

Diplomarbeit

**Korrelation zwischen Monofilament- und
Stimmgabeltest im Neuropathie Screening bei
Patienten mit Diabetes mellitus – eine retrospektive
Studie der diabetischen Fußambulanz des Univ.
Klinikum Graz im Jahr 2013**

eingereicht von

Carina Claudia Feyerherd

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

UKIM für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Gerlies Treiber

und

OA Dr. Gerd Köhler

Graz, am 10.07.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.07.2014

Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum gebraucht, welches männliche und weibliche Personen einschließt.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinen Betreuern, Frau Ass. Prof. PD Dr. Gerlies Treiber und Herrn Oberarzt Dr. Gerd Köhler ganz herzlich für die Hilfe und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Hagen Haas und DGKS Waltraud Haas für die Hilfe beim Auffinden der Ambulanzakten für die Datensammlung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Norbert Tripolt für die Hilfe beim statistischen Teil der Diplomarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben und mir dieses Studium ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract	10
1 Einleitung	11
2 Theoretische Grundlagen zur diabetischen Neuropathie und zum diabetischen Fußsyndrom	12
2.1 Definition der diabetischen Neuropathie	12
2.2 Epidemiologie	13
2.3 Risikofaktoren	13
2.4 Pathophysiologie	15
2.5 Klinik	17
2.6 Diagnostik	19
2.6.1 Screening	19
2.6.2 Klinische Tests	21
2.6.3 Nervenleitgeschwindigkeitsmessung	22
2.6.4 Scores	22
2.6.5 Weitere diagnostische Möglichkeiten	24
2.6.6 Differentialdiagnose	24
2.7 Komplikationen und deren Prophylaxe	25
2.8 Therapeutische Maßnahmen	26
2.9 Bedeutung für das Gesundheitssystem	27

3	Material und Methoden	28
3.1	Patientenselektion	28
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.3	Datenerhebung	30
3.4	Klinische Tests	31
3.4.1	Vibrationstest mittels 128 Hz Stimmgabel nach Rydel- Seiffer	31
3.4.2	Semmes- Weinstein Monofilament	33
3.5	Statistische Auswertung	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	35
4.2	Neuropathie- Screeningtests	36
4.3	Korrelation zwischen 10g-Monofilament und 128 Hz Stimmgabel	37
4.4	Vergleich der Patienten mit und ohne DNP	38
4.4.1	Alter	38
4.4.2	Geschlecht	39
4.4.3	Diabetestyp	40
4.4.4	Body Mass Index (BMI)	41
4.4.5	HbA1c	42
4.4.6	Pulsstatus	43
4.4.7	Ulkus	44
5	Diskussion	45
5.1	Zielsetzung	45
5.2	Korrelation der Ergebnisse von Monofilament- und Stimmgabeltest	46
5.3	Besonderheiten der Studienpopulation	49
5.4	Limitationen der Studie	50
5.5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	51
6	Literaturverzeichnis	52
	Curriculum Vitae	57

Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
AGE	advanced glycation end products
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BUN	blood urea nitrogen
bzw.	beziehungsweise
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
DFU	Diabetisches Fußulkus
DNP	Diabetische Neuropathie
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
LDL	Low Density Lipoprotein
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NDS	Neuropathie Defizit Score
NO	Stickstoffmonoxid
NSS	Neuropathie Symptom Score
openMEDOCS	Medizinisches-Dokumentations-System der Steirischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGES)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SSNRI	selektiver Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahme- hemmer
TSH	Thyroidea- stimulierendes Hormon
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikrovaskuläre Veränderungen von epineuralen Gefäßen (1)	16
Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf DNP	20
Abbildung 3: Neuropathie Symptom Score (NSS) (2)	23
Abbildung 4: Neuropathie Defizit Score (NDS) (2)	24
Abbildung 5: Selektionsprozess	29
Abbildung 6: 128 Hz Stimmgabel nach Rydel- Seiffer	31
Abbildung 7: Skala der Stimmgabel	32
Abbildung 8: Stimmgabelskala in Ruhe (links) und während Vibration (rechts)	32
Abbildung 9: Semmes Weinstein Monofilament	33
Abbildung 10: Prävalenz der DNP	36
Abbildung 11: Geschlechterverteilung bei Patienten mit und ohne DNP	39
Abbildung 12: Verteilung Diabetestyp bei Patienten mit und ohne DNP	40
Abbildung 13: BMI bei Patienten mit und ohne DNP	41
Abbildung 14: HbA1c bei Patienten mit und ohne DNP	42
Abbildung 15: Pulsstatus bei Patienten mit und ohne DNP	43
Abbildung 16: Ulcera bei Patienten mit und ohne DNP	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Formen der diabetischen Neuropathie (3)	12
Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung einer DNP	14
Tabelle 3: Ergebnisse von Monofilament- und Stimmgabeltest	37

Zusammenfassung

Einleitung

Die diabetische Neuropathie (DNP) ist eine häufige Folgeerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Eine verzögerte Diagnose und eine inadäquate Therapie sind oft mit schwerwiegenden Folgen wie Fußulcera und Amputationen verbunden. Für Screeninguntersuchungen werden sowohl die 128 Hz Stimmgabel nach Rydel-Seiffer und das Semmes- Weinstein Monofilament verwendet. Da der Stimmgabelversuch mit deutlich mehr zeitlichem Aufwand verbunden ist, als der Monofilamenttest, soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob der Monofilamenttest für Screeninguntersuchungen ausreichend ist, was zu Zeitersparnis führen könnte.

Material und Methoden

In diese retrospektive Studie wurden 176 Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2013 in der diabetischen Fußambulanz des LKH Graz untersucht wurden. Es wurde eine Korrelationsanalyse mittels Chi-Quadratstest zum Vergleich der beiden diagnostischen Tests durchgeführt. Zusätzlich wurden potentielle Risikofaktoren erhoben und deren möglicher Einfluss auf das Auftreten einer DNP untersucht.

Ergebnisse

Die errechnete Korrelation zwischen den beiden Screeningtests war hoch signifikant ($p < 0,01$). Die Prävalenz der DNP im Studienkollektiv lag bei 71,6%, wenn der Monofilamenttest als alleinige Screeninguntersuchung verwendet wurde. Bei alleiniger Verwendung der Stimmgabel wurde die Prävalenz mit 90,9% berechnet. Mit beiden Tests in Kombination lag die Prävalenz bei 92%. Ein signifikanter Einfluss konnte für keinen der erhobenen potentiellen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Diabetestyp, BMI, HbA1c, Pulsstatus und bestehendes Ulkus) errechnet werden.

Diskussion

Die Korrelation der Ergebnisse der beiden Screeningtests ist zwar sehr hoch, dennoch zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den bestimmten Prävalenzwerten. Mit den Ergebnissen dieser Studie, sowie den Ergebnissen anderer internationaler Studien lässt sich jedoch sagen, dass eine alleinige Verwendung des Monofilaments bei Screeninguntersuchungen möglich ist. Es stellt einen guten Kompromiss aus adäquater Diagnostik, Zeit- und Kostenintensität dar, um Patienten mit einem hohen Risiko für Fußkomplikationen, verursacht durch DNP, herauszufiltern.

Abstract

Introduction

Diabetic Neuropathy is a common secondary complication in patients with diabetes mellitus. Delayed diagnosis and inadequate therapy are often associated with serious consequences like foot ulceration and amputation. For screening examinations the Rydel Seiffer 128 Hz tuning fork is used, as well as the Semmes Weinstein Monofilament. As the tuning fork test is much more time consuming than the monofilament test, the aim of this study is to analyze whether the monofilament test alone is sufficient for screening examinations, which could result in time savings.

Material and Methods

One hundred and seventy-six patients, who were examined in the diabetic foot ambulance of the LKH Graz in 2013, are included in this retrospective study. The Chi-square test was used to analyze the correlation of the results of the two diagnostic tests. Additionally potential risk factors were collected and their possible influence on the occurrence of DNP was analyzed.

Results

The correlation between the two screening tests was highly significant ($p < 0,01$). The prevalence of DNP in this study sample was 71.6%, if the monofilament test was used alone; with single use of the tuning fork, prevalence was 90.9%; both tests combined the calculated prevalence was 92%. No significant influence of the potential risk factors was detected (age, sex, diabetes type, BMI, HbA1c, foot pulses, persistent ulcer)

Discussion

In fact, the correlation of the two screening tests was very high, there was a clear difference between the prevalence values. With the results of this study and the results of other international studies it could be said, that the sole use of the monofilament in screening examinations is possible. It provides a good compromise between adequate diagnostic, time and costs, to identify patients at high risk of foot complications caused by DNP.

1 Einleitung

Die diabetische Neuropathie (DNP) ist eine der häufigsten Folgeerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Sie ist maßgeblich an der Entstehung des diabetischen Fußsyndroms (DFS) beteiligt, auf welches die meisten nicht-traumatischen Amputationen zurückzuführen sind. Einer möglichst frühzeitigen Diagnose der diabetischen Neuropathie kommt daher eine sehr große Bedeutung zu, um einem diabetischen Fußsyndrom und dessen Komplikationen rechtzeitig vorbeugen zu können. Im ambulanten Screening von Diabetespatienten auf neuropathische Veränderungen werden meistens die 128 Hz Stimmgabel nach Rydel-Seiffer und das Semmes Weinstein Monofilament verwendet. Für beide Tests wurde sowohl eine sehr gute Sensitivität, wie auch Spezifität in der bestehenden Literatur nachgewiesen.

Während der Monofilamenttest sehr einfach und schnell durchführbar ist, dauert der Stimmgabeltest länger und erfordert auch eine bessere Mitarbeit des Patienten als der Monofilamenttest, dessen Ablauf dem Patienten einfacher und schneller zu erklären ist. Da die verfügbare Zeit pro Patient in der ambulanten Versorgung sehr knapp bemessen ist, stellt sich die Frage, ob der Monofilamenttest für Screeninguntersuchungen eventuell ausreicht und auf den Stimmgabeltest verzichtet werden könnte. Auf diese Weise könnte wertvolle Zeit eingespart werden, die anderweitig für die Versorgung des Patienten genutzt werden könnte.

2 Theoretische Grundlagen zur diabetischen Neuropathie und zum diabetischen Fußsyndrom

2.1 Definition der diabetischen Neuropathie

Die diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung mit Zeichen einer Dysfunktion des peripheren Nervensystems, welche Diabetes mellitus als einzige Ursache hat (4) (5). Betroffen sein können verschiedene Regionen sowohl des somatischen, als auch des autonomen Nervensystems. Bei 80% der diabetischen Neuropathien handelt es sich um periphere sensomotorische Polyneuropathien (6). Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über eine mögliche Einteilung der Formen der diabetischen Neuropathie nach klinischen Gesichtspunkten.

Symmetrische Polyneuropathien	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie • Autonome Neuropathie • Symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremität
Fokale und multifokale Neuropathien	<ul style="list-style-type: none"> • Kraniale Neuropathie • Mononeuropathie des Stammes (diabetische Radikulopathie) und der Extremitäten • Asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremität (diabetische Amyotrophie) • Kompressions- und Engpassneuropathien
Mischformen	

Tabelle 1: Einteilung der Formen der diabetischen Neuropathie (3)

Die Diagnose diabetische Neuropathie ist eine Ausschlussdiagnose, da die Symptome nicht diabetesspezifisch sind (7). Differenzialdiagnostisch kommen neben

Medikamenten (z. B. Zytostatika) und Toxinen, Metalle, Alkoholabusus, pAVK, Niereninsuffizienz, Vitamin B- Mangel, Tumorleiden, Immunneuropathien, Endokrinopathien (Hypothyreose, Akromegalie), erbliche Neuropathien, Paraproteinämien, Vaskulitiden und Infektionen wie Borreliose oder HIV infrage (5).

2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der diabetischen Neuropathie wird in der Literatur mit 30 bis 50% angegeben (8), die American Diabetes Association (ADA) gibt sogar eine Prävalenz von 60 bis 70% an (9). Die Inzidenz der diabetischen Neuropathie liegt bei etwa 2% (3). Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) besteht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes eine Prävalenz der diabetischen Neuropathie von 8 bis 54%, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes von 13 bis 46% (2). Die Angaben bezüglich der Prävalenz schwanken aus verschiedenen Gründen. Zum einen führen unterschiedliche Definitionen der diabetischen Neuropathie zu verschiedenen Prävalenzwerten, außerdem haben die Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs und die Art und Zahl der verwendeten Diagnostikinstrumente Einfluss auf die Prävalenzwerte (10).

Auf die Folgeerkrankungen und Komplikationen der diabetischen Neuropathie sind auch die meisten nicht-traumatisch bedingten Amputationen zurückzuführen (4). Hier werden Zahlen zwischen 50 und 70% angegeben (11). Für das Jahr 2006 berichtet die ADA von 65.700 Amputationen der unteren Extremität bei Patienten mit Diabetes (9).

2.3 Risikofaktoren

Die diabetische Neuropathie unterliegt einer multifaktoriellen Pathogenese. In den letzten Jahren wurde viel daran gearbeitet, Risikofaktoren zu definieren, welche auf die Pathogenese der diabetischen Neuropathie Einfluss haben. Die folgende Tabelle zeigt eine Auflistung von Risikofaktoren, welche derzeit diskutiert werden, die Entwicklung und den Verlauf der diabetischen Neuropathie zu begünstigen (siehe Tabelle 2). Einige können therapeutisch oder durch Änderung des Lebensstils beeinflusst werden, andere sind nicht beeinflussbar. Kenntnis über diese

Einflussgrößen kann dazu beitragen, Patienten mit erhöhtem Risiko zu identifizieren, um sie beispielsweise einer engmaschigeren Kontrolle zu unterziehen.

Beeinflussbare Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzuckereinstellung • Arterielle Hypertonie • Dyslipidämie • Adipositas • Rauchen, Alkohol
Nichtbeeinflussbare Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesdauer • Alter • Körpergröße

Tabelle 2: **Risikofaktoren für die Entstehung einer DNP**

Als Hauptrisikofaktoren gelten derzeit die Diabetesdauer, die Blutzuckereinstellung und höheres Lebensalter (1). Es kann damit gerechnet werden, dass 10 Jahre nach Feststellung des Diabetes 50% der Patienten eine Neuropathie entwickeln (6). Eine Reduktion des Blutzuckerspiegels bringt zwar positive Effekte mit sich, die Inzidenz der Neuropathie bleibt jedoch trotzdem hoch. Dies zeigen die Ergebnisse groß angelegter Studien. Hieraus lässt sich schließen, dass neben der Einstellung des Blutzuckerspiegels zusätzliche Faktoren an der Pathogenese der diabetischen Neuropathie mitwirken (12) (1).

