

Abschlussarbeit

ÖÄK Diplomlehrgang Geriatric

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Franz Böhmer
Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner

Rückfragen:

österreichische akademie der ärzte
Weihburggasse 2/5
A-1010 Wien
Tel.: +43 1 512 63 83-40DW

Autonome Polyneuropathie bei Diabetes mellitus mit Schwerpunkt auf wenig beachtete Organsysteme bei geriatrischen Patienten

Jennifer Raschauer-Ladurner

Zusammenfassung: Bei geriatrischem Patientengut lassen sich Funktionseinschränkungen des autonomen Nervensystems bei Diabetikern sehr oft nachweisen, jedoch sind diese nicht immer diabetesspezifisch. Die häufigsten angegebenen Beschwerden sind Schwindel im Stehen, Obstipation und erektile Dysfunktion, wobei nur für die kardiovaskuläre Neuropathie epidemiologische Daten in größerer Zahl vorliegen. Die Prävalenz liegt je nach Definition bei 30%. Dabei besteht eine Assoziation zwischen Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung, makro- und mikroangiopathischen Erkrankungen und sensomotorischer Polyneuropathie. Bei 50% der Patienten mit einer sensomotorischen Polyneuropathie liegt auch eine autonome Polyneuropathie vor. In diesem Zusammenhang ist die wichtigste take home message: An eine Störung des autonomen Nervensystems denken, genaue Anamnese, danach fragen, da es oft um verheimlichte, mit Scham besetzte Beschwerden geht! Am wichtigsten ist die Prävention mittels guter Diabeteseinstellung (minus 60% über 10a bei Typ1 DM [1]). Bei schon vorhandener Neuropathie ist die Datenlage nicht mehr so eindeutig bezüglich weiterer Progression. Darüber hinaus gibt es keine kausale Therapie.

In weiterer Folge werden nun die einzelnen Organsysteme abgehandelt, wobei hier verstärkt auf wenig beachtete Organsysteme eingegangen werden soll. Die anderen werden für den Gesamtüberblick erwähnt. Die kardiale autonome Neuropathie ist auch oft ein Diagnosekriterium für die anderen Organsysteme. Die erhöhte Mortalität geht von der kardiovaskulären autonomen Neuropathie aus, die sich jedoch nach fünf Jahren nivelliert, sodass davon auszugehen ist, dass bei geriatrischem Patientengut die Menschen alt genug sind, und somit selektioniert. Sie haben die kardio-

vaskuläre autonome Neuropathie überlebt und sind so sehr häufig Symptomen von anderen von der autonomen Neuropathie betroffenen Organsystemen ausgesetzt, die die Lebensqualität massiv einschränken. Die Symptome werden sowohl vom Arzt als auch vom Patienten oft als Alterserscheinung oder Medikamentennebenwirkung hingenommen, da diese Patienten meist polymorbid sind.

Herz- Kreislauf:

Hier sind die Ruhetachykardie, eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, abnehmender bzw fehlender circadianer Rhythmus von Herzfrequenz und Blutdruck, orthostatische und postprandiale Hypotonie, sowie die verminderte oder fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien zu betonen. Daraus resultieren eine perioperative Instabilität, die gehäufte Narkosezwischenfälle nach sich zieht und eine ab Diagnosestellung 5-6 fach erhöhte Mortalität (2, 3). Zur Diagnostik können die Reaktion von Blutdruck und Frequenz, die die Funktionsfähigkeit des N. vagus testen, herangezogen werden (Herzfrequenzregulation bei In- und Expiration und Valsalva Manöver) Im Orthostase Test wird der N. sympathicus getestet. Weiterführend lässt sich u. a. die Herzfrequenzvariabilität mittels Holter und Ergometrie untersuchen. Warum wird hier also nicht regelmäßig gescreent? Über einem Alter von 65 Jahren und bei Multimorbidität bringen diese Tests keine eindeutigen Ergebnisse mehr, da das autonome Nervensystem einem Alterungsprozess unterliegt und es keine Normwerte mehr gibt bzw viele Patienten außerhalb der Normwerte sind, jedoch kein Krankheitsbild aufweisen. Die Ergebnisse sind daher ohne Wert (2, 3), weiters fehlt eine spezifische Therapie. Sinn macht eine Diagnostik nur zur Risikoabschätzung bei langjährigen Diabetikern: präoperativ, mit ausgeprägter orthostatischer Hypotonie, Synkopen, unklarer Tachykardie. Als klinische Konsequenz bietet sich daher Vorsicht bei Indikation zu Operationen an. Nach gestellter Indikation sollte eine besonders gute Überwachung perioperativ, v. a. bei Kathecholamingabe, stattfinden. Für die orthostatische Hypotonie bieten sich physikalische Maßnahmen an. Eine medikamentöse Therapie, z. B. Fludrocortison, sollte bei geriatrischen Patienten sehr genau überdacht werden.

Genitaltrakt:

Die häufigste von Patienten genannte Störung ist die erektile Dysfunktion. Zu nennen sind Ejakulationsstörungen sowie Sexualstörungen der Frau. Eine erektile Dysfunktion lässt sich bei 60% der männlichen Diabetiker nachweisen (4). Im Allgemeinen ist nur die Erektionsfähigkeit beeinträchtigt, wogegen sexuelles Verlangen und Orgasmusfähigkeit in der Regel erhalten bleiben. (5) Bezüglich Diagnostik ist auf ein aktives Ansprechen mit einer genauen Anamnese inklusive Medikamenten wichtig. Die Differenzierung zur psychogenen Dysfunktion ist die laufende Verschlechterung über zwei Jahre bis zum Vollbild (erstes Anzeichen ist der fehlende Hodendruckschmerz) und die fehlenden nächtlichen Erektionen.(6) Therapeutisch zeigen hier die 5 Phosphodiesterase Hemmer eine sehr gute Wirkung, indem sie bis zu 60% Erfolgsraten aufweisen (inklusive z. B. radikaler Prostatektomie und unspezifischen Erektionsstörungen). In den ersten 12 Wochen kommt es zu 10-20% Nebenwirkungsraten (7, 8), die jedoch dosisabhängig sind. Bei Diabetikern und Hypertonikern (häufige Koinkidenz: Metabol. Syndrom und damit häufige Kombination von vaskulärer Genese und autonomer PNP) zeigt hier Vardenafil (Levitra) die beste Effektivität mit 73-80%. (9) Weiters kommt die Schwellkörperautoinjektionstherapie (SKAT) und die transurethrale Verabreichung von Alprostadil (MUSE: medical urethral system for erection) zur Anwendung. Von diesen beiden ist die SKAT deutlich effektiver. Beide sollten nur bei Patienten zur Anwendung kommen, bei denen die bedarfsgerechte Tabletteneinnahme unwirksam ist oder wegen Nebenwirkungen nicht indiziert ist.

