)	
Bewegungseinschränkung	45,0 (9)	55,0 (11)	0,006*	34,9 (110)	65,1 (205)	<0,001*
Lebensqualität						
niedrig	58,5 (31)	41,5 (22)	0,012*	50,1 (189)	49,9 (188)	<0,001*
hoch	78,4 (69)	21,6 (19)		64,0 (299)	36,0 (168)	

Daten angegeben in % (Anzahl)

Laborwerte

Der HbA1c Wert der Patienten mit einer DSPN lag bei T1D im Durchschnitt bei 8,1 %, bei T2D bei 7,5 %. Damit ergibt sich für T2D eine statistische Signifikanz (Tab. 12).

Bei T1D zeigte sich bei Patienten mit einer Neuropathie ein signifikanter Unterschied hinsichtlich hoher Nüchternblutzucker-Werte ($p < 0,05$). Bei Patienten mit T2D sind sowohl hohe Nüchternblutzucker-, erniedrigte HDL- als auch erhöhte Triglycerid-Werte als Risikofaktoren anzusehen (Tab. 12).

Tab. 12: Laborwerte und DSPN

Variable	Typ-1			Typ-2		
	DSPN -	DSPN +	p-Wert	DSPN -	DSPN +	p-Wert
HbA1c	7,7 ± 1,5	8,1 ± 1,7	0,164	7,2 ± 1,5	7,5 ± 1,7	0,001*
hoher Nüchternblutzucker ($\geq 6,1$ mmol/l)	68,5 (76)	31,5 (35)	0,049*	53,8 (334)	46,2 (287)	<0,001*
erniedrigtes HDL ($\leq 1,05$ mmol/l)	50,0 (4)	50,0 (4)	0,201	48,6 (88)	51,4 (93)	0,013*
erhöhte Triglyceride ($> 1,7$ mmol/l)	76,5 (13)	23,5 (4)	0,778	52,4 (166)	47,6 (151)	0,040*

Daten angegeben in % (Anzahl) oder als Mittelwert ± SD

Klinische und neurologische Untersuchung

Aus den Ergebnissen der klinischen Untersuchung wurden folgende drei Variablen analysiert:

Tab. 13: Gefäßstatus und DSPN

Variable	Typ-1			Typ-2		
	DSPN -	DSPN +	p-Wert	DSPN -	DSPN +	p-Wert
verminderte Pulsqualität	48,3 (14)	51,7 (15)	0,003*	39,2 (120)	60,8 (186)	<0,001*
pAVK	38,9 (7)	61,1 (11)	0,001*	42,7 (79)	57,3 (106)	<0,001*
Mönckeberg-Sklerose	37,5 (3)	62,5 (5)	0,045*	34,1 (14)	65,9 (27)	0,001*

Daten angegeben in % (Anzahl)

Für beide Diabetes-Typen gelten sowohl eine verminderte Pulsqualität als auch das Vorliegen einer pAVK oder Mönckeberg-Sklerose als Risikofaktoren für eine DSPN. Alle Zusammenhänge zeigten sich signifikant. In die weitere Risikofaktoranalyse gingen zur Analyse des Gefäßstatus lediglich die Variablen pAVK und Mönckeberg-Sklerose ein. Um den wechselseitigen Einfluss auf die DSPN zu minimieren, blieb die Variable *verminderte Pulsqualität* als Indikator für eine pAVK unberücksichtigt.

Außerdem wurde eine Korrelation zwischen einem reduzierten Sensibilitätsempfinden, welches im Neuropathie-Score nicht erfasst wird, und dem Vorliegen einer DSPN überprüft. Dabei zeigte sich, dass Patienten beider Diabetes-Typen mit einer Neuropathie häufiger eine verminderte oder fehlende Sensibilität aufwiesen ($p < 0,001$). Da dieses Ergebnis zu erwarten war und ein vermindertes Sensibilitätsempfinden nicht als eigentlicher Risikofaktor gilt, ging diese Variabel ebenfalls nicht in die weitere Analyse ein.

3.4.2 Multivariate Analyse

Die als signifikant bestimmten Variablen der bivariaten Analyse gingen sowohl für T1D als auch für T2D separat in zwei logistische Regressionsmodelle ein. Folgende Variablen blieben nach multivariater Analyse für T1D (tendenziell) signifikant:

Tab. 14: Risikofaktoren für eine DSPN bei T1D - multivariate Analyse

Variable	Risikoerhöhung	95 % - CI	p-Wert
Modell 1*			
Alter	1.05	1.02 - 1.08	0,002*
Bewusstseinsverlust	10.28	1.70 - 62.01	0,011*
Modell 2**			
Alter	1.03	1.00 - 1.07	0,046*
Bewusstseinsverlust	5.82	0.83 - 41.02	0,077
Nephropathie	3.01	0.84 - 10.83	0,091
Retinopathie	2.63	0.94 - 7.35	0,064

CI-Konfidenzintervall

* Modell 1: Risikofaktoren in multivariater Analyse ohne Begleiterkrankungen des DM

** Modell 2: Risikofaktoren in multivariater Analyse mit Begleiterkrankungen des DM

Die logistische Regression bestätigte, dass für T1D sowohl ein höheres Lebensalter als auch Episoden schwerer Hypoglykämien mit Bewusstseinsverlust als unabhängige Einflussgrößen mit dem Vorliegen einer DSPN assoziiert sind (Modell 1). So steigt die Wahrscheinlichkeit bei T1D eine DSPN zu entwickeln pro Lebensjahr um ca. 5 % und bei durch Hypoglykämiebedingten Bewusstseinsverlusten um das 10-fache an.

Nach Hinzufügen der Begleiterkrankungen des DM im Modell 2 blieb das Vorliegen eines höheren Lebensalters statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer Nephropathie oder Retinopathie erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eine DSPN zu entwickeln um etwa das 3-fache.

Nach multivariater Analyse für T2D zeigten sich folgende Variablen (tendenziell) signifikant:

Tab. 15: Risikofaktoren für eine DSPN bei T2D - multivariate Analyse

Variable	Risikoerhöhung	95 % - CI	p-Wert
Modell 1*			
Alter	1.02	1.00 - 1.04	0,056
Taillenumfang	1.01	1.00 - 1.03	0,068
Bewegungseinschränkung	3.38	2.10 – 5.45	<0,001*
erhöhte Triglyceride	1.46	0.94 – 2.28	0,094
Modell 2**			
Alter	1.01	0.88 – 1.03	0,363
Taillenumfang	1.01	1.00 – 1.03	0,094
Bewegungseinschränkung	2.78	1.64 – 4.57	<0,001*
erhöhte Triglyceride	1.42	0.85 – 2.24	0,135
Nephropathie	1.92	1.14 – 3.22	0,014*
Retinopathie	1.87	1.10 – 3.18	0,021*
pAVK	1.81	1.07 – 3.08	0,027*

CI-Konfidenzintervall

* Modell 1: Risikofaktoren in multivariater Analyse ohne Begleiterkrankungen des DM

** Modell 2: Risikofaktoren in multivariater Analyse mit Begleiterkrankungen des DM

Für T2D wurde ein höheres Lebensalter, ein erhöhter Taillenumfang sowie erhöhte Triglyceride als grenzwertig unabhängige Risikofaktoren identifiziert, während das Bestehen einer Bewegungseinschränkung den stärksten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer DSPN aufweist (Modell 1). Die Wahrscheinlichkeit eine DSPN zu entwickeln steigt folglich für T2D pro Lebensjahr um ca. 2 %, pro 10 cm Zunahme des Taillenumfangs um etwa 10 %, bei Bewegungseinschränkung um das 3,4-fache sowie bei erhöhten Triglycerid-Werten um das 1,4-fache.

Wurden die Begleiterkrankungen des DM zu dem Modell hinzugefügt (Modell 2), blieb die Risikoerhöhung der vorherigen Variablen ähnlich. Zusätzlich wurde jedoch ein unabhängig signifikanter Zusammenhang zwischen der DSPN und einer Nephropathie, Retinopathie und pAVK aufgezeigt. Ein Vorliegen dieser Komorbiditäten erhöht folglich ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für eine Neuropathie um jeweils knapp das 2-fache.

3.5 Dunkelziffer

In der Anamnese wurden die Patienten zu bereits vorliegenden Neuropathien befragt. Die Dunkelziffer beschreibt das Verhältnis zwischen der Anzahl an Patienten mit DM, bei denen eine DSPN erst im Rahmen der vorliegenden Studie diagnostiziert wurde und derer, bei denen zuvor keine Nervenschädigung bekannt war. Dies traf auf 27,1 % der in das Register

aufgenommenen Patienten zu. Die Dunkelziffer war bei Patienten mit T2D (28,5%) höher als bei Patienten mit T1D (17,0%).

4. Diskussion

Die Registerinitiative „Diabetes und Nerven“ wurde in Sachsen Anhalt durchgeführt, wo eine hohe demographische Altersbelastung (25% über 65-Jährige) und ein hoher Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus in der Gesamtbevölkerung (17%) vorliegt [2,130]. Das Register umfasst Patienten mit DM in Sachsen-Anhalt. Diese wurden auf das Vorliegen einer distalen sensomotorischen Polyneuropathie mithilfe des Neuropathie-Symptom-Scores und des Neuropathie-Defizit-Scores hin gescreent. Die Ergebnisse dieser Querschnittsstudie demonstrieren eine hohe Gesamtprävalenz der DSPN von 40,3 %. Patienten mit T2D sind mit 42,2 % häufiger von einer DSPN betroffen als Patienten mit T1D mit 29,1 %. Zusätzlich wurden Risikofaktoren erfasst. Es zeigte sich bei T1D, dass Patienten mit einer Neuropathie ein höheres Lebensalter aufweisen und häufiger zu Episoden schwerer Hypoglykämien mit Bewusstseinsverlust neigen. Bei T2D weisen Patienten ebenfalls ein höheres Lebensalter sowie ein ungünstiges kardiovaskuläres-metabolisches Risikoprofil (Adipositas, arterielle Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride, niedrige Lebensqualität, verminderte Sportaktivität, Bewegungseinschränkung) auf. Neuropathie-Patienten beider Diabetes-Typen waren zudem von weiteren mikro- und makrovaskulären Komorbiditäten des DM (Nephropathie, Retinopathie, pAVK) betroffen. Die Dunkelziffer der DSPN im Rahmen der Studie beträgt 27,1 %. Auch hier ist der Anteil der Patienten mit T2D höher (28,5 vs. 17,0%). Diese Registerinitiative ist eine der wenigen Querschnittsstudien in Deutschland, die sowohl die Prävalenz als auch Risikofaktoren der DSPN getrennt für T1D und T2D erfasst. Zudem präsentiert diese Arbeit detailliert in einer großen Kohorte die Versorgungssituation der Untersuchten.

4.1 Prävalenz

Epidemiologische Angaben zur globalen Prävalenz der DSPN variieren sehr stark von 2,4 % bis 75,1 %. Diese Schwankungen lassen sich durch Unterschiede in den gewählten Messinstrumenten, Definitionen einer Neuropathie, dem Ort der Untersuchung sowie den ausgewählten Patientenkollektiven erklären. In der Literatur wird die Gesamtprävalenz der DSPN für Patienten mit DM mit durchschnittlich 30 % angegeben [5].

Damit weisen wir in dieser Studie eine diskret höhere Gesamtprävalenz nach, die sich dementsprechend auf das Gesundheitssystem in dieser Region auswirkt.

Zur Prävalenz der DSPN der unterschiedlichen Diabetes-Typen liegen nur wenige repräsentative Daten in Deutschland vor, die sich zudem deutlich unterscheiden. Hinzu kommt, dass die epidemiologischen Daten in der aktuellen Nationalen Leitlinie für Neuropathie auf Prävalenzen einer Studie aus dem Jahr 1993 beruhen. In dieser klinikbasierten Studie konnte

eine DSPN bei 17,1 % der Patienten mit T1D und 34,8 % der Patienten mit T2D festgestellt werden. Untersucht wurden dabei 647 Patienten mit T1D im Alter von 11 bis 69 Jahren und 524 Patienten mit T2D im Alter von 16 bis 72 Jahren in deutschen, österreichischen und schweizerischen Diabeteszentren. Das Vorliegen einer DSPN wurde auf Basis von Symptomen und Ergebnissen des Reflex- und Stimmgabelstatus definiert [44]. Sowohl die Kriterien zur Diagnosestellung einer Neuropathie als auch die Prävalenzraten bei T2D entsprechen weitgehend den der hier vorliegenden Arbeit.

Aktuellere Studien, die getrennt zwischen T1D und T2D unterschieden, kamen dagegen zu anderen Ergebnissen.

Beispielsweise berichteten Sämann et al. von einer geringeren DSPN-Prävalenz von 9,8 % für T1D beziehungsweise 9,7 % für T2D [131]. Diese Querschnittsstudie aus dem primären Versorgungssektor in Deutschland, die in den Jahren 2002 bis 2004 durchgeführt wurde, wies ein ebenfalls großes Patientengut (4778 Patienten mit T1D und 4412 Patienten mit T2D) mit ähnlichem Durchschnittsalter wie unsere Kohorte (49 ± 16 Jahre vs. 60 ± 10 Jahre) auf. Die Diagnosestellung der DSPN beruhte jedoch nur auf der Basis eines einzelnen Screening-Instruments, dem 10g Monofilament-Test. Es hat sich gezeigt, dass die Detektion einer DSPN ausschließlich mittels des 10g Monofilaments aufgrund mangelnder Sensitivität primär nicht mehr eingesetzt werden sollte [132]. Daher sollte ein Vergleich mit der vorliegenden Arbeit nur mit Vorsicht gezogen werden. In unserer Studie zeigte sich bei der Durchführung des 10g Monofilament-Tests eine Verminderung beziehungsweise ein Fehlen der Sensibilität bei T1D zu 22 % und bei T2D zu 29 %. Ob dies jedoch als alleiniges Diagnosekriterium für das Vorliegen einer DSPN gewertet werden kann, muss kritisch betrachtet werden.