Ein weiterer bedeutender Risikofaktor ist die Körpergröße. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass mit zunehmender Körpergröße die Prävalenz der DNP, insbesondere die der nicht-schmerzhaften, sensiblen Neuropathie, steigt. Dies führt zu der Annahme, dass die unterschiedlichen Formen der DNP durch verschiedene Pathomechanismen zustande kommen (13). Warum die Körpergröße an der Entstehung der DNP beteiligt ist, ist noch unklar. Es wird vermutet, dass das Risiko einer Nervenschädigung aufgrund der größeren Axonoberfläche und –länge bei größeren Personen zunimmt. Zudem steigt mit zunehmender Nervenlänge die benötigte Regenerationszeit des geschädigten Nervs (14).

Als therapeutisch beeinflussbare Risikofaktoren gelten neben der Hyperglykämie, die arterielle Hypertonie und die Dyslipidämie. Studien haben gezeigt, dass gute

Blutdruckeinstellung und Behandlung der Dyslipidämie durch Statine einen positiven Einfluss auf die DNP haben (15)(16). Ebenfalls beeinflussbar sind Adipositas, Rauchen und Alkoholkonsum (1).

2.4 Pathophysiologie

Ursache des Sensibilitätsverlustes bei diabetischer Neuropathie ist ein Verlust von Nervenfasern. Biopsien des Nervus suralis zeigten eine deutlich geringere Anzahl von Nervenfasern bei Patienten mit diabetischer Neuropathie, als bei Patienten ohne Neuropathie (1).

Die genaue Pathogenese, die zum Verlust der Nervenzellen führt, ist noch nicht bekannt und Gegenstand zahlreicher Forschungsansätze mit dem Ziel, wirksame kausale Therapiemöglichkeiten zu finden. Dass die Hyperglykämie die alleinige Ursache ist, dem widerspricht auch die Tatsache, dass eine gute Blutzuckereinstellung die Entwicklung einer Neuropathie zwar verlangsamen kann, aber nicht verhindert. Derzeit wird angenommen, dass Nervenzellen zum einen direkt durch diabetesbedingte metabolische Veränderungen geschädigt werden, als auch indirekt durch vaskuläre Veränderungen (4)(17).

Vaskuläre Veränderungen führen zu einem reduzierten Blutfluss in den die Nerven versorgenden Blutgefäßen. Dies begünstigt eine hypoxische Schädigung der verschiedenen Zelltypen des Nervengewebes, wie Neuronen, Gliazellen und Endothelzellen der Gefäße. Eine Degeneration des Nervengewebes ist die Folge. Die gleichzeitige Verminderung von endothelialen Vasodilatoren wie NO verschlechtert die Perfusion zusätzlich (17). Mithilfe Biopsien des Nervus suralis konnten mikroangiopathische Defekte von endoneuralen Gefäßen nachgewiesen werden, wie unter anderem Membranverdickungen und Proliferation, sowie Hypertrophie von Endothelzellen. Auch epineurale Gefäße zeigten starke Veränderungen bei Patienten mit DNP (1), wie Abbildung 1 veranschaulicht.

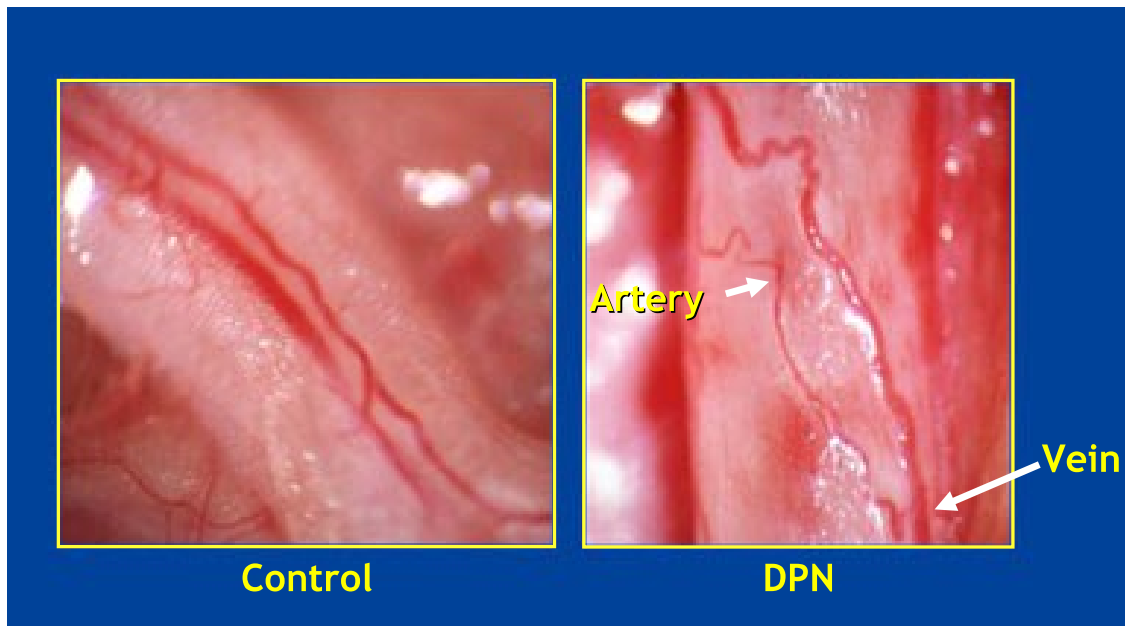


Abbildung 1: **Mikrovaskuläre Veränderungen von epineuralen Gefäßen (1)**

An den metabolischen Veränderungen ist neben der Hyperglykämie auch die Dyslipidämie beteiligt. Diskutiert werden mehrere verschiedene Hypothesen, welche zur Entstehung der DNP und auch anderer diabetischer Komplikationen beitragen sollen. Bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern sind diese Stoffwechselveränderungen vermutlich in unterschiedlichem Ausmaß an der Pathogenese der DNP beteiligt.

Eine wichtige Rolle spielt vermutlich der Polyolweg. Durch die Hyperglykämie kommt es zu einem erhöhten Umsatz von Glucose über diesen Stoffwechselweg. Hierbei wird durch die Aldosereduktase vermehrt Sorbit und aus diesem wiederum Fructose gebildet. Diese Stoffwechselprodukte können die Zelle jedoch nicht verlassen und führen deshalb zu einem osmotischen Ungleichgewicht, wodurch die Zelle geschädigt wird. Außerdem wird durch diesen Vorgang oxidativer Stress begünstigt, da für diesen Stoffwechselweg NADPH verbraucht wird, welches auch der antioxidativ wirkenden Glutathionreduktase als Co-Faktor dient (3) (8).

Auch die Bildung von advanced glycation end products (AGEs) scheint eine Rolle in der Pathogenese der diabetischen Neuropathie zu spielen. AGEs entstehen durch die nicht-enzymatische Verbindung (Glykierung) von reduzierenden Zuckern mit Proteinen, Lipiden und Nucleinsäuren, begünstigt durch oxidativen Stress. Die Menge an gebildeten AGEs ist proportional zur Glucosekonzentration (18). Die Glykierung von Proteinen beeinträchtigt einerseits deren biologische Funktion, andererseits können extrazelluläre AGEs an den Rezeptor für AGE (RAGE) binden.

Hierdurch wird eine Signalkaskade ausgelöst, was über reaktive Sauerstoffspezies und den Transkriptionsfaktor NFκB zu einer Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen führt. NFκB steigert gleichzeitig die Expression von RAGE, wodurch ein Kreislauf entsteht. In Suralisbiopsien von Patienten mit DNP konnten NFκB und RAGE in epi- und endoneuralen Gefäßen und im Perineurium nachgewiesen werden, während diese bei Patienten mit Neuropathie anderer Ursache, wie beispielsweise alkoholinduzierter Neuropathie, nicht nachweisbar waren (3).

Während bei Patienten mit Typ 1 Diabetes eine enge Kontrolle der Hyperglykämie gute Effekte bringt, ist dies bei Patienten mit Typ 2 Diabetes weniger der Fall. Hier scheint neben der Hyperglykämie auch die Dyslipidämie eine wichtige Rolle zu spielen, welche bei dieser Patientengruppe auch eine sehr hohe Inzidenz hat. So können Plasmalipoproteine, vor allem LDL, oxidiert oder glykiert werden und somit in der Folge zu einer Steigerung des oxidativen Stresses beitragen, inflammatorische Entzündungskaskaden induzieren (8).

2.5 Klinik

Die diabetische Neuropathie kann sich in unterschiedlichen Symptomen äußern, bleibt aber in vielen Fällen auch asymptomatisch. Am häufigsten ist ein distaler symmetrischer Manifestationstyp mit hauptsächlich sensiblen Störungen zu finden. Die Symptome beginnen in der Regel distal und breiten sich nach proximal hin aus. Aufgrund der Länge der Nervenfasern breiten sich die Symptome zumeist bis in Höhe der Knie aus, bevor sie auch an der oberen Extremität beginnen. Die Beschwerden werden häufig als socken- oder handschuhförmig beschrieben und können nicht dem Innervationsgebiet eines bestimmten Nerven zugeordnet werden (4).

Je nachdem, welche Nervenfasernqualität betroffen ist, kann die DNP in eine Large-Fiber und eine Small-Fiber Neuropathie eingeteilt werden, wobei häufig auch Mischformen vorkommen. Sind eher dick- myelinisierte Aβ-Fasern betroffen (Large-Fiber-Neuropathie), so ist vor allem das Berührungs- und das Vibrationsempfinden, sowie das Lageempfinden reduziert. Symptome wie Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Ameisenlaufen werden häufig genannt. Verminderungen der motorischen Funktion sind weniger häufig, können aber auch vorkommen. Als erstes Symptom einer

Large-Fiber-Neuropathie ist oft eine Abschwächung bzw. Fehlen des Achillessehnenreflexes festzustellen. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist in der Regel verlangsamt (19).

Bei einer Small-Fiber-Neuropathie, die oft auch einer Large-Fiber-Neuropathie voran geht, sind hauptsächlich dünn bemerkte (A δ -Fasern) und marklose Nervenfasern (C-Fasern) betroffen. Ein herabgesetztes Temperatur- und Schmerzempfinden (z.B. Nadelstich) ist die Folge. Außerdem ist das klinische Bild von neuropathischen Schmerzen, vor allem im Bereich der Füße und der Unterschenkel geprägt. Die Nervenleitgeschwindigkeitsmessung zeigt zumeist keine Auffälligkeiten. Das Ausmaß der Schädigung kann durch Hautbiopsien und der Feststellung der intraepidermalen Nervenfaserdichte quantifiziert werden. Diese Form geht häufig mit einer autonomen Neuropathie einher (20).

Neuropathische Schmerzen sind jedoch nicht nur bei Small-Fiber-Neuropathien zu finden. Oftmals sind die Schmerzen zu Beginn durch die Schädigung der C-Fasern der Haut bedingt, wobei im weiteren Verlauf auch die A β - und A δ -Fasern geschädigt werden und ebenfalls Schmerzen verursachen (21).

Ein zusätzliche Dysfunktion des peripheren autonomen Nervensystems kann durch verminderte sympathisch bedingte Vasokonstriktion zu überwärmten, trockenen Füßen mit weiteren trophischen Störungen, wie Hyperkeratosen, führen (2).

Zu den selteneren Manifestationsformen der diabetischen Nervenschädigung gehören die Mononeuropathia multiplex, die diabetische Radikulopathie und die diabetische Amyotrophie. Vor allem im höheren Lebensalter können auch Hirnnervenausfälle hinzukommen (19). Diese Formen werden hier nicht näher erläutert und lediglich zum Zwecke der Vollständigkeit erwähnt.

Durch die Neuropathie-assoziierten Symptome wie Taubheit oder Störungen des Lageempfindens erhöht sich auch die Sturzgefahr erheblich. Neben der Retinopathie und vestibulären Störungen, gehört die Neuropathie zu den drei Hauptrisikofaktoren für Stürze bei Patienten mit Diabetes (8).

Durch die Neuropathie- bedingten Beschwerden kommt es oft zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten, sowohl physisch als auch psychisch. Aus diesem Grund und auch um die durch die Neuropathie verursachten

Komplikationen, insbesondere das diabetische Fußsyndrom zu vermeiden, ist ein regelmäßiges Screening von großer Bedeutung.

2.6 Diagnostik

2.6.1 Screening

Wie zuvor bereits erwähnt, wird ein regelmäßiges Screening auf neuropathische Veränderungen empfohlen. Die erste Screening Untersuchung sollte im Falle eines Typ II Diabetes bereits direkt nach der Diagnosestellung durchgeführt werden, im Falle eines Typ I Diabetes fünf Jahre nach der Erstdiagnose. Im weiteren Verlauf wird zu einem jährlichen Neuropathiescreening geraten (22).

Das jährliche Screening beinhaltet eine umfassende Anamnese hinsichtlich neuropathischer Symptome, sowie neben einer sorgfältigen klinischen Untersuchung der Füße und Unterschenkel auf Ulcera, Kallusbildung und Fußdeformitäten, einfache neurologische Untersuchungen. Hierzu gehören die Testung des Vibrationsempfindens mittels 128 Hz Stimmgabel und des Druck- und Berührungsempfindens mithilfe des 10g-Monofilaments. Auch das Temperatur- und Schmerzempfinden kann überprüft werden (23). Diese Tests sind alle schnell und einfach durchführbar, der erhobene Befund hat jedoch bei allen diesen Tests lediglich subjektiven Charakter.

