



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Langfassung

1. Auflage, 2011

Version 5

AWMF-Register-Nr.: nvl-001e

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.versorgungsleitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter



Bundesärztekammer



**Kassenärztliche
Bundesvereinigung**



**Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften**



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ)



Deutsche Diabetes-
Gesellschaft (DDG)



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Fami-
lienmedizin (DEGAM)



Deutsche Gesellschaft für
Anästhesiologie und Inten-
sivmedizin (DGAI)



Deutsche Gesellschaft für
Innere Medizin (DGIM)



Deutsche Gesellschaft für
Kardiologie – Herz- und
Kreislaufforschung (DGK)



Deutsche Gesellschaft für
Neurologie (DGN)



Deutsche Gesellschaft für
Rehabilitationswissenschaf-
ten (DGRW)



Deutsche Gesellschaft für
Urologie (DGU)



Deutsche Gesellschaft für
Verdauungs- und Stoff-
wechselkrankheiten (DGVS)



Deutsche Gesellschaft
zum Studium
des Schmerzes (DGSS)



Fachkommission Diabetes
der Sächsischen Landesärz-
tekammer



Verband der Diabetesbera-
tungs- und Schulungsberufe
Deutschland (VDBD)

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) www.kbv.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) www.awmf.org

sowie

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) www.akdae.de

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) www.degam.de

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) www.dgai.de

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) www.dgim.de

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) www.dgk.org

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) www.dgn.org

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) www.rehabilitationswissenschaften.de

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) www.urologenportal.de

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) www.dgvs.de

Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) www.dgss.org

Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer (FKDS) www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/index.htm

Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) www.vdbd.de

Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit dem Patientenforum gewährleistet.

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: www.versorgungsleitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde durch die Planungsgruppe verabschiedet und der Vorstand der Bundesärztekammer hat diese Leitlinie am 18. November 2011 als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen. Im Juni 2016 wurde die Leitlinie durch die Mitglieder der Expertengruppe geprüft. Sie haben sich dafür ausgesprochen, die NVL bis zur Fertigstellung der aktualisierten Version gültig zu belassen (Gültigkeit ursprünglich bis 01.07.2016). Die Überarbeitung der Leitlinie wird voraussichtlich Anfang 2018 beginnen und bis Anfang 2020 abgeschlossen sein. Die Gültigkeit der Leitlinie wurde daher bis zum 31.01.2020 verlängert.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Bisherige Updates der Langfassung NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter:

- **Version 5, Juni 2016:** Inhaltliche Überprüfung durch das Expertengremium und Verlängerung der Gültigkeit bis zum 31.01.2020. Von der Verlängerung ausgenommen wurden die Empfehlungen 6-17 (Gabapentin), 6-31 (Alpha-Liponsäure), 6-34 (Capsaicin), 6-40 (sonstige Substanzen mit nicht belegter Wirksamkeit) und der Algorithmus „Zusammenfassung der medikamentösen Schmerztherapie“. Diese Abschnitte sind ausgegraut und als „in Überarbeitung“ dargestellt. Bei Domperidon und Metoclopramid wurde auf die Einschränkung der Zulassung und den sich daraus ergebenden Off-Label-Use hingewiesen. Redaktionell wurde „Magenschrittmacher“ durch „gastralen Neurostimulator“ ersetzt, in Kapitel 10 wurde die Überweisungsindikation zu einem erfahrenen Schmerztherapeut an die Empfehlung 6-4 angepasst (nach 12 Wochen). Die Teile A Empfehlungen und Stellungnahmen und H Hintergrund und Evidenz wurden zusammengeführt. Die Kapitel „Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze“ und „Interne und externe Qualitätssicherung“ wurden gestrichen.
- **Version 4, Januar 2015:** Grundsätzliche Änderung der vorgegebenen Gültigkeit aller NVL von vier auf fünf Jahre, Einführung neuer Versionsnummerierung, Ergänzung der DOI sowie redaktionelle Änderungen
- **Version 1.2, November 2011:** Beschluss der NVL als Leitlinie der Bundesärztekammer
- **Version 1.1, Oktober 2011:** redaktionelle Ergänzungen zu Flupirtin und Capsaicin

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. NVL-Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument)
- II. NVL-Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen
- III. NVL-Leitlinienreport
- IV. NVL-PatientenLeitlinie
- V. NVL-Praxishilfen, wie z. B. Kitteltaschenversion, Entscheidungshilfen, Kurzinformationen

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage, Version 5. 2011. Available from: www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de; [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000302

Internet: www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de.

AUTOREN

Prof. Dr. med. Hilmar Prange

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller (ab 04/2013)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Joachim Spranger (03/2009 – 03/2012)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. em. Dr. med. F. Arnold Gries (bis 09/2009)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Dan Ziegler (ab 05/2012)

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Manfred Haslbeck (bis 05/2012)

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Stefan Wilm

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Heinz Harald Abholz

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

PD Dr. med. Björn Ellger

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Dieter Heuß (ab 06/2016)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Prof. Dr. med. Bernhard Neundörfer (bis 05/2016)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Dr. med. Peter Hübner

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Prof. Dr. med. Jürgen Pannek

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Prof. Dr. med. Peter Layer

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

PD Dr. med. Jutta Keller

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Prof. Dr. med. Christoph Maier

Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)

Dr. med. Hannes Rietzsch

Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer (FKDS)

Dr. rer. medic. Nicola Haller

Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)

Prof. Dr. med. Bernd Richter am Kapitel „Spezifische therapeutische Maßnahmen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie“ beteiligter Autor

Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Prof. Dr. med. Ina Kopp

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. med. Beate Weikert (seit 02/2009); Dr. med. Berit Meyerrose; Dr. med. Achim Wöckel; Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH; Dr. med. Henning Thole; Dr. med. Monika Lelgemann MSc.

Redaktion – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger

Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum.....	2
Zielsetzung und Fragestellung.....	10
Krankheitsspezifische Ziele bei der Behandlung der Neuropathie.....	10
Adressaten und Anwendungsbereich.....	11
Auswahl der Quell-Leitlinien.....	12
Evidenzklassen.....	13
Empfehlungsgrade.....	13
1 Definition und Epidemiologie.....	15
1.1 Definition und Hintergrund.....	15
1.2 Klassifikation.....	15
1.3 Epidemiologie und Klinik.....	17
1.3.1 Epidemiologie und Klinik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie.....	18
1.3.2 Epidemiologie und Klinik der autonomen diabetischen Neuropathie.....	18
2 Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie.....	21
2.1 Risikofaktoren bzw. -indikatoren.....	21
2.2 Screeninguntersuchungen.....	21
2.2.1 Screening auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie.....	22
2.2.2 Screening auf eine autonome diabetische Neuropathie.....	23
2.3 Screening-Intervalle.....	23
3 Basisdiagnostik.....	24
3.1 Basisdiagnostik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie.....	24
3.1.1 Anamnese.....	24
3.1.2 Basisuntersuchungen.....	25
3.1.3 Indikationen einer erweiterten Diagnostik bei Verdacht auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie.....	28
3.2 Basisdiagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie.....	28
3.2.1 Basisdiagnostik der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie.....	28
3.2.2 Basisdiagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt.....	30
3.2.3 Basisdiagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Urogenitaltrakt.....	31
4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen.....	33
4.1 Weiterführende Diagnostik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie.....	33
4.1.1 Schmerzdiagnostik.....	33
4.1.2 Hautbiopsie (Messung der intraepidermalen Nervenfaserdichte).....	35
4.1.3 Differenzialdiagnostische Abgrenzung zu nicht-diabetischen Polyneuropathien.....	35
4.2 Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie.....	37
4.2.1 Weiterführende Diagnostik der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie.....	37
4.2.2 Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt.....	40
4.2.3 Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Urogenitaltrakt.....	47
4.2.4 Diagnostik weiterer klinischer Manifestationen einer autonomen diabetischen Neuropathie.....	50

5	Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention	51
5.1	Therapieziele der allgemeinen Behandlungsstrategien	51
5.2	Allgemeine Behandlungsstrategien	51
5.3	Prävention	51
5.3.1	Einfluss einer normnahen Diabeteseinstellung auf die Entwicklung einer peripheren diabetischen Polyneuropathie	51
5.3.2	Einfluss einer normnahen Diabeteseinstellung auf die Entstehung einer autonomen diabetischen Neuropathie	52
5.4	Interventionen	53
5.4.1	Lebensstilintervention	53
5.4.2	Verordnungskriterien zur Schuhversorgung	53
5.5	Verlaufskontrollen	54
6	Spezifische therapeutische Maßnahmen	55
6.1	Spezifische therapeutische Maßnahmen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie	55
6.1.1	Leitsätze und Ziele einer Schmerztherapie	55
6.1.2	Medikamentöse Schmerztherapie	56
6.1.3	Zusammenfassung der medikamentösen Schmerztherapie (Algorithmus)(in Überarbeitung)	71
6.1.4	Nicht-invasive nicht-medikamentöse Schmerztherapie	73
6.1.5	Invasive nicht-medikamentöse Schmerztherapie	75
6.2	Spezifische Therapiemaßnahmen bei kardialer autonomer diabetischer Neuropathie	78
6.2.1	Modulation des autonomen Tonus	78
6.2.2	Symptomatische Therapien	80
6.3	Spezifische Therapiemaßnahmen bei autonomer diabetischer Neuropathie am Gastrointestinaltrakt	81
6.3.1	Allgemeine Grundlagen	81
6.3.2	Kausale Therapie	81
6.3.3	Symptomatische Therapie	82
6.4	Spezifische Therapiemaßnahmen bei autonomer diabetischer Neuropathie am Urogenitaltrakt	89
6.4.1	Spezifische Therapiemaßnahmen bei diabetischer Zystopathie	89
6.4.2	Spezifische Therapiemaßnahmen bei Harnwegsinfektionen	93
6.4.3	Spezifische Therapiemaßnahmen bei Erektile Dysfunktion	93
7	Psychosoziale Aspekte und Komorbidität	95
7.1	Komorbidität mit psychischen Erkrankungen	95
7.1.1	Diabetes mellitus, Neuropathie und Depression	95
7.1.2	Diabetes mellitus, Neuropathie und Abhängigkeit von Alkohol	96
7.2	Somatische Komorbiditäten	96
7.2.1	Sexualität	97
7.2.2	Schmerzen	97
7.3	Lebensqualität	98
8	Rehabilitation und Schulung	100
8.1	Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus und Neuropathie	100
8.1.1	Feststellung und Beschreibung individueller Funktionsstörungen	100
8.1.2	Erarbeitung der Rehabilitationsziele	101
8.1.3	Erarbeitung des Therapiekonzepts	101

8.1.4	Indikationen für Leistungen zur medizinischen Rehabilitation	102
8.1.5	Eingangsassessment	102
8.1.6	Zugang zu Rehabilitationsmaßnahmen	103
8.1.7	Vor-/Nachsorge	103
8.2	Besonderheiten der Rehabilitation bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie .	103
8.2.1	Strukturelle und prozessuale Voraussetzungen	103
8.2.2	Inhalte.....	103
8.3	Besonderheiten der Rehabilitation bei autonomer diabetischer Neuropathie.....	108
8.4	Ernährungsmedizin/Diätetik bei Menschen mit diabetischer Neuropathie.....	108
8.5	Gesundheitsbildung und Psychosoziale Betreuung.....	108
8.5.1	Gesundheitsbildung.....	108
8.5.2	Psychologische Beratung und Therapie	108
8.5.3	Klinische Sozialarbeit	109
8.6	Sozialmedizinische Aspekte	109
8.6.1	Begutachtung zur Erwerbsfähigkeit	109
8.6.2	Arbeitsmedizinische Gesichtspunkte	110
8.7	Schulungsprogramme	110
9	Perioperative Betreuung	111
9.1	Autonome diabetische Neuropathie im perioperativen Verlauf.....	111
9.2	Diagnostische Hinweise auf eine autonome diabetische Neuropathie im perioperativen Setting.....	112
9.3	Diagnose- und Therapieoptionen: Empfehlungen.....	112
9.3.1	Hausärztliche Versorgung.....	112
9.3.2	Perioperativ	112
10	Versorgungskoordination und Schnittstellen	114
11	Qualitätsindikatoren.....	125
	Abbildungsverzeichnis	128
	Tabellenverzeichnis.....	129
	Glossar.....	130
	Verwendete Abkürzungen	131
	Anhang.....	134
	Anhang 1: Neuropathie Symptom Score (NSS) und Neuropathie Defizit Score (NDS).....	134
	Anhang 2: Durchführung und Auswertung des IIEF-5 (International Index of Erectile Function) Fragebogens	136
	Anhang 3: Durchführung und Methodik der autonomen Funktionstests zur Diagnostik einer KADN.	137
	Anhang 4: Allgemeine Risiken einer medikamentösen Schmerztherapie (mod. n. [1])	140
	Anhang 5: Zwei-Fragen-Test.....	141
	Anhang 6: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998).....	142
	Literatur.....	143

I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien **NVL** von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften inhaltliche Eckpunkte für eine Nationale VersorgungsLeitlinie **Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter** konsentiert.

Dieser Konsens kam zustande durch Einigung von Experten der **Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)**, der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)**, der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**, vertreten durch die DDG, der **Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)**, der **Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**, der **Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)**, der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**, der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**, der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**, der **Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer (FKDS)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)** und des **Verbands der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands (VDBD)** auf einheitliche, wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte der Versorgung von Patienten mit Neuropathie bei Diabetes.

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) zwischen Januar 2007 und August 2011 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport beschrieben [2]. Zusätzlich wird zu jeder NVL ein eigener Leitlinien-Report erstellt (verfügbar unter www.versorgungsleitlinien.de).

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie **Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter**.

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

- I. NVL-Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument)
- II. NVL-Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen
- III. NVL-Leitlinienreport
- IV. NVL-PatientenLeitlinie
- V. NVL-Praxishilfen, wie z. B. Kitteltaschenversion, Entscheidungshilfen, Kurzinformationen

Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es:

- Schlüsselempfehlungen zu bestimmten, prioritären Versorgungsproblemen abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Behandlungsabläufe für spezielle Erkrankungen über die verschiedenen Versorgungsbereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- insbesondere Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- die Nahtstellen zwischen den verschiedenen ärztlichen Disziplinen und den verschiedenen Versorgungsbereichen zu definieren und inhaltlich auszugestalten;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Empfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu aktualisieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen hinzuwirken.

Bei einer NVL handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [3; 4].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [3], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [4], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [5], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [6; 7] sowie des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [8].

Hinweis: Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

II Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich

Zielsetzung und Fragestellung

Die Nationale VersorgungsLeitlinie **Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter** stellt die Versorgung von Patienten mit dieser Folgeerkrankung des Diabetes mellitus anhand des aktuellen Standes der Evidenzbasierten Medizin dar. Sie richtet sich an die behandelnden Ärzte in allen Sektoren, insbesondere an Hausärzte, Diabetologen, Gynäkologen, Internisten, Kardiologen, Gastroenterologen, Schmerztherapeuten und Urologen. Patienten und deren Angehörige werden durch eine speziell für sie erstellte PatientenLeitlinie ebenfalls angesprochen.

Diese NVL möchte die sektorübergreifende Versorgung von Patienten mit Diabetes und Neuropathie abbilden und Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungskoordination zwischen allen an der Versorgung beteiligten Bereichen geben.

Krankheitsspezifische Ziele bei der Behandlung der Neuropathie

Als krankheitsspezifische Ziele werden solche definiert, die durch eine Leitlinien-orientierte Behandlung für die Patienten und Versorger erreicht werden sollten. Um Übersichtlichkeit und klare Definition zu gewährleisten, werden die Ziele nach Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität geordnet.