Bei den Frauen ist hier die Datenlage schon viel schlechter: Sexuelles Verlangen, Erregbarkeit, Lubrikation und perimenstruelle Diabeseinstellung sollen betroffen sein. Doppelt so viele Diabetikerinnen gaben eine sexuelle Dysfunktion an als die alterskorrelierten Vergleichspersonen, wobei eine Depression ein signifikanter Prädiktor in beiden Gruppen war (10). Der klinischen Erfahrung nach schneiden Frauen dieses Thema von sich aus nicht an, sodass danach gefragt werden muss. Als Therapie bieten sich Gleitmittel und eine lokale Östrogentherapie an.

Nach den Organsystemen, die bei der autonomen Polyneuropathie und Diabetes einigermaßen gut erforscht sind, folgen nun weniger gut erforschte und wenig beachtete Organsysteme in absteigender Reihenfolge.

Neuroendokrines System:

In dieses System fällt die fehlende oder verminderte Hypoglykämiewahrnehmung bei langer Diabetesdauer, schlechter Einstellung und vieler vorangegangener Hypoglykämien (11, 12). Die Ursache liegt bei versagender neurohumoraler Regulation. Der Blutzuckerspiegel wird über die Hormone Insulin, Glukagon, Epinephrin, Cortisol und Wachstumshormon im Gleichgewicht gehalten. Bei einer mittelgradigen Hypoglykämie kommt es schon zu einer kognitiven Einschränkung, bei langanhaltender und ausgeprägter Hypoglykämie kann es zum Hirntod kommen, da der Hauptenergieträger des Gehirns Glukose ist. Insulin führt eine Normoglykämie herbei, indem es die hepatische Glukoseproduktion durch Hemmung der Glykolyse und der Glukoneogenese herabsetzt und die Glukoseaufnahme in den Muskel steigert und die Glukagonsekretion vermindert. Bei Gesunden wird als Gegenregulation auf eine Hypoglykämie ab 80-85mg/dl die Insulinsekretion gedrosselt, ab 65-70mg/d wird die Glukagonsekretion gesteigert, ab 65-70mg/dl wird als dritte Gegenregulation Epinephrin freigesetzt (ähnliche Wirkung wie Glukagon: Glukoneogenese und Glykolyse in der Leber werden angekurbelt). Cortisol und Wachstumshormon kommen erst ins Spiel, wenn die Hypoglykämie über einige Stunden anhält. Unter 55mg/dl kommt es durch die gesteigerte Sympaticus Aktivität zu Schwitzen, Angst, Palpitationen, Hunger und Tremor (11). Die Gegenregulation von Diabetikern ist gestört: Es geht hier um Typ I und lange dauerndem Typ II. Zu Beginn eines Diabetes mellitus Typ II, selbst unter Insulintherapie, werden sehr selten iatrogene Hypoglykämien stattfinden (12, 13). Bei zunehmender Diabetesdauer geht die Verminderung der Insulinsekretion als Gegenregulation zur Hypoglykämie verloren. Leider geht parallel dazu auch die Glukagonsekretion verloren (bei Typ 2 Diabetes langsamer). Somit ist nun Epinephrin der wichtigste Gegenspieler, der aber auch oft mit der Zeit auslässt. Es nimmt daher das Risiko zu, eine schwere Hypoglykämie zu erleiden. Weiters kommt es zu einem hypoglykämieassoziierten Versagen des autonomen Nervensystems: der verminderten bzw fehlenden Hypoglykämie-Wahrnehmung. Der genaue Mechanismus ist unbekannt. Es gibt nur Erklärungsmodelle. Daher ist bei Patienten mit einer nachgewiesenen autonomen PNP die sympathoadrenerge Reaktion auf Hypoglykämien weiter reduziert (14, 15). Zu den meisten schweren Hypoglykämien kommt es daher auch in der Nacht, da hier das sympathoadrenerge System weiter reduziert und damit ein

Wahrnehmen, d. h. Aufwachen durch die typischen Hypoglykämiesymptome noch unwahrscheinlicher wird. Diagnostisch ist eine Anamnese mit entsprechendem Blutzuckerprotokoll. Therapeutisch kann das System nur durch eine längerfristige Vermeidung von Hypoglykämien beeinflusst werden, sodass es wieder zu einer Sensibilisierung kommt. Die Hypoglykämien sind für die Einstellung der limitierende Faktor (Anheben der präprandialen Zielwerte).