Von 2008 bis 2012 fanden Kostev et al. in einer Kohorte von 45 633 Patienten mit DM in der Primärversorgung mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren 2583 Fälle einer DSPN, entsprechend einer Prävalenz von 5,7 % [11]. Patienten mit T1D wurden in der genannten Studie nicht untersucht. Die Definition der DSPN beruhte dabei auf der Basis des ICD-Codes. Ein Vergleich dieser Prävalenz ist jedoch nur bedingt möglich, da im Rahmen der genannten Studie nur Patienten untersucht wurden, die kürzlich (<1 Jahr) an einem DM erkrankt waren. Daher repräsentiert die Studie von Kostev et al. lediglich ein bestimmtes Patientenkollektiv und lässt daher nur wenige Rückschlüsse auf die gesamte Population zu.

Höhere Prävalenzen wurden in der im Jahr 2018 publizierten PROTECT-Studie von Ziegler et al. ermittelt. In der genannten Studie wurden 126 Patienten mit T1D (Durchschnittsalter: 59 ± 16 Jahre) und 943 Patienten mit T2D (Durchschnittsalter: 69 ± 10 Jahre) untersucht. Die DSPN-Prävalenz lag bei T1D bei 44,3 % und bei T2D bei 55,3 % [31]. Ziegler et al. definierten das Vorliegen der DSPN als möglich (mild), wahrscheinlich (moderat) oder gesichert (schwer), wenn einer von drei, zwei von drei oder drei von drei Tests (Druck-, Temperatur- und

Vibrationsempfinden) pathologisch waren. Jedoch bezogen sich von der angegebenen Prävalenz 33,6 % bei T1D und 31,7 % bei T2D lediglich auf ein mögliches Vorliegen einer Neuropathie. Eine wahrscheinliche oder gesicherte Diagnose konnte nur in 10,7 % für T1D beziehungsweise 23,5 % für T2D gestellt werden. Diese Prävalenzraten sind wiederum deutlich geringer im Vergleich zur vorliegenden Arbeit. Die Erkenntnis, dass Patienten mit T2D häufiger von Nervenschäden betroffen sind, entspricht dagegen unseren Ergebnissen.

Alle drei genannten Studien verwendeten unterschiedliche Definitionen einer DSPN und wiesen meist nur ein selektioniertes Patientenkollektiv auf. In Abgrenzung dazu wurden Patienten unseres Kollektivs im Primärsektor (z.B. Praxen) und im Krankenhaus rekrutiert. Daher können unsere Daten als repräsentativ für den ambulanten Sektor und den stationären Sektor betrachtet werden. Des Weiteren haben wir im Rahmen unserer Register-Studie für die Diagnosestellung die Kombination des NSS und NDS verwendet, wie es auch in den Nationalen Versorgungsleitlinien empfohlen wird. Dabei werden sowohl Beschwerden abgefragt als auch das Reflexniveau, das Temperatur-, Vibrations- und Schmerzempfinden getestet. Durch die Verwendung mehrerer Kriterien für die Diagnosestellung können daher verlässlichere Ergebnisse erwartet werden.

Epidemiologische Daten internationaler Studien zur Prävalenz der DSPN getrennt für T1D und T2D, die ähnliche diagnostische Kriterien verwendet haben, stimmen mit unseren erhobenen Prävalenzen überein. So konnten Young et al. in Großbritannien bei 6487 Patienten eine DSPN in 22,7 % bei T1D und in 32,1 % bei T2D nachweisen [17]. Eine im Jahr 2018 veröffentlichte europäische Publikation von Andrei Cristian et al. ermittelte eine Prävalenz von 28,7 % für T1D und 50,7 % für T2D [133]. Kiani et al. stellten trotz eines jüngeren Patientenkollektivs (Durchschnittsalter: 28 ± 11 Jahre vs. 57 ± 11 Jahre) und einer kürzeren Diabetesdauer (Durchschnittserkrankungsdauer: 10 ± 7 Jahre vs. 9 ± 7 Jahre) eine Prävalenz von 21,5 % beziehungsweise 49,3 % fest [134]. In einer publizierten Studie aus Österreich konnten Kästenbauer et al. in 16,0 % und 37,5 % bei 350 Patienten mit T1D und T2D eine DSPN nachweisen [135].

Populationsbezogene Studien beschreiben übereinstimmend eine steigende Prävalenz der DSPN mit zunehmendem Alter und längerer Diabetesdauer [136,137]. Dabei wird jedoch nur in wenigen Fällen detailliert in Subgruppen klassifiziert.

Es sind diesbezüglich nur wenige Informationen hinsichtlich einer Altersdifferenzierung bekannt.

Young et al. beschrieben eine Prävalenzzunahme der DSPN von 5 % in der Altersklasse der 20- bis 29-Jährigen auf 44 % in der Altersklasse von 70 bis 79 Jahren [17]. Diese aus dem Jahr 1993 stammenden Daten differenzieren jedoch nicht nach Diabetes-Typ und wiesen lediglich eine generell steigende Tendenz auf. Genauere Informationen lieferten die

Beobachtungen aus dem Jahre 2014 von Gill et al. für Patienten mit T2D. Sie konnten eine Prävalenzerhöhung um das 1,7-fache für Patienten über 60 Jahre ermitteln [138].

Diese Ergebnisse sind mit unseren erhobenen Daten vergleichbar. Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass die Prävalenz bei beiden Diabetes-Typen mit dem Alter zunimmt und die Wahrscheinlichkeit eine DSPN zu entwickeln für T1D pro Lebensjahr um 5 % und für T2D etwa um 2 % ansteigt. Es zeigte sich zudem, dass etwa jeder dritte Patient ab einem Alter von über 40 Jahren und etwa jeder zweite Patient über 70 Jahre eine Nervenschädigung aufweist. Der Prävalenzanstieg war insbesondere für letztere Altersgruppe signifikant. Diese Beobachtungen zeigen, dass ein Neuropathie-Screening vor allem bei über 70-Jährigen unabhängig von der Diabetesdauer durchgeführt werden sollte, aber auch bereits ab dem 40. Lebensjahr aufgrund der hohen Prävalenz sinnvoll ist.

Auch liegen nur wenige Daten über die Klassifizierung der Diabetesdauer vor.

Jaiswal et al. berichteten in den USA von einer zweifachen Erhöhung der Prävalenz mit ansteigender Diabetesdauer von 5 bis 10 Jahren auf mehr als 10 Jahre sowohl für T1D (5% auf 13%) als auch für T2D (19% auf 36%). Allerdings wurden in der Studie nur junge Patienten mit DM untersucht (Durchschnittsalter: 18 ± 4 Jahre vs. 22 ± 4 Jahre) und die Diabetesdauer nur in zwei Subgruppen klassifiziert [139]. In Großbritannien konnten Young et al. zeigen, dass die DSPN häufiger bei Patienten diagnostiziert wird, die länger als 10 Jahre an DM erkrankt sind (36,8%) im Vergleich zu Patienten mit weniger als fünf Jahren Erkrankungsdauer (20,8%). Auffällig war außerdem, dass die Prävalenz bei Patienten mit T1D zu Beginn niedrig war und erst nach einigen Jahren signifikant zunahm. Im Gegensatz dazu wies bei T2D bereits bei Diagnosestellung mehr als jeder fünfte Patient Nervenschäden auf [17]. Neuere Studien zeigen ebenfalls, dass Nervenschäden bereits bei Diagnosestellung des T2D vorliegen [27,28].

Unsere Ergebnisse stimmen mit den oben genannten Beobachtungen überein. Da die Prävalenz der DSPN für Patienten mit T1D folglich besonders nach 5 Jahren Diabetesdauer ansteigt, unterstützen unsere Ergebnisse die aktuellen Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie zum Screening auf eine Neuropathie zu diesem Zeitpunkt. Wir zeigen zudem, dass Patienten mit T1D auch nach langer Diabetesdauer (≥ 25 Jahren) vermehrt einem Risiko für Nervenschäden ausgesetzt sind.

Wir bestätigen ebenfalls Beobachtungen einer hohen DSPN-Prävalenz (35%) bei Diagnosestellung des T2D. Vor diesem Hintergrund wäre es demnach sinnvoll, bereits in einem Prädiabetes-Stadium (HbA1c: 5,7% - 6,4%) auf das Vorliegen einer DSPN zu testen. Dies würde ermöglichen, Nervenschäden in Zukunft in einem bereits früheren Stadium zu diagnostizieren.

4.2 Risikofaktoren

In Hinblick auf die Geschlechterverteilung konnte bei Neuropathie-Patienten ein diskretes Überwiegen des männlichen Geschlechts beobachtet werden. Allerdings zeigte sich dabei kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten einer DSPN. Dies ist mit den meisten Analysen anderer Autoren vereinbar [133,140,141]. Nur in wenigen Publikationen waren signifikant mehr Männer als Frauen von einer DSPN betroffen [11,134] oder umgekehrt [142].

In der vorliegenden Arbeit korrelierte sowohl ein hohes Lebensalter als auch die Diabetesdauer mit der DSPN. Nach logistischer Regression blieb das Vorliegen eines hohen Lebensalters signifikant. Dies entspricht anderen Studienergebnissen [11,138,140,143] und beweist, dass dies ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer DSPN ist. Da Patienten mit hohem Lebensalter oft auch eine längere Diabetesdauer aufweisen und umgekehrt, kann dies jedoch zur einer wechselseitigen Beeinflussung der beiden Variablen führen.

Die Optimierung der glykämischen Kontrolle stellt eine Basismaßnahme sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung der DSPN dar [144]. In der Literatur werden strenge Blutzuckereinstellungen in Abhängigkeit vom Diabetes-Typ kontrovers diskutiert [145]. Man vermutet, dass eine Erhöhung des HbA1c Wertes um 1 % die Prävalenz der DSPN um 10 % bis 15 % ansteigen lässt [19]. In Publikationen wird der Einfluss des HbA1c häufig als Risikofaktor für Nervenschäden untersucht, wobei auch hier die Ergebnisse nicht eindeutig sind. Während manche Autoren einen Einfluss des HbA1c auf die DSPN als unabhängigen Risikofaktor beschreiben [133,141], ist bei anderen Autoren kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen [135,138,143]. In unserer Studie wiesen Patienten mit einer DSPN sowohl höhere Nüchternblutzucker- als auch höhere HbA1c-Werte auf. Letzterer war jedoch in der bivariaten Analyse nur für Patienten mit T2D signifikant. Eine fehlende Signifikanz bei T1D könnte allerdings an der geringeren Anzahl an untersuchten Patienten liegen.

Wie die ACCORD Studie zeigte, ist dem Nutzen einer strengen Blutzuckereinstellung eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität sowie das Auftreten schwerer Hypoglykämien gegenüberzustellen [106]. Herzerkrankungen und erhöhte Mortalitätsraten wurden auch mit Nervenschäden assoziiert. So starben in der Studie von Forsblom et al. 38 der 131 Patienten mit T2D während der neunjährigen Follow-up-Periode. Die DSPN wurde dabei als zweitstärkster unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität identifiziert [146].

In der Literatur wird der schweren Hypoglykämie als Risikofaktor für eine DSPN nur eine geringe Bedeutung zugeschrieben. Lediglich experimentelle Mausmodelle konnten zeigen, dass schwere Hypoglykämien axonale Schädigungen und damit einhergehende periphere Neuropathien induzieren können [147,148]. Andere Studien wiesen lediglich eine Korrelation zwischen schweren Hypoglykämien und autonomen Neuropathien nach [149]. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Episoden schwerer Hypoglykämien mit Bewusstseinsverlust ebenfalls einen

unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer DSPN, insbesondere bei T1D, darstellen. Dies ist mit den Ergebnissen von teer Braak et al. vereinbar und sollte folglich in der Blutzuckereinstellung im klinischen Alltag berücksichtigt werden [150].

In der Pathogenese der DSPN werden neben erhöhten Blutzuckerspiegeln auch andere Faktoren in Verbindung gebracht. Dies wurde insbesondere vor dem Hintergrund deutlich, dass selbst Patienten mit gut eingestelltem HbA1c Wert von $< 5,4\%$ mikrovaskuläre Komplikationen entwickeln [12].

Neuere Erkenntnisse zeigen, dass in diesem Zusammenhang kardiovaskuläre Risikofaktoren einschließlich Komponenten des Metabolischen Syndroms eine wichtige Rolle spielen.

Die Follow-up-Daten der prospektiven EURODIAB-Studie von Tesfaye et al., in welcher 1172 Patienten mit T1D (Durchschnittsalter: 30 ± 9 Jahre, Diabetesdauer: 12 ± 8 Jahre) in 31 Diabeteskliniken verteilt in ganz Europa nach einem Zeitraum von sieben Jahren untersucht wurden, zeigten, dass die Inzidenz der DSPN neben einer schlechten Blutzuckereinstellung mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie zum Beispiel erhöhten Triglyceriden, erhöhtem BMI und arterieller Hypertonie assoziiert ist [141]. Eine weitere Studie stellte sogar fest, dass eine vorliegende arterielle Hypertonie einen guten Prädiktor für die Inzidenz der DSPN darstellt [151]. In der bevölkerungsbasierten MONICA/KORA-Studie in der Region Augsburg korrelierte die DSPN mit hohem Alter und abdomineller Adipositas [140]. Die Ergebnisse der Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications-Studie (EDC) zeigten, dass niedriges HDL-Cholesterin mit dem Vorliegen einer DSPN assoziiert ist [152]. In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass Dyslipidämie als alleiniger Risikofaktor ebenfalls Nervenschäden verursachen kann [153]. Diese Beobachtungen haben Wiggin et al. auch in einer Kohorte von Neuropathie-Patienten belegen können. Sie konnten in morphometrischen Analysen von Nervenbiopsien aufzeigen, dass erhöhte Triglyceride im Rahmen der Dyslipidämie mit der Progression von Nervenschäden beziehungsweise mit der Anzahl denervierender myelinisierter Nervenfasern signifikant korrelieren [154]. In einer weiteren Studie von Ziegler et al. konnte zudem ein Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceriden und dem Schweregrad einer DSPN aufgezeigt werden [52]. Des Weiteren haben Solli et al. bei 1000 Patienten mit DM eine Relation zwischen einer Bewegungseinschränkung und dem Vorliegen einer DSPN nachgewiesen [155]. In zahlreichen anderen Publikationen wurde von einem statistisch signifikanten Einfluss einer verminderten Lebensqualität auf die DSPN berichtet [8–10].