Strukturqualität

Durch die Leitlinie soll das Bewusstsein der Nutzer hinsichtlich der Notwendigkeit des aktuellen Kenntnisstandes über die Grunderkrankung und ihre Folgeerscheinungen gestärkt werden und damit die Teilnahme an **Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen** für Versorger und Patienten erhöht werden.

Durch Empfehlungen und Hinweise zur Anamnese- und Verlaufserhebung sollen Rate und Vollständigkeit der **Dokumentation** durch die behandelnden Personen intensiviert werden.

Durch Empfehlungen und Betrachtungen zu Aspekten des gesundheitlichen Nutzens eines selbstständigen Monitorings und Trainings soll die **Annahme von Angeboten zu Aktivität durch Patienten quantitativ und qualitativ verbessert** werden.

Durch Zuweisungs- und Dokumentationsempfehlungen soll das **Schnittstellenmanagement** zwischen ambulanter und stationärer Versorgung **verbessert** werden.

Durch entsprechende Empfehlungen und Informationen sollen die Möglichkeiten **integrierter Versorgungsansätze und interprofessioneller und disziplinärer Kooperationen besser genutzt** werden.

Durch umfangreiche Informationen und Empfehlungen zu ergänzenden und alternativen Behandlungsformen soll die Bekanntheit des **Spektrums von Therapiealternativen erhöht** werden.

Prozessqualität

Durch entsprechende Empfehlungen und Informationen soll die Wahrnehmung bei in der Versorgung Tätigen erhöht werden, dass die Grunderkrankung des Diabetes mellitus zur Vermeidung von Folgeerkrankungen wie der Neuropathie eine **adäquate Langzeitbetreuung erfordert**.

Durch therapeutische Handlungsempfehlungen zu der richtigen Auswahl und Anwendung der Arzneimittel soll die **Pharmakotherapie von Patienten optimiert und die Anwendung überflüssiger und obsoleter Therapien verhindert** werden.

Durch Empfehlungen und Erklärungen zum Stellenwert der Prävention soll der **Patientenanteil mit regelmäßig durchgeführten effizienten Früherkennungsmaßnahmen erhöht** werden.

Durch Hinweise zur Pflege und Erstellung von Handlungsalgorithmen zur Behandlung von Patienten mit einer diabetischen Neuropathie im Rahmen einer **Operation oder intensivmedizinischen Betreuung** soll die **Versorgung** in diesen Bereichen **verbessert** werden.

Ergebnisqualität

Durch Empfehlungen und Informationen zu Risikofaktoren, Prävention und Diagnostik soll bei allen Beteiligten in der Versorgung ein stärkeres Augenmerk auf Prävention und frühzeitige Erkennung gerichtet werden, um das **Auftreten neuropathischer Folgeerkrankungen zu vermindern**.

Durch Empfehlungen und Informationen zu den Ursachen der Neuropathie und adäquater Diagnostik soll der **Anteil an Patienten, die einer erfolgreichen Therapie zugeführt werden** können, **maximiert** werden.

Durch Empfehlungen und Hinweise zur gegenwärtig optimalen Therapie der Neuropathie soll die **Rate an vermeidbaren Verschlechterungen, Komplikationen und Krankenhauseinweisungen gesenkt** werden.

Durch Anleitungsempfehlungen und Hinweise zur Pflege der an Neuropathie Erkrankten sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich sollen **die ganzheitliche Versorgung** sowie die **Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität** der Patienten **verbessert** werden.

Durch Behandlungsempfehlungen zu einer **optimalen nichtpharmakologischen und pharmakologischen Versorgung** soll der **Anteil von Patienten mit vermehrten Teilhabemöglichkeiten** erhöht werden.

Durch Empfehlungen und Hinweise zum Nutzen von Information und Schulung der Patienten, soll **deren Therapietreue verbessert und der Ressourceneinsatz effizienter** werden.

Durch angemessene Information soll erreicht werden, dass den in der Versorgung Tätigen die **Folgen** von unzureichender Diagnostik und Therapie für **die körperlichen Funktionen** und die **seelischen sowie sozialen Folgen** bewusst werden.

Durch Informationen zu häufigen Komorbiditäten sollen nachteilige Effekte infolge einer **inadäquaten Berücksichtigung vorliegender Komorbiditäten (kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlafstörung, Depression, Angststörungen)** **vermindert** werden.

Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich an:

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“ sowie
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für NVL bilden.

III Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [2] und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [9] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe bei der Erarbeitung der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter **Evidenzdarlegungen aus evidenzbasierten Leitlinien aus dem In- und Ausland** zu berücksichtigen, in denen konsentrierte Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden.

Nachstehend genannte **Quell-Leitlinien** wurden herangezogen:

- Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, z. B. „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2“ (2004) [10]
- Leitlinien der American Diabetes Association (ADA), z. B. „Standards of Medical Care in Diabetes“ (2010 und 2011) [11; 12] und „Diabetic Neuropathies“ (2005) [13].

Für einzelne Themenbereiche wurden weitere Leitlinien berücksichtigt. Die entsprechenden Angaben werden in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt.

Auswahl der Quell-Leitlinien

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf der Grundlage einer systematischen Leitlinien-Recherche. Die Auswahl der Quell-Leitlinien erfolgte in drei Schritten:

1. Der erste Schritt besteht in einer Vorauswahl potentiell in Frage kommender Leitlinien anhand einfach zu sichtender Kriterien. Der Leitlinien-Titel und die verfügbaren Leitlinien-Beschreibungen wurden überprüft. Alle Leitlinien, die eines der folgenden Kriterien nicht erfüllen, wurden ausgeschlossen:
 - a. Relevanz für die NVL aufgrund Themensetzung, Fragestellungen und Zielen der Leitlinie.
 - b. Anwendbarkeit, Übertragbarkeit der Empfehlungen auf die Zielpopulation der NVL.
 - c. Evidenz und/oder (formalisierter) Konsensus.
 - d. Sonstiges (z. B. besondere Fälle mit Einzelfallbegründungen für weiteres Verbleiben im Auswahlprozess).
2. Im zweiten Schritt wurden die Volltexte der in der Auswahl verbliebenen Leitlinien nach folgenden Kriterien überprüft:
 - a. Methodische Qualität der Leitlinie (Empfehlungen müssen mit Evidenz verknüpft werden können, die „Herkunft“ der Evidenz muss erkennbar sein, Analyse der Qualität des formalisierten Konsensusprozesses).
 - b. Urheber/Herausgeber/Autoren (wurde die Leitlinie von einer „anerkannten“ Organisation mit überregionaler Bedeutung herausgegeben, oder wurde die Leitlinie von Autoren verfasst, die bereits hochwertige Beiträge im Themenumfeld geleistet haben oder ist der Urheber eine wichtige Fachgesellschaft im Themenumfeld, bleibt die Leitlinie in diesem Schritt in der Auswahl).
 - c. Sonstiges, Spezialfälle (Leitlinien, die nach informierter Beurteilung keine klare Evidenzbasierung aufweisen, aber aufgrund medizinischer Bedeutung der angebotenen Empfehlungen dennoch als mögliche „second-line“ Quelle weiter bereitgehalten werden).
3. Im dritten Schritt wurden die in der Auswahl verbliebenen Leitlinien einer rigorosen Qualitätsprüfung unterzogen. Hierzu wurde die Domäne 3 des DELBI-Instruments benutzt [8], um die methodische Qualität der Leitlinien zu bewerten. Bei ausreichender Punktzahl/ausreichender methodologischer Qualität der Leitlinie(n), wurde(n) diese(n) als Quell-Leitlinie(n) eingestuft.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieses Auswahlverfahrens entschloss sich die Leitlinien-Gruppe einstimmig für die oben genannten Quell-Leitlinien. Bei der Entscheidungsfindung wurde besonderer Wert auf eine systematische Entwicklung und nachvollziehbare Evidenzbasierung der gegebenen Empfehlungen gelegt.

Adaptation der Quell-Leitlinien

Die Methodik der Adaptation orientierte sich an der Vorgehensweise z. B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [14] und an weiteren Projekten zur Leitlinien-Adaptation [15-19] sowie an Domäne 8 des DELBI [20].

Entsprechend den inhaltlichen Anforderungen der einzelnen Kapitel wurden die aufgeführten Leitlinien als Quell- und Referenz-Leitlinien verwendet. Wenn möglich, wurde eine Gegenüberstellung der Empfehlungen und der begründenden Literatur in Form einer Leitlinien-Synopse erstellt. Wenn erforderlich, wurde zusätzliche Literatur durch die beteiligten Experten eingebracht oder eine zusätzliche Literaturrecherche und Auswertung der Literatur vorgenommen. Die Vorgehensweise in den einzelnen Kapiteln wird in dem Leitlinien-Report (Methodenreport) dargestellt, der zu dieser Leitlinie veröffentlicht wird.

Ergänzende systematische Literaturrecherche

Aufgrund der unzureichenden und teilweise inkonsistenten Darstellung der medikamentösen Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie in den Quell-Leitlinien hat sich die Autorengruppe der Leitlinie im Rahmen des Entwicklungsprozesses entschieden, eine ergänzende systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung durchzuführen. Es wurde vorrangig nach aggregierter Evidenz, d. h. systematischen Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Referenzleitlinien, gesucht.

Evidenzklassen

Die **Evidenzklassifizierung** der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) zur Graduierung der Evidenz angewendet (www.sign.ac.uk) [21].

Tabelle 1: Evidenzgraduierung (deutsche Übersetzung) (mod. n. [21])

Evidenzgrad	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochstehende Meta-Analysen, systematische Übersichtsarbeiten über randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1 +	Gut durchgeführte Meta-Analysen, systematische Übersichtsarbeiten über RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
1 -	Meta-Analysen, systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit einem hohen Bias-Risiko
2 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
2 -	Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit einem hohen Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und mit signifikantem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
3	Nicht analytische Studien, z.B. Fallstudien, Fallserien
4	Expertenmeinung

Empfehlungsgrade

Die in der NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter verwendeten **Empfehlungsgrade** orientieren sich, wie im aktuellen Methoden-Report zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [2], soweit möglich an der Einteilung nach GRADE [22; 23].

Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [2]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑
		„soll nicht“	↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑
		„sollte nicht“	↓
0	Offen	„kann“	↔

In der Regel sollte der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad bestimmen. Eine mittlere Evidenz sollte demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad führen. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [3]. Aufgrund dieser Konsensusaspekte kann es zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen.

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Dementsprechend wurde ein zweiteiliger Nominaler Gruppenprozess (NGP) [24-26] moderiert von Herrn Prof. Günter Ollenschläger (ÄZQ) und Frau Prof. Ina Kopp (AWMF) durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Falls die benannten Vertreter nicht am Konsensverfahren teilnehmen konnten, wurde von ihnen in Abstimmung mit der Fachgesellschaft oder Organisation ein Repräsentant ausgewählt. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

Der Ablauf erfolgte in sechs Schritten:

- stille Durchsicht des Leitlinien-Manuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch den Moderator/die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein „starker Konsens“ erzielt werden konnte;
- endgültige Abstimmung.

Die Empfehlungen wurden überwiegend im „starken Konsens“ (mit einer Zustimmung von mehr als 90 %) verabschiedet. Die Ergebnisprotokolle der Sitzungen können unter nvl@azq.de angefordert werden.

1 Definition und Epidemiologie

1.1 Definition und Hintergrund

Der Begriff der diabetischen Neuropathie umfasst heterogene Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Manifestation, die verschiedene Regionen des peripheren und des autonomen Nervensystems betreffen können. Die diabetischen Neuropathien sind subklinische oder manifeste Erkrankungen, die infolge Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftreten. Sie lassen sich in sensomotorische (Synonym: somatische) diabetische Polyneuropathien und autonome diabetische Neuropathien einteilen. Differentialdiagnostisch muss an Neuropathien anderer Genese gedacht werden, die zu ähnlichen Symptomen führen können. Auch wenn – abgesehen von der optimalen Diabeteseinstellung bzw. der multifaktoriellen Risikointervention – derzeit noch keine kausale Therapie zur Verhinderung der Neuropathie oder ihrer weiteren Progression bekannt ist, ist eine Frühdiagnostik wichtig, um weitere Langzeitfolgen und psychosoziale Beeinträchtigungen zu mindern. Der Betroffene mit einer Neuropathie ist ein Hochrisikopatient, u. a. für Fußkomplikationen und kardiale Mortalität.

Eine frühzeitige Diagnostik und die Einleitung einer adäquaten Behandlung sind aus folgenden Gründen wichtig ([27; 28] zit. n. [13]):

1. Auch bei Menschen mit Diabetes können nicht-diabetische Neuropathien auftreten.
2. Mit wenigen Ausnahmen ist eine Besserung neuropathischer Funktionsdefizite nur in frühen Stadien der Erkrankung erfolgversprechend.
3. Bis zu 50 % der Betroffenen mit einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie sind asymptomatisch. Dadurch steigt beispielsweise das Risiko einer schmerzlosen, nicht bemerkten Fußverletzung. Mehr als 80 % der Amputationen finden in Folge einer Ulzeration oder Verletzung statt.
4. Die autonome Neuropathie kann verschiedene Organsysteme involvieren. Asymptomatische Manifestationen sind möglich und lassen sich nur durch Funktionstests erfassen.

1.2 Klassifikation

Die Einteilung der Manifestationstypen der diabetischen Neuropathien erfolgt nach klinischen Kriterien. Die von Thomas und Tomlinson [29] vorgeschlagene Einteilung hat sich im klinischen Alltag bewährt:

Tabelle 3: Einteilung der diabetischen Neuropathien nach Thomas und Tomlinson ([29] zit. n. [10])

Symmetrische Neuropathien	<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)
Mischformen	

In Tabelle 4 sind die klinischen Manifestationsformen der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie wiedergegeben. In Tabelle 5 wird die Einteilung nach Organmanifestationen und Klinik der autonomen diabetischen Neuropathie dargestellt.