Gastrointestinaltrakt:

Sämtliche Symptome des Gastrointestinaltraktes sind nicht diabetesspezifisch und erfordern daher eine differentialdiagnostische Abklärung etwaiger anderer Ursachen. Meist leiden die Patienten schon lange an einem Diabetes und haben zusätzlich Schäden an anderen peripheren Nerven, sei es sensomotorisch, oder sei es am autonomen Nervensystem; die Schäden zeigen sich als autonome kardiale Neuropathie oder als erektile Dysfunktion. Patienten, die zumindest eine andere diabetische Komplikation haben, speziell autonome oder periphere Polyneuropathie, haben dabei deutlich erhöhte Raten von Obstipation, gastroösophagealem Reflux, Dyspepsie, häufige abdominelle Schmerzen und Stuhlinkontinenz. Ein weiterer eigener Risikofaktor für Symptome des oberen GI-Traktes ist eine schlechte Diabeteseinstellung. (16)

Der gastroösophageale Reflux scheint bei vorhandener autonomer Neuropathie vermehrt vorzukommen. Allerdings zeigen die Studien keine einheitlichen Ergebnisse. Die klinische Relevanz ist aber fraglich, es wird daher auf Diagnostik und Therapie nicht eingegangen. Vermehrte Magensäure, verminderte Bikarbonat- und Speichelsekretion, gesteigertes Auftreten von transienten Sphinkterrelaxationen und ein verminderter Tonus des unteren Ösophagus sphinkters sind an der Entstehung der Refluxkrankheit ebenso beteiligt wie eine verminderte Ösophagus- und Magenmotilität. Weiters ist die Heilung von Schleimhautverletzungen bei Diabetikern verzögert. Eine erosive Ösophagitis betrifft mehr als 40% der Diabetiker mit höherer Prävalenz bei gleichzeitig vorliegender autonomer PNP. Es gibt Hinweise dafür, dass Diabetes, unabhängig von Adipositas, ein Risikofaktor für die Entstehung von GERD ist (17). Der Zusammenhang von Diabetes mit einer Helicobacter pylori Infektion und dyspep-

tischen Beschwerden konnte nicht gezeigt werden (14). Jedoch zeigt sich bei der Eradikation von HP, dass diese bei Diabetikern weniger häufig erfolgreich war (18).

Das gravierendste Problem des Gastrointestinaltraktes verursacht die diabetische Gastroparese, d. h. verlangsamte Magenentleerung. Die häufigsten Beschwerden sind: Übelkeit (93%), unspezifische Oberbauchschmerzen(90%), frühzeitiges Sättigungsgefühl (86%) und Erbrechen (68%) und Gewichtsverlust (19). Weniger als 1% der Diabetiker entwickeln schwere Symptome einer Gastroparese, wobei aber die Prävalenz in gezielten radiologischen Studien bei 20- 50% liegt. Die Langlebigkeit unserer Diabetes mellitus Typ 2 Patienten lässt diese Zahlen jedoch stark steigen (in der westlichen Welt ist Diabetes die häufigste Ursache einer Gastroparese). Eine klinisch relevante Gastroparese liegt in ca 10% der Diabetiker vor. Durch die Schädigung der afferenten Fasern des autonomen Nervensystems ist die Wahrnehmung von epigastrischen Völle- und Druckgefühl vermindert, was auch die Diskrepanz zwischen häufig nachzuweisender Motilitätsstörung und selten beklagter Beschwerdesymptomatik erklärt (20). Beschwerdefreie Patienten weisen also manchmal eine schlechte Einstellung auf, speziell unter Insulintherapie, die sich durch die Gastroparese erklären lässt, da die Essens- und Zucker- sowie Medikamentenaufnahme einer großen Varianz unterliegt. Die Pathogenese ist komplex. Die Hauptursache ist die Schädigung des autonomen Nervensystems. Die Entstehung der Gastroparese entwickelt sich über mehrere Phasen, in denen die Magenmotilität unterschiedlich gestört ist. Zu Beginn ist die Reservoirfunktion beeinträchtigt und die flüssige Nahrung passiert den Magen beschleunigt, dann folgt eine antrale Hypomotilität, wobei es zu einer fehlenden Zerkleinerung der festen Speisen kommt, und zu einem vorzeitigen Pylorusverschluss, womit die festen Speisen länger im Magen verweilen, die dann mit der Nüchternmotilität weiterbefördert werden. In der dritten Phase ist nicht nur die digestive Motilität, sondern auch die Nüchternmotilität gestört: somit wird der Magen nicht mehr ausreichend von Nahrungsschlacken befreit, was die Ausbildung von Magenbezoaren begünstigt. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine „dekompensierte“ Gastroparese, d. h. dass nach 14h Nahrungskarenz noch Nahrungsreste vorhanden sind, mit einer hohen klinischen Relevanz korreliert (21). Bezüglich der Diagnostik ist nach endoskopischen Ausschluss einer anderen zugrundeliegenden Ursache die Magenszintigraphie Goldstandard (lässt man die Patienten nüchtern, so hat man meist leicht die 14h Nahrungskarenz und kann so evtl auf Szintigraphie ver-