All diese Daten unterstützen unsere Erkenntnis hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der DSPN und kardiovaskulärer Risikofaktoren (Adipositas, arterielle Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride, niedrige Lebensqualität, verminderte Sportaktivität, Bewegungseinschränkung), die wir in bi- und multivariaten Analysen insbesondere bei T2D

identifizieren konnten.

Im Gegensatz dazu konnten wir Studienergebnisse, die eine Assoziation zwischen einer DSPN und dem BMI festgestellt hatten, nicht bestätigen [141,156]. Dahingegen korrelierte in unserer bivariaten Analyse für T1D und T2D ein erhöhter Taillenumfang mit der DSPN. Dies ist vor dem Hintergrund relevant, dass in der neuen Definition des Metabolischen Syndroms der Taillenumfang im Gegensatz zum BMI als besserer Indikator für die Adipositas vereinbart wurde [157].

Von klinischer Relevanz ist es, dass die genannten kardiovaskulären Risikofaktoren einschließlich der Komponenten des Metabolischen Syndroms potentiell reversibel sind. Das heißt, dass sie sich durch entsprechende therapeutische Maßnahmen korrigieren lassen und somit wichtige Therapieziele in der ätiologischen Kaskade darstellen. Außerdem wies die vorliegende Arbeit nach, dass bei Patienten mit T2D eine Reduktion des Taillenumfangs um 10 cm die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer DSPN um etwa 10 % senkt. Daraus wird deutlich, dass Patienten ihren Krankheitsbeginn und -verlauf maßgeblich selbst beeinflussen können. Das Ziel sollte daher sein, sie vermehrt für ihre Krankheit zu sensibilisieren und zur eigenständigen Mitarbeit zum Erreichen der Therapieziele zu motivieren.

Des Weiteren konnten wir nachweisen, dass Nervenschäden mit anderen mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen des DM assoziiert sind, was auf gemeinsame pathogenetische Mechanismen hindeutet [61]. In unserer Studie erhöhten mikrovaskulären Begleiterkrankungen, insbesondere das Vorliegen einer Nephropathie und Retinopathie, bei beiden Diabetes-Typen die Wahrscheinlichkeit eine DSPN zu entwickeln, um das Zwei- bis Dreifache.

Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [11,12,133]. Die Studiengruppe von Papanas et al. ordneten in ihrer Metaanalyse zu Komorbiditäten den Zusammenhang zwischen DSPN und Retinopathie als stark und zwischen DSPN und Nephropathie als sehr stark ein [19]. Außerdem korrelierte in unseren Analysen bei T2D die DSPN ebenfalls signifikant mit dem Vorliegen einer pAVK, was auch andere Publikationen zeigten. Beispielsweise war in der Diabetesbevölkerung in Augsburg der Zusammenhang zwischen einer pAVK und einer DSPN ebenfalls unabhängig signifikant [140]. In der PROTECT-Studie blieb die Assoziation selbst nach Adjustierung von Störvariablen signifikant [30]. Kärvestedt et al. bestätigten in einer schwedischen Publikation für Patienten mit T2D, dass sich das Risiko für Nervenschäden bei vorliegender pAVK um mehr als das Doppelte erhöhte [143]. In einer klinisch-basierten Studie von Papanas et al. im Jahr 2007 konnte sogar genau bestimmt werden, dass ein erniedrigter ABI ($<0,9$) mit 47-prozentiger Sensitivität und 91-prozentiger Spezifität mit einer DSPN korreliert [158].

Die Assoziation mit mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen des DM machen deutlich, dass Patienten bei bereits vorliegenden diabetischen Komplikationen auf eine DSPN und *vice versa* getestet werden sollten.

Die höhere Prävalenz der DSPN für T2D im Vergleich zu T1D im Rahmen unserer Studie könnte neben dem höheren Durchschnittsalter und der längeren Diabetesdauer auf die Beteiligung mehrerer assoziierter Komponenten des Metabolischen Syndroms beziehungsweise kardiovaskulärer Risikofaktoren zurückzuführen sein [61,159]. Hierzu sind allerdings weitere Untersuchungen notwendig, um die genaue Pathophysiologie der Entstehung von Nervenschäden zu eruieren, die durch Komponenten des Metabolischen Syndroms induziert werden [160]. Dies könnte zukünftig auch neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

Eine weitere Ursache der höheren DSPN Prävalenz des T2D könnte auch durch einen Metformin-induzierten Vitamin B12-Mangel bedingt sein. Besonders bei Patienten mit T2D ist eine Therapie, sofern keine Kontraindikationen bestehen, mit Metformin häufig. Diese kann, wie Studien gezeigt haben, zu einem Vitamin B12-Mangel führen [161], der sich klinisch wie eine Neuropathie äußern kann [162]. Die Evidenzen für eine Metformin-induzierte Neuropathie ist jedoch noch umstritten [163,164]. Allerdings haben wir im Rahmen unserer Studie anamnestisch eine Metformin-Einnahme nicht systematisch erfasst. Weitere klinische Studien wären auch zu diesem Thema in der Zukunft notwendig.

4.3 Dunkelziffer

In der vorliegenden Arbeit beträgt die Dunkelziffer der DSPN 27,1 %. Die Rate ist dabei bei Patienten mit T2D mit 28,5 % höher als bei T1D mit 17,0 %. Im Vergleich zu anderen Studien fällt die Dunkelziffer gering aus.

Hermann et al. befragten in der Region Augsburg zufällig ausgewählte 177 Patienten mit DM, ob bei ihnen zuvor Nervenschäden oder ein diabetisches Fußsyndrom diagnostiziert wurde. In der anschließenden Untersuchung konnten sie bei 39 der Befragten eine DSPN feststellen. Dabei hat sich gezeigt, dass 30 von ihnen nichts von ihrer Erkrankung wussten. Das ergibt eine Dunkelziffer von 77 %. Auffällig war außerdem, dass ein Viertel der untersuchten Patienten noch nie eine ärztliche Fußuntersuchung erhalten hatte [165].

Eine ähnlich hohe Dunkelziffer konnten Ziegler et al. in der PROTECT-Studie ermitteln [31]. Zwischen 2013 und 2016 untersuchten sie bundesweit Patienten in Einkaufszentren sowie Diabetes- und Gesundheitsmessen. Unter den Patienten mit T1D diagnostizierten sie bei 30 Patienten eine DSPN. Von diesen hatten jedoch 53,3 % vor der Untersuchung angegeben, dass zuvor keine entsprechende Diagnose von ihren Ärzten gestellt wurde. Bei Patienten mit

T2D lag der Anteil einer neu diagnostizierten Neuropathie sogar bei 69,9 %. Besonders hoch war die Dunkelziffer bei schmerzloser Neuropathie, die sich symptomlos oder nur durch Taubheitsgefühl und Parästhesien äußert.

Die beiden genannten Studien haben im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit eine deutlich höhere Dunkelziffer ermittelt. Dies lässt sich zum einen durch die unterschiedlichen Untersuchungsorte erklären. In Abgrenzung zu den aufgezeigten Publikationen wurden in unserer Studie die meisten Patienten in diabetologischen Praxen untersucht. Eine Betreuung durch Diabetologen ist mit einer besseren Diabetesaufklärung beziehungsweise -schulung der Patienten assoziiert [166], so dass davon ausgegangen werden kann, dass vermehrt auf Nervenschädigungen geprüft sowie bei vorliegender Erkrankung aufgeklärt wurde. Vor dem Hintergrund der diabetologischen Betreuung bei Patienten mit T1D im Rahmen der vorliegenden Arbeit könnte dies auch die geringere Dunkelziffer im Vergleich zu Patienten mit T2D erklären. Zum anderen wurden verschiedene Definitionen einer DSPN verwendet. In oben beschriebenen Studien genügte bereits das Vorliegen eines pathologischen Testergebnisses für die Diagnose der DSPN. Außerdem wurde bei beiden der Monofilament-Test durchgeführt, welcher wie bereits beschrieben, als alleiniges Screening-Instrument nicht sensitiv genug ist. Es ist zu vermuten, dass dadurch Neuropathien diagnostiziert wurden, die unter Verwendung anderer diagnostischer Kriterien für die Diagnose einer DSPN nicht ausgereicht hätten. Im Vergleich dazu gingen in unserer Diagnosestellung mehrere Kriterien ein. Somit waren grundsätzlich mehrere pathologische Testergebnisse oder entsprechende Symptome notwendig, um die Diagnose einer DSPN stellen zu können. Dementsprechend lässt sich auch die geringere Dunkelzifferrate erklären.

Abschließend ist festzuhalten, dass unabhängig der unterschiedlichen Dunkelzifferraten die Bedeutung der DSPN sichtbar unterschätzt wird. Ursächlich dafür können eine unzureichende Aufmerksamkeit für Präventionsprogramme und eine mangelnde Umsetzung klinischer Leitlinien in Frage kommen [31].

4.4 Beurteilung der Versorgungssituation

Im Rahmen unserer Studie wurde das Patientenkollektiv vorwiegend durch Diabetologen betreut, da die Rekrutierung und Untersuchung zum Großteil in entsprechenden Praxen erfolgte. Auffällig ist dabei, dass Patienten mit T2D mit einer Neuropathie signifikant häufiger durch Hausärzte als durch Diabetologen betreut wurden. Es sollte jedoch bei Nichterreichen des individuellen HbA1c Zielwertes oder bei Diagnosestellung einer Neuropathie eine entsprechende Mitbetreuung durch einen Diabetologen oder eine Überweisung in eine Fußambulanz erfolgen [79].

Regelmäßige Fußuntersuchungen sind ebenfalls obligat im Präventionsprozess Neuropathie-bedingter Spätkomplikationen. Dabei wurde eine eigenständige Fußuntersuchung von etwa einem Viertel der Patienten mit DM nur höchstens einmal im Monat durchgeführt. Dies kann dazu führen, dass durch den Verlust der Sensibilität Fußulzerationen unbemerkt auftreten. Studien legen nahe, dass die Häufigkeit der eigenständig durchgeführten Fußuntersuchungen durch Patientenschulungen gesteigert werden kann [167,168]. Präventiv ist es folglich wichtig, solche Schulungen inklusiver Anleitung zur Selbstuntersuchung durchzuführen [122].

Die Nationalen Versorgungsleitlinien postulieren ebenfalls eine angemessene Schuhversorgung für Patienten mit Sensibilitätsverlusten in den Füßen. Ein inadäquates Schuhwerk stellt nämlich eine der Hauptursachen für die Entstehung von Ulzerationen dar. Es konnte gezeigt werden, dass das Tragen Diabetes-adaptierten Schuhwerks einen gesundheitsfördernden Effekt bezüglich Fußkomplikationen aufweist [169–171]. Im Rahmen dieser Studie wurden lediglich 5,7 % der Patienten mit T1D und 9,4 % mit T2D durch einen orthopädischen Schuhmacher betreut. Dieser Anteil ist deutlich geringer als die Anzahl an Patienten mit einer Sensibilitätsminderung. Eine Verbesserung der Schuhversorgung sollte demnach angestrebt werden.

Die Prävalenz Neuropathie-bedingter Folgeschäden fiel insgesamt gering aus. Lediglich 3 % der Patienten wiesen zum Untersuchungszeitpunkt Ulzerationen und knapp 2 % Amputationen auf. Der Anteil an abgeheilten Ulzerationen war mit 5,4 % höher, was auf einen guten Umgang Neuropathie-assoziiertes Komplikationen hindeutet.

Patienten mit einer DSPN wurden signifikant häufiger mit Insulin und seltener mit Tabletten therapiert. Im Rahmen dieser Studie wird eine Insulintherapie allerdings nicht als eigentlicher Risikofaktor betrachtet. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten infolge der hohen Blutzuckerwerte und nicht aufgrund der erforderlichen Insulintherapie Nervenschädigungen aufwiesen.

Der durchschnittliche HbA1c Wert lag für beide Diabetes-Typen höher als empfohlen. Auch der zuletzt gemessene Nüchternblutzucker war bei fast allen untersuchten Patienten über dem Normbereich (81%). Trotz dessen wurden Episoden schwerer Unterzuckerungen mit begleitendem Bewusstseinsverlust insbesondere bei Patienten mit T1D angegeben. Bei Patienten mit T2D war eine mit 17 % vorliegende Unkenntnis über aufgetretene Hypoglykämien zu verzeichnen. Insgesamt deuten diese Daten auf eine unzureichende Diabeseinstellung der Patienten hin. Als Ursachen können eine ungeeignete Medikationsform, fehlende Compliance oder eine unzureichende ärztliche Beratung in Frage kommen.