Von der Deutschen Diabetesgesellschaft wird folgender Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf sensomotorische diabetische Polyneuropathie vorgeschlagen:

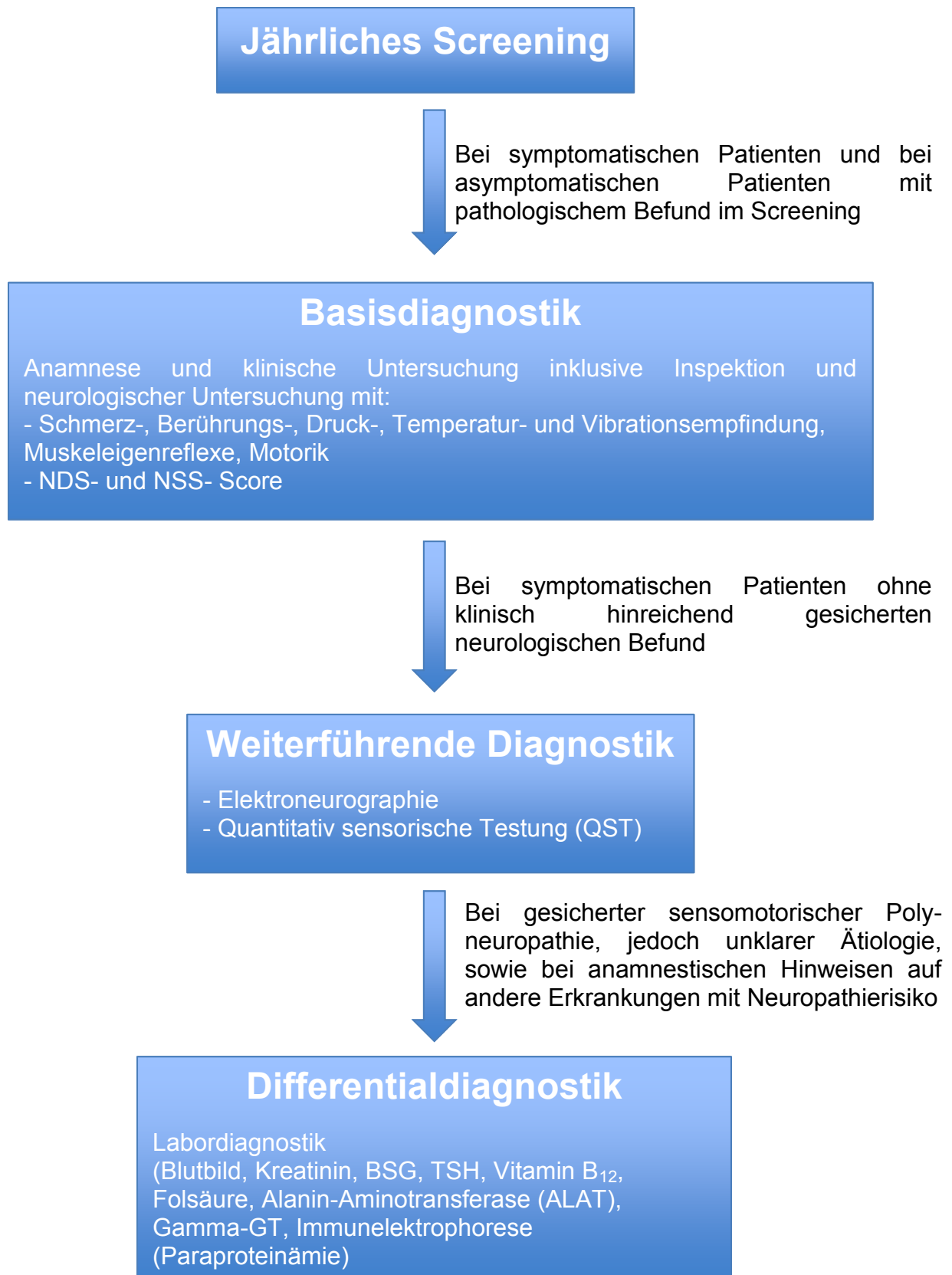


Abbildung 2: **Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf DNP**

2.6.2 Klinische Tests

Die sogenannten klinischen Tests sind einfache Diagnostikinstrumente, die zum Erkennen und zur Verlaufskontrolle von neuropathischen Veränderungen angewendet werden können. Sie sind in der Regel schnell und einfach durchführbar, kostengünstig und gut verfügbar, haben meist allerdings einen eher subjektiven Charakter. Neben der 128 Hz- Stimmgabel und dem Semmes Weinstein Monofilament, welche in dieser Arbeit miteinander verglichen werden sollen, gibt es noch einige weitere, welche im Folgenden ebenfalls kurz erklärt werden.

Die 128 Hz Stimmgabel nach Rydel Seiffer dient zur Testung des Vibrationsempfindens. Die Handhabung dieser Testmethode wird im Kapitel Material und Methoden näher erläutert. Obwohl die 128 Hz Stimmgabel nach Rydel Seiffer erfahrungsgemäß sehr häufig zur Neuropathiediagnostik verwendet wird, ist auffällig, dass in der Literatur das Semmes Weinstein 10 g Monofilament wesentlich häufiger erwähnt wird. Es wurde 1960 von Florence Semmes und Sidney Weinstein entwickelt und wird sowohl in der Primärversorgung, als auch in der Spezialdiagnostik sehr häufig angewendet. Es gilt als sehr gut reproduzierbar, wenig kostenintensiv und einfach durchführbar (24). Die genaue Anwendung des Monofilaments wird ebenfalls im Kapitel Material und Methoden näher erläutert.

Ein gestörtes Temperaturempfinden ist häufig eines der ersten Symptome einer DNP. Um dies festzustellen, kann beispielsweise ein sogenanntes Tip Therm zur Untersuchung verwendet. Es handelt sich hierbei um ein stiftförmiges Instrument, dessen eine Seite aus Kunststoff und die andere Seite aus Metall besteht. Man macht sich bei dieser Untersuchung die unterschiedlichen Wärmeleitfähigkeiten der beiden Materialien zu Nutze. Das Tip Therm wird in unregelmäßigen Abständen abwechselnd mit der Kunststoff- und der Metallseite auf die Haut des Fußrückens des Patienten aufgesetzt. Der Patient wird aufgefordert, mit geschlossenen Augen anzugeben, ob er die Berührung als „warm“ oder „kalt“ empfindet. Als Vergleichswert für den Patienten wird wieder zunächst am Handrücken getestet. Durch die höhere Wärmeleitfähigkeit von Metall, wird der Haut bei Berührung mit der Metallseite des Tip Therms mehr Wärme entzogen und erscheint dem gesunden Patienten dadurch kühler, als bei Berührung mit der Kunststoffseite des Instruments (25). Patienten mit DNP können in der Regel nicht mehr unterscheiden, ob ein Temperaturunterschied

besteht. Laut Viswanathan et al. verfügt das Tip Therm über eine hohe Spezifität und auch Sensitivität zur Erkennung einer diabetischen Neuropathie (26).

Mithilfe eines Wattebauschs oder eines Pinsels kann überprüft werden, ob eine symmetrische, strumpfförmige Berührungsempfindungsstörung im Sinne einer sensomotorischen Polyneuropathie vorliegt. Überprüft wird hier die Funktion der A β -Fasern, welche dick myelinisiert und schnellleitend sind. Zur Überprüfung der Schmerzempfindung, die über dünn bemerkte und marklose Fasern geleitet wird, kann eine Nadel oder ein Zahnstocher verwendet werden (2).

Ein weiterer, als sehr aussagekräftig geltender klinischer Test, ist die Überprüfung der Achillessehnenreflexe. Der Reflex wird über den Nervus tibialis vermittelt, Erfolgsmuskel ist der Musculus Triceps surae. Beim Gesunden führt der leichte Schlag auf die Achillessehne zu einer Plantarflexion des Fußes. Ein abgeschwächter oder nicht auslösbarer Achillessehnenreflex kann neben einer Neuropathie beispielsweise auch eine Kompression der Nervenwurzel des Segments S1 als Ursache haben. Shehab et al. haben die Ergebnisse von Achillessehnenreflextestung und Nervenleitgeschwindigkeitsmessung als Goldstandard verglichen. Hierbei erreichte die Achillessehnenreflextestung eine Sensitivität von 91,5% und eine Spezifität von 67,4% (11).

2.6.3 Nervenleitgeschwindigkeitsmessung

Die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, auch Elektroneurografie genannt, ist die einzige Möglichkeit, einen objektiven Befund über das Ausmaß der peripheren Nervenschädigung zu erheben. Diese wird jedoch nur bei einem relativ kleinen Anteil von Patienten angewendet, da sie teuer ist und nicht an jeder Einrichtung verfügbar ist (11).

2.6.4 Scores

Um den Schweregrad einer diabetischen Neuropathie zu erfassen, wurden verschiedene Scores entwickelt, die zwei bekanntesten sind der „Neuropathie Defizit Score“ (NDS) und der „Neuropathie Symptom Score“ (NSS) (27).

Beim NSS werden Punkte für verschiedene subjektive Symptome der DNP vergeben. Weitere Punkte werden, je nach Lokalisation der Schmerzen, an den

Füßen, den Unterschenkeln oder woanders addiert, sowie für den Zeitpunkt des Auftretens in der Nacht und/oder am Tag und für Maßnahmen, welche die Symptome lindern könnten. Je nach Gesamtpunktzahl erfolgt eine Einteilung in keine, leichte, mäßige oder schwere Neuropathie (28).

Symptomatik Fuß/ Unterschenkel*			
	ja	nein	
Brennen	2	0	
Taubheitsgefühl	2	0	
Parästhesien	2	0	Punkte: 0-2
Schwächegefühl	1	0	
Krämpfe	1	0	
Schmerzen	1	0	Punkte: 0-1
Lokalisation			
Füße	2		
Unterschenkel	1		
woanders	0		Punkte: 0-2
Exazerbation			
Nachts vorhanden	2		
Am Tag und nachts vorh.	1		
Nur am Tag vorh.	0		
Pat. wird durch Symptome geweckt	Score von 1 addieren		Punkte: 0-3
Besserung der Symptome beim			
Gehen	2		
Stehen	1		
Sitzen oder Hinlegen	0		Punkte: 0-2
Gesamtscore			Punkte: 0-10

Abbildung 3: **Neuropathie Symptom Score (NSS) (2)**

Der Neuropathie Defizit Score (NDS) dient ebenfalls zur Erfassung des Schweregrads der DNP, bezieht sich jedoch auf sensible Defizite (2). Es werden hierfür die Schmerzempfindung, z.B. mittels Pinprick, das Vibrationsempfinden mittels 128 Hz Stimmgabel, das Temperaturempfinden beispielsweise mit Tiptherm und die Achillessehnenreflexe überprüft (28).

		rechts	links
Achillessehnenreflex			
Reflexe	normal	0	0
	vermindert	1	1
	fehlend	2	2
Vibrationsempfindung			
Messung dorsal am Großzehengrundgelenk	normal	0	0
	vermindert/fehlend	1	1
Schmerzempfindung			
Messung am Fußrücken	normal	0	0
	vermindert/fehlend	1	1
Temperaturempfindung			
Messung am Fußrücken	normal	0	0
	vermindert/fehlend	1	1
Gesamtscore			

Abbildung 4: Neuropathie Defizit Score (NDS) (2)

2.6.5 Weitere diagnostische Möglichkeiten

Zur Unterscheidung zwischen Small- und Large-Fiber-Neuropathien bzw. zur Untersuchung von unmyelinisierten und dünnbemarkten Fasern dient die Quantitativ Sensorische Testung (QST). Hierfür gibt es verschiedene Messsysteme, die mithilfe fest kalibrierter Stimuli die Reizschwelle des Patienten für thermische Reize bzw. Vibrationsempfinden bestimmen .

Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer Hautbiopsie zur Messung der intraepidermalen Nervenfaserdichte. Der Nutzen dieser Untersuchung ist jedoch umstritten (2).

2.6.6 Differentialdiagnose

Neuropathische Symptome können auch eine andere Ursache, außer Diabetes haben, welche ausgeschlossen werden sollten. Hierzu gehören beispielsweise Vitamin B₁₂ Mangel, Hypothyroidismus und Urämie, wobei die Liste der möglichen Differentialdiagnosen sehr lang ist. Daher empfiehlt sich bei Auftreten von neuropathischen Symptomen eine Bestimmung des B₁₂-Serumspiegels, des Schilddrüsenhormonspiegels, sowie Serumkreatinin und Blut-Harnstoff (BUN) (23).

Weitere mögliche Differentialdiagnosen sind Alkoholabusus, pAVK, Chemotherapie beziehungsweise Tumorleiden, Immunneuropathien, Vaskulitiden oder Infektionen mit beispielsweise HIV oder Borreliose (5). Der Ausschluss dieser möglichen Grunderkrankungen als Ursache für die neuropathischen Symptome ist notwendig, um, sofern möglich, eine kausale Therapie einleiten zu können. Wie zuvor bereits erwähnt, handelt es sich bei der diabetischen Neuropathie um eine Ausschlussdiagnose (29). Zusätzlich sollte bedacht werden, dass auch bei Bestehen einer DNP dennoch zusätzlich andere Ursachen wie beispielsweise ein alkoholbedingte Neuropathie zum Krankheitsbild beitragen können. Vor allem bei bereits stark ausgeprägten Symptomen, aber kurzer Diabeteslaufdauer sollte hieran gedacht werden.

2.7 Komplikationen und deren Prophylaxe

Die diabetische Polyneuropathie spielt eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Fußulcera (30), der wichtigsten Komplikation der DNP. Durch den Sensibilitätsverlust bemerken die Patienten Läsionen am Fuß oft nicht, oder erst spät. Ulcera und Infektionen können im weiteren Verlauf zu Amputationen führen (1). Das Lebenszeitrisko eines Diabetikers ein Fußulkus zu bekommen, liegt bei ca. 25%. Hiervon sind wiederum etwa 85% neuropathisch bedingt (31). Die häufigste Trias als Ursache für ein Fußulkus, sind die Kombination aus Neuropathie, Deformität und Trauma (32). Das diabetische Fußulkus (DFU) ist definiert durch jede Art einer Nekrose, Gangrän oder Hautdefekt distal des Sprunggelenks bei einem Diabetiker (33).

Obwohl viele dieser Fußulcera durch bessere Aufklärung der Patienten und besseres Management der Neuropathie vermeidbar wären, führen mangelndes Bewusstsein und inadäquates Management der Neuropathie zu unnötig hoher Morbidität und enormen Kosten für das Gesundheitssystem (29).