zichten, wenn der klinische Verdacht sehr hoch ist). Das radionuklidversetzte Mahl beinhaltet über 200 kcal, ist fest, fettarm, Eiweiß reich. Das Isotop muss einem pH von 1-7,5 und den Gallensäuren über bis zu sechs Stunden standhalten. So soll die normale postprandiale gesteigerte Motilität des Magens und des Dünndarms induziert werden. Es findet ein Imaging nach 0, 1, 2 und 4 Stunden statt (22). Normalwerte bezüglich der Nahrungsrestmenge sind nach 1h 37-90%, 2h 30-60%, 4h 0-10%. Die wichtigsten klinischen Parameter für eine Pathologie sind mehr als 10% nach 4 h und mehr als 70% nach 2 h. Es reicht daher für fast alle Fragestellungen ein Imaging nach 0, 2 und 4 Stunden aus (23). Die Unterscheidung zum Dumping-Syndrom ist das 2 h-Ergebnis: beim Dumping ist die Entleerung im Vergleich zu den Gesunden nach zwei Stunden deutlich beschleunigt. Als alternative Diagnostik bleibt ein Atemtest mit einem C13 Radionuklid, jeweils für feste oder flüssige Speisen verfügbar. Die Genauigkeit entspricht der Magenszintigraphie ohne die Strahlenbelastung. Diese Methode muss sich jedoch erst durchsetzen (24). Laborchemisch sollte noch der Hb, nüchtern Glukose, totales Serumeiweiß, Albumin, TSH und antinukleäre Antikörper untersucht werden, um die Ernährungssituation und andere häufige ursächliche Erkrankungen beurteilen zu können. Weiters wird ein Lungenröntgen (Lungen Ca wegen eines paraneoplastischen Syndroms, das auch Motilitäts- und Sekretionsstörungen induzieren kann) und eine Abdomen Übersicht (Vorhandensein von oder Graduierung einer Darmdistension) empfohlen. Therapeutisch ist die Kost ein wichtiger Ansatzpunkt: es sollte der Anteil der flüssigen Kohlenhydrate erhöht werden und ein hoher Fettanteil vermieden werden, auf schwer verdauliche Ballaststoffe sollte verzichtet werden; weiters sollten es viele kleine Portionen sein. Damit soll die Magenentleerung beschleunigt werden. Da das postprandiale Hypoglykämierisiko bei Gastroparese stark steigt, ist eine Normalinsulingabe (keine Insulinanaloge, da schnellerer Wirkungseintritt) erst nach dem Essen ein weiterer Ansatzpunkt. Bleibt noch die Therapie mit prokinetischen Substanzen: Metoclopramid (cave zentrale und extrapyramidale NW): zentraler Dopaminagonist, Acetylcholin Freisetzung aus dem Plexus mesentericus, Domperidon: peripherer Dopamin- Antagonist, Cisaprid (cave Cytocrom P450): 5HT4 Rezeptor Agonist und Acetylcholin Freisetzung aus dem Plexus myentericus, und Erythromycin: Makrolidantibiotikum, Motilin Rezeptor Agonist. Erythromycin ist bei therapieresistenten Patienten als medikamentöse ultima ratio verwendbar, da es zwar i. v. deutlich wirksamer ist, aber als Makrolidantibiotikum gerade bei geriatrischen Patienten sehr nebenwirkungsreich ist (nicht gemeinsam mit

Cisaprid: schwerwiegende Rhythmusstörungen). Nach Überwindung der akuten Phase sollte mit einem flüssig, breiigen Kostaufbau begonnen werden. Bei der Wahl der blutzuckersenkenden Therapie ist bei diesen Patienten zu bedenken, dass Inkretin-basierte Therapien, wie z. B. Pramlintide und die GLP1 Analoga (z. B. Exenatide) und Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer (z. B. Vildagliptin) die gastrale Entleerung verlangsamen. Ebenso verlängern Alpha 2 adrenerge Agonisten und hohe Dosen von trizyklischen Antidepressiva die Magenentleerung. Als weitere Therapien gibt es die Möglichkeit Botulinum Toxin in den Pylorus zu injizieren, welches zu einer vorübergehenden Paralyse mit Reduktion des Pylorusasmus führt. Dazu gibt es aber noch nicht ausreichend Studien, um es als gängige Therapie zu empfehlen. Eine Implantation eines gastralen Schrittmachers wird bei geriatrischem Patientengut auch nicht sehr oft indiziert sein (nur bei rezidivierendem Erbrechen und keinem Ansprechen auf Prokinetika). Als letzte Optionen bleiben eine enterale Ernährung über eine perkutane Jejunalsonde (kleine flüssige Mahlzeiten oral daneben möglich) oder parenterale Ernährung, sollte auch eine Jejunalsonde keine Therapieoption sein (25, 26), was aber für eine diabetische Gastroparese sehr selten der Fall ist im Gegensatz zu z. B. einer systemisch progressiven Sklerose bei Sklerodermie. Zur Verwendung von Prokinetika bei vermuteter Gastroparese als Ursache einer schlechten Diabeseinstellung gibt es noch keine ausreichende Datenlage.

Zu den diabetischen Enteropathien zählen diabetische Diarrhoe, Obstipation und Stuhlinkontinenz. Eine chronische *Diarrhoe* kann in großen Diabeteszentren bei 8-22% der langjährigen Diabetes Patienten beobachtet werden (27). Es kommt zu wässrigen, schmerzlosen Durchfällen, die nachts exacerbieren. Die Pathogenese ist nicht einheitlich. Hauptgründe sind die autonome Polyneuropathie und die daraus resultierende bakterielle Fehlbesiedelung. Weiters kann es zu einer Maldigestion von Disacchariden durch die Gastroparese und Fettmalabsorption bei Gallensäuredekonjugation durch die bakterielle Besiedelung kommen. Hinzu kommen eine veränderte Colonmotilität und eine gesteigerte intestinale Flüssigkeitssekretion. Bei einer angenommenen diabetischen Diarrhoe ist dies eine Ausschlussdiagnose: es muss eine autonome Polyneuropathie vorliegen (28). Die Diarrhoe kann sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm entstehen. Sie darf nicht durch Disaccharide, Gallensäuren, bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms (bei den letzten zwei sind solche gemeint, die nicht durch eine autonome PNP entstehen), exokrine Pankreasinsuffi-