Die Prävalenz der anamnestischen arteriellen Hypertonie war mit durchschnittlich 76 % sehr hoch, wobei nahezu jeder Patient medikamentös eingestellt war (98%). Auffällig war, dass

20 % der Patienten mit T1D und 35 % der Patienten mit T2D trotz Einnahme von Antihypertonika erhöhte systolische und / oder diastolischen Blutdruckwerte aufwiesen. Außerdem wurden erhöhte Triglyceride bei 18 % der Patienten mit T1D beziehungsweise 57 % der Patienten mit T2D festgestellt. Die Identifizierung einer arteriellen Hypertonie und Dyslipidämie als Risikofaktoren für die Entstehung einer DSPN erfordert eine verbesserte Einstellung der genannten Variablen.

Neuropathische Schmerzen zählen zu den häufigsten genannten Symptomen in der Anamnese (34,3%). Diesbezüglich erhielten jedoch lediglich 9 % der Patienten eine medikamentöse Therapie. Auch weitere Studien berichten, dass neuropathische Schmerzen sowohl unterdiagnostiziert als auch unterbehandelt sind [136,172]. In Hinblick darauf konnte auch gezeigt werden, dass Patienten nicht immer von ihren Schmerzen berichten [173]. Diesbezüglich sollte der Schmerzanamnese und -therapie mehr Beachtung geschenkt werden.

4.5 Beurteilung der Studienergebnisse

In der Diagnostik der DSPN erreichen die Kombination des NSS zur Erfassung neuropathischer Symptome, des NDS zur Ermittlung neuropathischer Defizite und neurophysiologische Testungen die genauesten und zuverlässigsten Ergebnisse. Im Gegensatz zu neurophysiologischen Untersuchungen, die für epidemiologische klinische Studien nicht empfohlen werden, ist die Erfassung der DSPN ausschließlich mithilfe des NSS und NDS einfach in großen Kohorten durchzuführen, günstig, wenig zeitaufwendig und nicht-invasiv. Es zeigte sich, dass sie zudem sensitiv (82-92%) und ebenso spezifisch (bis zu 67%) sind, um das Vorliegen einer DSPN zu erfassen [174]. Der NSS- und NDS-Score beinhalten zudem alle aktuellen Anforderungen [16], zu denen sowohl die Berücksichtigung von Symptomen als auch die Beurteilung aller Nervenfasertypen zählt. Aufgrund dessen stellen sie geeignete Scores für die Diagnosestellung der DSPN dar und werden für klinische Studien entsprechend empfohlen [79].

Da im Rahmen dieser Studie die Prävalenz mithilfe der beiden genannten Testverfahren bestimmt wurde, erhöht dies die Validität unserer Ergebnisse. Die Größe des Patientenkollektives gehört zu den Stärken der vorliegenden Arbeit. Außerdem sorgt das multizentrische Studiendesign, welches die Rekrutierung sowohl in der Primärversorgung, in öffentlichen Bereichen als auch im stationären Bereich umfasst, dafür, dass unsere Registerinitiative repräsentativ für die Versorgungssituation ist. Jedoch lässt sich die erhobene Prävalenz nicht einfach auf ganz Deutschland übertragen, da Patienten in Sachsen-Anhalt eine höhere demographische Diabetesrate und ein höheres Alter aufweisen.

Probanden wurden, sofern sie von Nervenschäden betroffen waren, nach Aufnahme in das Register zusätzlich auf weitere Studien hingewiesen. Aktuell ist dies im Rahmen des Förderprogramms „Autonomie im Alter“ des Landes Sachsen-Anhalt die Studie „Smart Prevent Diabetic Feet“ zur Vermeidung der Entwicklung von Fußgeschwüren bei Patienten mit DM mit fortgeschrittener diabetischer Polyneuropathie. Die Registerinitiative folgte demnach nicht nur einer epidemiologischen Zielstellung zur Erfassung der Prävalenz der DSPN und ihrer zugrundeliegenden Risikofaktoren. Sie ermöglicht Betroffenen darüber hinaus perspektivisch auch Langzeitkomplikationen zu verhindern. Des Weiteren wurden die Untersuchungsergebnisse von Patienten aus diabetologischen Praxen den behandelnden Ärzten vor Ort schriftlich übergeben.

Die vorliegende Studie weist neben den genannten Stärken Limitationen auf. Zum einen wurden neurophysiologische Testungen, die das Vorliegen einer DSPN noch sicherer diagnostizieren, nicht verwendet. Diese stellen den Goldstandard in der Diagnostik der DSPN dar, da sie auch subklinische Formen einer Neuropathie aufdecken können. Das könnte dazu führen, dass die Prävalenz der DSPN in der vorliegenden Arbeit zu gering eingeschätzt wurde. Zum anderen wurden Fragebögen für die Anamnese verwendet. Daraus ergeben sich typische anamnestische Probleme wie zum Beispiel ungenaue, nicht gewissenhafte oder sogar sozial erwünschte Antworten. Da wir im Rahmen unserer Untersuchung keine zusätzlichen Blutuntersuchungen durchgeführt haben, konnten Laborwerte, sofern diese nicht vorlagen, auch nicht bei allen Patienten erfasst werden und folglich nicht in die Risikofaktoranalyse einfließen. Außerdem wurden andere Ursachen von Neuropathien, die sich nicht alleine auf die Diabeteserkrankung zurückführen lassen, nicht erfasst.

Darüber hinaus ist unsere Registerinitiative eine Querschnittsstudie, die lediglich Momentaufnahmen ermöglicht. Ein Ziel könnte darin liegen, die Registerinitiative mit anschließenden Langzeitbeobachtungen fortzuführen.

5. Zusammenfassung

Die distale sensomotorische Polyneuropathie ist eine der bedeutendsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus und geht mit einer starken Gesundheitsbelastung einher. Da sie zum jetzigen Zeitpunkt nicht heilbar ist, kommt der Prävention sowie der Vermeidung resultierender Komplikationen eine wichtige Rolle zu. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der Prävalenz und zugrundeliegender Risikofaktoren. Diesbezüglich liegen in Deutschland aktuell nur wenige repräsentative Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Außerdem wird selten zwischen T1D und T2D sowie nach Subgruppen für Alter und Diabetesdauer differenziert.

Die primären Ziele der vorliegenden Studie waren die Erhebung der Prävalenz und der Risikofaktoren der DSPN für T1D und T2D sowie die Evaluation der Dunkelziffer und der Versorgungssituation der Patienten.

Im Rahmen der vorliegenden multizentrischen Studie wurden 1004 Patienten mit DM in Sachsen-Anhalt auf das Vorliegen einer DSPN mithilfe des Neuropathie-Symptom-Scores und Neuropathie-Defizit-Scores hin untersucht.

Als Ergebnis zeigt sich eine Gesamtprävalenz der DSPN von 40,3 %. Patienten mit T2D sind mit 42,2 % häufiger von Nervenschäden betroffen als Patienten mit T1D mit 29,1 %. Die hohe Prävalenz sollte dazu ermutigen, vermehrt auf Neuropathien zu testen. Dies trifft besonders für Ältere (>70-Jährige), für Patienten mit T1D nach 5 Jahren Diabetesdauer sowie für Patienten mit T2D bereits bei Diagnosestellung zu, so dass hierbei ein Screening vorzugsweise im Prädiabetes-Stadium erfolgen sollte.

Die identifizierten Risikofaktoren bei T1D sind ein hohes Lebensalter und Episoden schwerer Hypoglykämien mit Bewusstseinsverlust. Bei T2D stellen sich ein hohes Lebensalter sowie ein kardiovaskuläres-metabolisches Risikoprofil als Hauptrisikofaktoren dar, welche therapeutisch als auch durch Lebensstilveränderungen vermieden werden können. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, Patienten für Neuropathien zu sensibilisieren und dadurch der Entstehung der DSPN und der Entwicklung von Komplikationen entgegen zu wirken. Weiterhin besteht Konsens über eine adäquate Blutzuckereinstellung. Fortan sollte aber insbesondere bei Patienten mit T1D eine zu intensive Blutzuckereinstellung mit dem Risiko für schwere Hypoglykämien vermieden werden.

Zudem wurden in dieser Studie mikro- und makrovaskuläre Komorbiditäten des DM (pAVK, Nephropathie und Retinopathie) erfasst. Daher sollte im gesamten Diabetesmanagement auf das Screening von Patienten mit bereits vorliegenden Langzeitkomplikationen des DM geachtet werden.

Die ermittelte Dunkelziffer von 27 % legt nahe, dass Neuropathien unterdiagnostiziert sind und präventive Maßnahmen für Folgeerkrankungen unzureichend durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Saeedi P., I. Petersohn, P. Salpea, B. Malanda, S. Karuranga, N. Unwin, S. Colagiuri, L. Guariguata, A.A. Motala, K. Ogurtsova, J.E. Shaw, D. Bright, R. Williams: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*. 157:107843 (2019).
- [2] Schipf S., T. Ittermann, T. Tamayo, R. Holle, M. Schunk, W. Maier, C. Meisinger, B. Thorand, A. Kluttig, K.H. Greiser, K. Berger, G. Müller, S. Moebus, U. Slomiany, A. Icks, W. Rathmann, H. Völzke: Regional differences in the incidence of self-reported type 2 diabetes in Germany: results from five population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Journal of epidemiology and community health*. 68. pp. 1088–1095 (2014).
- [3] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. Chapter 3: The global picture. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.diabetesatlas.org, zuletzt geprüft am: 19.07.2020.
- [4] Brinks R., T. Tamayo, B. Kowall, W. Rathmann: Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. *European journal of epidemiology*. 27. pp. 791–797 (2012).
- [5] Callaghan B.C., H.T. Cheng, C.L. Stables, A.L. Smith, E.L. Feldman: Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet. Neurology*. 11. pp. 521–534 (2012).
- [6] Cavanagh P.R., J.A. Derr, J.S. Ulbrecht, R.E. Maser, T.J. Orchard: Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 9. pp. 469–474 (1992).
- [7] Wu S.C., V.R. Driver, J.S. Wrobel, D.G. Armstrong: Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vascular health and risk management*. 3. pp. 65–76 (2007).
- [8] Happich M.I., J. John, S. Stamenitis, J. Clouth, D. Polnau: The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002--results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes research and clinical practice*. 81. pp. 223–230 (2008).
- [9] Ovayolu N., E. Akarsu, E. Madenci, S. Torun, O. Ucan, M. Yilmaz: Clinical characteristics of patients with diabetic polyneuropathy: the role of clinical and electromyographic evaluation and the effect of the various types on the quality of life. *International journal of clinical practice*. 62. pp. 1019–1025 (2008).
- [10] Vukojević Z., T. Pekmezović, A. Nikolić, S. Perić, I. Basta, I. Marjanović, D. Lavrnić: Correlation of clinical and neurophysiological findings with health-related quality of life in patients with diabetic polyneuropathy. *Vojnosanitetski pregled*. 71. pp. 833–838 (2014).
- [11] Kostev K., A. Jockwig, A. Hallwachs, W. Rathmann: Prevalence and risk factors of neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetes in primary care practices: a retrospective database analysis in Germany and U.K. *Primary care diabetes*. 8. pp. 250–255 (2014).
- [12] Tesfaye S., L.K. Stevens, J.M. Stephenson, J.H. Fuller, M. Plater, C. Ionescu-Tirgoviste, A. Nuber, G. Pozza, J.D. Ward: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 39. pp. 1377–1384 (1996).

- [13] Kärvestedt L., E. Mårtensson, V. Grill, S. Elofsson, G. von Wendt, A. Hamsten, K. Brismar: The prevalence of peripheral neuropathy in a population-based study of patients with type 2 diabetes in Sweden. *Journal of diabetes and its complications*. 25. pp. 97–106 (2011).
- [14] Rani P.K., R. Raman, S.R. Rachapalli, S.S. Pal, V. Kulothungan, T. Sharma: Prevalence and risk factors for severity of diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of medical sciences*. 64. pp. 51–57 (2010).
- [15] Janghorbani M., H. Rezvanian, A. Kachooei, A. Ghorbani, A. Chitsaz, F. Izadi, M. Amini: Peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Isfahan, Iran: prevalence and risk factors. *Acta neurologica Scandinavica*. 114. pp. 384–391 (2006).
- [16] Pop-Busui R., A.J. Boulton, E.L. Feldman, V. Bril, R. Freeman, R.A. Malik, J.M. Sosenko, D. Ziegler: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 40. pp. 136–154 (2017).
- [17] Young M.J., A.J. Boulton, A.F. MacLeod, D.R. Williams, P.H. Sonksen: A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 36. pp. 150–154 (1993).
- [18] Fedele D., G. Comi, C. Coscelli, D. Cucinotta, E.L. Feldman, G. Ghirlanda, D. Greene, P. Negrin, F. Santeusano: A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes care*. 20. pp. 836–843 (1997).
- [19] Papanas N., D. Ziegler: Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *The review of diabetic studies: RDS*. 12. pp. 48–62 (2015).
- [20] Kaku M., A. Vinik, D.M. Simpson: Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Current diabetes reports*. 15. pp. 609 (2015).
- [21] Lavery L.A., R.P. Wunderlich, J.L. Tredwell: Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations. *Diabetes research and clinical practice*. 70. pp. 31–37 (2005).
- [22] Caputo G.M., P.R. Cavanagh, J.S. Ulbrecht, G.W. Gibbons, A.W. Karchmer: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *The New England journal of medicine*. 331. pp. 854–860 (1994).
- [23] Boulton A.J.: Diabetic neuropathy and foot complications. *Handbook of clinical neurology*. 126. pp. 97–107 (2014).
- [24] Wu S., D.G. Armstrong, L.A. Lavery, L.B. Harkless: Clinical Examination of the Diabetic Foot and the Identification of the At-Risk Patient. In: A. Veves, J.M. Giurini, F.W. LoGerfo (eds.): *The Diabetic Foot*, Second Edition. pp. 201–226. Humana Press. Totowa, NJ (2006).
- [25] Bowling F.L., S.T. Rashid, A.J. Boulton: Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*. 11. pp. 606–616 (2015).
- [26] Gries A., N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (2003).
- [27] Rota E., R. Quadri, E. Fantì, F. Poglio, I. Paolasso, P. Ciaramitaro, F. M. Cossa, D. Cocito: Clinical and electrophysiological correlations in type 2 diabetes mellitus at diagnosis. *Diabetes research and clinical practice*. 76. pp. 152–154 (2007).
- [28] Pfannkuche A., A. Alhajjar, A. Ming, I. Walter, C. Piehler, P.R. Mertens: Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative “diabetes and nerves“. *Endocrine and Metabolic Science*. Volume 1, Issues 1-2, 100053 (2020).