70 % der in Deutschland pro Jahr durchgeführten Amputationen sind die Folge von Diabetes mellitus. 80 % dieser Amputationen könnten durch frühzeitige Behandlung und bessere Prophylaxe vermieden werden (34). Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit von zuverlässigen Screeninginstrumenten für Diabetespationen in der täglichen Praxis.

Patienten, bei denen neuropathische Veränderungen diagnostiziert wurden, bedürfen einer eingehenden Aufklärung und Sensibilisierung für ihre Erkrankung, um bereits die Entstehung von Ulzerationen möglichst zu vermeiden. Eine Schulung bezüglich Fußhygiene, Haut- und Nagelpflege, richtiges Schuhwerk und adäquate, professionelle Fußpflege sind unbedingt notwendig, um Verletzungen, die zu Ulcera führen können, zu minimieren (35). Ebenso sind regelmäßige ärztliche Kontrollen und auch Selbstuntersuchungen der Füße notwendig. Je nach Risikoeinstufung wird eine ärztliche Kontrolle im Abstand zwischen 3 und 12 Monaten empfohlen. Von großer Wichtigkeit ist eine suffiziente Koordination zwischen den verschiedenen Versorgungsebenen, um eine optimale Versorgung des Patienten zu ermöglichen (36). Wichtigste Voraussetzung um die Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Fußulkus herauszufiltern sind, wie bereits erwähnt, ausreichende Screeninguntersuchungen (35).

2.8 Therapeutische Maßnahmen

Für die Therapie der DNP stehen nur wenige Behandlungsansätze zur Verfügung .

Als eine der wichtigsten kausalen Therapiemöglichkeiten ist die Einstellung der Hyperglykämie zu sehen. Bei Typ I Diabetikern konnte nachgewiesen werden, dass eine stabile Blutzuckereinstellung wesentlich dazu beiträgt, das Fortschreiten der Neuropathie zu verlangsamen (37).

Eine pathogenetisch orientierte Therapiemöglichkeit ist die Gabe von Benfotiamin, einer fettlöslichen Vorstufe von Thiamin. Es wurde nachgewiesen, dass durch Benfotiamin mehrere Pathomechanismen, wie beispielsweise die Bildung von AGEs, gehemmt werden. Aufgrund der schlechten Methodik der Studien wird eine Behandlung nicht empfohlen (38).

Ebenfalls eine Verbesserungen von neuropathischen Symptomen konnte durch die Anwendung von α - Liponsäure nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um ein gut wirksames Antioxidans, das pathologische Prozesse, die zu Schädigung von peripheren Nerven führen, positiv beeinflusst. Sowohl Schmerzen, Brennen und Taubheitsgefühl, wie auch verminderte Druck- und Schmerzempfindung zeigen in mehreren Studien eine Besserung unter Gabe von α - Liponsäure (37). Auch hier

besteht keine generelle Empfehlung für eine Therapie aufgrund der methodischen Schwächen der Studien.

Bei der Behandlung der schmerzhaften Neuropathie spielt die symptomatische Therapie eine wichtige Rolle. Trizyklische Antidepressiva zeigen eine gute Wirkung, haben allerdings auch bedeutende Nebenwirkungen, welche die Anwendung einschränken. Ebenfalls eine Verbesserung von neuropathischen Schmerzen wurde durch Gabe von Antikonvulsiva, insbesondere Pregabalin, nachgewiesen. Der SSNRI Duloxetin zeigte auch eine gute Wirkung. Wird durch diese Medikamente keine Besserung erzielt, werden auch Opiode in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Verwendet werden hier in erster Linie Tramadol und Oxycodon (29).

Die Auswahl von Medikamenten sollte immer für jeden Patienten individuell getroffen werden, auch unter der Berücksichtigung eventueller Co-Morbiditäten (1).

Weitere wichtige therapeutische Maßnahmen bestehen in Vermeidung bzw. Reduktion von Risikofaktoren, wie Alkoholkonsum und Rauchen. Für die Vorbeugung von neuropathischen Komplikationen wie Fußulcera, ist eine Schulung der Patienten von großer Wichtigkeit. Fußinspektionen, gutes Schuhwerk und gute orthopädische Versorgung können dazu beitragen, das Risiko für Folgeerkrankungen zu minimieren (19).

2.9 Bedeutung für das Gesundheitssystem

Die Behandlung der diabetischen Neuropathie und ihrer Folgeerkrankungen ist sehr kostenintensiv, da sie meist über lange Zeit andauert und sehr ressourcenintensiv ist (39). Weltweit sind circa 236 Millionen Menschen von der diabetischen Neuropathie betroffen (1). In den USA werden die durch diabetische Neuropathie verursachten Kosten auf 4,6 bis 13,7 Billionen Dollar geschätzt, wovon der Großteil auf Typ II Diabetiker entfällt (8). Gordoïs et al. schätzen die jährlichen Kosten in den USA auf 10,91 Billionen Dollar, bei 11,10 Millionen Diabetikern (Typ I und II). 85% dieser Ausgaben sind Langzeitkomplikationen und Fußulcerationen zurechenbar, 15% den Neuropathie bedingten Amputationen. Die Aufwendungen für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen ist um einiges geringer als die Aufwendungen für die Therapie von Fußulcera (39).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenselektion

Diese retrospektive Studie wurde an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH Graz durchgeführt. Es wurden anhand der Ambulanzakten und mithilfe der elektronischen Krankenakte im openMEDOCS die für diese Studie relevanten Daten aller Patienten erfasst, die im Jahr 2013 in der diabetischen Fußambulanz des LKH Graz in Behandlung waren. War ein Patient mehrmals in diesem Jahr in der Fußambulanz, wurde jeweils der letzte Fußstatus für die Analyse verwendet. Das gesamte Patientenkollektiv bestand aus 211 Patienten. Bei 27 Patienten waren die Daten nicht vollständig vorhanden (z.B. kein vollständig dokumentierter Fußstatus), weshalb diese nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Bei 8 Patienten war kein Diabetes mellitus bekannt, weshalb auch diese aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Abbildung 5 veranschaulicht den Selektionsprozess der Studie.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren ein bekannter Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 und ein Alter ab 18 Jahren. Alle Patienten der Studie waren zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2013 zur ambulanten Behandlung in der diabetischen Fußambulanz des LKH Graz.

Ausgeschlossen wurden Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus (z.B. Patienten mit Neuropathie aufgrund Alkoholabusus).

Weitere Kriterien wurden nicht festgelegt.

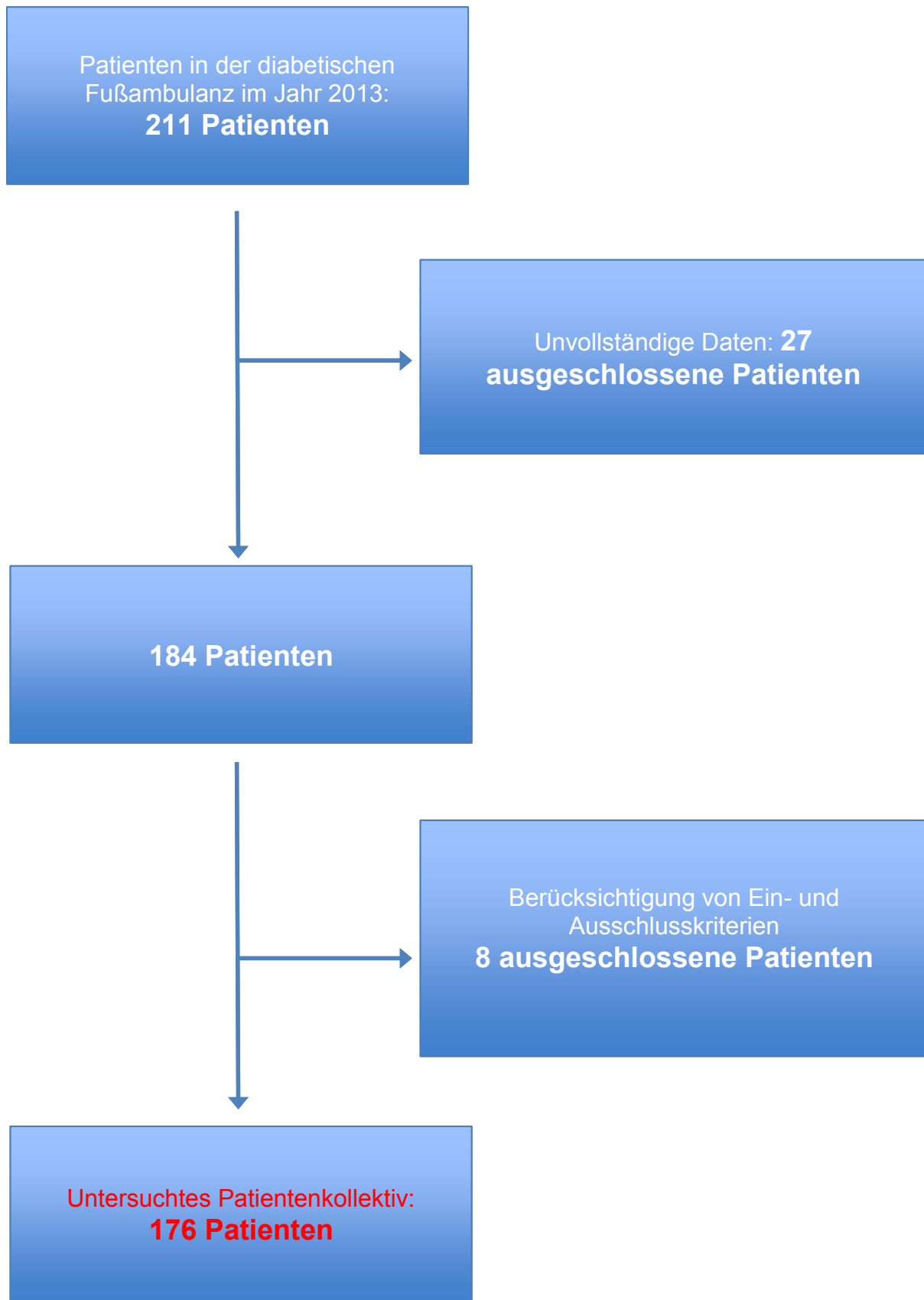


Abbildung 5: **Selektionsprozess**

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe der Ambulanzakten und der elektronisch gespeicherten Daten im MEDOCs. Bei jeder Untersuchung eines Patienten in der Fußambulanz werden mittels eines standardisierten Statusblatts alle relevanten Daten zu Fußstatus, Laborwerten und Fußulcera, sowie demographische Daten des Patienten dokumentiert. Für die Studie wurden folgende Daten in die Analyse miteinbezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Diabetestyp
- Größe
- Gewicht
- Blutdruck
- Stimmgabeltest
- Monofilamenttest
- Pulsstatus A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior
- HbA1c Wert
- Bestehendes Ulkus zum Zeitpunkt der Untersuchung

Jedem Patienten wurde eine fortlaufende Ziffer zugewiesen um die Patientendaten auf diese Weise aufgrund des Datenschutzes zu anonymisieren. Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Datei erfasst und gespeichert. Auf die Originaldaten hatten nur autorisierte Personen Zugriff. Die Studie wurde unter der EK-Nummer 1020/2014 von der Ethikkommission genehmigt.

3.4 Klinische Tests

3.4.1 Vibrationstest mittels 128 Hz Stimmgabel nach Rydel- Seiffer

Das Vibrationsempfinden wird mithilfe einer 128 Hz Stimmgabel nach Rydel- Seiffer überprüft. Dieses Instrument ermöglicht es, die Fähigkeit eines Patienten unterschiedliche Vibrationsintensitäten wahrzunehmen, zu testen.



Abbildung 6: 128 Hz Stimmgabel nach Rydel- Seiffer

Um einen Grenzwert ablesen zu können, hat die Stimmgabel an den Dämpfern ein spitzes schwarzes Dreieck angebracht, welches mit einer Skala von 0 bis 8 versehen ist. Wird die Stimmgabel angeschlagen, damit sie vibriert, werden durch die Schwingungsbewegung zwei Dreiecke sichtbar. Bei abnehmender Vibrationsstärke schieben sich die beiden Dreiecke langsam wieder übereinander, der Schnittpunkt wandert dabei immer weiter nach oben. Anhand der Skala kann der Wert der Vibrationsstärke abgelesen werden (siehe Abbildungen 7 und 8).

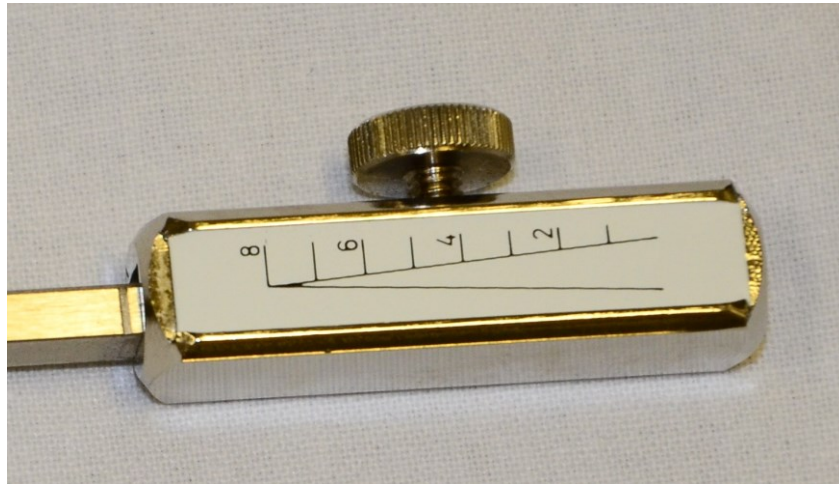


Abbildung 7: **Skala der Stimmgabel**

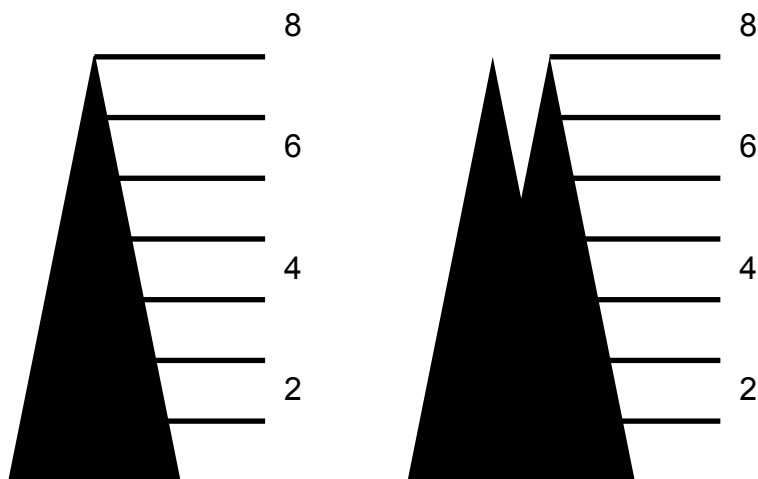


Abbildung 8: **Stimmgabelskala in Ruhe (links) und während Vibration (rechts)**

Untersucht wird lateral am Großzehengrundgelenk. Um dem Patienten eine Referenz zu geben, wird die angeschlagene Stimmgabel vorher auf dem Handrücken aufgesetzt. Danach wird sie auf die genannten Stellen am Fuß aufgesetzt und der Patient soll angeben, ob er die Vibration spürt bzw. wann er sie nicht mehr spüren kann. Anhand der Skala auf der Stimmgabel wird der Wert abgelesen. Für diese Studie wurde ein allgemeiner Cut-off Wert von 4/8 verwendet. Das heißt also, für alle Patienten, für die ein Wert von 4/8 und weniger bestimmt wurde, wurde angenommen, dass sie eine diabetische Neuropathie haben. Auf eine weitere Testung z.B. am Malleolus medialis, wie es auch von der DDG vorgeschlagen wird,

wurde verzichtet, da angenommen wurde, dass das Großzehengrundgelenk als weiter distal gelegener Punkt früher von einer möglichen peripheren Nervenschädigung betroffen ist.