zienz, Medikamente (Laxantien, Acarbose, Biguanide etc) oder Zuckeraustauschstoffe verursacht sein. Bei der Hälfte der Patienten löst eine intermittierende antibiotische Therapie mit Doxycyclin, Ciprofloxacin, Metronidazol über 1- 2 Wochen das Problem (28). Das Antibiotikum sollte einmal pro Monat angewendet werden, die Wirksubstanz sollte rotiert werden, damit es zu möglichst geringer Keimselektierung kommt. Als Lösung für die gesteigerte Motilität bei autonomer PNP bietet sich Loperamid an. Patienten mit einer autonomen PNP sind häufiger von einer *Obstipation* betroffen als Diabetiker ohne autonome PNP und Kontrollpersonen (27). Es sollte eine leitlinien-gemäße Abklärung der Obstipation mit Augenmerk auf die autonome PNP erfolgen. Es zeigt sich bei der Colonoskopievorbereitung bei Diabetikern mit autonomer PNP ein schlechteres Ergebnis als bei gesunden alterskorrelierten Kontrollpersonen (29). Mit schwerverdaulichen Fasern sollte man eher zurückhaltend sein, da diese die Gastroparese aggravieren können und auch oft zu vermehrten abdominellen Schmerzen führen können. Der Schwerpunkt der Enteropathien liegt auf der *Stuhlinkontinenz* oft mit chron. Diarrhoe gemeinsam. Je nach Definition der Stuhlinkontinenz, ob Stuhlschmierer auch inkludiert wird, sind bis zu 22% der Diabetiker stuhlinkontinent. Heimbewohner sind natürlich besonders häufig betroffen. Die Diabetologen fragen kaum danach oder überhören die Beschwerden, aber selbst beim zuständigen Hausarzt ist diese nur bei jedem 20ten Diabetiker mit Inkontinenz dokumentiert. Kontinenz dürfte für beide Seiten ein Tabuthema sein, da es ähnliche Studien auch zur Harninkontinenz gibt. Weiters kann man sich die Begleiterkrankungen des älteren Diabetikers anschauen: Obstipation findet man in bis zu 60%, Parästhesien in 42%, Harninkontinenz in bis zu 40%, Stuhlinkontinenz in bis zu 22%, paVK in 19%, Herzinfarkt in 19% und Schlaganfall in 15% der dokumentierten Fälle (30). Bei Stuhlinkontinenz sowie bei Obstipation gibt es eine deutliche Altersabhängigkeit. Kommt es bei Diabetikern zu Durchfällen, so sind 40% stuhlinkontinent. Damit ist der Beginn der Inkontinenz häufig durch wässrige Durchfälle verursacht und damit nächtlicher Inkontinenz gekennzeichnet. Die auslösenden Mechanismen sind multifaktoriell. Es zeigt sich, dass Patienten, die eine autonome PNP haben, auch eine reduzierte Anus-/Rectumsensibilität aufweisen, daher die Stuhlfüllung im Rectum vermindert wahrgenommen wird, und gleichzeitig besteht ein herabgesetzter Ruhedruck des inneren Analsphinkters, bei erhaltenem Pressdruck des Analsphinkters. Bei einer Proktoskopie zeigt sich beim Pressen oft ein innerer Vorfall der vorderen Wand, welches auch mit einer funktionellen Obstruktion, inkompletten Evakuierung und fäkalen

Inkontinenz einhergeht. Weitere Faktoren, die auf die autonome PNP zurückzuführen sind: es kann zu sensomotorischen Neuropathien des Beckenbodens kommen. Die erhöhte Inzidenz von Mikroangiopathien verstärkt zusätzlich die eingeschränkte Funktion des analen Schließapparats und/ oder des Rektums. Bei einer Kombination von Inkontinenz mit Obstipation ist hier die Koprostase mit Stuhlimpaktion zu erwähnen, die häufig mit Bettlägerigkeit assoziiert ist. Die Dehnung des Rektums führt zu einer Relaxation des inneren analen Sphinkters, was zu Inkontinenz führt, die sich in Stuhlschmierer sowie paradoxer Diarrhoe äußert. Die Diagnostik besteht in einer genauen Anamnese, analer Inspektion und digitalrektalen Untersuchung. Weiterführend können eine Prokto- Rektoskopie, eine gynäkologische Untersuchung veranlasst werden. Je nach Symptomatik, ob eine begleitende Diarrhoe oder eine Obstipation vorherrscht, wird sich die Vorgehensweise unterscheiden. Die Therapie unterscheidet sich auch nach diesen zwei Hauptgruppen. Bei chronischen Durchfällen bieten sich (s. o.) die Gabe von Loperamid an, zumal es auch den Ruhe- druck des Analsphinkters erhöht, um das Stuhlvolumen zu reduzieren und die Kon- sistenz zu festigen. Weiters sollte mit Toilettentraining (31) begonnen werden. Das Ziel ist eine morgendlich stattfindende Defäkation, welche die Kontrolle der Inkonti- nenz untertags durch ein entleertes Rektum erleichtern soll. Zu Hilfe werden hier Mik- roklistiere oder CO₂-Suppositorien genommen. Wichtig, aber sicherlich bei einem ge- riatrischen Patientengut nur bei ausgewählten Patienten anzuwenden, wäre Biofeed- back (32). Es soll die Schwelle der Rektumsensibilität erniedrigen, sowie den äuße- ren Sphinkterdruck steigern. Eine Verbesserung tritt meist nach drei bis sechs Mona- ten ein. Die Studien dazu sind sehr erfolgversprechend, aber sehr klein. Zusätzlich sollte Pressen und damit ein interner Prolaps vermieden werden.