Tabelle 4: Klinische Manifestationsformen der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie (mod. n. [30] zit. n. [10])

<p>Subklinische Neuropathie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschwerden oder klinischen Befunde, quantitative neurophysiologische Tests (Vibratometrie, quantitative Thermästhesie, Elektroneurographie) sind pathologisch
<p>Chronisch schmerzhafte Neuropathie (häufig)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Schmerzhafte Symptomatik in Ruhe (symmetrisch und nachts zunehmend): Brennen, einschießende oder stechende Schmerzen, Parästhesien, Dysästhesien, Taubheitsgefühl, unangenehmes Kribbeln, Schlafstörungen Sensibilitätsverlust unterschiedlicher Qualität, beidseits reduzierte Muskeleigenreflexe
<p>Akut schmerzhafte Neuropathie (eher selten)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Symmetrische Schmerzen an den unteren Extremitäten und eventuell auch im Stammbereich stehen im Vordergrund Eventuell zusätzlich Hyperästhesie Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten oder normaler neurologischer Untersuchungsbefund Kann mit dem Beginn bzw. einer Intensivierung einer Insulintherapie assoziiert sein („Insulinneuritis“)
<p>Schmerzlose Neuropathie (häufig)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fehlende Symptome bzw. Taubheitsgefühl und/oder Parästhesien Reduzierte oder fehlende Sensibilität, fehlende Muskeleigenreflexe (insbesondere Achillessehnenreflex), Gangunsicherheit, unbemerkte Verletzungen bzw. Ulzera
<p>Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Polyneuropathie mit unterschiedlichem Penetrationsgrad (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31])</p>	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathische Fußläsionen, z. B. Fußsulkus Diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie) Nichttraumatische Amputation

Tabelle 5: Einteilung nach Organmanifestationen und Klinik der autonomen diabetischen Neuropathie (mod. n. [32; 33] zit. n. [10])

Kardiovaskuläres System	Ruhetachykardie, reduzierte Herzfrequenzvariabilität, Belastungsintoleranz, perioperative Instabilität, QT-Verlängerung, orthostatische Hypotonie, verminderte bzw. fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien
Gastrointestinaltrakt	Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit, diabetische Gastropathie (dyspeptische Symptome, postprandiale Hypoglykämie), diabetische Cholezystopathie, diabetische Diarrhoe, Hypomotilität von Dünn- und/oder Dickdarm mit Obstipation, chronische intestinale Pseudoobstruktion, anorektale Dysfunktion (meist Stuhlinkontinenz)
Urogenitaltrakt	Diabetische Zystopathie (Harnblasenentleerungsstörung), männliche Sexualstörungen (z. B. erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation), Sexualstörungen der Frau
Neuroendokrines System	Hypoglykämieassoziierte autonome Dysfunktion (Reduktion bzw. Fehlen der hormonellen Gegenregulation, verminderte Katecholaminsekretion im Stehen und unter körperlicher Belastung, Störung der Hypoglykämiewahrnehmung)
Störungen der Sudomotorik	Dyshidrose, Anhidrose („trockene Füße“), gustatorisches Schwitzen
Vasomotorenstörung	Überwärmte Haut, neuropathisches Ödem, orthostatische Hypotonie
Trophik	Neuropathisches Ulkus, Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie)
Respiratorisches System	Zentrale Fehlregulation der Atmung mit herabgesetztem Atemtrieb gegenüber Hyperkapnie bzw. Hypoxämie, Schlafapnoe, Atemstillstand
Pupillomotorik	Pupillenreflexstörungen, verminderte Dunkeladaption

1.3 Epidemiologie und Klinik

(mod. n. [10])

Zur Epidemiologie der diabetischen Neuropathie liegen zahlreiche unterschiedliche Daten vor. Die geringe Übereinstimmung der Ergebnisse kann durch unterschiedliche diagnostische Kriterien und Untersuchungsmethoden sowie Unterschiede der untersuchten Populationen erklärt werden. Die meisten Studien sind klinik- oder zentrumsbasiert und die Population mithin selektioniert. Vor diesem methodischen Hintergrund sind bei Typ-1-Diabetes Prävalenzen der diabetischen Neuropathie von 8-54 % und bei Typ-2-Diabetes von 13-46 % berichtet worden.

Populationsbasierte Studien sind selten. In Deutschland wurde 1998 an einer populationsbasierten Stichprobe von Menschen mit Typ-1-Diabetes die Prävalenz des beidseitig eingeschränkten Vibrationsempfindens am Fuß untersucht [34]. Anhand dieses einzelnen Parameters kann allerdings die sensomotorische diabetische Polyneuropathie weder diagnostiziert noch ausgeschlossen werden. Eine Studie mit einem evaluierten, international anerkannten Diagnoseinstrument an einer Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung ergab eine Prävalenz der diabetischen Polyneuropathie von 28 % bei Menschen mit manifestem Diabetes, von 13 % bei Menschen mit pathologischer Glukosetoleranz (IGT=Impaired Glucose Tolerance), von 11,3 % bei Menschen mit pathologischen Blutglukose-Nüchternwerten (IFG=Impaired Fasting Glucose) und 7,4 % bei normaler Glukosetoleranz (NGT=Normal Glucose Tolerance) [35]. In der Gesamtbevölkerung korreliert die sensomotorische diabetische Polyneuropathie mit Lebensalter und Taillenumfang, bei Menschen mit Diabetes darüber hinaus mit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vielen, jedoch nicht allen publizierten Ergebnissen. Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen sind zur Klärung erforderlich.

Bevölkerungsbasierte epidemiologische Untersuchungen zu den einzelnen Manifestationsformen der diabetischen Neuropathie gibt es nicht. Die dazu in Tabelle 4 und Tabelle 5 (siehe Kapitel 1.2 Klassifikation) gemachten Angaben beruhen auf klinischen Beobachtungen. Trotz der methodischen Mängel der meisten Untersuchungen sind Zusammenhänge zwischen sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie und klinischen Symptomen nicht umstritten.

1.3.1 Epidemiologie und Klinik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie

Die Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie liegt bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes im Mittel bei etwa 30 % [36-39].

Die Prävalenz der bilateralen, verringerten, metatarsalen Vibrationssensitivität lag in einer populationsbasierten Stichprobe von Patienten mit Typ-1-Diabetes bei 13 % [34].

In einer klinikbasierten Querschnittstudie mit über 1 100 Patienten aus 22 deutschen, österreichischen und schweizerischen Diabeteszentren hatten 17 % der Menschen mit Typ-1- und 35 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes eine klinisch nachweisbare periphere Polyneuropathie [40].

Assoziationen der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie bestehen mit Diabetesdauer, unzureichender Diabeteseinstellung, diabetischer Retinopathie und anderen Risikofaktoren [41; 42]. In neuerer Zeit konnte eine gestörte Glucosetoleranz (IGT=Impaired Glucose Tolerance) bei etwa 30 % der Fälle als Ursache einer „idiopathischen“ sensomotorischen Polyneuropathie identifiziert werden [43-45].

Die Lebensqualität ist im Vergleich zu Patienten ohne sensomotorische diabetische Polyneuropathie erniedrigt [46], das Mortalitätsrisiko [47; 48] und das Risiko für ein diabetisches Fußsyndrom sind erhöht [49].

Die sensomotorische diabetische Polyneuropathie ist der wichtigste Risikofaktor für nichttraumatische Amputationen an den unteren Extremitäten. Im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus ist bei Patienten mit Diabetes mellitus das Amputationsrisiko 10- bis 22-mal erhöht [50-53].

In Deutschland wird die Anzahl der nichttraumatischen Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus auf über 20 000 pro Jahr geschätzt [54; 55].

1.3.2 Epidemiologie und Klinik der autonomen diabetischen Neuropathie

Wesentliche Faktoren, die das Auftreten einer autonomen diabetischen Neuropathie (ADN) begünstigen können, sind Diabetesdauer und unzureichende Stoffwechseleinstellung. Korrelationen wurden mit der sensomotorischen Polyneuropathie sowie mit mikro- und makroangiopathischen Komplikationen und bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit Übergewicht festgestellt.

1.3.2.1 Kardiale autonome diabetische Neuropathie

Die Häufigkeit der mittels kardiovaskulärer Funktionstests diagnostizierten autonomen diabetischen Neuropathie liegt bei Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Mittel bei 20 % [40; 56]. Weiterhin zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie bei Vorliegen einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie [56-62].

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes korreliert eine verminderte Herzfrequenzvariabilität (HRV) signifikant mit einer Koronarsklerose und mit Risikofaktoren des metabolischen Syndroms¹ [64].

Bei Vorliegen einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie besteht eine erhöhte Mortalität. In einer 5-Jahresstudie zeigten Menschen mit Typ-1-Diabetes mit Verlängerung der QTc-Dauer, einer mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie assoziierten Reizleitungsstörung, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (Odds Ratio: 24,6 [95% KI: 6,5-92,9]) [65]. In einer prospektiven Studie über neun Jahre war bei Vorliegen einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie die Gesamtmortalität um etwa das Doppelte erhöht [66].

Diese Beobachtungen werden durch eine Metaanalyse von 15 prospektiven Studien aus der Zeit von 1966 bis 2000 gestützt. Bei zwei oder mehr pathologischen kardiovaskulären Funktionstests lag ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko von 3,45 (95 % KI: 2,66 bis 4,47) vor [67]. In die gleiche Richtung weist eine Studie von Wheeler und Kollegen 2002 [68], die dafür spricht, dass eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität unter tiefer Atmung ein unabhängiger Risikofaktor der reduzierten Lebenserwartung ist.

Eine autonome Dysfunktion erhöht zudem die Sterblichkeit nach Myokardinfarkt und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen apoplektischen Insult dar [27; 69; 70].

¹ Definition des metabolischen Syndroms: Abdominelle Adipositas mit einem Taillenumfang > 102 cm (Männer) bzw. > 88 cm (Frauen) plus zwei der folgenden Faktoren: (a) Triglyzeride > 150 mg/dl*, (b) HDL-Cholesterin < 40 mg/dl (Männer)* bzw. < 50 mg/dl (Frauen)*, (c) Blutdruck > 130/85 mmHg*, (d) Nüchtern-Plasmaglukose > 100 mg/dl oder Typ-2-Diabetes [63]

* oder vorausgegangene Therapie einer dieser Störungen.

1.3.2.2 Autonome diabetische Neuropathie am Gastrointestinaltrakt

Symptome der gastrointestinalen autonomen Neuropathie finden sich gehäuft bei Patienten, die eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie aufweisen [71].

Die meisten der von Patienten mit Diabetes mellitus beklagten gastrointestinalen Beschwerden sind auch in der Allgemeinbevölkerung verbreitet, treten aber bei Patienten mit Diabetes gehäuft auf [72; 73]. Die diabetische Gastroparese führt zu einer verzögerten Magenentleerung in Abwesenheit einer mechanischen Obstruktion [71] und gilt allgemein als wichtigste Manifestation der autonomen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt. Ihr Auftreten wird durch eine schlechte Diabeseinstellung begünstigt [74]. Eine Magenentleerungsstörung wird bei bis zu 55 % aller Menschen mit Typ-1- und 30 % aller Menschen mit Typ-2-Diabetes nachgewiesen [75-77], sie kann sich in Übelkeit und Erbrechen äußern. Nach Camilleri und Kollegen 2007 [71] treten Symptome nach langjährigem Diabetesverlauf aber nur bei etwa 5-12 % der Patienten auf. Die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit von Magenentleerungsstörungen und dyspeptischen Symptomen kann durch eine begleitende Störung der viszeralen Afferenzen erklärt werden. Hervorstechende Zeichen sind dann postprandiale Hypoglykämien bei den Patienten, die mit Insulin oder insulinotrophen Antidiabetika behandelt werden.

Im Langzeitverlauf sind die Magenentleerungsstörung und ihre Symptome meist stabil [78]. Es gibt widersprüchliche Befunde, ob nach Korrektur der anderen Faktoren eine Gastroparese nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [79; 80]. Eine Subgruppe der Menschen mit Diabetes und gestörter Magenentleerung (ca. 25 %) zeigt keinen verzögerten, sondern einen beschleunigten Übertritt von Nährstoffen in das Duodenum [81].

Der ösophageale Transit ist bei 40-60 % der Patienten mit Diabetes verzögert, was einerseits das gehäufte Auftreten dysphagischer Beschwerden und Regurgitationen, andererseits eine Häufung der Refluxerkrankung bei Menschen mit Diabetes erklärt [73].

Eine Diarrhoe berichten bis zu 20 % der Menschen mit Diabetes [27]. Sie kann sowohl durch einen beschleunigten gastrointestinalen Transit verursacht sein als auch durch eine Verzögerung des Transits mit konsekutiver bakterieller Fehlbesiedlung oder durch eine gesteigerte intestinale Sekretion.

Auch eine gestörte exokrine Pankreasfunktion kann bei Menschen mit Diabetes zum Auftreten von Diarrhoe bzw. Steatorrhoe führen oder beitragen. Es gibt nur einzelne Studien, die unselektierte Patienten untersucht haben. Diese zeigen eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei 26 % der Menschen mit Typ-1 [82] und 12 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes [83]. Die exokrine Pankreasinsuffizienz bei Menschen mit Diabetes beruht auf dem Zusammenwirken mehrerer Pathomechanismen. Inwieweit die autonome Neuropathie einen Anteil beiträgt, bleibt im Einzelfall meist ungeklärt [84]. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich aus dieser Unsicherheit nicht.

Menschen mit Diabetes neigen zur vermehrten Bildung von Gallensteinen. Die Pathomechanismen sind nicht geklärt. Da bei Patienten mit autonomer Neuropathie die Gallenblasenkontraktilität eingeschränkt sein kann, ist es naheliegend, hierin eine Ursache der vermehrten Steinbildung zu sehen [85]. Eine Obstipation tritt bei Menschen mit Diabetes mit langjähriger Erkrankung in bis zu 60 % der Patienten auf. Pathophysiologisch scheinen ein gestörter gastrokolischer Reflex und ein verzögerter Kolontransit von Bedeutung zu sein [73]. Eine Stuhlinkontinenz kommt bei Menschen mit Diabetes gehäuft vor. Sie wird begünstigt durch einen reduzierten Tonus des Musculus sphincter ani internus bei gleichzeitig verminderter rektaler Compliance und verminderter Wahrnehmung rektaler Reize [73; 86].

1.3.2.3 Autonome diabetische Neuropathie am Urogenitaltrakt

Klinische Zeichen einer diabetischen Zystopathie sind verspätet einsetzender Harndrang und lange Zeitintervalle zwischen den Miktionen, die im dekompensierten Stadium in eine chronische Blasenwandüberdehnung mit Restharn und verlängerter Miktionszeit übergehen können. Der Harnstrahl ist abgeschwächt. Bei Pollakisurie besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Harnwegsinfekte [87].

Bei Männern steht die erektile Dysfunktion im Vordergrund. Die Inzidenzrate beträgt bei Menschen mit Diabetes 50,7 auf 1 000 Personenjahre und ist damit im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mehr als doppelt so hoch [88]. Frauen hingegen klagen vorwiegend über Libidoverlust und Erregungsunfähigkeit. Bei etwa einem Drittel dieser von Diabetes betroffenen Frauen mit sexuellen Funktionsstörungen liegt eine autonome diabetische Neuropathie vor [89; 90].

1.3.2.4 Autonome diabetische Neuropathie am neuroendokrinen System [10; 27]

Infolge einer autonomen diabetischen Neuropathie kann die hormonelle Regulation auf mehreren Ebenen gestört sein. Bei verspätetem oder fehlendem Einsetzen adrenerger Warnsymptome (z. B. Hungergefühl, Schwitzen, Nervosität) während der Entwicklung einer Neuroglukopenie spricht man vom Syndrom des „Hypoglykämie-

assozierten autonomen Versagens“ (HAAF, hypoglycaemia associated autonomic failure) mit erniedrigter Glukoseschwelle für die Freisetzung von gegenregulatorischen Hormonen, einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und einer erhöhten Glukoseschwelle für Hypoglykämie-Symptome bei Blutglukoseabfall [10; 27; 91-93]. Manchmal findet man auch Symptome oder Befunde einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie [27]. Die Prävalenz dieser zu schweren Hypoglykämien prädisponierenden Störung wird mit einer großen Streubreite auf etwa ein Viertel aller Erkrankten mit Typ-1-Diabetes geschätzt [94].

1.3.2.5 Autonome diabetische Neuropathie der Trophik und Sudomotorik

Störungen in diesen Bereichen manifestieren sich in erster Linie an den Extremitäten und sind pathogenetische Faktoren des diabetischen Fußsyndroms. Die bedeutsamsten unerwünschten Konsequenzen diabetischer Fußprobleme sind Ulzerationen, diabetische Neuroosteoarthropathie und Amputationen. Die Prävalenz des Fußulkus beträgt in der diabetischen Bevölkerung in verschiedenen Ländern zwischen 2-10 %. Eine entsprechende jährliche Inzidenz von 2-6 % wurde berichtet [31].