- [29] Herman W.H., L. Kennedy: Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 28. pp. 1480–1481 (2005).
- [30] Ziegler D., A. Strom, R. Lobmann, K. Reiners, K. Rett, O. Schnell: High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *Journal of diabetes and its complications*. 29. pp. 998–1002 (2015).
- [31] Ziegler D., R. Landgraf, R. Lobmann, K. Reiners, K. Rett, O. Schnell, A. Strom: Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes research and clinical practice*. 139. pp. 147–154 (2018).
- [32] Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes*. 37. pp. 1000–1004 (1988).
- [33] Dyck P.J., K.M. Kratz, J.L. Karnes, W.J. Litchy, R. Klein, J.M. Pach, D.M. Wilson, P.C. O'Brien, L.J. Melton, F.J. Service: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 43. pp. 817–824 (1993).
- [34] Vinik A.I., C. Casellini, M. Nevoret: *Endotext. Diabetic Neuropathies*. South Dartmouth (MA) (2000).
- [35] Boulton A.J., R.A. Malik, J.C. Arezzo, J.M. Sosenko: Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care*. 27. pp. 1458–1486 (2004).
- [36] Watkins P.J.: Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 35. pp. 2–11 (1992).
- [37] Thomas P.K.: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 46 Suppl 2. pp. S54-7 (1997).
- [38] Thomas P.K.: *Diabetic and hypoglycaemic neuropathy. Peripheral neuropathy*. Vol. 3rd ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia (1993).
- [39] Haslbeck M., D. Luft, B. Neundörfer, H. Stracke, D. Ziegler: Diagnosis, Treatment and Follow-up of Diabetic Neuropathy. Practice Guidelines of the German Diabetes Association (Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG): <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/englische-versionen.html>, zuletzt geprüft am: 16.07.2020.
- [40] Ziegler D., F.A. Gries: Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. Serie: Diabetische Neuropathie. *Deutsches Ärzteblatt* 93: A-680–684 (1996).
- [41] Casellini C.M., A.I. Vinik: Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 13. pp. 550–566 (2007).
- [42] Vinik A.I., E.S. Strotmeyer, A.A. Nakave, C.V. Patel: Diabetic neuropathy in older adults. *Clinics in geriatric medicine*. 24. pp. 407-35, v (2008).
- [43] Tesfaye S., A.J. Boulton, P.J. Dyck, R. Freeman, M. Horowitz, P. Kempler, G. Lauria, R.A. Malik, V. Spallone, A.I. Vinik, L. Bernardi, P. Valensi: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*. 33. pp. 2285–2293 (2010).
- [44] Ziegler D., F.A. Gries, H. Mühlen, W. Rathmann, M. Spüler, F. Lessmann: Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacon Multicenter Study Group. *Diabetes & metabolisme*. 19. pp. 143–151 (1993).

- [45] Pirart J.: Diabète et complications dégénératives présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. (Première partie). *Diabète & métabolisme*. 3. pp. 97–107 (1977).
- [46] Ziegler D., J. Keller, C. Maier, J. Pannek: Diabetic neuropathy. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 122. pp. 406–415 (2014).
- [47] Singh R., L. Kishore, N. Kaur: Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacological research*. 80. pp. 21–35 (2014).
- [48] Siemionow M., Y. Demir: Diabetic neuropathy: pathogenesis and treatment. *Journal of reconstructive microsurgery*. 20. pp. 241–252 (2004).
- [49] Ziegler D.: Polyneuropathy in the diabetic patient-update on pathogenesis and management. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 19. pp. 2170–2175 (2004).
- [50] Reichel G., B. Neundörfer: Pathogenese und Therapie der peripheren diabetischen Polyneuropathien. Serie: Diabetische Neuropathie. *Deutsches Ärzteblatt* 93: A-963–968 (1996).
- [51] Ceriello A., N. Bortolotti, E. Falletti, C. Taboga, L. Tonutti, A. Crescentini, E. Motz, S. Lizzio, A. Russo, E. Bartoli: Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. *Diabetes care*. 20. pp. 194–197 (1997).
- [52] Ziegler D., C.G. Sohr, J. Nourooz-Zadeh: Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 27. pp. 2178–2183 (2004).
- [53] Vincent A.M., B. Calabek, L. Roberts, E.L. Feldman: Biology of diabetic neuropathy. *Handbook of clinical neurology*. 115. pp. 591–606 (2013).
- [54] Figueroa-Romero C., M. Sadidi, E.L. Feldman: Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 9. pp. 301–314 (2008).
- [55] Vlassara H., M. Brownlee, A. Cerami: Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes*. 34. pp. 553–557 (1985).
- [56] Singh R., A. Barden, T. Mori, L. Beilin: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 44. pp. 129–146 (2001).
- [57] Singh V.P., A. Bali, N. Singh, A.S. Jaggi: Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 18. pp. 1–14 (2014).
- [58] Malik R.A., P.G. Newrick, A.K. Sharma, A. Jennings, A.K. Ah-See, T.M. Mayhew, J. Jakubowski, A.J. Boulton, J.D. Ward: Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia*. 32. pp. 92–102 (1989).
- [59] Yasuda H., P.J. Dyck: Abnormalities of endoneurial microvessels and sural nerve pathology in diabetic neuropathy. *Neurology*. 37. pp. 20–28 (1987).
- [60] McCarty M.F.: Nitric oxide deficiency, leukocyte activation, and resultant ischemia are crucial to the pathogenesis of diabetic retinopathy/neuropathy-preventive potential of antioxidants, essential fatty acids, chromium, ginkgolides, and pentoxifylline. *Medical hypotheses*. 50. pp. 435–449 (1998).

- [61] Cameron N.E., S.E. Eaton, M.A. Cotter, S. Tesfaye: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 44. pp. 1973–1988 (2001).
- [62] Shakeel M.: Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy. *Diabetes & metabolic syndrome*. 9. pp. 373–378 (2015).
- [63] Babizhayev M.A., I.A. Stokov, V.V. Nosikov, E.L. Savel'yeva, V.F. Sitnikov, Y.E. Yegorov, V.Z. Lankin: The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients. *Cell biochemistry and biophysics*. 71. pp. 1425–1443 (2015).
- [64] Halat K.M., C.E. Dennehy: Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 16. pp. 47–57 (2003).
- [65] Horrobin D.F.: The use of gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Agents and actions. Supplements*. 37. pp. 120–144 (1992).
- [66] Ma M., Y. Xu, S. Xiong, J. Zhang, Q. Gu, B. Ke, X. Xu: Involvement of ciliary neurotrophic factor in early diabetic retinal neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eye (London, England)*. 32. pp. 1463–1471 (2018).
- [67] Calcutt N.A., C.G. Jolivald, P. Fernyhough: Growth factors as therapeutics for diabetic neuropathy. *Current drug targets*. 9. pp. 47–59 (2008).
- [68] Pittenger G., A.I. Vinik: Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Experimental diabetes research*. 4. pp. 271–285 (2003).
- [69] Sun Q., D.D. Tang, E.G. Yin, L.L. Wei, P. Chen, S.P. Deng, L.L. Tu: Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 24. pp. 5943–5950 (2018).
- [70] Rauskolb S., B. Dombert, M. Sendtner: Insulin-like growth factor 1 in diabetic neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of disease*. 97. pp. 103–113 (2017).
- [71] Andreassen C.S., J. Jakobsen, A. Flyvbjerg, H. Andersen: Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle--relation to neuropathy and muscle strength. *Brain: a journal of neurology*. 132. pp. 2724–2733 (2009).
- [72] Harrington A.W., D.D. Ginty: Long-distance retrograde neurotrophic factor signalling in neurons. *Nature reviews. Neuroscience*. 14. pp. 177–187 (2013).
- [73] Vinik A.I., S.B. Leichter, G.L. Pittenger, K.B. Stansberry, M.T. Holland, A.C. Powers, S. Suwanwalaikorn: Phospholipid and glutamic acid decarboxylase autoantibodies in diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 18. pp. 1225–1232 (1995).
- [74] Vinik A.I., D. Anandacoomaraswamy, J. Ullal: Antibodies to neuronal structures: innocent bystanders or neurotoxins? *Diabetes care*. 28. pp. 2067–2072 (2005).
- [75] Herder C., J.M. Kannenberg, C. Huth, M. Carstensen-Kirberg, W. Rathmann, W. Koenig, M. Heier, S. Püttgen, B. Thorand, A. Peters, M. Roden, C. Meisinger, D. Ziegler: Proinflammatory Cytokines Predict the Incidence and Progression of Distal Sensorimotor Polyneuropathy: KORA F4/FF4 Study. *Diabetes care*. 40. pp. 569–576 (2017).
- [76] Kellogg A.P., T.D. Wiggin, D.D. Larkin, J.M. Hayes, M.J. Stevens, R. Pop-Busui: Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental diabetes. *Diabetes*. 56. pp. 2997–3005 (2007).

- [77] Doupis J., T.E. Lyons, S. Wu, C. Gnardellis, T. Dinh, A. Veves: Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 94. pp. 2157–2163 (2009).
- [78] Cameron N.E., M.A. Cotter: Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Current drug targets*. 9. pp. 60–67 (2008).
- [79] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011. Verfügbar unter: www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de, zuletzt geprüft am: 17.07.2020, DOI: 10.6101/AZQ/000302.
- [80] Azhary H., M.U. Farooq, M. Bhanushali, A. Majid, M.Y. Kassab: Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *American family physician*. 81. pp. 887–892 (2010).
- [81] Chung T., K. Prasad, T.E. Lloyd: Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging clinics of North America*. 24. pp. 49–65 (2014).
- [82] Mills K.R.: The basics of electromyography. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 76 Suppl 2. pp. ii32-5 (2005).
- [83] Diener H.C.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN. pp. 1192. Georg Thieme Verlag KG. s.l. (2012).
- [84] Shy M.E., E.M. Frohman, Y.T. So, J.C. Arezzo, D.R. Cornblath, M.J. Giuliani, J.C. Kincaid, J.L. Ochoa, G.J. Parry, L.H. Weimer: Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 60. pp. 898–904 (2003).
- [85] Koskinen M., A. Hietaharju, M. Kyläniemi, J. Peltola, I. Rantala, B. Udd, H. Haapasalo: A quantitative method for the assessment of intraepidermal nerve fibers in small-fiber neuropathy. *Journal of neurology*. 252. pp. 789–794 (2005).
- [86] Polydefkis M., P. Hauer, J.W. Griffin, J.C. McArthur: Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. *Diabetes technology & therapeutics*. 3. pp. 23–28 (2001).
- [87] Sommer C.L., S. Brandner, P.J. Dyck, Y. Harati, C. LaCroix, M. Lammens, L. Magy, S.I. Mellgren, I. Svein, M. Morbin, C. Navarro, H.C. Powell, A.E. Schenone, E. Tan, A. Urtizberea, J. Weis: Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 15. pp. 164–175 (2010).
- [88] Weis J., K. Nolte: Myopathien, Myositiden, Vaskulitiden mit Muskelbeteiligung: Welchen Beitrag leistet die Histopathologie? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 68. pp. 459–464 (2009).
- [89] England J.D., G.S. Gronseth, G. Franklin, R.G. Miller, A.K. Asbury, G.T. Carter, J.A. Cohen, M.A. Fisher, J.F. Howard, L.J. Kinsella, N. Latov, R.A. Lewis, P.A. Low, A.J. Sumner: Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 64. pp. 199–207 (2005).
- [90] Willison H.J., J.B. Winer: Clinical evaluation and investigation of neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 74 Suppl 2. pp. ii3-ii8 (2003).

- [91] Harris M., R. Eastman, C. Cowie: Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes care*. 16. pp. 1446–1452 (1993).
- [92] Baron R.: Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 103: A-2720–30 (2006).
- [93] Løseth S., E.V. Stålberg, S. Lindal, E. Olsen, R. Jorde, S.I. Mellgren: Small and large fiber neuropathy in those with type 1 and type 2 diabetes: a 5-year follow-up study. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 21. pp. 15–21 (2016).
- [94] Sumner C.J., S. Sheth, J.W. Griffin, D.R. Cornblath, M. Polydefkis: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 60. pp. 108–111 (2003).
- [95] Handsaker J.C., S.J. Brown, F.L. Bowling, G. Cooper, C.N. Maganaris, A.J. Boulton, N.D. Reeves: Contributory factors to unsteadiness during walking up and down stairs in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care*. 37. pp. 3047–3053 (2014).
- [96] Hoffman E.M., N.P. Staff, J.M. Robb, J.L. St Sauver, P.J. Dyck, C.J. Klein: Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology*. 84. pp. 1644–1651 (2015).
- [97] Boulton A.J.: The diabetic foot: a global view. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 16 Suppl 1. pp. S2-5 (2000).
- [98] Ziegler D., A. Bierhaus: Therapie der diabetischen Neuropathie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 132. pp. 1043–1047 (2007).
- [99] 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 41. pp. S55-S64 (2018).
- [100] Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Annals of neurology*. 38. pp. 869–880 (1995).
- [101] Nathan D.M., S. Genuth, J. Lachin, P. Cleary, O. Crofford, M. Davis, L. Rand, C. Siebert: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 329. pp. 977–986 (1993).
- [102] Albers J.W., W.H. Herman, R. Pop-Busui, E.L. Feldman, C.L. Martin, P.A. Cleary, B.H. Waberski, J.M. Lachin: Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes care*. 33. pp. 1090–1096 (2010).
- [103] Pop-Busui R., J. Lu, M.M. Brooks, S. Albert, A.D. Althouse, J. Escobedo, J. Green, P. Palumbo, B.A. Perkins, F. Whitehouse, T.L. Jones: Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes care*. 36. pp. 3208–3215 (2013).
- [104] Ohkubo Y., H. Kishikawa, E. Araki, T. Miyata, S. Isami, S. Motoyoshi, Y. Kojima, N. Furuyoshi, M. Shichiri: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice*. 28. pp. 103–117 (1995).
- [105] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England). 352. pp. 837–853 (1998).