3.4.2 Semmes-Weinstein Monofilament

Eines der am häufigsten verwendeten Mittel für die Diagnostik der diabetischen Neuropathie ist das Semmes-Weinstein 5.07 / 10g-Monofilament. Hierbei handelt es sich um einen Nylonfaden mit einer definierten Stärke, der bei Ausübung einer exakt bestimmten Kraft umknickt. Durch diese Untersuchung kann das Druck- und Berührungsempfinden des Patienten evaluiert werden. Die Zahl 5.07 bezeichnet die Stärke des Nylonfadens, 10 g die nötige Kraft, durch welche der Faden umknickt. Zur Untersuchung wird der Faden auf der Plantarseite des Metatarsale 1 und 2 und distal an der Plantarseite der Großzehe appliziert. Auch hier wurde dem Patienten der Test zuvor am Handrücken demonstriert. Der Patient sollte während der Untersuchung die Augen geschlossen halten und angeben, ob er die Berührungen spürt. Das Monofilament sollte nicht an stark verhornten Stellen aufgesetzt werden. Wenn nötig, kann zusätzlich noch der Bereich an der Basis der Metatarsale 3 und 5 getestet werden. Der Test wurde als positiv gewertet, wenn an mindestens einer Hautstelle keine Empfindung festgestellt werden konnte.

Generell wird das 10 g-Monofilament als gut geeignetes Screeninginstrument angesehen, da es einfach und schnell anzuwenden und dabei wenig kostenintensiv ist. Die Spezifität wird je nach Studie zwischen 75 % und 100 % angegeben, die Sensitivität zwischen 57% und 93% (24).

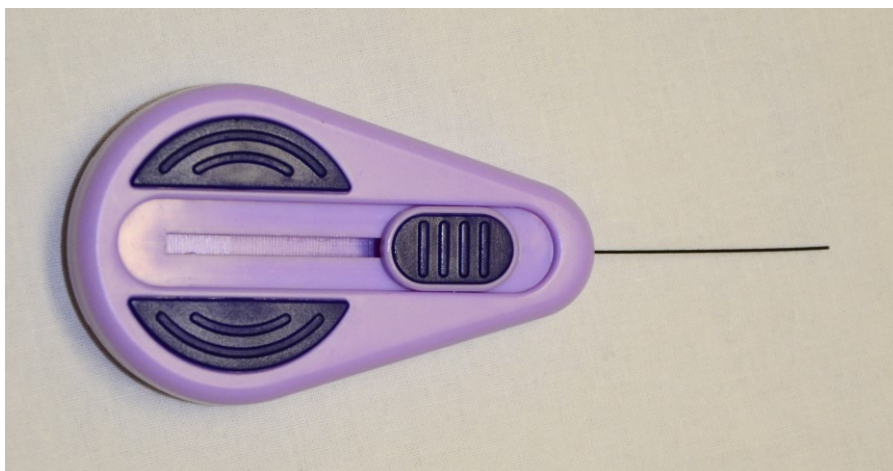


Abbildung 9: **Semmes Weinstein Monofilament**

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 21. Für numerische Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt. Kategorische Daten wurden als Prozentwert angegeben. Für den Vergleich der Gruppen bezüglich Alter und Körpergröße wurde nach Kontrolle auf Normalverteilung ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für die Untersuchung der übrigen Risikofaktoren und den Vergleich der beiden Screeningtests wurde ein Chi-Quadratstest verwendet. Als signifikant wurde ein $p < 0,05$ gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Jahr 2013 waren insgesamt 211 Patienten in der diabetischen Fußambulanz am LKH Graz in Behandlung. Von den 176 in die Studie eingeschlossene Patienten, waren 131 männlich (74,4%) und 45 weiblich (25,6%). 156 Patienten waren Typ 2 Diabetiker (88,6%), 20 hatten einen Diabetes Typ 1 (11,4%). Das Durchschnittsalter der Patienten des Studienkollektivs beträgt 66 Jahre (+/- 11).

Der HbA1c, als Maß für die Güte der Blutzuckereinstellung, lag im Durchschnitt bei 7,6% (+/- 1,5). 14 Patienten (8%) hatten einen HbA1c von $\leq 6,0\%$, also im Normbereich. Bei 74 Patienten (42,1%) lag der HbA1c zwischen 6,1% und 7,5%, bei 51 Patienten (29%) zwischen 7,6% und 9,0% und bei 22 Patienten (12,5%) über 9,0%, also deutlich erhöht. Bei 15 Patienten (8,5%) waren die Daten unvollständig.

Der Mittelwert des Bodymaßindex (BMI) wurde mit 29,8 (+/- 5,2) berechnet. Auch hier wurden die einzelnen Werte der Klassifikationstabelle der WHO zugeordnet (40). 33 (18,8%) der 176 Patienten hatten einen BMI zwischen 18,5 und 24,9, was von der WHO als normaler BMI definiert wird. 61 Patienten (34,7%) fielen definitionsgemäß in die Kategorie „übergewichtig“, mit einem BMI ≥ 25 . Als „adipös“ gelten laut WHO Patienten mit einem BMI ≥ 30 . Diese Gruppe war mit 76 Patienten (43,2%) die größte in diesem Studienkollektiv. Auf eine weitere Unterteilung dieser 3 Kategorien wurde hier verzichtet. Bei 6 Patienten (3,4%) waren die benötigten Daten zur Berechnung des BMI nicht vollständig.

Der Mittelwert des Blutdrucks aller eingeschlossenen Patienten des Studienkollektivs lag bei 141/81 mmHg.

Von den 176 eingeschlossenen Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung 132 Patienten (75,0%) ein bestehendes Fußulkus. 44 Patienten (25,0%) hatten aktuell kein Ulkus.

Zusätzlich zu den sensorischen Tests für das Neuropathiescreening, wurde die Tastbarkeit der Pulse der Aa. dorsalis pedis und der Aa. tibialis posterior beider Füße überprüft. Bei 107 Patienten (60,8%) waren alle vier Gefäße tastbar, bei 69 Patienten

(39,2%) hingegen waren nicht mehr alle bzw. gar kein Gefäß mehr tastbar, was auf ein zusätzliches Durchblutungsproblem hinweist.

4.2 Neuropathie- Screeningtests

Es wurde mit dem Monofilament als alleiniger Screeningtest eine Prävalenz der DNP von 71,6% errechnet. Für die Stimmgabel als alleiniger Test wurde eine Prävalenz von 90,9% bestimmt. Werden beide Tests gemeinsam verwendet, ergibt sich eine Prävalenz der DNP von 92,0%. Das folgende Diagramm gibt einen Überblick über diese Ergebnisse.

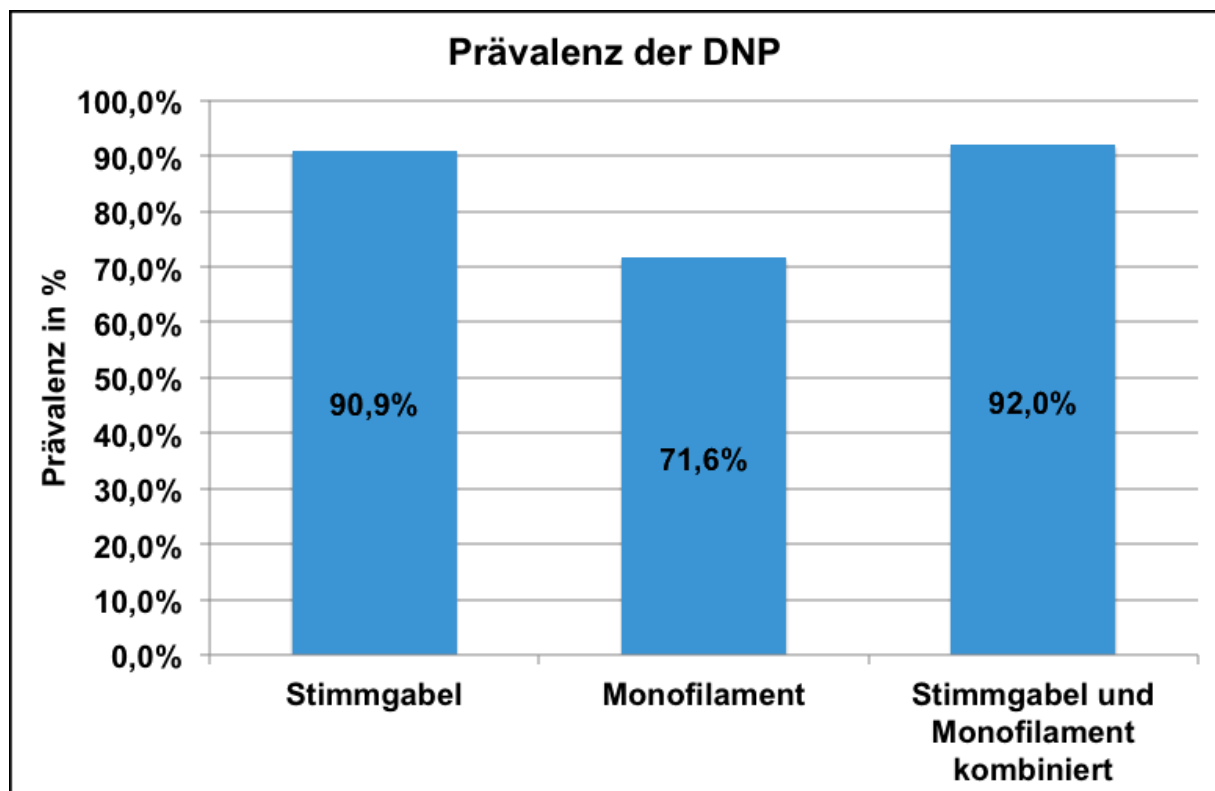


Abbildung 10: Prävalenz der DNP

4.3 Korrelation zwischen 10g-Monofilament und 128 Hz Stimmgabel

Um die Korrelation zwischen den Ergebnissen von Monofilament und Stimmgabel zu bestimmen, wurden rechter und linker Fuß jeweils als eigene Fälle verwendet. Bei 176 eingeschlossenen Patienten ergab dies daher 352 Fälle. 2 dieser Fälle wurden aufgrund von Amputationen nicht mit in die Berechnung einbezogen, daher ergibt sich eine Fallzahl von 350.

Bezüglich des Stimmgabeltests wurden alle Werte inklusive 4/8 und weniger als pathologisch angenommen, 5/8 bis 8/8 hingegen als nicht pathologisch, hier war also keine DNP diagnostizierbar.

Beim Monofilamenttest wurde das Testergebnis als pathologisch gewertet, wenn der Patient die Berührungen durch das Monofilament nicht wahrnehmen konnte.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Ergebnisse in der Kreuztabelle:

	Monofilament		Gesamt
	pathologisch	nicht pathologisch	
Stimmgabel pathologisch	233	81	314
Stimmgabel nicht pathologisch	4	32	36
Gesamt	237	113	350

Tabelle 3: Ergebnisse von Monofilament- und Stimmgabeltest

Dabei zeigte sich, dass mit der Stimmgabel um 23,1% häufiger eine DNP detektiert wurde, als mit dem Monofilament. Mit dem Monofilament hingegen wurde in 1,1% der Fälle eine DNP detektiert, wo die Stimmgabeluntersuchung nicht pathologisch war.

Die Korrelation zwischen den Ergebnissen von Monofilament und Stimmgabel war mit einem $p < 0,001$ hoch signifikant, jedoch ist der Kontingenzkoeffizient C nach Pearson mit 0,379 berechnet und Cramérs V mit 0,410, womit der Zusammenhang als eher schwach einzustufen ist.

4.4 Vergleich der Patienten mit und ohne DNP

Im Folgenden werden die erhobenen Daten der Patienten mit bzw. ohne DNP miteinander verglichen und gegenübergestellt. Für diesen Vergleich wurden alle Patienten, bei denen mindestens einer der beiden Screeningtests pathologisch war, in die Patientengruppe mit DNP eingeteilt. Bei den Patienten, die in die Vergleichsgruppe ohne DNP eingeteilt wurden, waren beide Tests negativ. Nach Einteilung in zwei Gruppen anhand dieser Kriterien, bestand die Patientengruppe mit DNP aus 162 Patienten, die Anzahl der Patienten ohne DNP betrug 14. Um einen möglichen Einfluss der aufgeführten demografischen Daten auf das Vorhandensein, bzw. Nichtvorhandensein einer DNP zu erfassen, wurden jeweils die p-Werte berechnet. Geht man von einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ aus, war jedoch in dieser Studienpopulation keiner der erfassten Werte signifikant.