Als weitere klinische Korrelate treten Störungen der thermoregulatorischen Schweißsekretion sowie der sympathischen Hautantwort auf. Die Häufigkeiten sind unbekannt.

1.3.2.6 Autonome diabetische Neuropathie im respiratorischen System

Die Störungen des autonomen Nervensystems im Bereich des Respirationstrakts wurden wenig untersucht. Eine Prädisposition zu Arrhythmien und zum plötzlichen Herztod wird bei einer gleichzeitig bestehenden kardialen autonomen diabetischen Neuropathie vermutet. Eine zentrale Fehlregulation der Respiration wird als Ursache der erhöhten Mortalität diskutiert [95].

1.3.2.7 Autonome diabetische Neuropathie bei der Pupillomotorik

Pupillenstörungen äußern sich insbesondere in einer verzögerten Dunkeladaptation [96]. Folge einer im Vordergrund stehenden sympathischen Schädigung ist eine Miosis [97; 98].

Bei Menschen mit Diabetes mit autonomer Pupillenfunktionsstörung erfolgt die Redilatation nach Lichtreiz verzögert. Spontane Schwankungen des Pupillendurchmessers sind im Vergleich zu Gesunden vermindert [99]. Die Quantifizierung der Funktionsstörungen durch Pupillometrie ist möglich, in Deutschland jedoch auf spezialisierte Zentren beschränkt.

2 Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie

2.1 Risikofaktoren bzw. -indikatoren

Die Erfassung von Risikofaktoren für die diabetische Neuropathie als Folgeerkrankung des Diabetes mellitus spielt insbesondere hinsichtlich der Sekundär- und Tertiärprävention eine entscheidende Rolle. Das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie wird als signifikanter Risikoindikator für eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie angesehen und umgekehrt. Koinzidenzen bestehen bis etwa 50 % [100-102].

Tabelle 6: Risikofaktoren, -indikatoren bzw. klinische Korrelate der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie und der autonomen diabetischen Neuropathie (mod. n. [93; 100; 101])

- Diabetesdauer;
- Diabeteseinstellung (Hyperglykämie);
- arterielle Hypertonie;
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK);
- Mediasklerose vom Typ Mönckeberg;
- diabetische Retino- und Nephropathie;
- Hyperlipidämie;
- Alkohol, Nikotin;
- viszerale Adipositas und
- demographische Faktoren (Alter, Körpergröße, Körpergewicht).

Therapeutisch beeinflussbare Faktoren:

- Hyperglykämie;
- Hypertonie;
- Hyperlipidämie;
- Lebensgewohnheiten (Bewegung, Ernährung, Alkohol und Nikotin) und
- Übergewicht.

Inwieweit Korrekturen der therapeutisch beeinflussbaren Faktoren sich auch günstig auf die Entwicklung der diabetischen Neuropathie auswirken, ist für manche Faktoren (v. a. Hyperlipidämie, Lebensgewohnheiten) nicht ausreichend durch Studien belegt.

2.2 Screeninguntersuchungen

Definition: Bezogen auf die Erkrankung Neuropathie bedeutet Screening eine Sekundärprävention. Ziel ist es, bei Menschen mit Diabetes mellitus diejenigen frühzeitig zu erkennen, die Symptome und Befunde einer Neuropathie aufweisen. Hinsichtlich der Grunderkrankung Diabetes mellitus ist das Neuropathiescreening als Tertiärprävention zu bewerten, die eine Verschlimmerung der chronischen Krankheit mit ihren Komplikationen verhindern bzw. früh erkennen soll.

2.2.1 Screening auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-1 Das Screening soll folgende Daten und Untersuchungen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese mit persönlichen Grunddaten und diabetesspezifischen Daten (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik) sowie Erfassung von Risikofaktoren, -indikatoren bzw. klinischen Korrelaten für die sensomotorische diabetische Polyneuropathie; • Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome (z. B. sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Krämpfe, Taubheitsgefühl), insbesondere anamnestische Erfassung von Schmerzintensität, -lokalisation und schmerzauslösenden Situationen (mithilfe validierter Fragebögen); • Inspektion und klinische Untersuchung (Hautfarbe, trophische Störungen, Fußdeformität, Fußulkus, Verletzungen, Hauttemperatur). • Screening auf Fußkomplikationen und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31]); • einfache neurologische Untersuchungsmethoden: Untersuchung der Achillessehnenreflexe, des Vibrationsempfindens mit der 128 Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer sowie des Druck- und Berührungsempfindens mit dem 10 g-Monofilament. Ist eine der drei Untersuchungen pathologisch, dann soll die Basisdiagnostik (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik) erfolgen. <p>Die Untersuchungen sind immer bilateral durchzuführen.</p> <p>Quelle: (mod. n. [11; 12; 93])</p>	<p>↑↑</p>

Die Drucksensibilität wird, mit hohem prädiktivem Wert für eine Ulkuserstehung, mithilfe des **10 g-Monofilamentes nach Semmes-Weinstein** geprüft [49; 103-105] (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31]). Gemessen wird an vier Punkten (Plantarseite des Metatarsale 1-2; plantar distal an der Großzehe; ggf. zusätzlich an der Basis des Metatarsale 3 und 5). Ungeeignet für die Testung sind stark überhornte oder vernarbte Stellen. Wird der Druck eines 10 g-Monofilamentes nicht mehr wahrgenommen, ist das Berührungsempfinden bereits deutlich eingeschränkt.

Aufgrund von Veränderungen der Filamenteigenschaften sollte ein einzelnes 10 g-Monofilament nur bei maximal zehn Patienten nacheinander verwendet werden und dann erst nach 24-stündiger Pause erneut zum Einsatz gelangen [106]. Auch sollte berücksichtigt werden, dass die mechanischen Eigenschaften der Filamente sich bei langzeitiger Verwendung verändern und es nach ca. 500 Untersuchungen zur signifikanten Reduktion des applizierten Druckes kommt.

Das Vibrationsempfinden mit der **128 Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer** wird zunächst am Großzehengrundgelenk getestet. Falls kein Empfinden besteht, wird die Untersuchung an einer proximalen Stelle (Malleolus medialis) wiederholt.

Untere Normgrenze proximal des Großzehengrundgelenks [107]:

- für Alter unter 30 Jahre 6/8;
- für Alter über 30 Jahre 5/8.

Untere Normgrenze am Malleolus medialis [108]:

- für Alter unter 40 Jahre 6/8;
- für Alter über 40 Jahre 5/8.

Die NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31] empfiehlt zum Screening auf sensomotorische diabetische Polyneuropathie den Einsatz des 10g-Monofilamentes oder alternativ der 128 Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer. Bei unklarem Befund sind die im Neuropathie-Defizit-Score (NDS; siehe Kapitel 3.1.2.3 Neurologische Untersuchungen) zusammengefassten Untersuchungsmethoden einzusetzen. Die Autoren der vorliegenden NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter gehen in Empfehlung 2-1 davon

aus, dass die Kombination aus Monofilament-, Stimmgabel- und Achillessehnenreflex-Untersuchung die Sensitivität des Screenings auf sensomotorische diabetische Polyneuropathie erhöht, ohne die Spezifität zu stark zu vermindern, und empfehlen die Kombination daher bereits zum Zeitpunkt des Screenings. Allerdings sind vergleichende Diagnostikstudien zu dieser Frage nicht bekannt. Bei pathologischem Befund eines der drei Untersuchungsverfahren soll auf der gleichen Versorgungsebene weitere Basisdiagnostik eingesetzt werden (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik).

2.2.2 Screening auf eine autonome diabetische Neuropathie

Die autonome diabetische Neuropathie (ADN) ist neben der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie die häufigste Form von Störung am peripheren Nervensystem. Die Einteilung der autonomen diabetischen Neuropathie erfolgt entsprechend den betroffenen Organ- und Funktionssysteme nach klinischen Kriterien.

Geeignete Testverfahren für ein Screening auf eine autonome diabetische Neuropathie gibt es nicht.

Folgende Symptome können jedoch für diese hinweisend sein, wenn auch mit geringer Spezifität und Sensitivität. Sie sollen zu den Screening-Intervallen im Rahmen einer Früherkennung erfasst werden (mod. n. [11; 12; 93]):

- Ruhetachykardie;
- Störungen im gastrointestinalen Bereich (dyspeptische Symptome, Obstipation, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz);
- Blasenfunktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen;
- gestörte Hypoglykämiewahrnehmung;
- Schweißsekretionsstörungen und
- anderweitig nicht begründete Blutglukoseschwankungen.

2.3 Screening-Intervalle

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-2 Ein Screening auf sensomotorische und/oder autonome diabetische Neuropathie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes erfolgen und bei Menschen mit Typ-1-Diabetes spätestens 5 Jahre nach Diagnosestellung.</p> <p>Quelle: (mod. n. [13])</p>	<p>↑↑</p>
<p>2-3 Wenn keine Neuropathie vorliegt, soll einmal jährlich ein Neuropathiescreening durchgeführt werden.</p> <p>Ergibt sich aus dem Screening der Verdacht auf das Vorliegen einer Neuropathie, soll die Diagnose mithilfe der Methoden der Basisdiagnostik (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik) evtl. unter Hinzuziehung der weiterführenden Diagnostik (siehe Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen) gesichert werden.</p> <p>Quelle: (mod. n. [10; 13; 30])</p>	<p>↑↑</p>

Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt in Ihren Leitlinien „Standards of Medical Care in Diabetes“ 2011 ein mindestens jährlich durchzuführendes Screening auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes [12]. Zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes wird dabei nicht unterschieden. Ein Screening auf Symptome einer autonomen Neuropathie sollten bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ab Diagnosestellung des Diabetes und bei Menschen mit Typ-1-Diabetes 5 Jahre danach durchgeführt werden. Die Autorengruppe hat sich aus praktischen Gründen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes für ein jährliches Screening auf eine sensomotorische und/oder autonome diabetische Neuropathie ab Diagnosestellung und bei Typ-1-Diabetes für ein jährliches Neuropathie-Screening spätestens 5 Jahre nach Diagnosestellung entschieden.

3 Basisdiagnostik

Definition: Die Basisdiagnostik umfasst alle Untersuchungen, welche beim niedergelassenen Allgemeinarzt, Internisten oder betreuenden Diabetologen bei Verdacht auf eine diabetische Neuropathie oder bei positivem Screening als Mindeststandard durchgeführt werden, um eine sensomotorische und/oder autonome diabetische Neuropathie zu diagnostizieren. Darüber hinaus sollen Komplikationen einer diabetischen Neuropathie (z. B. Fußkomplikationen) frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden.

Die Basisdiagnostik einer *sensomotorischen* diabetischen Polyneuropathie umfasst eine Anamnese und eine körperliche inklusive einer neurologischen Untersuchung. Bei der neurologischen Untersuchung wird zusätzlich der Schweregrad subjektiver Beschwerden sowie der Schweregrad sensibler Ausfälle mithilfe spezieller Scores erhoben.

Die Basisdiagnostik einer *autonomen* diabetischen Neuropathie umfasst eine Anamnese inklusive der Erfassung von Risikofaktoren und eine gezielte Erhebung autonomer Dysfunktionen.

3.1 Basisdiagnostik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie

Die chronische sensomotorische diabetische Polyneuropathie ist die häufigste Manifestationsform einer Neuropathie bei Menschen mit Diabetes mellitus.

Ein Teil der Betroffenen klagt über Symptome, am häufigsten in Form von brennenden Schmerzen, elektrisierenden Empfindungsstörungen, anderen Parästhesien oder Hyperästhesien. Neuropathische Schmerzen nehmen typischerweise nachts zu. Sie konzentrieren sich meist auf die Füße und den distalen Unterschenkel. Aber auch Schmerzen in den Händen sind möglich, wobei dann differenzialdiagnostisch in erster Linie an die Erstmanifestation eines Karpaltunnel-Syndroms zu denken ist.

Da ein nennenswerter Teil der Patienten symptomfrei ist, kann eine Diagnose nur durch gezielte Basisuntersuchungen gestellt werden. Distale sensomotorische diabetische Polyneuropathien können bei Menschen mit Diabetes gleichzeitig mit Zeichen einer peripheren autonomen (sympathischen) Dysfunktion einhergehen. Diese Konstellation zeigt sich durch beidseits überwärmte Füße mit trockener Haut und anderen trophischen Störungen (Rhagaden, Hyperkeratosen und Kallusbildung an druckexponierten Stellen).

Eine Diagnostik sollte erfolgen bei allen symptomatischen Patienten, v. a. bei unklaren Schmerzen oder anderen neuropathischen Symptomen, und bei allen asymptomatischen Patienten, welche in der Screening-Untersuchung (siehe Kapitel 2 Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie) einen pathologischen Test aufweisen.

3.1.1 Anamnese

Die Anamnese umfasst folgende persönliche Grunddaten und diabetesspezifische Befunde:

- Lebensalter, Körpergewicht und Körpergröße (BMI, Taillenumfang);
- Diabetesdauer und -einstellung;
- Diabeteskomplikationen (Mikro- und Makroangiopathie);
- frühere und aktuelle Diabetestherapie;
- neurologische Symptome als Plus- und/oder Minus-Symptome (z. B. sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Krämpfe, Taubheitsgefühl);
- körperliche Leistungsfähigkeit (Schwächegefühl, Ermüdung, Erschöpfung);
- soziales Umfeld, Alltagseinschränkungen;
- Medikamente mit neurotoxischer Wirkung;
- Alkoholanamnese.

3.1.2 Basisuntersuchungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-1 Die Inspektion und klinische Untersuchung der Beine und Füße soll beidseits und seitenvergleichend erfolgen.</p>	<p>↑↑</p>

3.1.2.1 Inspektion der Beine und Füße

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-2 Die Inspektion der Beine und Füße soll umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haut: Farbe, Turgor, Rhagaden, Blasenbildung, subkutane Einblutungen; • Hyperkeratosen und Kallusbildung; • abgeheilte Fußläsionen, Hypo- bzw. Anhidrose; • Zeichen einer bakteriellen Infektion und/oder Mykose; • Fußdeformitäten (z. B. Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie), Hammerzehen, Krallenzehen); • Fußulkus mit genauer Beschreibung von Lokalisation, Ausdehnung und Begleitinfektion. <p>Quelle: [10]</p>	<p>↑↑</p>

3.1.2.2 Klinische Untersuchung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-3 Die klinische Untersuchung soll umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung des peripheren Pulsstatus (Palpation der Fußpulse der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis beidseits); • Prüfung der Hauttemperatur, des Hautturgors und der Schweißbildung; • orientierende Erfassung von Fußdeformitäten als Hinweis auf eine diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie) sowie orientierende Erfassung der Muskel- und Gelenkfunktion; • Beurteilung des Ganges, optische und Tastkontrolle von Schuhen und Einlagen (Veränderungen am Ober- und Futtermaterial, übermäßige Abnutzung der Laufsohlen, Fußabdruck auf der Einlage, Wundsekret auf der Einlage, 	<p>↑↑</p>

Ermüdung des Polstermaterials).

Quelle: (mod. n. [10])

Für eine detaillierte Beschreibung der klinischen Untersuchung bei Verdacht auf diabetische Fußkomplikationen wird auf entsprechende Leitlinien, z. B. NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“, verwiesen [31].