- [106] Ismail-Beigi F., T. Craven, M.A. Banerji, J. Basile, J. Calles, R.M. Cohen, R. Cuddihy, W.C. Cushman, C. William, S. Genuth, R.H. Grimm, B.P. Hamilton, B. Hoogwerf, D. Karl, L. Katz, A. Krikorian, P. O'Connor, R. Pop-Busui, U. Schubart, D. Simmons, H. Taylor, A. Thomas, D. Weiss, I. Hramiak: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* (London, England). 376. pp. 419–430 (2010).
- [107] Ziegler D.: Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1084. pp. 250–266 (2006).
- [108] Tesfaye S., A.J. Boulton, A.H. Dickenson: Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes care*. 36. pp. 2456–2465 (2013).
- [109] Baron R., A. Binder, G. Wasner: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet. Neurology*. 9. pp. 807–819 (2010).
- [110] Vinik A.I., C.M. Casellini: Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 6. pp. 57–78 (2013).
- [111] Dixit S., A.G. Maiya, B.A. Shastry: Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, parallel group randomized controlled trial. *Journal of diabetes and its complications*. 28. pp. 332–339 (2014).
- [112] Balducci S., G. Iacobellis, L. Parisi, N. Di Biase, E. Calandriello, F. Leonetti, F. Fallucca: Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*. 20. pp. 216–223 (2006).
- [113] Kluding P.M., M. Pasnoor, R. Singh, S. Jernigan, K. Farmer, J. Rucker, N.K. Sharma, D.E. Wright: The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*. 26. pp. 424–429 (2012).
- [114] Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*. 36 Suppl 1. pp. S11-66 (2013).
- [115] Lemaster J.W., M.J. Mueller, G.E. Reiber, D.R. Mehr, R.W. Madsen, V.S. Conn: Effect of weight-bearing activity on foot ulcer incidence in people with diabetic peripheral neuropathy: feet first randomized controlled trial. *Physical therapy*. 88. pp. 1385–1398 (2008).
- [116] Kluding P.M., S.K. Bareiss, M. Hastings, R.L. Marcus, D.R. Sinacore, M.J. Mueller: Physical Training and Activity in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: Paradigm Shift. *Physical therapy*. 97. pp. 31–43 (2017).
- [117] Tofthagen C., C. Visovsky, D.L. Berry: Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: current evidence and implications for future research. *Oncology nursing forum*. 39. pp. E416-24 (2012).
- [118] Morrison S., S.R. Colberg, H.K. Parson, A.I. Vinik: Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*. 28. pp. 715–722 (2014).
- [119] Morrison S., S.R. Colberg, M. Mariano, H.K. Parson, A.I. Vinik: Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 33. pp. 748–750 (2010).
- [120] Vinik A., J. Ullal, H.K. Parson, C.M. Casellini: Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*. 2. pp. 269–281 (2006).

- [121] Krishnan S., F. Nash, N. Baker, D. Fowler, G. Rayman: Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes care*. 31. pp. 99–101 (2008).
- [122] Singh N., D.G. Armstrong, B.A. Lipsky: Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 293. pp. 217–228 (2005).
- [123] Howard I.M.: The prevention of foot ulceration in diabetic patients. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 20. pp. 595–609 (2009).
- [124] Korzon-Burakowska A., P. Dziemidok: Diabetic foot - the need for comprehensive multidisciplinary approach. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 18. pp. 314–317 (2011).
- [125] Lawall H., P. Huppert, G. Rümenapf: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Leitlinienreport: S3-Leitlinie PAVK. 2015. Verfügbar unter: <http://www.awmf-online.de/>, zuletzt geprüft am: 17.07.2020.
- [126] Lanzer P., C. Shanahan: Morbus Mönckeberg: Gefäße als zweites Skelett. *Deutsches Ärzteblatt* 97: A-1746–1751 (2000).
- [127] Feng Y., F.J. Schlösser, B.E. Sumpio: The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *Journal of vascular surgery*. 53. pp. 220-226.e1-5 (2011).
- [128] Martina I.S., R. van Koningsveld, P.I. Schmitz, F.G. van der Meché, P.A. van Doorn: Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 65. pp. 743–747 (1998).
- [129] Liniger C., A. Albeanu, D. Bloise, J.P. Assal: The tuning fork revisited. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 7. pp. 859–864 (1990).
- [130] Haustein T.; J. Mischke, F. Schönfeld, I. Willand: Ältere Menschen in Deutschland und der EU. Hrsg: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. 2016. Verfügbar unter: www.destatis.de, zuletzt geprüft am: 09.12.2020.
- [131] Sämman A., O. Tajiyeva, N. Müller, T. Tschauner, H. Hoyer, G. Wolf, U.A. Müller: Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 25. pp. 557–563 (2008).
- [132] Wang F., J. Zhang, J. Yu, S. Liu, R. Zhang, X. Ma, Y. Yang, P. Wang: Diagnostic Accuracy of Monofilament Tests for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*. 2017. Article ID 8787261 (2017).
- [133] Andrei C.B., R.P. Amarin: Diabetic Neuropathy Prevalence and Its Associated Risk Factors in Two Representative Groups of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients from Bihor County. *Maedica*. 13. pp. 229–234 (2018).
- [134] Kiani J., A. Moghimbeigi, H. Azizkhani, S. Kosarifard: The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Archives of Iranian medicine*. 16. pp. 17–19 (2013).
- [135] Kästenbauer T., P. Irsigler, S. Sauseng, A. Grimm, R. Prager: The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *Journal of diabetes and its complications*. 18. pp. 27–31 (2004).

- [136] van Acker K., D. Bouhassira, D. De Bacquer, S. Weiss, K. Matthys, H. Raemen, C. Mathieu, I.M. Colin: Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes & metabolism*. 35. pp. 206–213 (2009).
- [137] Cabezas-Cerrato J.: The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia*. 41. pp. 1263–1269 (1998).
- [138] Gill H.K., S.B. Yadav, V. Ramesh, E. Bhatia: A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in Indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Journal of postgraduate medicine*. 60. pp. 270–275 (2014).
- [139] Jaiswal M., J. Divers, D. Dabelea, S. Isom, R.A. Bell, C.L. Martin, D.J. Pettitt, S. Saydah, C. Pihoker, D.A. Standiford, L.M. Dolan, S. Marcovina, B. Linder, A.D. Liese, R. Pop-Busui, E.L. Feldman: Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes care*. 40. pp. 1226–1232 (2017).
- [140] Ziegler D., W. Rathmann, T. Dickhaus, C. Meisinger, A. Mielck: Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes care*. 31. pp. 464–469 (2008).
- [141] Tesfaye S., N. Chaturvedi, S.E. Eaton, J.D. Ward, C. Manes, C. Ionescu-Tirgoviste, D.R. Witte, J.H. Fuller: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England journal of medicine*. 352. pp. 341–350 (2005).
- [142] Bruce S.G., T.K. Young: Prevalence and risk factors for neuropathy in a Canadian First Nation community. *Diabetes care*. 31. pp. 1837–1841 (2008).
- [143] Kärvestedt L., E. Mårtensson, V. Grill, S. Elofsson, G. von Wendt, A. Hamsten, K. Brismar: Peripheral sensory neuropathy associates with micro- or macroangiopathy: results from a population-based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes care*. 32. pp. 317–322 (2009).
- [144] 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 42. pp. S124-S138 (2019).
- [145] Callaghan B.C., A.A. Little, E.L. Feldman, R.A. Hughes: Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. pp. CD007543 (2012).
- [146] Forsblom C.M., T. Sane, P.H. Groop, K.J. Tötterman, M. Kallio, C. Saloranta, L. Laasonen, P. Summanen, M. Lepäntalo, L. Laatikainen, E. Matikainen, A.M. Teppo, S. Koskimies, L. Groop: Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia*. 41. pp. 1253–1262 (1998).
- [147] Ozaki K., T. Sano, N. Tsuji, T. Matsuura, I. Narama: Insulin-induced hypoglycemic peripheral motor neuropathy in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Comparative medicine*. 60. pp. 282–287 (2010).
- [148] Ikegami H., H. Tabata, T. Matsuzawa, H. Suzuki: The exacerbating effect of insulin-induced hypoglycemia on spontaneous peripheral neuropathy in aged B6C3F1 mice. *The Journal of toxicological sciences*. 25. pp. 137–142 (2000).
- [149] Meyer C., R. Grossmann, A. Mitrakou, R. Mahler, T. Veneman, J. Gerich, R.G. Bretzel: Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*. 21. pp. 1960–1966 (1998).

- [150] ter Braak E.W., A.M. Appelman, M. van de Laak, R.P. Stolk, T.W. van Haften, D.W. Erkelens: Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes care*. 23. pp. 1467–1471 (2000).
- [151] Forrest K.Y., R.E. Maser, G. Pambianco, D.J. Becker, T.J. Orchard: Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 46. pp. 665–670 (1997).
- [152] Maser R.E., A.R. Steenkiste, J.S. Dorman, V.K. Nielsen, E.B. Bass, Q. Manjoo, A.L. Drash, D.J. Becker, L.H. Kuller, D.A. Greene: Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 38. pp. 1456–1461 (1989).
- [153] Vincent A.M., J.M. Hayes, L.L. McLean, A. Vivekanandan-Giri, S. Pennathur, E.L. Feldman: Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes*. 58. pp. 2376–2385 (2009).
- [154] Wiggins T.D., K.A. Sullivan, R. Pop-Busui, A. Amato, A.A. Sima, E.L. Feldman: Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 58. pp. 1634–1640 (2009).
- [155] Solli O., K. Stavem, I.S. Kristiansen: Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health and quality of life outcomes*. 8. pp. 18 (2010).
- [156] Al-Mahroos F., K. Al-Roomi: Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain: a nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Annals of Saudi medicine*. 27. pp. 25–31 (2007).
- [157] Alberti K.G., P. Zimmet, J. Shaw: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet (London, England)*. 366. pp. 1059–1062 (2005).
- [158] Papanas N., G. Symeonidis, G. Mavridis, G.S. Georgiadis, T.T. Papas, M.K. Lazarides, E. Maltezos: Ankle-brachial index: a surrogate marker of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus? *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 26. pp. 253–257 (2007).
- [159] Stino A.M., A.G. Smith: Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of diabetes investigation*. 8. pp. 646–655 (2017).
- [160] Callaghan B., E.L. Feldman: The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Annals of neurology*. 74. pp. 397–403 (2013).
- [161] Chapman L.E., A.L. Darling, J.E. Brown: Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 42. pp. 316–327 (2016).
- [162] Bell D.S.: Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *Southern medical journal*. 103. pp. 265–267 (2010).
- [163] Wile D.J., C. Toth: Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care*. 33. pp. 156–161 (2010).
- [164] Russo G.T., A. Giandalia, E.L. Romeo, C. Scarcella, N. Gambadoro, R. Zingale, F. Forte, G. Perdichizzi, A. Alibrandi, D. Cucinotta: Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin. *Journal of endocrinological investigation*. 39. pp. 305–314 (2016).

- [165] Bongaerts B.W., W. Rathmann, M. Heier, B. Kowall, C. Herder, D. Stöckl, C. Meisinger, D. Ziegler: Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes care*. 36. pp. 1141–1146 (2013).
- [166] Lapostolle F., N. Hamdi, M. Barghout, L. Soulat, A. Faucher, Y. Lambert, N. Peschanski, A. Ricard-Hibon, C. Chassery, M. Roti, V. Bounes, G. Debaty, T. Mokni, G. Egmann, P.A. Fort, K. Boudenia, L. Alayrac, M. Safraou, M. Galinski, F. Adnet: Diabetes education of patients and their entourage: out-of-hospital national study (EDUCATED 2). *Acta diabetologica*. 54. pp. 353–360 (2017).
- [167] De Berardis G., F. Pellegrini, M. Franciosi, M. Belfiglio, B. Di Nardo, S. Greenfield, S.H. Kaplan, M.C. Rossi, M. Sacco, G. Tognoni, M. Valentini, A. Nicolucci: Are Type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. *Journal of diabetes and its complications*. 19. pp. 319–327 (2005).
- [168] Litzelman D.K., C.W. Slemenda, C.D. Langefeld, L.M. Hays, M.A. Welch, D.E. Bild, E.S. Ford, F. Vinicor: Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 119. pp. 36–41 (1993).
- [169] Igiri B.E., J.I. Tagang, S.I. Okoduwa, A.O. Adeyi, A. Okeh: An integrative review of therapeutic footwear for neuropathic foot due to diabetes mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*. 13. pp. 913–923 (2019).
- [170] Striesow F.: Konfektionierte Spezialschuhe zur Ulkusrezidivprophylaxe beim diabetischen Fussyndrom. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* : 1983). 93. pp. 695–700 (1998).
- [171] Uccioli L., E. Faglia, G. Monticone, F. Favales, L. Durola, A. Aldeghi, A. Quarantiello, P. Calia, G. Menzinger: Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes care*. 18. pp. 1376–1378 (1995).
- [172] Peltier A., S.A. Goutman, B.C. Callaghan: Painful diabetic neuropathy. *BMJ (Clinical research ed.)*. 348:g1799 (2014).
- [173] Daousi C., I.A. MacFarlane, A. Woodward, T.J. Nurmikko, P.E. Bundred, S.J. Benbow: Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 21. pp. 976–982 (2004).
- [174] Asad A., M.A. Hameed, U.A. Khan, N. Ahmed, M.U. Butt: Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 60. pp. 166–170 (2010).