4.4.1 Alter

Das mittlere Alter der Patienten mit DNP in dieser Studie betrug 66,3 Jahre (SD 10,9), das der Patienten ohne DNP 64,4 Jahre (SD 12,7). Das Durchschnittsalter der Patienten ohne DNP ist zwar leicht niedriger, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

4.4.2 Geschlecht

Die überwiegende Mehrheit in der Patientengruppe mit DNP ist mit 75,9% männlich, der weibliche Anteil beträgt 24,1%. In der Gruppe ohne DNP ist das Verhältnis etwas ausgeglichener. Hier macht der Anteil der männlichen Patienten 57,1% aus, jener der weiblichen Patienten 42,9%. Der Unterschied ist jedoch mit einem p-Wert von 0,122 nicht signifikant.

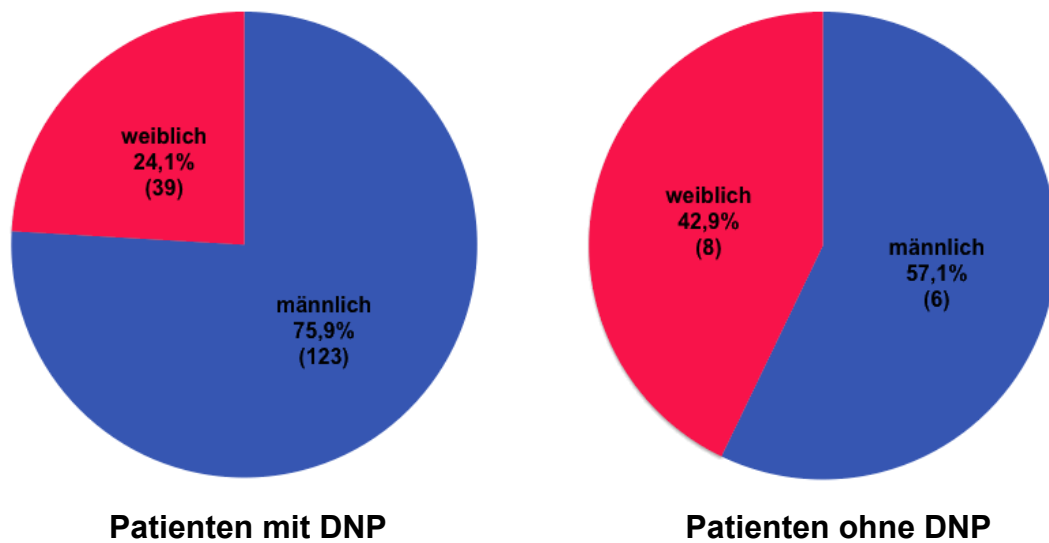


Abbildung 11: Geschlechterverteilung bei Patienten mit und ohne DNP

4.4.3 Diabetestyp

Beim Diabetestyp waren nahezu keine Unterschiede in den beiden Gruppen feststellbar. Der Anteil der Typ 1 Diabetiker war im gesamten Studienkollektiv wesentlich kleiner als der der Typ 2 Diabetiker. Auch nach Einteilung in die beiden Vergleichsgruppen war das Verhältnis ähnlich. In der Gruppe der Patienten mit DNP waren 88,9% (n=144) Typ 2 Diabetiker und 11,1% (n=18) Typ 1 Diabetiker. In der Gruppe ohne DNP waren 85,7% (n=12) Typ 2 Diabetiker, 14,3% (n=2) Typ 1 Diabetiker.

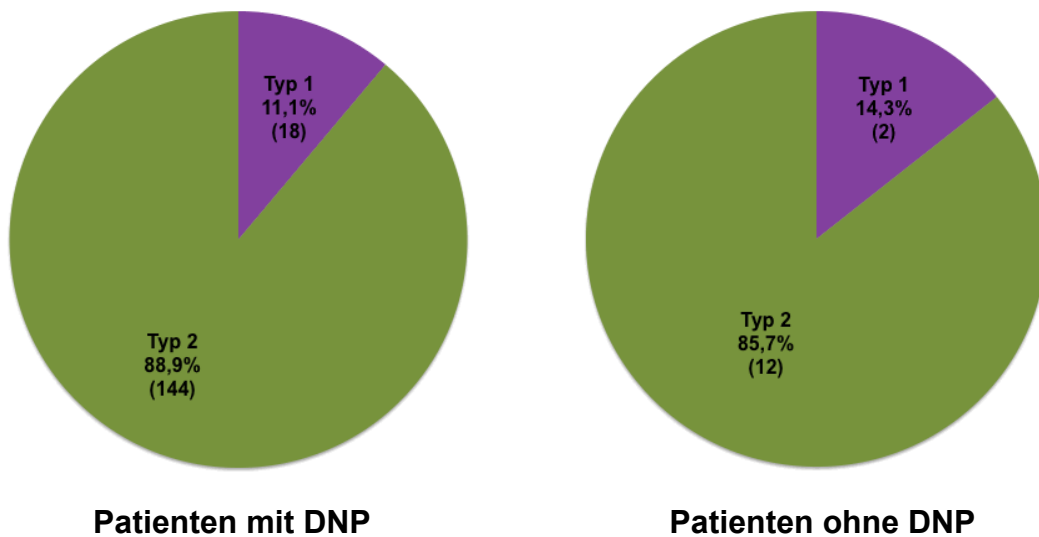


Abbildung 12: Verteilung Diabetestyp bei Patienten mit und ohne DNP

4.4.4 Body Mass Index (BMI)

Die BMI-Werte wurden auch für diesen Vergleich wieder in die Klassifikationstabelle der WHO eingeteilt. Die größte Gruppe wird in beiden Vergleichsgruppen von den Patienten mit einem BMI über 30 gebildet. Bei 6 Patienten waren die Daten unvollständig. Auch hier gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne DNP. Das folgende Diagramm zeigt eine Übersicht über die Verteilung.

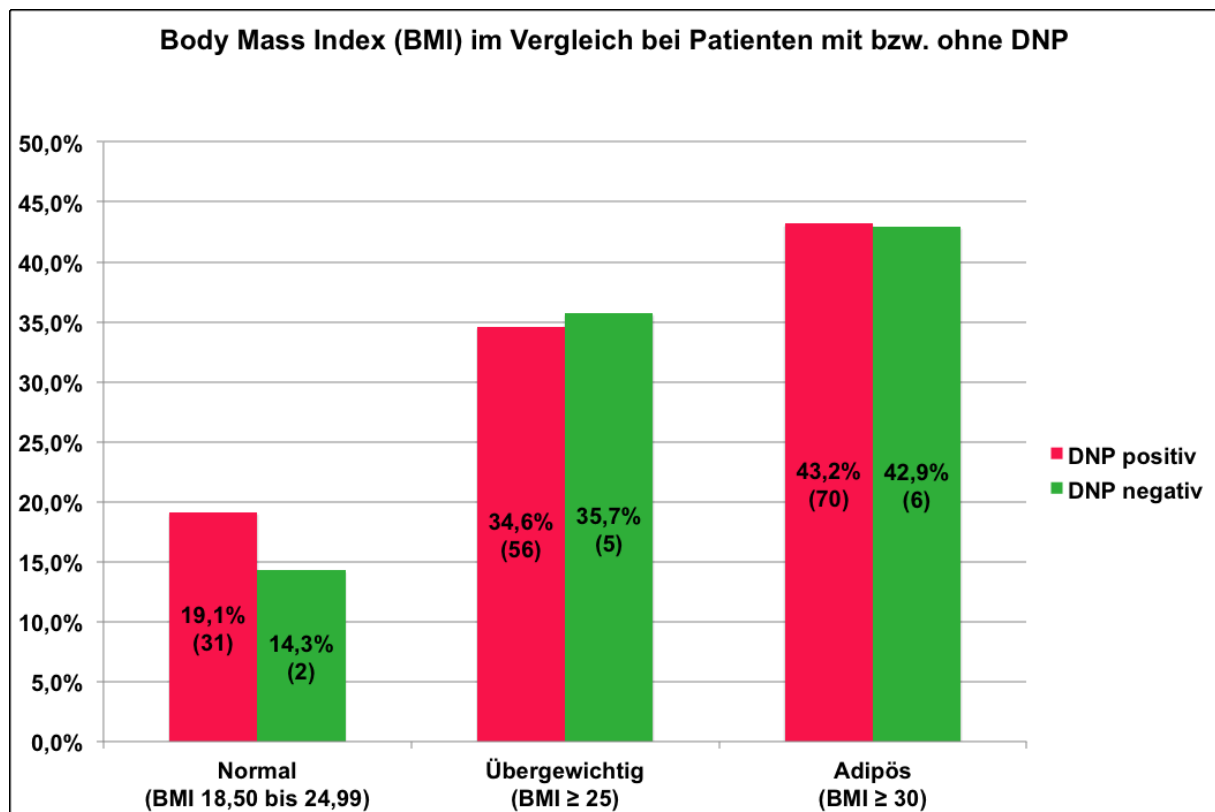


Abbildung 13: BMI bei Patienten mit und ohne DNP

4.4.5 HbA1c

Die Einteilung nach den HbA1c Werten erfolgte in 4 Gruppen. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Bei insgesamt 15 Patienten waren keine HbA1c-Werte nachvollziehbar.

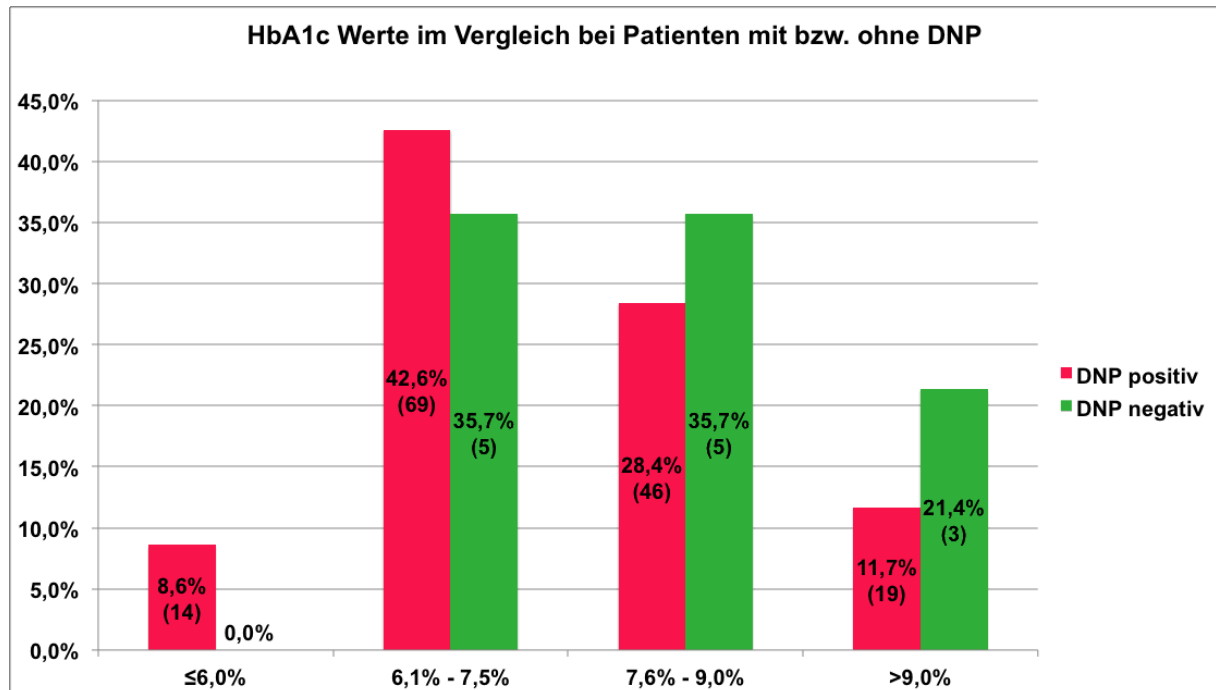


Abbildung 14: HbA1c bei Patienten mit und ohne DNP

4.4.6 Pulsstatus

Der Pulsstatus von A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis wurde ebenfalls rein deskriptiv erfasst. Es erfolgte eine Einteilung in 3 Kategorien, wie dem unten stehenden Diagramm zu entnehmen ist.

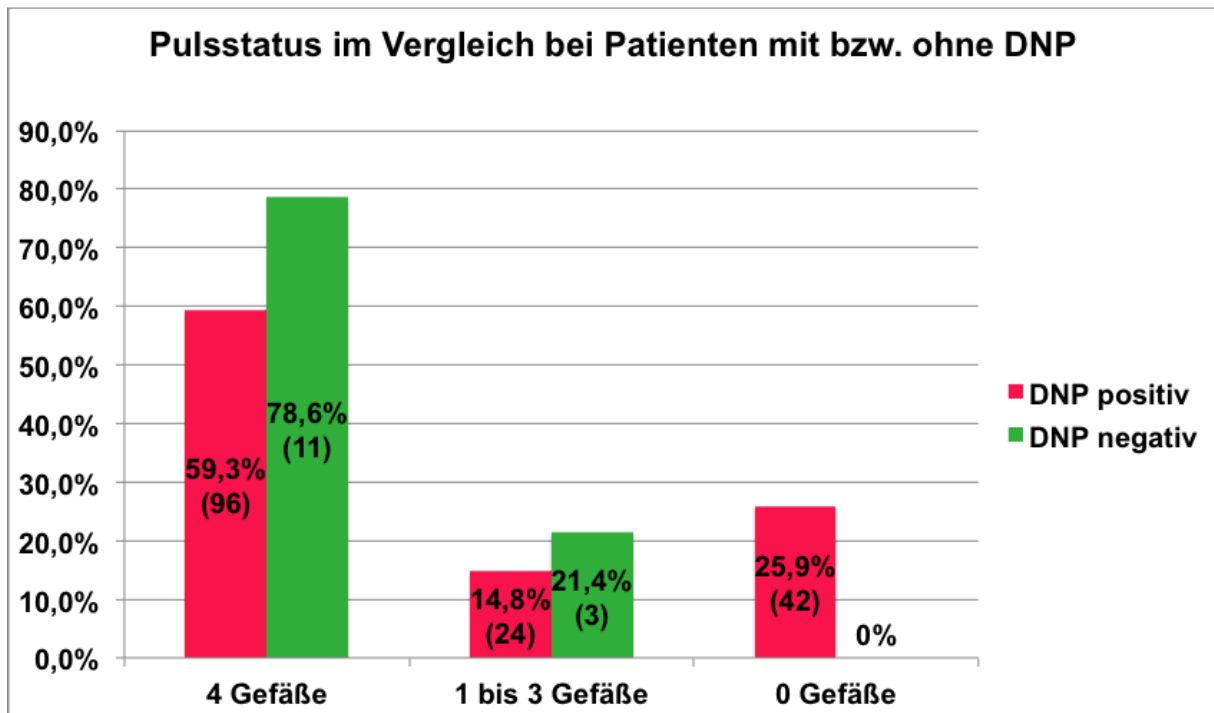


Abbildung 15: Pulsstatus bei Patienten mit und ohne DNP

4.4.7 Ulkus

Als letzter Punkt wurde noch bestimmt, ob die Patienten aktuell ein Ulkus hatten oder nicht. Abgeheilte Ulcera in der Vorgeschichte wurden nicht berücksichtigt. Die Mehrheit der Patienten hatte aktuell ein Ulkus, was der Tatsache geschuldet ist, dass es sich hierbei um die Patienten der diabetischen Fußambulanz handelt. Auffällig ist, dass auch bei den Patienten ohne DNP 57,1% der Patienten ein Ulkus hatten. Dem liegt zugrunde, dass die Pathogenese der Fußulcera sowohl neuropathisch, als auch vaskulär bedingt sein kann. Auch Mischformen sind möglich. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Vorhandensein von Ulcera in den Vergleichsgruppen.