Tabelle 7: Praktisch wichtige Einzelbefunde (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31])

Organ	Wichtige Einzelbefunde
Haut	auffallend trocken, warm, rosig, Hyperkeratose ausgeprägt an druckexponierten Stellen
Gewebe	trophisches Ödem
Nägel	Mykose, subunguale Blutungen
Zehen	Krallen-/Hammerzehen
Fußrücken	Atrophie der Mm. interossei
Fußsohle	Hyperkeratosen, Rhagaden, Druckulzera

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-4 Akute Veränderungen an Haut, Weichteilen oder Gelenken mit oder ohne Trauma sind richtungsweisend für eine schwere Komplikation. Daher soll in solchen Fällen eine Infektion oder eine diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie) ausgeschlossen werden. Hinweisend auf eine Infektion ist das Vorliegen einer Hautläsion (Eintrittspforte), nach der gesucht werden muss. Quelle: [31]</p>	<p>↑↑</p>

Zur weiterführenden Diagnostik bei Verdacht auf diabetische Fußkomplikationen (Gefäßdiagnostik und Diagnose der diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie)) siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31].

3.1.2.3 Neurologische Untersuchungen

Die neurologische Untersuchung soll die sensiblen und motorischen Störungen erfassen. Im Folgenden werden neurologische Untersuchungsmethoden bzw. Suchtests aufgeführt, welche vom behandelnden Arzt einfach und schnell durchgeführt werden können, um eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie zu erkennen (siehe Tabelle 8). Diese Suchtests sind immer bilateral durchzuführen. Bei eindeutigen Seitendifferenzen sind andere Ursachen (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, lumbaler Diskusprolaps) in Erwägung zu ziehen.

Tabelle 8: Einfache neurologische Untersuchungsmethoden/Suchtests zur Diagnose der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie ([30; 36] zit. n. [10])

Qualität	Untersuchung	Befunde bei senso-motorischer diabetischer Polyneuropathie
Schmerzempfindung	<ul style="list-style-type: none"> mit Zahnstocher, Einmalnadel oder Neurotip Es sollte gefragt werden: „Ist es schmerzhaft?“ (nicht: „Können Sie die Nadel fühlen?“) 	bds. gliedabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Berührungsempfindung	<ul style="list-style-type: none"> z. B. mit Wattebausch 	bds. gliedabschnittsweise Begrenzung (z. B. socken- oder strumpfförmig)
Druck- und Berührungsempfinden	<ul style="list-style-type: none"> 10 g-Monofilament an der Plantarseite des Metatarsale 1-2; plantar distal an der Großzehe; ggf. zusätzlich an der Basis des Metatarsale 3 und 5 Cave: Untersuchung an nicht verhornten Stellen durchführen. 	positiver Screeningtest: fehlende Empfindung an zumindest einer Hautstelle
Temperaturempfindung	<ul style="list-style-type: none"> mit kaltem Metall (z. B. Stimmgabel), eiswassergekühltem Reagenzglas oder TipTherm 	bds. gliedabschnittsweise Begrenzung (z.B. socken- oder strumpfförmig)
Vibrationsempfindung mit 128-Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffer)	<ul style="list-style-type: none"> zunächst am Großzehengrundgelenk; falls kein Empfinden besteht, Untersuchung einer proximalen Stelle (Malleolus medialis). 	Untere Normgrenze proximal des Großzehengrundgelenks [107]: <ul style="list-style-type: none"> für Alter unter 30 Jahre 6/8 für Alter über 30 Jahre 5/8 Untere Normgrenze am Malleolus medialis [108]: <ul style="list-style-type: none"> für Alter unter 40 Jahre 6/8 für Alter über 40 Jahre 5/8
Muskeleigenreflexe	<ul style="list-style-type: none"> Achilles- und Patellarsehnenreflex 	<ul style="list-style-type: none"> bds. Minderung oder Aufhebung der Auslösbarkeit

3.1.2.4 Quantitative Untersuchungen der Symptome und der sensiblen Ausfälle

Der Schweregrad subjektiver Beschwerden (Symptome) wird mit dem Neuropathie-Symptom-Score (NSS) und der Schweregrad sensibler Defizite mit dem Neuropathie-Defizit-Score (NDS) erfasst [36]. Die Methodik der neurologischen Untersuchung der Sensibilität ist in den Tabellen im Anhang 1 aufgelistet ([36] zit. n. [10]).

Als Minimalkriterien für die Diagnose gelten:

- mäßig ausgeprägte neurologische Defizite (NDS 6-8 Punkte) mit oder ohne Beschwerden

oder

- leichte neurologische Defizite (NDS 3-5 Punkte) mit mäßig ausgeprägten Beschwerden (NSS 4-6 Punkte).

Die Motorik wird getestet durch die Kontrolle der Spreizfähigkeit der Zehen, der Widerstandsprüfung der Streckung (Zehengang) sowie Beugung von Zehen (Krallen) und Füßen sowie der Testung des Fersengangs.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-5 Die Befunderhebung soll dokumentiert werden.	↑↑

3.1.3 Indikationen einer erweiterten Diagnostik bei Verdacht auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie

Wenn die auf Symptomen beruhende Verdachtsdiagnose einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie klinisch (d. h. durch die Basisuntersuchungen im Abschnitt 3.1.2 sowie den NSS und NDS-Score) nicht gesichert werden kann und keine andere Erklärung für die Symptomatik (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit) vorliegt, sollen spezielle Untersuchungen (Elektroneurographie und/oder quantitative sensorische Testung) durchgeführt werden. Dazu soll der Patient an einen mit den genannten Methoden vertrauten Arzt überwiesen werden. Die genaue Beschreibung der weiterführenden Diagnostik befindet sich im Kapitel H 4 „Weiterführende Diagnostik“.

3.2 Basisdiagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie

Die autonome diabetische Neuropathie (ADN) ist neben der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie die häufigste Form der Störung am peripheren Nervensystem. Symptomatische Manifestationen lassen sich nur durch Funktionstests von asymptomatischen unterscheiden (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-6 Die Symptome einer autonomen Dysfunktion (siehe Tabelle 5, Kapitel 1 Definition und Epidemiologie) sollen bei der Anamneseerhebung abgefragt werden, v. a. in Hinblick auf die notwendige Differenzialdiagnose und die Möglichkeiten einer symptomatischen, organspezifischen Therapie.</p>	<p>↑↑</p>

3.2.1 Basisdiagnostik der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie

3.2.1.1 Ausschluss struktureller Herzerkrankungen

Stumme Myokardischämie: Bei einem Teil der Patienten werden Myokardischämien, die maßgeblich die Prognose von Patienten mit Diabetes mellitus beeinflussen, vom Patienten nicht wahrgenommen. Derartige stumme Ischämien führen zum einen häufig zu zeitlichen Verzögerungen in der Behandlung akuter Koronarsyndrome und machen es zum anderen schwierig, eine antiischämische Therapie zu überwachen oder eine Restenose nach Koronarintervention zu erkennen. Die Prävalenz stummer Myokardischämie liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus zwischen 10 und 22 % und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [109].

Ein Routinescreening auf koronare Herzkrankheit mittels Belastungstests bei allen Patienten mit Diabetes mellitus ist auf dem Boden der vorliegenden Daten nicht indiziert [110].

Informationen zur kardiologischen Diagnostik bei Verdacht auf eine strukturelle Herzerkrankung bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes und einem pathologischen Befund im Routine-EKG sowie bei Patienten mit Diabetes und herzspezifischen Symptomen können den entsprechenden Leitlinien entnommen werden (z. B. „Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases“ [111] und NVL KHK [112]).

Im Folgenden wird ausschließlich auf die Diagnostik bei Verdacht auf eine kardiale autonome diabetische Neuropathie (KADN) eingegangen.

3.2.1.2 Indikationen für eine Basisdiagnostik

Die kardiale autonome diabetische Neuropathie (KADN) gilt als Leiterkrankung der autonomen diabetischen Neuropathie. Die Messung der Herzfrequenzvariabilität erlaubt eine Frühdiagnose vor Manifestation klinischer Symptome am kardiovaskulären System und verdachtsweise an anderen Organsystemen. Unter anderem aufgrund einer autonomen diabetischen Neuropathie kann eine Myokardischämie ohne Symptome verlaufen [113; 114]. Darüber hinaus findet sich bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom häufig eine atypische klinische Symptompräsentation ohne pectanginöse Beschwerden, z. B. nur mit Dyspnoe oder Übelkeit.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-7 Eine Diagnostik sollte erfolgen</p> <p>a) bei symptomatischen Patienten, v. a. mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • orthostatischer Hypotonie; • unklaren Schwindelzuständen und Synkopen; • unklaren Tachykardien und <p>b) bei Indikationsstellung für eine Therapie mit trizyklischen Antidepressiva.</p>	↑
<p>3-8 Eine Diagnostik kann erfolgen bei symptomatischen Patienten, v. a. mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie; • eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit und • unklarer Dyspnoe. 	↔

Darüber hinaus kann bei asymptomatischen Patienten eine Basisdiagnostik zur Erstellung eines individuellen Trainingsprogrammes sinnvoll sein. Es liegt jedoch keine ausreichende Evidenz zu dieser Fragestellung vor.

3.2.1.3 Untersuchungen und Tests der Basisdiagnostik

Entsprechend den Empfehlungen der Konsensuskonferenz von Toronto [115] sind zur Diagnose und Verlaufskontrolle mindestens zwei autonome Reflextests zur Erfassung einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie erforderlich: die Herzfrequenzvariabilität (HRV) sowie der Orthostase-Test. Als Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine KADN werden daher folgende – vom niedergelassenen Allgemeinarzt, Internisten oder betreuenden Diabetologen durchzuführende – Tests empfohlen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Basisdiagnostik der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie (mod. n. [116; 117] zit. n. [10])

Basisdiagnostik
Herzfrequenzvariabilität (HRV) unter tiefer Respiration
E/I-Quotient (Herzfrequenzanalyse unter Taktatmung)
Maximum/Minimum-30:15-Quotient
(modifizierter Ewing-Test)
Orthostase-Test
(systolischer RR-Abfall von ≥ 30 mmHg nach Lagewechsel)

Die beiden erstgenannten HRV-Tests erfassen hauptsächlich die parasympathische Funktion. Eine Aussage über die sympathische Komponente trifft der Orthostase-Test. Deshalb ist nur die Kombination dieser Tests aussagekräftig. Zur Beurteilung der beiden HRV-Tests sind unbedingt altersabhängige Normwerte heranzuziehen (siehe Tabelle „Untere Normgrenzwerte“ im Anhang 3). Zur Durchführung der aufgeführten Tests und zu möglichen Anwendungsbeschränkungen siehe Anhang 3.

Entsprechend den Empfehlungen der Konsensuskonferenz von Toronto [115] wird folgendes diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine KADN empfohlen (siehe auch Abbildung 2):

1. ein abnormer HRV-Test: mögliche oder frühe KADN, die im Verlauf zu bestätigen ist;
2. mindestens zwei abnorme HRV-Tests: definitive oder bestätigte KADN;
3. zusätzlich zu abnormen HRV-Tests auftretende orthostatische Hypotonie: schwere oder fortgeschrittene KADN.

Kardiovaskuläre autonome Reflextests werden entsprechend den Angaben der Konsensuskonferenz von Toronto als Goldstandard unter den klinischen autonomen Tests angesehen. Sie sind nicht-invasiv, hinreichend standardisiert sowie einfach durchführbar und zeigen eine gute Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit [115].

Bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf eine KADN, aber ohne eindeutig pathologischen HRV-Test in der Basisdiagnostik ist nach Ansicht der Autoren dieser Leitlinie die weiterführende Diagnostik indiziert (siehe Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen).

Die Diagnose der KADN dient der Verifizierung klinischer Befunde wie Tachykardie, orthostatischer Hypotonie, QT-Verlängerung, stummer Ischämie oder fehlender nächtlicher Blutdruckabsenkung („non-dipping“). Bei asymptomatischen Patienten kann die Diagnose der KADN zur Abschätzung der Prognose, des kardiovaskulären und perioperativen Risikos sowie der körperlichen Belastbarkeit mit herangezogen werden [118].

3.2.1.4 Wichtige klinische Befunde einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie

Frühe Befunde einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie sind eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität bzw. der respiratorischen Sinusarrhythmie [119-121]. In fortgeschrittenen Stadien zeigt eine KADN durch vagale Schädigungen eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz und häufiges Vorkommen von Ruhetachykardien (> 100 bpm). Das vermehrte Auftreten von orthostatischen Hypotonien ist vorwiegend durch Sympathikusläsionen bedingt und kann zu einem deutlichen systolischen Blutdruckabfall mit den entsprechenden Symptomen führen (unsystematischer Schwindel, Synkopen). Eine Störung der zerebralen Autoregulation der Durchblutung kann diese Symptome entsprechend verstärken [122].

Tabelle 10: Zusammenfassung wichtiger klinischer Befunde der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie (KADN) (mod. n. [123])

- reduzierte Herzfrequenzvariation, Ruhetachykardie;
- gestörte zirkadiane Rhythmik von Herzfrequenz und Blutdruck;
- orthostatische Hypotonie;
- Belastungsintoleranz;
- Assoziation mit linksventrikulärer Dysfunktion;
- perioperative Instabilität;
- abnorme Regulation kreislaufwirksamer Hormone;
- Verlängerung der QTc-Dauer;
- stummer Myokardinfarkt und Myokardischämie.

3.2.2 Basisdiagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt

Störungen des Verdauungstrakts treten bei Patienten mit Diabetes mellitus gehäuft auf [72; 124; 125]. Sie führen zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [126] und erfordern eine differentialdiagnostische Abklärung [13; 127].

Auch wenn keine zusätzliche organische Erkrankung vorliegt, ist die Pathogenese gastrointestinaler Störungen bei Menschen mit Diabetes mellitus komplex. Die autonome diabetische Neuropathie spielt hierbei eine wichtige Rolle [128], aber auch die Beeinflussung der gastrointestinalen Funktionen durch Hyperglykämie und eine veränderte Freisetzung hormoneller Regulatoren sind von Bedeutung [71]. Die Relevanz der einzelnen Pathomechanismen für die Entstehung von Beschwerden lässt sich im Einzelfall meist nicht vollständig klären.

Folgende Hinweise, die einzeln oder in Kombination vorliegen können, deuten bei gastrointestinalen Beschwerden nach Ausschluss anderer Ursachen unter den in Empfehlung 3-10 aufgeführten Bedingungen auf eine Manifestation der autonomen Neuropathie am Magen-Darm-Trakt (mod. n. [10; 13; 71; 129; 130]):

- langjähriger Diabetes, hohes Alter;
- andere Diabeteskomplikationen, insbesondere eindeutige sensomotorische diabetische Polyneuropathie;
- Nachweis anderer autonomer Störungen (z. B. KADN, erektile Dysfunktion);
- Hypoglykämien und Stoffwechselschwankungen mit schlechter Diabeteseinstellung.

Die gastrointestinale autonome Neuropathie kann zu Dysfunktionen von gastrointestinaler Motilität, Sekretion, Resorption und Perzeption führen [10; 71; 125; 131; 132], die sich an allen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts manifestieren können. Besonders am oberen Gastrointestinaltrakt sind subklinische Manifestationen autonomer diabetischer Neuropathien häufig [10; 71; 129; 133].