Harntrakt

In der Altersgruppe 55-75jährigen (zu Hause lebend) haben 60% der Frauen eine Inkontinenzepisode im letzten Monat, 8% haben eine schwere Inkontinenz. Betrachtet man davon die Diabetiker, so ist die Diabetesdauer, die Therapieform, periphere PNP und Retinopathie mit schwerer Inkontinenz assoziiert (33). Bei der gleichen Altersgruppe haben Frauen mit einem Harnwegsinfekt häufiger eine Vorgeschichte von rezidivierenden Harnwegsinfekten, Diabetes Mellitus, sind sexuell aktiv und inkontinent (Häufigkeit in absteigender Reihenfolge); dies ändert sich auch nicht mit Zunahme des Alters oder zunehmender Behinderung (34). Bei 10jähriger Diabetesdauer wurden bei 25%, bei 45jähriger Dauer bei 50% der Patienten LUTS (lower urinary tract symptoms) gefunden. Bei den Frauen ist die LUTS meist eine Mischinkontinenz, bei den Männern am häufigsten eine OAB (überaktive Blase). Weiters ist erstaunlich, dass wenn bei Männern eine erektile Dysfunktion vorliegt, bereits 67,9% eine LUTS angeben (35). Nach dem Problem der Inkontinenz wird von den betreuenden Hausärzten nicht gefragt, und die Patienten erzählen von sich aus meist nichts (36). Inzidenz und Prävalenz der diabetischen Zystopathie sind nicht hinreichend untersucht. Der Terminus diabetische Zystopathie wurde 1978 definiert als die Trias: reduzierte Blasenwahrnehmung, verminderte Detrusorkontraktilität und erhöhte Restharnbildung. Diese Trias wird auf die autonome Neuropathie zurückgeführt (37). Das erste symptomarme Stadium ist eine periphere somatische Neuropathie, die zu einem Verlust des Blasenfüllungsgefühls führt und daher zu reduzierter Miktionsfrequenz. Die steigende Blasenkapazität erfolgt ohne Zeichen einer Blasenauslassobstruktion. Im weiteren Verlauf kann die persistente Überdehnung des Detrusors zu einer zusätzlichen myogenen Schädigung mit gestörter Detrusorkontraktilität führen. Es ist sowohl die Kraft als auch die Dauer der Kontraktion eingeschränkt, die zu einem abgeschwächtem Harnstrahl und Restharnbildung führen (38). Die Restharnbildung wird durch die gestörte Blasensensibilität nicht wahrgenommen, und es kommt zu einer zu kurzen Detrusorkontraktion: die Miktion wird vorzeitig abgebrochen. Kommt es zu einer chronischen Harnretention, so kann es zu rezidivierenden Harnwegsinfekten, vesikorenalem Reflux, Urolithiasis und Pyelonephritis kommen. Diese laufen vielfach vom Patienten unbemerkt ab (39). Neben der autonomen Polyneuropathie kann es auch zu einer Änderung der zentralen Steuerung des Harntraktors durch, v. a. klinisch stumm verlaufende, im MRT diagnostizierte, multiple ce-

rebrale Infarkte, als Folge einer diabetogenen Vaskulopathie, kommen. Dies würde die hohen Prozentzahlen einer Drangsymptomatik bzw -inkontinenz bei Diabetikern erklären. Die Daranginkontinenz ist ja bei Männern in jedem Lebensalter die vorherrschende Inkontinenzform, bei Frauen ist sie dies erst mit zunehmendem Alter. Zuvor ist die Stressinkontinenz (Schwangerschaften, Geburtsverlauf, Übergewicht, chron. Husten etc. mit konsekutiver Schwächung des Beckenbodens) die Hauptform, die dann mit zunehmendem Alter in eine Mischinkontinenz übergeht. Im höheren Alter beherrscht dann die Dranginkontinenz das klinische Bild. An Symptomen kommt es bei einer rein durch eine autonome PNP verursachte Zystopathie zu einem verspäteten Harndrang mit reduzierter Miktionsfrequenz, im Spätstadium zu den Symptomen einer Überlaufblase. Diese Reinform ist allerdings sehr selten. Zur Diagnostik gehört eine Anamnese, ein Mictionstagebuch, Restharnbestimmung, Urinanalyse sowie eine klinische Untersuchung. Weiterführend eine Uroflowmetrie sowie eine Urodynamik (um zum Beispiel vor einer Prostataresektion zwischen einer Obstruktion und einer Hypokontraktilität zu unterscheiden. Es besteht eine gute Korrelation mit sonographischer Blasenwanddicke). Vor der Therapie ist die Definition des Therapieziels wichtig: leichtere Pflege, soziale Kontinenz oder komplette Kontinenz. An nicht medikamentöser Therapie ist die Verhaltenstherapie, Biofeedback, sowie die richtigen Hilfsmittel aufzuzählen. Die Verhaltensmodifikation besteht, je nach kognitiven Zustand des Patienten aus unterschiedlichen Schemata bezüglich Miktionszeitpunkt; bei schlechter Kognition besteht es aus einem fixen Schema mit einem Toilettengang alle zwei Stunden untertags, vierstündlich nachts, ohne auf den Harndrang des Patienten zu warten. Bei besserer Kognition wird mehr auf den Harndrang eingegangen. Das Ziel ist, so zu kontinenten Episoden zu kommen. Eine weitere Strategie wäre eine zweite Blasenentleerung nach ca 10min vorzunehmen, umso zu einer Restharnreduktion zu kommen. Biofeedback führt zu einer Verbesserung der Perzeption und einer Stärkung des Beckenbodens. Es kann hiermit nicht nur die Stressinkontinenz verbessert werden sondern auch die Dranginkontinenz. Studien zu Diabetikern existieren hier nicht (38). Die medikamentöse Therapie umfasst Antimuskarinika, Alphablocker und Metoclopramid (allerdings mit geringer Studienlage). Als Monotherapie beim Diabetiker können nach heutiger Studienlage Parasympathomimetika zur Tonisierung von Blase und Darm nicht empfohlen werden. Unselektive Alphablocker können v. a. bei männlichen Diabetikern empfohlen werden. Da es nicht immer zu einer Reduktion der Restharnbildung bei Symptombesserung kommt, sollten regel-