Danksagung

Hiermit möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. Mertens bedanken, der mir im Rahmen dieser Arbeit die Möglichkeit erbrachte, intensive Einblicke in die wissenschaftliche Arbeit zu erhalten und wertvolle Erfahrungen zu sammeln. Auf seine tatkräftige und freundliche Unterstützung konnte ich mich immer verlassen.

Ebenso danke ich dem gesamten Klinikteam, das mir stets zur Seite stand und mich bei der Erstellung des Registers sowie im technischen Bereich unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich herzlichst bei den niedergelassenen Hausärzten und Diabetologen für die Zusammenarbeit bedanken, ohne die die Rekrutierung des Patientenkollektivs nicht möglich gewesen wäre.

Ein freundlicher Dank gilt auch Frau A. Luchs vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik für ihre große Hilfe bei der statistischen Auswertung der gesammelten Daten sowie ihrem freundlichen Engagement.

Zuletzt gilt ein großer Dank meiner Freundin, meiner Familie und allen Menschen, die mir nahestehen und mich immer in meinem Vorhaben, diese Arbeit zu schreiben, unterstützten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Prävalenz und Risikofaktoren für die Entstehung der distalen sensomotorischen
Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus“

in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Peter R. Mertens ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den

Unterschrift

Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

Anhang

Anhang 1: Zustimmung des Ethikantrags

Anhang 2: Informationsblatt

Anhang 3: Einwilligungserklärung

Anhang 4: Fragebogen Registerinitiative Diabetes und Nerven

Anhang 5: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden

Anhang 1: Zustimmung des Ethikantrags

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



**MEDIZINISCHE
FAKULTÄT**

Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. P. R. Mertens
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Diabetologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum
10.08.2016

Unser Zeichen: **114/16**

Registerinitiative für "Diabetes und Nerven"

Sehr geehrter Herr Prof. Mertens,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.

Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfungswissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen

(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

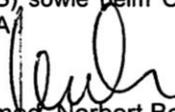
Anlage zum Votum der Studie 114/16 vom 10.08.2016

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Pneumologie
Herr Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A.


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

Zentrum Innere Medizin

Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Diabetologie und Endokrinologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R.
Mertens



Informationsblatt über die Teilnahme an der Registerinitiative für Diabetes und Nerven

Durchführende Einrichtung:

Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie
Prof. Dr. med. Peter R. Mertens
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel.: 0391 – 67 13236

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie interessieren sich für die Teilnahme an unserem Forschungsprojekt. Dafür schon einmal herzlichen Dank!

Wir laden Sie ein, an der Registerinitiative für „Diabetes und Nerven“ teilzunehmen.

Die Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Universitätsklinik Magdeburg widmet sich bereits seit mehreren Jahren der Versorgung von Patienten mit Diabetes. Unsere wissenschaftlichen Studien haben das Ziel, die medizinische Versorgung von Betroffenen zu verbessern und der Entstehung von Folgeschäden vorzubeugen. In diesem Zusammenhang haben wir ein Register ins Leben gerufen, dass wir Ihnen im Folgenden kurz vorstellen möchten. Wir hoffen, Sie entscheiden sich nach dem Lesen dieser Informationen, Ihre Daten in das Register einzutragen zu lassen.

Warum an der Studie teilnehmen?

Nervenschäden treten oft unbemerkt von den Betroffenen auf. Nerven haben in unserem Körper u.a. die Aufgabe Informationen, die wir durch unsere Umwelt erhalten in unser Bewusstsein (Gehirn) zu bringen. Wenn wir z.B. auf einen spitzen Gegenstand treten, werden diese Informationen von Nerven in den Füßen an unser Gehirn weitergeleitet. Bei Nervenschäden ist diese Wahrnehmung der Umwelt gestört. Es resultieren:

- fehlende Wahrnehmung von Berührung, Schmerz und Temperatur in den betroffenen Körperteilen (Taubheit)
- Missempfindungen (Fehlwahrnehmung) z.B. Kribbeln oder Brennen in den Beinen, Krämpfe und einschießende Schmerzen

Am häufigsten treten solche Nervenschäden bei Diabetikern auf. Sie beginnen typischerweise in den Füßen und breiten sich mit zunehmendem Krankheitsverlauf auf das gesamte Bein aus.

Neuere Studien zeigen, dass Nervenveränderungen und ihre Folgen oft bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eines Diabetes vorliegen und bei anderen Erkrankungen gehäuft nachweisbar sind.

Dazu zählen:

- Bluthochdruck
- Fettstoffwechselstörungen
- Fettleibigkeit (erhöhter Taillenumfang)
- Erhöhter Nüchternblutzucker, Zuckertoleranzstörungen (Prädiabetes)

In frühen Stadien lässt sich die Erkrankung oft nur durch eine ärztliche Untersuchung (Reflex-Testung, Wahrnehmungstests) nachweisen. Deshalb ist die Dunkelziffer der von Nervenschäden Betroffenen in der Bevölkerung hoch. Um Folgen wie Stürze, (unbemerkte) Verletzungen, dauerhaft offene Wunden, Gelenkfehlstellungen durch falsche Belastung zu vermeiden ist eine frühe Diagnose, z.B. durch regelmäßige Untersuchungen, anzustreben. Bislang sind allerdings Risikofaktoren, die zu frühen Nervenveränderungen führen, weitgehend unbekannt. Es existieren nur wenige Daten über die Häufigkeit der Erkrankung in der Bevölkerung und über die medizinische Versorgung. Mit der Registerinitiative für Diabetes und Nerven widmen wir uns diesen Fragen. Unser langfristiges Ziel ist es, Risikofaktoren zu identifizieren und die medizinische Versorgung zu verbessern.

Wer kommt für die Aufnahme in das Register in Frage?

1. Diabetiker (jeden Typs)
2. Probanden mit
 - Bluthochdruck und/oder
 - Fettstoffwechselstörungen und/oder
 - erhöhten Nüchternblutzuckerwerten und/oder
 - Fettleibigkeit/Adipositas

Wie läuft die Studie ab?

Sollten Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, gibt es mehrere Möglichkeiten, wie Sie sich einbringen können:

1. Registerinitiative „Diabetes und Nerven“

Die Teilnahme an der Registerinitiative „Diabetes und Nerven“ ist durch eine einmalige Befragung mit einer Dauer von ca. 10 Minuten möglich.

2. Untersuchungen der Nerven und Begleitfaktoren

Gerne würden wir zusätzlich eine Untersuchung ihrer Füße und Beine (ca. 5-10 Minuten zeitlicher Aufwand) zum Screening auf Nervenveränderungen durchführen. Eine Blutdruckmessung und Bestimmung ihres Taillenumfangs gehören ebenfalls zur Untersuchung. Wenn Ihr Arzt die erwähnten Untersuchungen bereits durchgeführt hat, würden wir gerne Ihr Einverständnis erhalten, diese Befunde in das Register aufnehmen zu dürfen.

Die Untersuchung auf Nervenveränderungen beinhaltet keine aufwändigen oder schmerzhaften Tests.

Wir untersuchen:

- durch Tasten die Fuß-Pulse
- mit Ultraschall die blutversorgenden Gefäße der Füße (2min Dauer)
- das Berührungs-, Vibrations-, Schmerz- und Temperaturempfinden
- Ihre Reflexe (mit dem Reflexhammer)

Um Risikofaktoren zu erkennen, erbitten wir Ihr Einverständnis, Laborwerte aus Routine-Untersuchungen ihres Hausarztes oder Diabetologen im Register zu dokumentieren. (es sind keine zusätzlichen Blutentnahmen wegen des Registers erforderlich). Zu diesen Laborwerten gehören:

- Cholesterin-Werte
- Triglyceride
- Nüchtern-Blutzuckerwerte
- Langzeit-Blutzuckerwert (HBA1c)

3. Kontaktaufnahme und Informationen zu laufenden Studien

Falls Sie Interesse an klinischen Studien haben, die sich mit der Thematik „Diabetes/Metabolisches Syndrom und Nerven“ beschäftigen, informieren wir Sie hierzu. Aktuell erfolgen klinische Studien zu Nervenveränderungen im Raum Magdeburg („Smart Prevent Diabetic Feet“, „Ausdauertraining im Alter“).

Wenn Sie an einer der erwähnten Studien teilnehmen möchten, stellen wir den Kontakt zu den verantwortlichen Studienleitern für Sie her.

Mit Ihrer Unterschrift bestätigen Sie Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Sollten Sie nur an Teilen der Studie, wie der Registerinitiative alleine, Interesse haben, so können Sie dies ankreuzen.

Informationen zum Datenschutz

Zur eindeutigen Identifikation der Messungen werden einige persönliche Daten von Ihnen erfasst und elektronisch gespeichert. Diese Informationen sind nur dem Studienpersonal der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie zugänglich, die zur vertraulichen Behandlung der Daten verpflichtet sind. Die Daten werden nach den geltenden Vorschriften des Datenschutzes behandelt. Die Daten der Untersuchung und Befragung werden in einer separaten Datenbank der Fa. Medixmind GmbH in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Namen, Initialen oder Geburtsdatum, mit einem Ihren Daten zugeordneten Code) gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls pseudonymisiert weitergegeben. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Wenn die Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht werden, werden diese weder persönliche Informationen enthalten, noch Sie als Teilnehmer erkennbar machen.

Widerrufsrecht

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Wenden Sie sich dazu bitte an die unten angegebene Kontaktadresse. Sie können bei Rücktritt von der Studie die Anonymisierung oder Löschung Ihrer Daten verlangen.

Adressen und Telefonnummern Ihrer Ansprechpartner:

Isabell Walter	(Studienärztin)
Claudia Piehler	(Studienassistentin)
OÄ Dr. med. Silke Klose	(Studienkoordinatorin)
Prof. Dr. med. Peter R. Mertens	(Studienleiter)

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie

Telefon 0391-6721745

Telefax 0391-6715440

E-Mail: Isabell.Walter@med.ovgu.de

Claudia.Piehler@med.ovgu.de

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben, sich über unser geplantes Forschungsprojekt zu informieren. Wir hoffen, wir konnten mit diesen Informationen alle Ihre Fragen beantworten. Selbstverständlich können Sie sich mit allen Fragen jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die Mitarbeiter des Studienteams wenden. Falls Sie an der Studie teilnehmen möchten, bitten wir Sie, die beiliegende Einwilligungserklärung zu unterzeichnen und den Probandenfragebogen auszufüllen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Peter R. Mertens

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.

Zentrum Innere Medizin

Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Diabetologie und Endokrinologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens



Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der Studie: "*Registerinitiative Diabetes und Nerven* "

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Studienarzt/Studienärztin, Herrn/Frau Dr. mündlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der beabsichtigten klinischen Studie aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte.

Ich habe die Patienteninformation gelesen, ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Mein Arzt hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit mich zu entscheiden.

Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Patient bzw. Proband teilzunehmen, erfolgt ganz und gar freiwillig.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile für meine weitere ärztliche Behandlung und medizinische Versorgung entstehen.

(bitte zutreffendes ankreuzen)

Ich bin damit einverstanden, dass die in der Teilnehmerinformation angegebenen Daten, die von meinen behandelnden Ärzten im Rahmen der klinischen Routine erhoben werden, dem Register zu Verfügung gestellt werden.	Ja	Nein
Ich stimme einer körperlichen Untersuchung, in dem in der Teilnehmerinformation angegebenen Umfang durch Ärzte oder examinierte Fachkräfte zu.	Ja	Nein
Ich bin damit einverstanden, dass ich über Studien, für die ich als Teilnehmer infrage komme, informiert werde.	Ja	Nein
Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten auch von den Partnerstudien des Registers verwendet werden können, sofern ich an diesen Studien teilnehme.	Ja	Nein
Falls ich mein Einverständnis zur Teilnahme am Register widerrufe, möchte ich, dass meine Daten gelöscht werden.	Ja	Nein
Ich habe eine Kopie der Teilnehmerinformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten.	Ja	Nein

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Eine Pseudonymisierung erfolgt zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Eine Veröffentlichung in wissenschaftlichen Zeitschriften erfolgt anonymisiert. Die Daten werden zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Beendigung der wissenschaftlichen Untersuchungen gelöscht. Eine Weitergabe der personenbezogenen Daten wird ausschließlich an ärztliche Mitarbeiter innerhalb der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten erfolgen.

Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten bzw. Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an Mitarbeiter der Universitätsklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie in pseudonymisierter Form an kooperierende Arbeitsgruppen zur Durchführung wissenschaftliche Untersuchungen.

Name des Teilnehmers/ der Teilnehmerin	Ort, Datum	Unterschrift
---	------------	--------------

Der Proband / die Probandin ist über die Durchführung der Studie ausführlich schriftlich und mündlich informiert worden.