3.2.2.1 Anamnese und Symptomerfassung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-9 Im Rahmen der Basisdiagnostik soll eine ausführliche Anamnese erfolgen, in der folgende Symptome und Befunde gezielt erfragt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinale Symptome einschließlich Dysphagie/Odynophagie¹, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Blähungen, Diarrhoe, Obstipation, Stuhlinkontinenz oder Blut im Stuhl; • Dauer und mögliche Progredienz gastrointestinaler Symptome; • Vorliegen von B-Symptomen (Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust) und • Bedeutung der Beschwerden für die Lebensqualität. 	<p>↑↑</p>
<p>3-10 Ein Ausschluss struktureller und infektiöser Erkrankungen sollte erfolgen bei allen Beschwerden, die progredient verlaufen oder mit Warnsymptomen einhergehen, wenn diese neu aufgetreten sind und noch keine adäquate Diagnostik stattgefunden hat. (Warnsymptome sind z. B. Blutung, Anämie, frühe Sättigung, unerklärter Gewichtsverlust > 10%, Dysphagie/Odynophagie¹, anhaltendes Erbrechen, Familien- oder Eigenanamnese mit gastrointestinalen Tumoren, frühere peptische Ulzera, Lymphknotenvergrößerungen, tastbare Resistenzen, Malnutrition, Blut im Stuhl, paradoxe Diarrhoen, Alter > 50 Jahre.)</p>	<p>↑</p>

Quelle: [134; 135]

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-11 Bei länger als 4 Wochen andauernden Beschwerden, die subjektiv belastend sind, ist anhand der Symptomatik zu entscheiden, ob eine weiterführende Diagnostik unmittelbar oder erst nach einem erfolglosen Therapieversuch eingeleitet wird.</p>	<p>Statement</p>

Zur weiterführenden oder apparativen Diagnostik kann eine Überweisung an einen Spezialisten (z. B. an einen gastroenterologisch erfahrenen Arzt) notwendig werden (siehe Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen).

3.2.3 Basisdiagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Urogenitaltrakt

Die diabetische Zystopathie wird als eine primär neurogene sensomotorische Schädigung aufgefasst. Als erstes, symptomarmes Stadium wird eine periphere somatische Neuropathie angesehen, die zu einem Verlust des Blasenfüllungsgefühles führt. Dies resultiert in einer steigenden funktionellen Blasenkapazität und daher in einer reduzierten Miktionsfrequenz. Erste Zeichen einer diabetischen Zystopathie sind ein verspätet einsetzender Harn-drang, eine reduzierte Miktionsfrequenz und ein abgeschwächter Harnstrahl. Aufgrund der nachlassenden Blasensensibilität wird die Restharnbildung häufig nicht wahrgenommen. Im weiteren Verlauf kann eine persistente Überdehnung des Detrusors zu einer zusätzlichen myogenen Schädigung mit gestörter Detrusorkontraktilität führen. Hierbei ist sowohl die Kraft als auch die Dauer der Detrusorkontraktion eingeschränkt [136]. Überdies hat auch die diabetische Mikro- und Makroangiopathie negative Auswirkungen auf die Detrusorfunktion. Dieser Kontraktilitätsverlust bedingt einen abgeschwächten Harnstrahl und eine Restharnbildung. Zu den hieraus resultierenden Spätfolgen gehören vor allem rezidivierende Harnwegsinfekte, Pyelonephritiden, Urolithiasis und die Entstehung einer Überlaufblase/chronischen Harnretention mit Nierenfunktionsschädigung. Bei postmenopausalen

¹ Schmerzen beim Schlucken.

Frauen mit Typ-2-Diabetes ist das Risiko, einen symptomatischen Harnwegsinfekt zu erleiden, doppelt so hoch wie bei Patientinnen ohne Diabetes mellitus [137].

3.2.3.1 Anamnese

Im Rahmen der Basisdiagnostik soll eine ausführliche Anamnese erfolgen und durch den Patienten ein Miktionstagebuch geführt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-12 Jeder Mensch mit Diabetes mellitus sollte regelmäßig gezielt nach Miktionsstörungen (Miktionsfrequenz, Restharn, Harnwegsinfekte, Harnstrahlabschwächung, Notwendigkeit der Bauchpresse, Inkontinenz) und der Zufriedenheit im Sexualleben befragt werden. Eine Medikamentenanamnese zum Erkennen unerwünschter Wirkungen der Medikation auf den Harntrakt sollte erfolgen.</p>	<p>↑</p>
<p>3-13 Als wesentlicher Bestandteil der Basisdiagnostik sollte ein Miktionstagebuch (Miktionsfrequenz, Miktionsvolumina und Trinkmenge) über 48 Stunden geführt werden. Bei Änderung der anamnestischen Angaben sollte das Führen eines Miktionstagebuches wiederholt werden. Die Anamnese sollte bei asymptomatischen Patienten jährlich erfolgen.</p>	<p>↑</p>

Bei belastenden Störungen im Sexualleben soll eine genauere Abklärung erfolgen, bei Männern mithilfe des I-IEF5-Fragebogens (International Index of Erectile Function-5 [138]). Detaillierte Informationen zu Durchführung und Auswertung des Fragebogens finden sich im Anhang 2. Für Frauen steht noch kein entsprechender Fragebogen zur Verfügung.

Bei Miktionsbeschwerden, erhöhten Restharnwerten (> 20 % der Blasenkapazität bzw. > 100 ml) und/oder rezidivierenden Harnwegsinfekten (mehr als drei Harnwegsinfekte pro Jahr) bei Menschen mit Diabetes mellitus sollte eine fachärztlich-urologische Untersuchung initiiert werden.

4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen

Definition: Die weiterführende Diagnostik dient in erster Linie der Differenzialdiagnose der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie und/oder der autonomen diabetischen Neuropathie, der speziellen Diagnostik der autonomen Dysfunktion an einzelnen Organsystemen sowie der Differenzialdiagnostik von Extremitätenschmerzen bei Menschen mit Diabetes mellitus.

Sie stellt eine fachärztliche Untersuchung dar, daher sollte eine Überweisung an den entsprechenden Spezialisten erfolgen.

4.1 Weiterführende Diagnostik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie

Zu den diagnostischen Maßnahmen bei Erstdiagnostik einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie wird auf Kapitel 3 Basisdiagnostik verwiesen. Bei bereits manifester diabetischer Polyneuropathie ist immer daran zu denken, dass zusätzliche Ursachen (z. B. Vitamin-B12-Mangel) vorhanden sein können.

4.1.1 Schmerzdiagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-1 Bei ätiologisch unklaren oder bei therapieresistenten Schmerzen sollte ein in Schmerzdiagnostik und Schmerztherapie erfahrener Arzt einbezogen werden (siehe Empfehlung 6-4).	↑

Vor allem in der Frühphase einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie bleiben bei einer größeren Zahl von Patienten die klinische Untersuchung und die klassischen neurophysiologischen Untersuchungsverfahren (Nervenleitgeschwindigkeit, sensorisch-evozierte Potenziale) ohne eindeutiges Ergebnis [10; 139-145]. Dies beruht darauf, dass bei einer Small-Fiber-Neuropathie ohne Schädigung dicker Nervenfasern nur die C- oder A δ -Fasern betroffen sind. Die entsprechenden Leitsymptome sind: Schmerzen, z. B. „Burning Feet“-Syndrom mit isolierter Thermhypästhesie, und/ oder Hypalgesie, teils verbunden mit sensiblen Plussympptomen (Hyperalgesie, Allodynie, Hyperästhesie).

Schmerzdokumentation

Die Schmerzdokumentation sollte möglichst eine Angabe zur Stärke (Intensität) und zum subjektiven Schweregrad bzw. zur Erträglichkeit (Tolerabilität) des Schmerzes beinhalten.

Für die Intensität stehen visuelle (VAS) oder numerische Analogskalen (Numerische Ratingskala – NRS, z. B. von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= maximal vorstellbarer Schmerz)) oder Deskriptoren-Listen (Verbale Ratingskalen (VRS) (gering bis sehr stark)) zur Verfügung. Die Erträglichkeit wird mit verbalen Deskriptoren (sehr gut erträglich – gut erträglich – erträglich – schlecht erträglich – nicht erträglich Schmerz) kodiert. Alle Skalen sind auch für die Verlaufsdokumentation geeignet und erlauben so eine Effektivitätsbeurteilung. Auch typische Nebenwirkungen können vergleichend hinsichtlich Intensität und Erträglichkeit abgefragt werden.

4.1.1.2 Elektroneurographie und Quantitative Sensorische Testung

Wenn die auf Symptomen beruhende Verdachtsdiagnose einer diabetischen Neuropathie nicht durch die Basisuntersuchungen in Abschnitt 3.1.2 gesichert werden kann, sollen spezifische Untersuchungen – Elektroneurographie und/oder Quantitative Sensorische Testung (inklusive Vibratometrie) – durchgeführt werden. Dazu soll der Patient an einen mit den genannten Methoden vertrauten Arzt überwiesen werden. Mithilfe der Vibratometrie und der Elektroneurographie (Messung der Nervenleitgeschwindigkeit = NLG) wird die Funktion der dickbemarkten, schnellleitenden A α -Fasern (Leitung der motorischen Impulse) und A β -Fasern (Leitung des Berührungs-, Druck-, und Vibrationsempfindens sowie des Lageempfindens) gemessen. Für die Vibratometrie ist die Mitarbeit des Probanden erforderlich, während die Elektroneurographie davon unabhängig ist.

Quantitativ Sensorische Testung

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) dient der Erfassung von Funktionsstörungen der dünnbemarkten bzw. marklosen A δ - und C-Fasern. Auch für diesen Test ist die Mitarbeit des Probanden notwendig.

Es ist schwierig, die Sensitivität der Quantitativen Sensorischen Testung auf eine diabetische Polyneuropathie richtig einzuschätzen, da es für den Nachweis einer Dysfunktion sensorischer Neuronen keinen „Goldstandard“ gibt [139; 146].

Tabelle 11: Indikationen für die Quantitative Sensorische Testung

- Sicherung der Diagnose der Grunderkrankung bei Schmerzen oder anderen neuropathischen Symptomen, wenn die im Kapitel 3 Basisdiagnostik aufgeführten Untersuchungsmethoden nicht zur Abklärung führen;
- Diagnostik einer Small-Fiber-Neuropathie;
- weiterführende Diagnostik von Hyperalgesie, Allodynie, Hyperästhesie;
- differenziertere Zuordnung hinsichtlich einer nozizeptiven oder neuropathischen Schmerzkomponente.

Bei der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie können bei einem Patienten gleichzeitig sensible Minus- und Plussymptome auftreten. Erstere beschreiben den Funktionsverlust peripherer Nerven und können als thermische und/oder mechanische Hypästhesie (verminderte Berührungsempfindlichkeit und/oder verminderte Wahrnehmung für warme und/oder kalte Reize), Hypalgesie (verminderte Wahrnehmung für Schmerzreize, z. B. geprüft mit spitzen Gegenständen) oder Pallhypästhesie (vermindertes Vibrationsempfinden) auftreten. Als sensible Pluszeichen (Zunahme der Funktion) gelten eine dynamisch mechanische Allodynie (Schmerz nach leichter Berührung mit kalibrierten Reizen), thermische und mechanische Hyperalgesien (erniedrigte Hitze- oder Kälteschmerzschwelle, erniedrigte Schmerzschwelle für spitze oder stumpfe mechanische Reize oder Druck).

Die Minus- und Plussymptome sind qualitativ klinisch und durch Bedside-Tests sowie quantitativ durch die Quantitative Sensorische Testung (QST) erfassbar (Tabelle 12). Diese erweiterte neurologische Sensibilitätsprüfung, bei der kalibrierte, nicht-schmerzhaft und schmerzhaft Reize auf die Haut oder tiefer liegendes Gewebe gebracht werden, erlaubt die Bestimmung von Wahrnehmungsschwellen und von Schmerz- oder Schmerztoleranzschwellen. Hieraus kann ein sensorisches Profil erstellt werden, welches Funktionsverlust und Funktionszunahme aller somatosensiblen Subqualitäten in der Haut (C-, A δ - und A β -Fasern) sowie der zentralnervösen Schmerzverarbeitung abbildet [139; 141; 142; 146; 147] - Tabelle 12].

Tabelle 12: Klinische Untersuchung und Quantitative Sensorische Testung (QST) (n. [140])

Empfindung	Periphere Nervenfasern	Zentrale Weiterleitung	Bedside Test (qualitativ)	QST
Thermisch				
Kälte	A δ	spinothalamisch	Kalter Reflexhammer, NeuroQuick, Twintip®, mit kaltem oder heißem Wasser gefüllte Reagenzgläser	PC-gesteuerter Thermo- tester
Wärme	C	spinothalamisch		
Kälteschmerz	C, A δ	spinothalamisch		
Hitzeschmerz	C, A δ	spinothalamisch		
Mechanisch				
Stumpfer Druck	A δ , C	spinothalamisch	Daumen des Untersuchers	Druckalgometer 64mN- oder 128mN- Frey-Haar-Filament
Nadelstich	A δ , C	spinothalamisch	Zahnstocher	Kalibrierte Nadelreize
Streichende Berührung	A β	Hinterstrang	Wattebausch	Wattebausch, Q-Tip, Pinsel
Punktförmige Berührung	A β	Hinterstrang	*	64mN- oder 128mN- Frey-Haar-Filament 10 g-Monofilament
Vibration	A β	Hinterstrang	Stimmgabel	Stimmgabel

* Kein adäquater klinischer Test verfügbar.

4.1.2 Hautbiopsie (Messung der intraepidermalen Nervenfaserdichte)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-2 Die Hautbiopsie zur Messung der intraepidermalen Nervenfaserdichte kann zur Differenzialdiagnostik der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie nicht empfohlen werden.</p> <p>Quelle: [142; 148]</p>	

Die Hautbiopsie wird nur empfohlen, wenn klinisch der Verdacht auf eine Small-Fiber-Neuropathie besteht und die QST-Untersuchung keinen pathologischen Befund nachgewiesen hat [144; 149].

4.1.3 Differenzialdiagnostische Abgrenzung zu nicht-diabetischen Polyneuropathien

Nicht jede mit Diabetes mellitus assoziierte Polyneuropathie ist eine diabetische Polyneuropathie.