mäßige Restharnkontrollen vorgenommen werden. Lediglich eine Studie zeigte eine signifikante Besserung bei Frauen mittels Tamsolusin, jedoch waren die Patientinnen nicht Diabetikerinnen (40). Die Antimuskarinika haben ihren Stellenwert in der Dranginkontinenz, die jedoch eher eine zentrale Ursache als die autonome PNP zu haben scheint. Zahlenmäßig sind die Diabetiker mit Dranginkontinenz am höchsten. Die Substanzen die verwendet werden sind Propiverin, Tolterodin, Trospiumchlorid und Oxybutynin. Typische Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit und vermehrte Restharnbildung, weshalb Restharnkontrollen erfolgen sollten. Es gibt hier keine Evidenz bei Diabetikern. Die beste Verträglichkeit scheint Propiverin zu haben (41). Als weitere Therapieoptionen bleiben dann bei chron. Harnretention mit symptomatischen Infekten, Überlaufinkontinenz oder beginnender Schädigung des oberen Harntrakts der Selbstkatheterismus, der weit weniger Komplikationen verursacht als ein Dauerkatheter. Dieser sollte nur als ultima ratio eingesetzt werden und v. a. suprapubisch, da bei den Männern die Komplikationsrate bezüglich schwerer Infektionen geringer ist und bei beiden Geschlechtern die Lebensqualität höher ist (42). Bezüglich medikamentöser Therapie sei noch darauf verwiesen, dass bei 24% der Älteren die Inkontinenz medikamentös verursacht ist (43): *Polyurie durch z. B. Diuretika, vermehrte Flüssigkeitsgabe, *Senkung des Blasenauslasswiderstandes durch z. B. Alpha Antagonisten, * Reduktion der Detrusorkontraktilität durch z. B. Muskarinrezeptorantagonisten, * Steigerung der Detrusorkontraktilität durch z. B. Parasympathomimetika und * Zunahme des intraabdominellen Drucks z. B. ACE Hemmer Husten.

Vasomotorik/ Trophik/ Sudomotorik:

Die Symptome sind eine Änderung der Hauttextur (überwärmt, rot, trocken), Juckreiz, Distension der oberflächlichen Venen, springender Puls, Ödeme, Anhidrose der Füße. Der Zusammenhang der peripheren autonomen Denervation und die Auswirkung auf die periphere Durchblutung wurden schon 1941 erkannt, als man die Ähnlichkeiten zu Patienten nach Sympathektomie sah (44). Durch die sympathische Denervierung kommt es zu einer peripheren Vasodilatation mit einem stark erhöhten Blutfluss über arteriovenöse Shunts. Die lokalen Gefäßreflexe auf z. B. Schmerz, Kälte etc, aber auch Stehen und Husten und ähnlichem sind nicht mehr normal. Es kommt durch die Degeneration der glatten Gefäßmuskulatur über die Zeit zur einer Kalzifika-

tion: der Mönckeberg'schen Mediasklerose, die den springenden Puls verursacht und mit der eine Beurteilung der Fuß/Arm Blutdruck Ratio zum PAVK Screening nicht mehr möglich ist. Der Blutfluss im Knochen ist ebenso gesteigert, wodurch es zu einer Osteopenie kommt, die zur Entwicklung der Charcot-Osteoarthropathie prädisponiert (45). Die autonome Polyneuropathie dürfte ein Wegbereiter für diabetische Ulcera sein (46, 47). Diagnostisch ist eine Inspektion der Füße, eventuell eine weiterführende Abklärung mit Schweißtesten, Thermographie. Die Tests zur Abklärung einer kardiovaskulären autonomen PNP sind meist schon vor den Schweißtesten positiv. Als Therapie bleibt eine gute Fußpflege, um Infektionen und Ulcerationen zu verhindern. Weiters empfohlen wird die Füße hochzulagern, fettende Salben, Druckentlastung (orthopädische Schuhe), Kompressionsstrümpfe. Ephedrin für die neuropathischen Ödeme wird wohl bei einem geriatrischen Patientengut selten sinnvoll sein. Zuletzt sei noch das sehr seltene, aber sehr charakteristische gustatorische Schwitzen erwähnt. Es ist eine Folge einer aberranten Reinnervation (48). Es beginnt meist auf der Stirn, breitet sich dann über das Gesicht, Kopfhaut und Hals, manchmal auch Schultern und oberer Brustkorb aus. Die Therapie sind eine Vermeidung der auslösenden Nahrungsmitteln, soweit möglich, sowie jeden zweiten Tag eine Glycopyrrolatcreme auf die betroffenen Stellen (45).

Pupillomotorik

Die Störungen der Pupillomotorik können schon frühzeitig nachgewiesen werden. Es kommt als Folge der vorwiegend sympathischen Schädigung zu einer Miosis und einer verminderten Dilatation im Dunkeln. Dies lässt sich über eine Infrarot Pupillometrie nachweisen (nur arbeitsmedizinisch für Risikoberufe relevant). Es ergeben sich v. a. für Autofahrer nachts daraus Probleme.

Respiratorisches System

Zentrale Störungen der Atemregulation werden ebenfalls als autonome Schädigung interpretiert und für die gesteigerte Mortalität bei kardiovaskulärer autonomer Neuropathie mitverantwortlich gemacht. Es gibt etliche Studien, die sich mit der Rolle der Atemregulation bei autonomer PNP auf Hypoxie/Hyperkapnie befassen, nur gibt es

hier keine einheitlichen Aussagen. Schlafapnoe ist bei Diabetikern mit autonomer PNP nicht gesteigert. Der Tonus der glatten Bronchialmuskulatur ist v. a. unter Vaguskontrolle. Es finden sich eine verminderte Bronchokonstriktion auf Einatmung kalter Luft und ein reduzierter bis fehlender Hustenreflex auf Inhalation von irritierenden Gasen. Weiters zeigt sich ein vermindertes Ansprechen auf Anticholinergika. Die klinische Relevanz ist jedoch nicht geklärt (49).