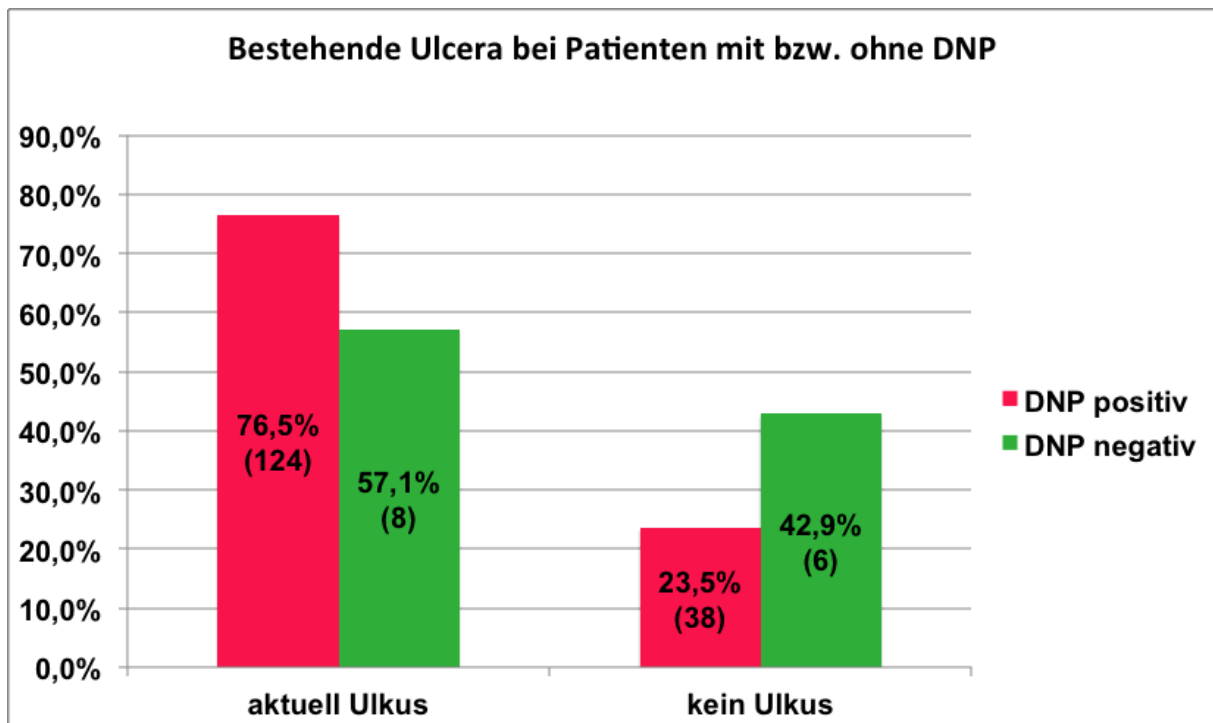


Abbildung 16: Ulcera bei Patienten mit und ohne DNP

5 Diskussion

5.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Korrelation zwischen Monofilamenttest und Vibrationstest mit 128 Hz Stimmgabel bei Screeninguntersuchungen auf diabetische Neuropathie im Patientenkollektiv einer diabetischen Fußambulanz zu überprüfen. Patienten mit Diabetes mellitus haben ein sehr hohes Risiko für diabetische Neuropathie und deren Folgeerkrankungen, weshalb diese Screeninguntersuchungen außerordentlich wichtig sind, um Risikopatienten möglichst frühzeitig zu erkennen. Da die Zeit für Screeninguntersuchungen in der ambulanten Versorgung häufig sehr knapp bemessen ist, ist es wichtig, aussagekräftige, gut verfügbare, leicht anwendbare und gleichzeitig wenig kostenintensive klinische Tests zur Verfügung zu haben, die möglichst wenig Zeit in Anspruch nehmen. Am häufigsten verwendet werden sicherlich das 5.07/ 10 g Monofilament und die 128 Hz Stimmgabel nach Rydel- Seiffer. In der Diabetes Fußambulanz des LKH Graz werden diese beiden Tests in Kombination angewendet. In den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird empfohlen, entweder das Monofilament oder alternativ die Stimmgabel für Screeninguntersuchungen zu verwenden, wobei eine Steigerung der Sensitivität durch die kombinierte Anwendung der Tests bzw. Ergänzung durch weitere klinische Tests möglich sei (2). Auffällig ist, dass in der Literatur die meisten Daten bezüglich klinischer Tests für diabetische Neuropathie, zum Monofilamenttest zu finden sind. Zum Stimmgabeltest, insbesondere zur in dieser Arbeit vorgestellten Anwendungsform, ist bedeutend weniger Datenmaterial zu finden. Obwohl es sehr viele Studien gibt, die verschiedene, auch neu entwickelte, klinische Tests miteinander vergleichen, wurden im Rahmen der Literaturrecherche für diese Arbeit nur sehr wenige Studien gefunden, in der explizit die beiden hier beschriebenen Tests miteinander verglichen werden, obwohl gerade diese bei Screeninguntersuchungen mit am häufigsten angewendet und auch empfohlen werden. Auch in den hier diskutierten Publikationen, welche unter anderem Monofilament- und Stimmgabeltest miteinander verglichen haben, ist entweder die genaue Anwendungsmethode der Stimmgabel eine andere, oder nicht genau beschrieben. In dieser Arbeit wurde daher untersucht, inwieweit die Ergebnisse des

Monofilamenttests und die des Stimmgabeltests miteinander korrelieren. Die Kernfrage der Arbeit war, ob die Möglichkeit besteht, den Monofilamenttest als alleiniges Screeninginstrument zu verwenden, da der zusätzlich verwendete Stimmgabeltest doch um einiges mehr Zeitaufwand bedeutet – Zeit, die in der ambulanten Versorgung oft sehr knapp bemessen ist und daher optimal genutzt werden sollte.

5.2 Korrelation der Ergebnisse von Monofilament- und Stimmgabeltest

So wie bereits auch im Vorfeld der Studie die subjektive Einschätzung war, stimmen die Ergebnisse der beiden Screeningtests in hohem Maße überein. Wie die Datenauswertung zeigt, ist das Ergebnis des Vergleichs der beiden Tests hoch signifikant. Anhand der Kreuztabelle fällt auf, dass beim weitaus größten Teil der Patienten des Studienkollektivs beide Tests positiv, also pathologisch ausfallen. Da es sich bei diesem Studienkollektiv um Patienten der diabetischen Fußambulanz handelt, die in vielen Fällen zur Versorgung ihrer Ulcera dort waren, ist dieses Ergebnis nicht sehr überraschend. Vergleicht man die berechneten Prävalenzwerte der DNP des Studienkollektivs, fällt auf, dass die Prävalenz beim Stimmgabeltest höher ausfällt. Mit der Stimmgabel als alleinigem Screeningtool wird eine Prävalenz von 90,9% erreicht, mit dem Monofilament alleine eine Prävalenz von 71,6%. Hier stellt sich somit die Frage, ob der Stimmgabeltest eine höhere Detektionsrate bzw. eine höhere Sensitivität hat als der Monofilamenttest oder ob bei diesem Test zum Teil mehr falsch positive Ergebnisse zustande kommen, als beim Monofilamenttest. Diese Überlegung könnte auch darin begründet werden, dass der Stimmgabeltest besonders für ältere Menschen und auch Menschen mit leichten demenziellen Symptomen schwerer zu verstehen ist, wie zum Beispiel der Unterschied zwischen der Berührung durch das Aufsetzen des Fußes der Stimmgabel und dem eigentlich Ziel des Tests, die Vibrationsstärke zu beurteilen. Auch ist das langsame Ausklingen der Vibration für den Patienten eventuell nicht so eindeutig auf den Punkt beurteilbar, wie die Berührung durch das Monofilament, die er entweder spürt oder nicht spürt. Ein weiterer Punkt, der den Unterschied in der Detektionsrate zwischen den beiden Tests begründen kann, besteht im Unterschied der getesteten Empfindungsqualitäten – Vibration versus Berührungsempfinden. Hier lässt sich

spekulieren, dass das Ausmaß der Schädigung dieser Qualitäten in der Pathogenese unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann.

Bestehen Differenzen in den Ergebnissen der beiden Tests, ist in wesentlich mehr Fällen der Stimmgabeltest pathologisch, während der Monofilamenttest – zumindest zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung – negativ, also nicht pathologisch ausfällt. Diese Konstellation war in 81 Fällen gegeben. Lediglich in vier Fällen war der Stimmgabeltest nicht pathologisch, während der Monofilamenttest pathologisch ausfiel. Dies erklärt, warum bei alleiniger Berücksichtigung des Stimmgabeltests, die Prävalenzrate der DNP höher ausfällt.

Da in dieser Studie lediglich die beiden klinischen Tests gegeneinander verglichen wurden, jedoch nicht gegen einen Goldstandard wie beispielsweise die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit als objektive Diagnostikmethode, ist nicht klar zu sagen, ob die berechnete höhere Prävalenzrate beim Stimmgabeltest tatsächlich durch eine bessere Detektionsrate des Stimmgabeltest zustande kommt. Die Korrelation zwischen den beiden Tests ist jedoch beim hier untersuchten Patientenkollektiv sehr hoch. Aus den vorliegenden Ergebnissen wird in dieser Arbeit daher geschlossen, dass der Monofilamenttest auch als alleiniger Screeningtest verwendet werden könnte. Diese Schlussfolgerung wird auch durch mehrere Studienergebnisse gestützt.

Al-Geffari et al. haben ebenfalls Monofilament und Stimmgabeltest, sowie weitere diagnostische Tests miteinander verglichen und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die Detektionsrate der DNP bei Monofilament- und Stimmgabeltest fast gleich ist. Auch hier ergaben die Einzeltests unterschiedliche Prävalenzwerte der DNP, die Korrelation zwischen den Tests war jedoch auch hier – genauso wie in dieser Studie – hoch signifikant. Laut Al-Geffari wird die Sensitivität gesteigert, wenn Monofilament- und Stimmgabeltest in Kombination angewendet werden. Als Referenz wurde hier das Michigan Neuropathy Screening Instrument verwendet, eine Kombination aus einem Fragebogen bezüglich Symptomen, die allerdings nicht rein Neuropathie spezifisch sind und einem Untersuchungsteil aus Monofilament, Vibrationsempfinden, Achillessehnenreflexe und Inspektion der Füße (41). Perkins et al. hingegen kamen zum Schluss, dass die Kombination von Monofilamenttest und Testung des Vibrationsempfindens keinen Vorteil bringt. Im Unterschied zu Al-Geffari wurde hier die Nervenleitgeschwindigkeitsmessung als Referenz und Goldstandard

verwendet (42). Da die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit als einzige Untersuchung objektive Ergebnisse liefert, ist das Ergebnis von Perkins vermutlich hochwertiger als jenes von Al-Geffari, bezogen auf die Richtigkeit der Detektionsraten der DNP. Perkins et al. bestätigten allerdings ebenfalls beiden Tests eine hohe Zuverlässigkeit als Screeninginstrument (42).

Einen ähnlichen Vergleich von Screeninginstrumenten wie in dieser Arbeit, führten auch Gin et al. durch. Sie verglichen ebenfalls unter anderem die Korrelation von Monofilament- und Stimmgabeltest, sowie noch ein weiteres Instrument. Hier wurde beim Stimmgabeltest jedoch etwas anders verfahren. Der Patient musste lediglich angeben, ob er die Vibration spürt oder nicht, die Vibrationsstärke in Achteln wurde also nicht bestimmt. Das Ergebnis dieser Studie war ähnlich wie das Ergebnis dieser Arbeit: Beim Stimmgabeltest gab es mehr pathologische Ergebnisse, als beim Monofilamenttest. Gin et al. schlossen aus diesem Ergebnis, dass mit dem Monofilamenttest die Patienten der Studienpopulation herausgefiltert werden, die das höchste Risiko für Fußkomplikationen haben (43).

Miranda-Palma et al. haben das Monofilament mit dem Neuropathy disability score (NDS) verglichen, der ebenfalls die Testung des Vibrationsempfindens mittels 128 Hz Stimmgabel am Großzehengrundgelenk beinhaltet und haben in diesem Zug auch die Ergebnisse des Stimmgabelversuchs allein, mit denen des Monofilaments verglichen. Auch hier kam man zu dem Ergebnis, dass sowohl mit dem Monofilamenttest, als auch mit dem Stimmgabeltest eine nahezu gleich hohe Sensitivität erreicht werden konnte (44).

Diese Studienergebnisse aus der Literatur unterstützen das Ergebnis dieser Arbeit, dass die Korrelation zwischen Monofilament und Stimmgabel sehr gut ist. Bezieht man den Zeitfaktor zusätzlich mit ein, kann davon ausgegangen werden, dass das Monofilament ein sehr guter Kompromiss aus Zeitintensität und hoher Detektionsrate ist und sehr gut allein als Screeninginstrument im ambulanten Alltag verwendet werden kann.