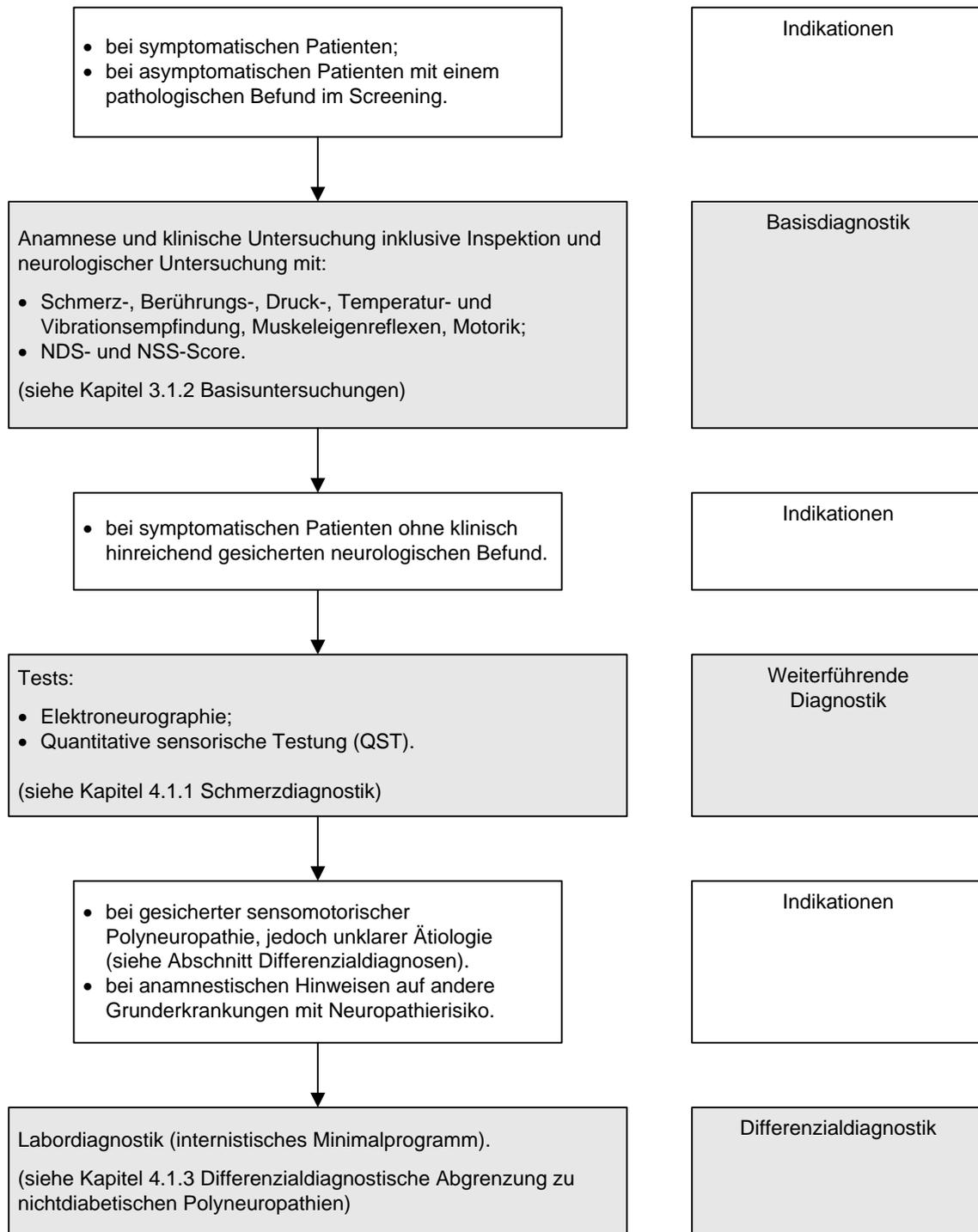
Zum differenzialdiagnostischen Ausschluss wird ein internistisches Minimalprogramm mit folgenden Laborparametern vorgeschlagen:

Blutbild, Kreatinin, BSG, TSH, Vitamin B12, Folsäure, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-GT, Immunelektrophorese (Paraproteinämie)

Gibt es keine Hinweise auf pathologische Werte und bleibt die Diagnose nach Durchführung der Basisdiagnostik und der weiterführenden Diagnostik auf eine diabetische Polyneuropathie weiterhin unklar und ist die Ätiologie der Symptome (Schmerzen, Dysästhesien) weiterhin ungeklärt oder gibt es in der Anamnese und im klinischen Verlauf Hinweise auf andere Grunderkrankungen, sollte ein Neurologe zur Abklärung hinzugezogen werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-3 Eine Überweisung zum Neurologen sollte vorgenommen werden, wenn eine oder mehrere der folgenden Befundkonstellationen zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwiegen von motorischen statt sensiblen Ausfällen; • rasche Entwicklung und Progredienz der Symptomatik; • stark ausgeprägte Asymmetrie der neurologischen Ausfälle, Mononeuropathie und Hirnnervenstörung; • Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage; • Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten; • Nachweis anderer neurologischer Symptome, die über das diabetische polyneuropathische Syndrom hinausgehen; • Familienanamnese einer Neuropathie. <p>Quelle: ([150] zit. n. [93])</p>	

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie



4.2 Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie

Das Vollbild einer symptomatischen autonomen diabetischen Neuropathie (ADN) mit Multiorganbefall tritt nur selten auf. Klinisch findet sich zumeist ein heterogenes Muster an Symptomen von Seiten verschiedener Organsysteme, die zu Fehlinterpretationen führen und mit einer reduzierten Lebensqualität einhergehen können. Deshalb ist bei symptomatischen Patienten immer eine gründliche differenzialdiagnostische Abklärung erforderlich [93].

4.2.1 Weiterführende Diagnostik der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie

4.2.1.1 Untersuchungen der weiterführenden Diagnostik

Als weiterführende Diagnostik werden bei allen symptomatischen Patienten, bei denen die Basisdiagnostik zu keinem eindeutig pathologischen Befund geführt hat – vom Spezialisten – folgende computergestützte Tests durchgeführt:

Tabelle 13: Weiterführende Diagnostik der KADN (mod. n. [116; 117]; zit. n. [10])

Weiterführende Diagnostik (zusätzlich mit computergestützten Geräten)
Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Ruhe Variationskoeffizient (VK)* Spektralanalyse (VLF*-, LF*- u. HF-Band)
HRV unter tiefer Respiration Variationskoeffizient (VK)* E/I-Quotient
Maximum/Minimum-30:15-Quotient* (modifizierter Ewing-Test)
Valsalva-Quotient* (Valsalva-Manöver)
Orthostase-Test* (systolischer RR-Abfall von ≥ 30 mmHg nach Lagewechsel)

Dazu stehen computergestützte Systeme zur Verfügung, welche die Anforderungen an eine Messung der RR-Intervalle inklusive Spektral- und Vektoranalysen erfüllen. Es werden so genannte Testbatterien eingesetzt, d. h. eine Auswahl von nichtinvasiven, autonomen Funktionstests (AFT's) ([102; 151-155] zit. n. [10]). Die Bestimmung des QTc-Intervalls zur Diagnosestellung einer KADN kann diese AFT's nicht ersetzen [156; 157]. Die Diagnostik einer KADN kann auch anhand einer 24-Stunden-HRV-Messung im Holter-EKG erfolgen [158].

Verlängerte QT- und QTc-Intervalle kommen bei Menschen mit Diabetes mellitus gehäuft vor und korrelieren mit der Gesamtmortalität [65; 159], sind jedoch zur KADN-Diagnostik nicht geeignet [160]. Testbatterien, deren Einzeltests Schädigungen des parasympathischen und sympathischen Nervensystems oder von beiden erfassen, dienen auch dazu, den Schweregrad einer KADN nachzuweisen.

Bislang kann nicht beurteilt werden, ob eine kontinuierliche Messung der HRV über 24 Stunden gegenüber der Kombination verschiedener Reflextests bezüglich der Früherfassung einer KADN sensitiver ist [161]. Aufgrund der fehlenden Standardisierung der Parameter der 24-Stunden-HRV im Holter-EKG stehen bislang keine allgemeingültigen Normwerte zur Verfügung. Einen ersten Schritt in Richtung Standardisierung haben die European Society of Cardiology (ESC) und die National Association for Sport and Physical Education (NASPE) in Konsensusberichten unternommen [158]. Zur Durchführung, Auswertung und eventuellen Anwendungsbeschränkungen der genannten Tests siehe Anhang 3.

Für die computergestützte Testbatterie liegen bisher unterschiedliche Einschätzungen vor, bei welcher Anzahl pathologischer Tests von einer gesicherten KADN ausgegangen werden kann.

Nach Ewing und Clarke 1982 [152] kann bei einer Batterie mit fünf Tests bei zwei oder mehr pathologischen Tests die Diagnose einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie gestellt werden (American Diabetes Association 1988, San Antonio Konferenz ([162] zit. n. [10])).

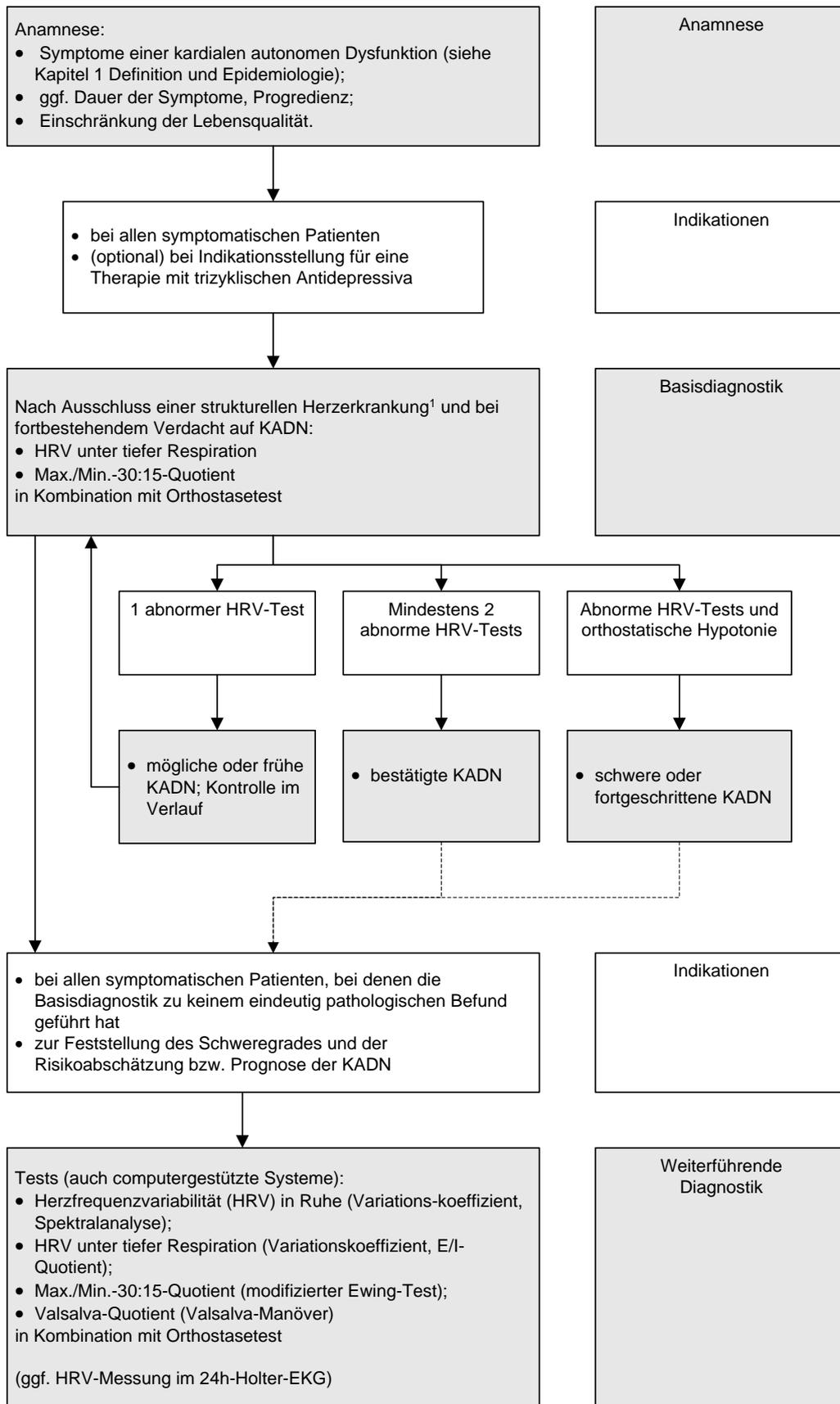
Des Weiteren können wieder die von der Toronto-Konferenz vorgeschlagenen Kriterien eingesetzt werden (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik sowie Abbildung 2):

1. ein abnormer HRV-Test: mögliche oder frühe KADN, die im Verlauf zu bestätigen ist;
2. mindestens zwei abnorme HRV-Tests: definitive oder bestätigte KADN;
3. zusätzlich zu abnormen HRV-Tests auftretende orthostatische Hypotonie: schwere oder fortgeschrittene KADN.

Geht man von der in Tabelle 13 aufgeführten Testbatterie aus, kann von einer KADN ausgegangen werden, wenn von den mit (*) markierten sieben Tests drei oder mehr pathologische Testergebnisse zeigen. Eine beginnende bzw. grenzwertige KADN kann bei zwei abnormen Befunden angenommen werden ([117; 163] zit. n. [10]).

Die Normgrenzwerte der Tests einer weiterführenden Diagnostik finden sich in der Tabelle „Untere Normgrenzwerte“ im Anhang 3. Zum Teil werden bei den Normalwerten geschlechtsspezifische signifikante Unterschiede (z. B. bei bestimmten Altersgruppen bei den HF- und LF-Bändern) gefunden [164].

Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine kardiale autonome diabetische Neuropathie



¹ Zur kardiologische Routinediagnostik zum Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung siehe die aktuellen Leitlinien [111] und [165].

4.2.2 Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt

Eine besondere Verantwortung liegt in dem Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen, weil zahlreiche schwerwiegende gastrointestinale Erkrankungen sich gerade in ihren Frühstadien nur durch geringe und/oder unspezifische Symptome manifestieren können. Beispiele hierfür sind sämtliche gastrointestinales Malignome, aber auch Erkrankungen wie die Zöliakie und das peptische Ulkus.

Wie bereits im Kapitel 3 Basisdiagnostik beschrieben, sollte ein Ausschluss struktureller und infektiöser Erkrankungen bei allen Beschwerden erfolgen, die progredient verlaufen oder die mit Warnsymptomen einhergehen (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik).

Die Abdomensonographie und endoskopische Verfahren sind hierfür eingesetzte Standardverfahren. Wenn strukturelle oder infektiöse Erkrankungen ausgeschlossen sind und die Beschwerden auf einfache therapeutische Maßnahmen (z. B. Ernährungsumstellung) (siehe Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen) nicht ansprechen, dann sind je nach Beschwerdebild gezielte gastrointestinale Funktionsuntersuchungen indiziert.

Spezielle Messungen der Magenentleerungsgeschwindigkeit sind frühzeitig anzustreben, da die Magenentleerung von besonderer Bedeutung für die Blutglukoseregulation ist und infolge einer autonomen Neuropathie nicht nur eine Verzögerung, sondern auch eine Beschleunigung der Magenentleerung auftreten kann [71; 166]. Beide Störungen verursachen dyspeptische Beschwerden und sind anhand der Symptomatik nicht zu unterscheiden [71]. Zu bedenken ist auch, dass selbst Funktionsstörungen, die keine abdominellen Beschwerden verursachen, die Blutglukoseeinstellung beeinträchtigen können.

Es empfiehlt sich im individuellen Zweifelsfall auch ohne Vorliegen der oben beschriebenen Kriterien eine erweiterte Ausschlussdiagnostik, zumal der Ausschlusswert der klassischen Alarmsymptome gering ist [167; 168].

Das erweiterte diagnostische Vorgehen entsprechend der Symptomatik soll im Folgenden näher dargestellt werden. Hierbei bezieht sich die erste diagnostische Stufe auf Untersuchungen, die dem Ausschluss struktureller und infektiöser Erkrankungen dienen. Bleiben diese Untersuchungen ohne wegweisenden Befund und sprechen die Beschwerden des Patienten nicht auf einfache therapeutische Maßnahmen an, sollte die zweite diagnostische Stufe mit gezielten funktionsdiagnostischen Untersuchungen erfolgen (siehe Abbildung 3). Welche und wie viele Untersuchungen der jeweiligen Stufe sinnvoll sind, ist individuell unterschiedlich und richtet sich nach der Symptomatik und selbstverständlich danach, ob bei vorangehenden Untersuchungen wegweisende Befunde erhoben wurden. Die Durchführung sämtlicher diagnostischer Verfahren einer diagnostischen Stufe ist demnach nicht immer erforderlich.