Literaturverzeichnis:

1. The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993, 329:977
2. Ziegler et al. Assessment of cardiovascular autonomic function, 1992, 9:166,
3. Ziegler D, Pilot R, Strassburger K, Lambeck H, Dannehl K. Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain and non linear measures of 24 hour heart rate variability, 1999, 31:672
4. Lue TF. Erectile dysfunction. *New England J Med* 2000, 342:1802
5. F. Strian, M Haslbeck. et al. *Autonome Neuropathie.* 1986, 142
6. Mathias C, Bannister R et al. *Autonomic failure* 1999, 384
7. Boulton AJM et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001, 44:1296
8. Ziegler D et al. Efficacy and safety of flexible dose vardenafil in men with type I diabetes mellitus and erectile dysfunction, 2006 *Sex Med* 3:883
9. Angulo et al. Characterization of vardenafil, a new PDE Inhibitor for erectile dysfunction and comparison of activity with sildenafil. *Int J Imp Res* 2001, 13:24
10. Enzlin P et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care* 2002, 25:672
11. Creyer PE. *The prevention and correction of hypoglycemia.* Oxford University Press 2001, 1057

12. Dagogo-Jack SE, Craft S, Creyer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993, 91
13. Segel SA, Paramore DS, Creyer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 Diabetes. *Diabetes* 2002, 51.
14. Bottini P, Broschetti E, Pampanelli S et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes* 1997, 46
15. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Veneman T, Gerich J, Bretzel RG. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998, 21
16. Bytzer P, Tally NJ, Hammer J et al. GI symptoms and diabetes mellitus are associated with poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:604
17. Promberger et al. Gastroesophageal reflux in diabetic patients. *Eu Surg* 2007, 39/6: 340
18. Demir M et al, HP prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic syndroms and its relationship to glycemic control and late complications. *Dig Dis Sci* 2008, 53: 2646
19. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ, Kalloo AN, Schuster MM. Pain: The overlooked symptom in gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999, 94
20. Vogt M et al. Gastrointestinale Komplikationen des Diabetes mellitus. *Med Klein* 1999, 94:329
21. Vogt M, Adamek JC, Schilling D, Schleiffer T, Riemann JF. Gastrointestinale Komplikationen bei Diabetes mellitus. *Med Klin* 1999, 94:329
22. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K et al. Consensus recommendations für gastric emptying scintigraphy: a joint report of the american neurogastroenterology and motility society and the society of nuclear medicine. *Am J Gastroenterol* 2008, 103: 753
23. Camilleri M, Zinsmeister AR, Greydanus MP et al. Towards a less costly but accurate test of gastric emptying and small bowel transit. *Dig Dis Sci* 1991, 36:609
24. Lee JS, Camilleri M, Zinsmeister AR et al. A valid, accurate, office based non-radioactive test for gastric emptying of solids. *Gut* 2000, 46:768
25. Ziegler D. Autonome Polyneuropathie bei Diabetes. *Diabetologie* 2008, 4:479

26. Camillieri M. Appraisal of medium- and long- term treatment of gastroparesis and chronic intestinal dysmotility 1994, 89:1769
27. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Amn intern Med* 1985, 102:197
28. Mathias CJ, Bannister R et al. Autonomic failure 1999, 382
29. Demir M et al. The effect of autonomous neuropathy on bowel preparation in type 2 diabetes mellitus. *Int J Colorectal Dis* 2009, 24:407
30. Füsgen I, Gruss HJ. Stuhlinkontinenz des älteren Diabetikers. *Wien Med Wschr* 2003, 153: 398
31. Frieling T, Diagnostic in anorectal disorders. *Schweiz Runsch Med Prax* 2007, 96: 243
32. Wald A, Tunuguntla AK. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. Modification with biofeedback therapy. *N Engl J Med* 1984, 310:1282
33. Jackson S, Scholes D, Boyko E, Abraham L, Fihn S. Urinary Incontinence and Diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2005, 28:1730
34. Hu K, Boyko E, Scholes D, Normand E, Chen CL, Garafton J, Fihn. Risk factors for urinary tract infection in postmenopausal women. *Archives of internal Medicine* 2004, 164:989
35. Wiedemann A, Füsgen I. Der Diabetiker in der urologischen Praxis – eine besondere Risikogruppe für LUTS? Ergebnisse der Wittener Diabeteserhebung an 4071 Typ 2 Diabetikern. *Urologe* 2010, 49:238
36. Welz- Barth A, Füsgen I. Tabuerkrankung Harninkontinenz. Ergebnisse einer Praxiserhebung. *Geriat Forsch* 1998, 3:143
37. Frimoldt- Möller C. Diabetic cystopathy . A review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellits. *Dan Med Bull* 1941, 25: 49
38. Pannek J. Diagnostik und Therapie von Blasenfunktionsstörungen bei Personen mit Diabetes mellitus. *Urologe* 2010, 49: 381
39. Sasaki K, Yoshimura N, Chancellor NB. Implications of diabetes mellitus in urology. *Urol Clin North Am* 2003, 1:1
40. Pischedda A, Pirozzi- FarinaF, Madonia M et al. Use of alpha 1 blockers in female functional bladder neck obstruction. *Urol Int* 2005, 74:256

41. Aloussi S, Goepel M, Richter AE, Eberhardt R, Zwingers T, Brünjes R. Therapie der Detrusorhyperaktivität mit Propiverin. *Urologe* 2005, 44:382
42. Ahluwalia RS, Johal N, Kouriefs C et al. The surgical risk of suprapubic catheter insertion and long-term sequelae. *Ann R Coll Surg Engl* 2006, 88:210
43. Pannil FC, Williams TF, Davis R. Evaluation and treatment of urinary incontinence in long term care. 1988, *JAGS* 36:902
44. Wilkins RW, Kolb LC. Vasomotor disturbance in peripheral neuritis. *Am J Med Sci* 1941, 202:216
45. Mathias CJ, Bannister R. Autonomic failure 1999, 380
46. Reyder RE, Kennedy RL, Newrick PG et al. Autonomic denervation may be a prerequisite of diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabet Med* 1990, 7: 726
47. Edmonds ME, Nicolaidis K, Watkins PJ. The importance of autonomic neuropathy in the etiology of diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetologia* 1981, 21:506
48. Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H. *Das autonome Nervensystem*. 2009, 306.
49. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure. 1999, 384