5.3 Besonderheiten der Studienpopulation

Auffällig bei diesem Studienkollektiv ist, wie bereits erwähnt, das Überwiegen von DNP positiven Patienten. Dies erklärt sich daraus, dass dieses Studienkollektiv vom Patientengut der diabetischen Fußambulanz gebildet wird, wo bei einer großen Zahl der Patienten bereits eine diabetische Neuropathie bekannt ist.

Um mögliche Unterschiede bei DNP positiven bzw. DNP negativen Patienten in Bezug auf verschiedene Faktoren wie beispielsweise Alter oder HbA1c Level festzustellen, wurden diese einander gegenübergestellt. Bei keinem der unter Kapitel 4.4 aufgeführten Faktoren (Alter, Geschlecht, Diabetestyp, BMI, HbA1c, Pulsstatus, bestehendes Ulkus) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieses Ergebnis wird, zumindest größtenteils, auch in der Literatur bestätigt. Metab Al-Geffari et al. haben ebenfalls einige dieser Faktoren bei DNP positiven und negativen Patienten ihres Studienkollektivs verglichen. Hier war der Unterschied lediglich bei Alter und HbA1c- Level signifikant (41). Aufgrund des sehr speziellen Patientenguts in dieser Studie und dem vergleichsweise geringen Anteil an DNP negativen Patienten sind die vorliegenden Ergebnisse in Hinblick auf die Beurteilung ihrer Signifikanz etwas eingeschränkt. Jedoch bestätigt dieses Ergebnis auch die Hypothese, dass die diabetische Neuropathie einer multifaktoriellen Pathogenese unterliegt und es nicht möglich ist, einen einzigen Faktor, wie beispielsweise einen hohen BMI als Ursache auszumachen.

Bezüglich der HbA1c Werte fällt auf, dass es relativ wenige Ausreißer nach oben gibt. Die Mehrheit der Patienten hat einen HbA1c, der sich zwar über dem Normbereich befindet, jedoch bei über der Hälfte des Studienkollektivs bei 7,5% und darunter liegt, also sehr gut eingestellt ist. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich der HbA1c-Werte bestand nicht.

Weiterhin ist auffallend, dass das Gesamtstudienkollektiv, sowie die Gruppe der Patienten mit DNP aus einem sehr hohen Anteil männlicher Patienten besteht. In der Gruppe der Patienten ohne DNP ist das Geschlechterverhältnis eher ausgeglichen. Dies könnte darin begründet sein, dass Frauen sich eher mit der gegebenen Situation auseinandersetzen und sich mehr um Prävention der möglichen Folgeerkrankungen wie Fußläsionen kümmern, als Männer. Diese haben – auf die Zukunft bezogen – eine eher pessimistische Sicht auf ihre Grunderkrankung und

holen sich lediglich bei akuten gesundheitlichen Problemen Hilfe. (45). Dies könnte Ursache dafür sein, dass – zumindest in diesem Studienkollektiv – deutlich mehr Männer eine DNP haben, als Frauen. Für den Unterschied beim Geschlechterverhältnis konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Die BMI- Werte befinden sich bei den meisten Patienten der Studienpopulation eher im oberen Bereich. Zwischen den beiden Vergleichsgruppen ist hier auch kein Unterschied auszumachen. In der Gruppe ohne DNP ist, genau wie in der Gruppe mit DNP der Anteil von Patienten mit einem hohen oder sehr hohen BMI vergleichsweise hoch. Adipositas gilt zwar laut den Leitlinien der DDG offiziell als Risikofaktor für die Entwicklung einer diabetischen Neuropathie, in der Literatur gibt es aber, entsprechend dem Ergebnis dieser Arbeit, auch Hinweise, dass die Höhe des BMI keinen signifikanten Einfluss auf die Pathogenese der DNP hat (46).

Die Verteilung der bestehenden Fußulcera in den beiden Vergleichsgruppen zeigt, dass Ulcera auch bei Patienten vorkommen, die keine DNP haben. Dies bestätigt die Hypothese, dass diabetische Fußulcera nicht nur neuropathischer, sondern auch rein vaskulärer Ursache sein können. Auch Mischformen können häufig vorkommen. Um das Risiko hierfür frühzeitig zu erkennen, werden daher bei jedem Fußstatus auch die Fußpulse getastet, um bei Verdacht auf ein vaskuläres Problem frühzeitig durchblutungsfördernde Maßnahmen einleiten zu können.

Generell kann gesagt werden, dass die in den Vergleichsgruppen gegenübergestellten potentiellen Risikofaktoren oft zwar subjektiv den Eindruck erwecken, dass ein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen besteht und einige der Faktoren eine DNP zu begünstigen scheinen, jedoch konnte das statistische Signifikanzniveau in keinem der Fälle erreicht werden. Dies mag zum einen am zu geringen Umfang der Studienpopulation liegen, entspricht andererseits jedoch der Hypothese, einer multifaktoriellen Pathogenese der DNP.

5.4 Limitationen der Studie

In dieser Studie wurde lediglich die Korrelation der Ergebnisse des Monofilament- und des Stimmgabeltests bestimmt. Aufgrund des Fehlens einer objektiven Referenzuntersuchung konnten daher Sensitivität und Spezifität der beiden Tests nicht bestimmt werden. Hier werden in Zukunft noch weitere Studien benötigt, welche

diese beiden Tests mit der Anwendungsform, wie sie in den Leitlinien der DDG empfohlen werden, mit einer objektiven Untersuchungsmethode, wie beispielsweise der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, vergleicht.

Da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt, konnten nur jene Daten verwendet werden, die in der Ambulanzakte der Fußambulanz standardmäßig für jeden Patienten vermerkt werden.

Ein Vergleich der verschiedenen demografischen und diabetesspezifischen Daten ist bei diesem Studienkollektiv nur eingeschränkt verwertbar, da die überwiegende Mehrheit des Patientengutes eine diabetische Neuropathie hat und die Vergleichsgruppe ohne Neuropathie daher wesentlich kleiner ist.

5.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Diese Arbeit hatte das Ziel, die Korrelation zwischen den Ergebnissen des Monofilamenttests und des Stimmgabeltests bei Screeninguntersuchungen auf diabetische Neuropathie zu untersuchen. Obwohl die Korrelation hoch signifikant ist, fällt doch ein Unterschied bei den erreichten Prävalenzwerten zwischen den beiden Testmodalitäten auf. Dies zeigt die Notwendigkeit von weiteren Studien, die diese beiden sehr häufig verwendeten Screeninginstrumente mit einer objektiven Messmethode, wie beispielsweise der Nervenleitgeschwindigkeitsmessung, in Relation setzen.

Aktuell lässt sich zusammenfassend anhand der vorliegenden Ergebnisse und der verwendeten Literatur sagen, dass eine Verwendung des Semmes Weinstein 5.07 /10g Monofilaments als alleiniges Screeninginstrument möglich ist. Es kommt dem Ziel sehr nahe, für Screeninguntersuchungen einen sinnvollen Kompromiss aus adäquater Diagnostik, benötigter Zeit und Kosten zu finden, um in Zukunft die Inzidenz von Fußkomplikationen, die durch neuropathische Veränderungen bedingt sind, langfristig weiter zu senken.

6 Literaturverzeichnis

1. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:8–14.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, Langfassung. [Internet]. [cited 2013 Feb 1]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf
3. Gallwitz B, Müller-Wieland D, Häring H-U, Usadel K-H. *Diabetologie in Klinik und Praxis.* 6. Auflage 2011. p. 474.
4. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J.* 2006 Feb;82(964):95–100.
5. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Praxisempfehlungen der DDG - Diabetische Neuropathie [Internet]. [cited 2013 Apr 2]. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Ziegler-etal_S88-98.pdf
6. Herold G, Mitarbeiter. *Innere Medizin 2012.* Köln: Herold; 2012.
7. Stalla GK. *Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007 [cited 2013 Apr 16]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-30033-5>
8. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):521–34.
9. American Diabetes Association. *Diabetes Statistics* [Internet]. [cited 2013 Apr 16]. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>
10. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, Litchy WJ, Davies JL, Dyck PJB, et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve.* 2010 Aug;42(2):157–64.

11. Shehab DK, Al-Jarallah KF, Abraham M, Mojiminiyi OA, Al-Mohamedy H, Abdella NA. Back to basics: ankle reflex in the evaluation of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2012 Apr;105(4):315–20.
12. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341–50.
13. Cheng YJ, Gregg EW, Kahn HS, Williams DE, De Rekeneire N, Narayan KMV. Peripheral insensate neuropathy--a tall problem for US adults? *Am J Epidemiol*. 2006 Nov 1;164(9):873–80.
14. Kote GSS, Bhat AN, K T, Ismail MH, Gupta A. Peripheral insensate neuropathy-is height a risk factor? *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013 Feb;7(2):296–301.
15. Wiggins TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AAF, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1634–40.
16. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 1997 Apr;46(4):665–70.
17. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jul 17;
18. *Diabetologie kompakt: Grundlagen und Praxis*. Stuttgart: Thieme; 2006.
19. Neundörfer, B.; Claus, D.; Luft, D. Serie: Diabetische Neuropathie, Klinik und Therapie der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie. *Dt Ärzteblatt* 1996; 93: A-1529-1532 (Heft 23).
20. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain J Neurol*. 2008 Jul;131(Pt 7):1912–25.
21. Obrosova IG. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2009 Oct;6(4):638–47.

22. Cornblath DR. Diabetic neuropathy: diagnostic methods. *Adv Stud Med.* 2004;4(8A):S650–661.
23. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956–62.
24. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009 Sep;50(3):675–682, 682.e1.
25. Gesellschaft für neurologische Diagnostik mbH. TipTherm [Internet]. [cited 2013 Feb 2]. Available from: <http://www.tip-therm.de/tip-therm.htm>
26. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J.* 2002 Sep;78(923):541–2.
27. Feki I, Lefaucheur JP. Correlation between nerve conduction studies and clinical scores in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 2001 Apr;24(4):555–8.
28. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011 Oct;34(10):2220–4.
29. Boulton AJ. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes.* 2005;23(1):9–15.
30. Valk GD, Grootenhuys PA, van Eijk JT, Bouter LM, Bertelsmann FW. Methods for assessing diabetic polyneuropathy: validity and reproducibility of the measurement of sensory symptom severity and nerve function tests. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000 Feb;47(2):87–95.
31. Ndip A, Ebah L, Mbako A. Neuropathic diabetic foot ulcers - evidence-to-practice. *Int J Gen Med.* 2012;5:129–34.
32. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Phys*

Ther. 2008 Nov;88(11):1436–43.

33. Barshes NR, Sigireddi M, Wrobel JS, Mahankali A, Robbins JM, Koungias P, et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4.

34. Rümenapf G, Dentz J, Nagel N, Morbach S. Neue Konzepte zur interdisziplinären Versorgung von Patienten mit neuroischämischem diabetischem Fußsyndrom (DFS). *Gefässchirurgie*. 2012;17(5):327–33.

35. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000 May;23(5):606–11.

36. Übersicht NVL Typ-2-Diabetes Fußkomplikationen — Versorgungsleitlinien.de [Internet]. [cited 2014 Jun 2]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/themen/diabetes2/dm2_fuss/index_html

37. Várkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Feb;10(2):99–108.

38. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):600.

39. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790–5.

40. WHO BMI Klassifikation [Internet]. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

41. Al-Geffari M. Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting. *Int J Health Sci*. 2012 Jun;6(2):127–34.

42. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):250–6.

43. Gin H, Rigalleau V, Baillet L, Rabemanantsoa C. Comparison between monofilament, tuning fork and vibration perception tests for screening patients at risk of foot complication. *Diabetes Metab.* 2002 Dec;28(6 Pt 1):457–61.
44. Miranda-Palma B, Sosenko JM, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJM. A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Oct;70(1):8–12.
45. Hjelm K, Nyberg P, Apelqvist J. Gender influences beliefs about health and illness in diabetic subjects with severe foot lesions. *J Adv Nurs.* 2002 Dec;40(6):673–84.
46. Shahbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM. Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF). *Pak J Med Sci.* 2013 May;29(3):730–4.

Curriculum Vitae

Carina Claudia Feyerherd
Steinäckerweg 18
74545 Michelfeld
Deutschland

geb.: 13.03.1990 (Aalen)

Tel.: +43 676 3618 974

Email: carina.feyerherd@gmail.com

Schulbildung

1996 – 2000 Grundschule Rosengarten Westheim (Deutschland)
2000- 2008 Erasmus Widmann Gymnasium in Schwäbisch Hall
(Deutschland), Abschluss: Abitur 2008

Studium

2009 – 2014 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität
Graz

Spezielle Studienmodule

- Klinisch- topografische Anatomie der Extremitäten
- Case- based Learning in Klinik und Praxis
- Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
- EKG Diagnostik und operative Therapie von Herzrhythmusstörungen-moderne Herzschrittmacher-Defibrillator- und cardiale Resynchronisationstherapie
- Chirurgische PatientInnenbetreuung

Famulaturen

09/2010	Anästhesie Praxis Dr. med. Wolfgang Bauer (2 Wochen)
09/2011	Allgemeinchirurgie Diakonieklinikum Schwäbisch Hall (2 Wochen)
02 und 04/2012	Unfallchirurgie Diakonieklinikum Schwäbisch Hall (ges. 5 Wochen)
08 - 09/2012	Orthopädie Victoria Hospital Mahé (8 Wochen)
07/2013	Innere Medizin Diakonieklinikum Schwäbisch Hall (2 Wochen)

3. Studienabschnitt

02/2014	HNO Kantonsspital Baselland – Liestal
03/2014	Pflichtfamulatur Allgemeinmedizin, Ordination Dr. Sigmund in Gamlitz
04-05/2014	Orthopädie und Unfallchirurgie, Marienhospital Stuttgart
05-07/2014	Innere Medizin I, Marienhospital Stuttgart

Diplomarbeit

„Korrelation zwischen Monofilament- und Stimmgabeltest bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom/ Diabetes mellitus im Jahr 2013 – eine retrospektive Studie“

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Betreuer: Ass Prof. Priv. Doz. Dr. Gerlies Treiber und Oberarzt Dr. Gerd Köhler