Name aufklärende/r Arzt/Ärztin	Ort, Datum	Unterschrift
---------------------------------------	------------	--------------

Anhang 4: Fragebogen Registerinitiative Diabetes und Nerven

A Teilnehmer-Befragung	
Einverständnis zur Teilnahme liegt vor	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Persönliche Informationen	
Item	Einheit
1. Name	
2. Vorname	
3. Geburtsdatum	
4. Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
5. Postleitzahl	
6. Anschrift	
7. E-Mail Adresse	
8. Telefonnummer	
9. Größe:	cm
10. Gewicht:	Kg
11. Schuhgröße	EU- Norm

Diabetes mellitus: Erfassungsfragen					
12. Diabetiker	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>unbekannt				
13. Erstdiagnose des Diabetes mellitus?	Jahr: _____ <input type="checkbox"/>unbekannt.				
14. Typ des Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Typ 1, <input type="checkbox"/> Typ 2 (Alterszucker), <input type="checkbox"/> Zuckerkrankheit nach Bauchspeicheldrüsen-entzündung/ Zuckerkrankheit nach Operation an der Bauchspeicheldrüse <input type="checkbox"/> Schwangerschaftsdiabetes <input type="checkbox"/> Vordiabetes/Zuckertoleranzstörung, <input type="checkbox"/> nicht insulinabhängiger Diabetes im Jugendalter (MODY), <input type="checkbox"/> anderer Typ <input type="checkbox"/> unbekannt				
15. Wer betreut Ihre Zuckererkrankung? (Mehrfachnennung mgl.)	<input type="checkbox"/> Hausarzt, <input type="checkbox"/> Hausarzt mit Schwerpunkt für Diabetes, <input type="checkbox"/> Diabetologe/in, <input type="checkbox"/> keiner				
16. Wie wird Ihre Zuckererkrankung behandelt? (Mehrfachnennung mgl.)	<input type="checkbox"/> Diät, <input type="checkbox"/> Tabletten, <input type="checkbox"/> Insulin, <input type="checkbox"/> Andere Maßnahmen				
17. Anzahl der bemerkten u./o. gemessenen Unterzuckerungen im letzten Jahr ohne Bewusstseinsverlust	<input type="checkbox"/> < 1 pro Monat <input type="checkbox"/> ca. 1 pro Monat, <input type="checkbox"/> ca. 1 pro Woche, <input type="checkbox"/> mehr als 1 pro Woche, <input type="checkbox"/> unbekannt				
18. Anzahl der Unterzuckerungen im letzten Jahr mit Bewusstseinsverlust	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> 1-2/Jahr <input type="checkbox"/> Mehr als 2/Jahr <input type="checkbox"/> unbekannt				
19. Welche Begleitschäden liegen bei vor? (Mehrfachnennung mgl.)	Organe	nein	ja	Seit (Jahr)	Weiß nicht
	Nerven	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	Nieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	Herz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	Beingefäße	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Welche Begleiterkrankungen und Gewohnheiten liegen vor?			
20. Erfolgt eine medikamentöse Therapie zur Senkung der Blutfette?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt		
21. Haben Sie Bluthochdruck?			Bluthochdruck
	Blutdruck- medikamente	ja	nein
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Wie hoch war ihr letzter gemessener 24-Stunden Blutdruck?	Systolisch in mmHg <input type="checkbox"/> < 120, <input type="checkbox"/> 120-129, <input type="checkbox"/> 130-139, <input type="checkbox"/> 140-159, <input type="checkbox"/> 160-179, <input type="checkbox"/> > 180 diastolisch in mmHg <input type="checkbox"/> < 80, <input type="checkbox"/> 80-84, <input type="checkbox"/> 85-89, <input type="checkbox"/> 90-99, <input type="checkbox"/> 100-109, <input type="checkbox"/> > 110 <input type="checkbox"/> unbekannt		
23. Treiben Sie Sport?	<input type="checkbox"/> Nein, <input type="checkbox"/> unregelmäßig, <input type="checkbox"/> regelmäßig: - - <input type="checkbox"/> ca.1-2x die Woche - <input type="checkbox"/> 2-3 x die Woche - <input type="checkbox"/> 3-4 x die Woche - <input type="checkbox"/> 5x oder öfter die Woche		
24. Welche Sportarten	Freie Eingabe		

Diabetische Nervenschädigung				
Item	Einheit			
25. Gibt es in Ihren Beinen Gefühlsstörungen? (Mehrfachnennung mgl.)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja und zwar: (Auswahl) <ul style="list-style-type: none"> - <input type="checkbox"/> Brennen (2 Punkte) - <input type="checkbox"/> Taubheit (fehlendes Gefühl) (2) - <input type="checkbox"/> Missempfindungen/Ameisenlaufen/Kribbeln (2 Punkte) - <input type="checkbox"/> Schmerzen (1 Punkt) - <input type="checkbox"/> Krämpfe (1 Punkt) - <input type="checkbox"/> Schwächegefühl, Schwäche im Bein (1) <input type="checkbox"/> Weiß nicht			
26. Wie stark sind die Beschwerden maximal? Auswahl von 1-10 (für die höchst bepunkteten Beschwerden)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 (0=keine Beschwerden, 10=schlimmste vorstellbare Beschwerden)			
27. Wenn ja, wo sind Ihre Beschwerden lokalisiert?	<input type="checkbox"/> Füße, <input type="checkbox"/> distaler Unterschenkel, <input type="checkbox"/> proximaler Unterschenkel, <input type="checkbox"/> Oberschenkel, <input type="checkbox"/> Hände, <input type="checkbox"/> Unterarme, <input type="checkbox"/> andere Beschwerden_____			
28. Wann treten die Beschwerden auf?	<input type="checkbox"/> Nachts (2 Punkte), <input type="checkbox"/> Tag und Nacht (1 Punkt), <input type="checkbox"/> nur am Tag (keine Punkte), <input type="checkbox"/> Patient wacht nachts wegen seinen Beschwerden auf (Zusatzpunkt), <input type="checkbox"/> keine Angabe			
29. Wann bessern sich Ihre Beschwerden?	<input type="checkbox"/> Gehen (2 Punkte), <input type="checkbox"/> Stehen (1 Punkt), <input type="checkbox"/> Sitzen oder Hinlegen (keinen Punkt), <input type="checkbox"/> sonstiges _____			
30. Nehmen sie Medikamente gegen Ihre Beschwerden? (Mehrfachnennung mgl.)	Medikament	ja	nein	Weiß nicht
	Schmerzmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Medikamente für die Nerven (Antidepressiva, Antiepilepiker)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> andere_____			

Fußstatus	
31. Wie ist Ihre Haut? (Mehrfachnennung mgl.)	<input type="checkbox"/> Normal, <input type="checkbox"/> trocken, <input type="checkbox"/> viel Hornhaut, <input type="checkbox"/> Hautrisse, <input type="checkbox"/> andere_____
32. Ist die Anatomie Ihrer Füße verändert? (Mehrfachnennung mgl.)	<input type="checkbox"/> Nein, <input type="checkbox"/> Hammerzehen oder Krallenzehen <input type="checkbox"/> Diabetes bedingte Amputationen (Entfernung von Teilen des Fußes), <input type="checkbox"/> Diabetes bedingte Knochen- und Gelenkveränderungen
33. Lag bei Ihnen ein Fußgeschwür vor?	<input type="checkbox"/> Nein, nie, <input type="checkbox"/> Ja, ein Geschwür bestand und ist abgeheilt <input type="checkbox"/> Ja, ich hatte bereits mehrere Geschwüre die aber abgeheilt sind <input type="checkbox"/> Ja, ein Geschwür besteht aktuell <input type="checkbox"/> Ja, ich habe mehrere Geschwüre
34. Wodurch wurde Ihrer Ansicht nach das Fußgeschwür ausgelöst?	<input type="checkbox"/> Druckstelle in „neuen Schuhen“ <input type="checkbox"/> Verletzung (Stoßen, kleine Wunde) <input type="checkbox"/> Hohe Temperatur (Badewasser/ Verbrühung) <input type="checkbox"/> Andere Ursachen_____
35. Wie weit können Sie ohne Unterbrechung gehen?	<input type="checkbox"/> Über 1000m, <input type="checkbox"/> 500-1000m, <input type="checkbox"/> 200-500m, <input type="checkbox"/> 100-200m, <input type="checkbox"/> 10-100m, <input type="checkbox"/> Unter 10m, <input type="checkbox"/> unbekannt

Prävention/ Fußpflege	
36. Wie oft untersuchen Sie die Füße?	<input type="checkbox"/> Täglich, <input type="checkbox"/> mind. 3mal pro Woche, <input type="checkbox"/> mind. 1 mal pro Woche, <input type="checkbox"/> mind. 1 mal im Monat, <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> unbekannt
Wer ist an der Behandlung der Füße beteiligt? (Mehrfachnennung mgl.)	<input type="checkbox"/> Arzt Diabetologe, <input type="checkbox"/> Arzt Neurologe, <input type="checkbox"/> Orthopädischer Schuhmacher, <input type="checkbox"/> Podologe, <input type="checkbox"/> andere_____ <input type="checkbox"/> unbekannt
37. Wie pflegen Sie Ihre Füße (Mehrfachnennung mgl.)	<input type="checkbox"/> Feuchtigkeit spendende Salben, <input type="checkbox"/> Nägel schneiden, <input type="checkbox"/> Nagel-pflege, <input type="checkbox"/> Hornhaut entfernen, <input type="checkbox"/> Massage, <input type="checkbox"/> andere_____ <input type="checkbox"/> unbekannt
38. Nutzen Sie Fußpflege?	<input type="checkbox"/> Ja-ich gehe zur kosmetischen Fußpflege <input type="checkbox"/> Ja-ich gehe zum Podologen <input type="checkbox"/> nein, <input type="checkbox"/> unbekannt
39. Welche Schuhe tragen Sie?	<input type="checkbox"/> Normale Schuhe <input type="checkbox"/> für Diabetiker empfohlener konfektionierter Schutzschuh <input type="checkbox"/> orthopädischer Maßschuh <input type="checkbox"/> unbekannt
40. Tragen Sie Einlegesohlen?	<input type="checkbox"/> Nein, <input type="checkbox"/> Ja-Standard-Weichbettung <input type="checkbox"/> Ja-Diabetes-adaptierte Fußbettung (vom Schuhmacher nach Maß angefertigt), <input type="checkbox"/> unbekannt

Lebensqualität/Wohlbefinden	
Item	Einheit
In den letzten 2 Wochen... (Jeweils Auswahl von 0-5) 0: zu keinem Zeitpunkt 1: ab und zu 2: etwas weniger als die Hälfte der Zeit 3: etwas mehr als die Hälfte der Zeit 4: meistens 5: die ganze Zeit	
41. War ich froh und guter Laune	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
42. habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
43. habe mich energisch und aktiv gefühlt	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
44. habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
45. war mein Alltag voller Dinge, die mich interessierten	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5

B Teilnehmer- Untersuchung oder Daten von Ärzten	
Einverständnis zur Teilnahme liegt vor	<input type="checkbox"/> ja, <input type="checkbox"/> nur zur Verwendung von Arztdaten, <input type="checkbox"/> nur zur körperlichen Untersuchung, <input type="checkbox"/> nein
Allgemeine körperliche Untersuchung	
46. Taillenumfang	_____cm
Arztdaten/ Labordaten	
47. letzter HBA1c- Wert	_____Prozent oder in _____mmol/mol, <input type="checkbox"/> unbekannt
48. HDL	<input type="checkbox"/> ≤40mg/dl (≤1,05 mmol/l), <input type="checkbox"/> 40-50mg/dl (1,06-1,24 mmol/l), <input type="checkbox"/> >50mg/dl (>1,25 mmol/l), <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt
49. Triglyceride	<input type="checkbox"/> < 150mg/dl (< 1,7 mmol/l), <input type="checkbox"/> >150mg/dl (> 1,7 mmol/l), <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt
50. letzter Nüchternblutzucker?	<input type="checkbox"/> < 100mg/dl (<5,6mmol/l), <input type="checkbox"/> 100-109mg/dl (5,6-6,0 mmol/l), <input type="checkbox"/> ≥110mg/dl (≥6,1 mmol/l) <input type="checkbox"/> unbekannt

Neuropathie-Screening				
51. Puls A. dorsales pedis	Pulsqualität	rechts	links	
	Kräftig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Schwach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	fehlend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
52. ABI-Messung	<input type="checkbox"/> $\geq 1,3$ (Mönkeberg), <input type="checkbox"/> $> 0,9$ (gesund), <input type="checkbox"/> $\leq 0,9-0,75$ (leichte pAVK), <input type="checkbox"/> $< 0,75-0,5$ (mittelschwere pAVK) <input type="checkbox"/> $\leq 0,5$ (kritische Ischämie) <input type="checkbox"/> Durchführung nicht möglich			
53. Achillessehnenreflex	Qualität	rechts	links	
	Normal/lebhaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Vermindert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Fehlend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	gesteigert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
54. Vibrationsempfindung (Messung am Großzehengrundgelenk)	Qualität	rechts	links	
	$\geq 6/8$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	$5/8$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	$< 5/8$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	$\leq 2/8$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
55. Schmerzempfinden	Normal (0 Punkte), Vermindert/fehlend (1 Pkt.)			
56. Temperaturempfinden	Normal (0 Punkte), Vermindert/fehlend (1 Pkt.)			
57. Sensibilitätsprüfung (mit 10g Monofilament)	Qualität	rechts	links	
	Normal/lebhaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Vermindert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Fehlend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
58. Fußstatus (Mehrfachnennung mgl.)	Befund	re	li	
	Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	gepflegt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Neuropathisches Hautbild (auffallend trockene warme Haut, ausgeprägte Hyperkeratosen an Druckexponierten Stellen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Hammerzehen, Krallenzehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Muskelatrophie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Ulkus/ Wunde/Infektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	diabetische Neuroosteoarthropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Amputation(en)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Anhang 5: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998)

WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden [79]

In den letzten 2 Wochen	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
...war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Auswertung:

Punktberechnung:

Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 geringstes Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden/höchste Lebensqualität bezeichnen. Ein Rohwert unter 14 Punkte stellt die kritische Grenze dar.

Den Prozentwert von 0 bis 100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste, 100 das beste Befinden.