4.2.2.1 Symptomorientierte Diagnostik

Diabetische Gallenblasendysfunktion

Eine gestörte Gallenblasenkontraktion, Cholecystomegalie und Gallensteine finden sich gehäuft beim Patienten mit Diabetes mellitus [169-171].

Neben Laboruntersuchungen soll bei symptomatischen Patienten eine **Abdomensonographie** durchgeführt werden [172].

Sonstige bildgebende Verfahren (CT, MRT, MRCP) können Zusatzinformationen liefern, und bei Komplikationen der Cholelithiasis können invasivere Verfahren wie Endosonographie oder ERCP erforderlich sein.

Dysphagie und Refluxerkrankung

Menschen mit Diabetes mellitus weisen gehäuft Ösophagusmotilitätsstörungen auf. Auch wenn diese oft asymptomatisch verlaufen, leiden Menschen mit Diabetes mellitus insgesamt häufiger unter dysphagischen Beschwerden als Gesunde, und das Risiko der Refluxerkrankung ist bei ihnen bis zu fünffach erhöht. Sowohl asymptomatische als auch symptomatische Ösophagusmotilitätsstörungen treten bevorzugt bei Menschen mit Diabetes mellitus mit autonomer Neuropathie auf [133; 173-175].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-4 Bei Patienten mit Dysphagie und/oder Refluxbeschwerden mit auffälliger oder inkonklusiver Basisdiagnostik soll zum Ausschluss struktureller Veränderungen die erste Stufe der weiterführenden Diagnostik erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagogastroduodenoskopie; • ggf. auch sonstige bildgebende Untersuchungen. 	<p>↑↑</p>

Erläuterungen zur 1. diagnostischen Stufe:

- Ösophagogastroduodenoskopie;
- ggf. auch sonstige bildgebende (z. B. radiologische) Untersuchungen zum Ausschluss struktureller Veränderungen (z. B. Refluxösophagitis, tumorbedingte Stenose) [176].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-5 Bei Patienten mit nichtobstruktiver Dysphagie oder Patienten mit Refluxbeschwerden, die nicht ausreichend auf Protonenpumpeninhibitoren ansprechen, sollte die zweite Stufe der weiterführenden Diagnostik durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagusmanometrie; • 24-h-pH-Metrie. 	<p>↑</p>

Erläuterungen zur 2. diagnostischen Stufe (Etablierte Funktionsuntersuchungen):

- Ösophagusmanometrie zur Abklärung der nichtobstruktiven Dysphagie, ggf. auch von Refluxbeschwerden bzw. nichtkardialen Thoraxschmerz [177-181] [182].
- 24-Stunden-pH-Metrie bei erosiver oder nichterosiver Refluxerkrankung und therapierefraktären Beschwerden, i. d. R. unter Therapie mit Protonenpumpeninhibitor, um deren Effekt zu prüfen [183].

Bei speziellen Fragestellungen können außerdem die folgenden Untersuchungen sinnvoll sein:

- Szintigraphische Messung des ösophagealen Bolustransits: unüblich;
- 24-Stunden-Ösophagus-Impedanzmessung: alternatives, aktuell noch wenig verbreitetes Verfahren zur Messung von Bolustransit und nichtsaurem Reflux;
- Bilitec®-Messung: Nachweis von „alkalischem“ Reflux.

4.2.2.2 Diabetische Gastropathie (diabetische Gastroparese)

Dyspeptische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Blähungen, Völlegefühl und frühzeitiges Sättigungsgefühl können bei der diabetischen Neuropathie aufgrund von Motilitätsstörungen auftreten. Sie sind meist Ausdruck einer verzögerten Magenentleerung, können aber auch durch eine Beschleunigung der Magenentleerung bedingt sein [184]. Außerdem können stoffwechselrelevante Störungen der Magenentleerung bei Menschen mit Diabetes mellitus ohne begleitende abdominelle Symptomatik bestehen. Dies wird analog zum Herzen zumindest partiell auf die begleitende Affektion der viszerale Afferenzen zurückgeführt [10; 13; 71].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-6 Bei Patienten mit Verdacht auf diabetische Gastropathie mit auffälliger oder inkonklusiver Basisdiagnostik soll zum Ausschluss organischer Erkrankungen die erste Stufe der weiterführenden Diagnostik erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagogastroduodenoskopie; • Abdomensonographie; • ggf. sonstige bildgebende Untersuchungen; • Laboruntersuchungen. 	<p>↑↑</p>
<p>4-7 Bei Patienten, deren Beschwerden weiterhin unzureichend geklärt sind und die nicht auf einfache Maßnahmen wie eine Ernährungsumstellung ansprechen, sollte die zweite Stufe der weiterführenden Diagnostik durchgeführt werden, da eine diabetische Gastropathie sowohl mit einer Verzögerung als auch Beschleunigung der Magenentleerung einhergehen kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Magenentleerungs-Szintigraphie (Referenzverfahren); • 13C-Atemtest (mit Markierung fester Speisen). 	<p>↑</p>

Erläuterungen zur 2. diagnostischen Stufe (Etablierte Funktionsuntersuchungen):

Magenentleerungsszintigraphie: Referenzverfahren, optimal ist die Durchführung in Doppelisotopentechnik zur Beurteilung der Entleerung von festen und flüssigen Nahrungsbestandteilen, sonst die standardisierte Durchführung mit Markierung der festen Phase [75; 185];

13C-Atemtest zur Messung der Magenentleerung fester Speisen ohne Strahlenexposition, z. B. mit 13C-Oktansäure [75; 186-189].

Bei speziellen Fragestellungen können außerdem die folgenden Untersuchungen sinnvoll sein:

- Antrale Manometrie: aufwendig, erlaubt Aussagen zu Kontraktionsmustern/Art der antralen Motilitätsstörung;
- Elektrogastrographie: erfasst gastrale Dysrhythmien, ist artefaktanfällig;
- Sonographie: orientierend mit Flüssigkeit, breit verfügbar, aber nicht ausreichend standardisiert, zeitaufwendig;
- 13C- Atemtest zur Messung der Magenentleerung von Flüssigkeiten, z. B. mit 13C-Azetat;
- Duplex-Sonographie: untersucht transpylorisches Flussverhalten, Nachteile wie Sonographie;
- Röntgendichte Marker: wenig sensitiv;
- Magnetresonanztomographie: aussagekräftig, aber teuer, bislang experimentell.

4.2.2.3 Diabetische Diarrhoe und exokrine Pankreasinsuffizienz

Charakteristisch sind intermittierende, gehäuft nachts auftretende, braune, wässrige, voluminöse Stühle mit plötzlichem Stuhldrang und Tenesmen. Episodische Verläufe mit Perioden einer normalen Darmfunktion oder gar mit Obstipation kommen vor.

Diabetesspezifische Medikamente (Zuckeraustauschstoffe, Acarbose, Laxantien, Metformin) und Nahrungsmittelunverträglichkeiten kommen als Ursache der Beschwerden in Frage und müssen gezielt erfragt werden.

Die Diagnose einer diabetischen Diarrhoe stellt im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnose dar. Zusätzlich zur Diagnosesicherung dient der Nachweis einer autonomen diabetischen Neuropathie an einem oder mehreren Organsystemen (z. B. einer KADN), auch wenn bei der Entstehung der Beschwerden teils zusätzliche diabetesspezifische Pathomechanismen beteiligt sind (z. B. Mangel der trophischen Wirkung von Insulin auf das exokrine Pankreas). Insofern können wichtige Differenzialdiagnosen wie z. B. bakterielle Fehlbesiedlung, Zöliakie (gluten-sensitive Enteropathie), exokrine Pankreasinsuffizienz und Störungen im Bereich der abführenden Gallenwege selbst ein Teil des Syndroms der diabetischen Diarrhoe darstellen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-8 Bei Patienten mit Verdacht auf diabetische Diarrhoe oder exokrine Pankreasinsuffizienz und mit auffälliger oder inkonklusiver Basisdiagnostik soll zum Ausschluss organischer Erkrankungen die erste Stufe der weiterführenden Diagnostik erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese (Medikamente, Zuckeraustauschstoffe u. a.); • Endoskopie (einschließlich Histologie zum Ausschluss von z.B. Zöliakie/Sprue, mikroskopischer Kolitis); • Abdomensonographie; • Laboruntersuchungen (einschließlich Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime, sofern keine Duodenalbiopsie erfolgt; Antikörperdiagnostik mit Frage nach Zöliakie/Sprue); • ggf. sonstige bildgebende Untersuchungen. 	<p>↑↑</p>
<p>4-9 Wenn die Beschwerden des Patienten weiterhin unzureichend geklärt sind, sollte die zweite Stufe der weiterführenden Diagnostik durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactose-/Fructose-/Sorbitol-Wasserstoffatemtest; • Glucose-Wasserstoffatemtest; • ggf. fäkale Elastase-1; • ggf. Lactulose-Wasserstoffatemtest; • ggf. D-Xylose-Test. 	<p>↑</p>

Erläuterungen zur 2. diagnostischen Stufe (Etablierte Funktionsuntersuchungen):

- Lactose-/Fructose-/Sorbitol-Wasserstoffatemtest zum Nachweis von Unverträglichkeiten gegenüber diesen Kohlenhydraten [189], vorrangig wegen Häufigkeit von Kohlenhydratintoleranzen;
- Glucose-Wasserstoffatemtest zum Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedlung [189], ebenfalls häufige Ursache von Malabsorption/Diarrhoe, v. a. bei älteren Patienten und Motilitätsstörungen;
- Fäkale Elastase-1 bei V. a. exokrine Pankreasinsuffizienz (erniedrigte Werte bei 10-20 % aller Menschen mit Diabetes mellitus, Test allerdings anfällig gegenüber Verdünnungseffekten und nur eingeschränkt verwertbar bei der Differenzialdiagnostik der Diarrhoe [190]);
- Lactulose-Wasserstoffatemtest zur Abschätzung der intestinalen Transitzeit [189];
- D-Xylose-Test bei V. a. Resorptionsstörung.

Bei speziellen Fragestellungen können außerdem die folgenden Untersuchungen sinnvoll sein:

- Sekretin-Test: Referenzverfahren zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion, erfasst als einziges etabliertes Verfahren auch leichte bis mäßige Einschränkungen zuverlässig, aber aufwendig, teuer, invasiv, deshalb selten durchgeführt;
- Quantitative Messung der Stuhlfettausscheidung: Referenzverfahren zur Diagnostik der Steatorrhoe, kaum noch durchgeführt;
- Szintigraphische Messung des Dünndarmtransits: kaum verfügbar;
- Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyceriden: zunehmend häufiger eingesetzte Alternative zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion und Erfassung einer Steatorrhoe [189].

4.2.2.4 Diabetische Obstipation

Eine Obstipation tritt bei Menschen mit Diabetes mellitus besonders häufig auf, nämlich bei bis zu 60 % der Patienten mit langjähriger Erkrankung [191]. Bevölkerungsbasierte Studien zeigen geringere Prävalenzen, aber immer noch ein gehäuftes Vorkommen gegenüber Gesunden [124; 192]. Pathophysiologisch scheinen ein gestörter gastrokolischer Reflex und ein verzögerter Kolontransit von Bedeutung zu sein [193]. Sehr selten ist die Motilitätsstörung so ausgeprägt, dass sich eine intestinale Pseudoobstruktion entwickelt [194; 195]. Selbstverständlich

kann eine Obstipation aber auch und gerade bei Menschen mit Diabetes mellitus durch organische Erkrankungen verursacht werden (unter anderem um ca. 50 % erhöhtes Kolonkarzinomrisiko [196]). Deshalb ist eine gründliche differenzialdiagnostische Abklärung erforderlich.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-10 Bei Patienten mit Verdacht auf diabetische Obstipation und mit auffälliger oder inkonklusiver Basisdiagnostik sollte zum Ausschluss organischer Erkrankungen die erste Stufe der weiterführenden Diagnostik erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentenanamnese; • digital-rektale Untersuchung; • Ileokoloskopie (aussagekräftigstes Verfahren); • Laboruntersuchungen; • ggf. Abdomensonographie; • ggf. sonstige bildgebende Untersuchungen. 	<p>↑</p>
<p>4-11 Wenn die Beschwerden des Patienten weiterhin unzureichend geklärt sind und der Patient auf übliche therapeutische Maßnahmen (Laxantien) nicht ausreichend anspricht, sollte die zweite Stufe der weiterführenden Diagnostik durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (MRT-)Defäkographie; • Anorektale Manometrie; • Bestimmung der Kolon-Transitzeit (Hinton-Test); • Untersuchung durch den Neurologen. 	<p>↑</p>

Erläuterungen zur 2. diagnostischen Stufe (Etablierte Funktionsuntersuchungen):

- (MRT-)Defäkographie: erfasst neben organischen (z. B. Rektozele) auch funktionelle Ursachen einer Stuhlentleerungsstörung;
- Anorektale Manometrie [197] bei V. a. Stuhlentleerungsstörung;
- Bestimmung der Kolon-Transitzeit (Hinton-Test: bestimmt Kolon-Transitzeit mithilfe röntgendichter Marker [198; 199];
- Neurologische Untersuchungen in schweren, ätiologisch unklaren Fällen.

Bei speziellen Fragestellungen können außerdem die folgenden Untersuchungen sinnvoll sein:

- Dünndarmmanometrie: bei schwersten Formen der Obstipation bzw. bei V. a. chronische intestinale Pseudoobstruktion [194; 195];
- Laktulose-Wasserstoffatemtest: zur Erfassung eines verzögerten oroökalen Transits [189];
- Anales Oberflächen- oder Nadel-EMG: u. a. zur Diagnostik der Beckenbodendyssynergie [197];
- Ballonexpulsionstest: einfaches Screeningverfahren für rektale Entleerungsstörungen, aber unzureichend standardisiert [197];
- Szintigraphische Messung des Kolontransits: in Deutschland kaum verfügbar;
- Rektaler Barostat: Referenzverfahren zur Messung der rektalen Sensitivität [197].

4.2.2.5 Diabetische Stuhlinkontinenz

Eine diabetische Stuhlinkontinenz kann zusammen mit einer diabetischen Diarrhoe (siehe Abschnitt Diabetische Diarrhoe) oder für sich allein als anorektale Dysfunktion auftreten. Sie wird begünstigt durch einen reduzierten Tonus des M. sphincter ani internus bei gleichzeitig verminderter rektaler Compliance und verminderter Wahrnehmung rektaler Reize als Folge einer autonomen und somatischen Neuropathie [86; 200].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-12 Bei Patienten mit Verdacht auf diabetische Stuhlinkontinenz und mit auffälliger oder inkonklusiver Basisdiagnostik sollte folgende Stufendiagnostik erfolgen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. diagnostische Stufe:<ul style="list-style-type: none">o digital-rektale Untersuchung;o rektale Endosonographie;o (MRT-)Defäkographie.2. diagnostische Stufe (bei fehlendem Hinweis auf organische Erkrankungen):<ul style="list-style-type: none">o anorektale Manometrie;o ggf. neurologische Untersuchungen.	↑

Erläuterungen zur 1. diagnostischen Stufe:

- rektale Endosonographie, v. a. bei anamnestischen Hinweisen (z. B. Geburtstrauma) zum Ausschluss eines Sphinkterdefektes;
- insbesondere bei „Stuhlschmierer“ nach Defäkation auch (MRT-) Defäkographie zum Ausschluss von z. B. Rektozele [201-203].

Cave: bei Assoziation mit Diarrhoe weiterführende Diagnostik einschließlich Endoskopien (s. o.).

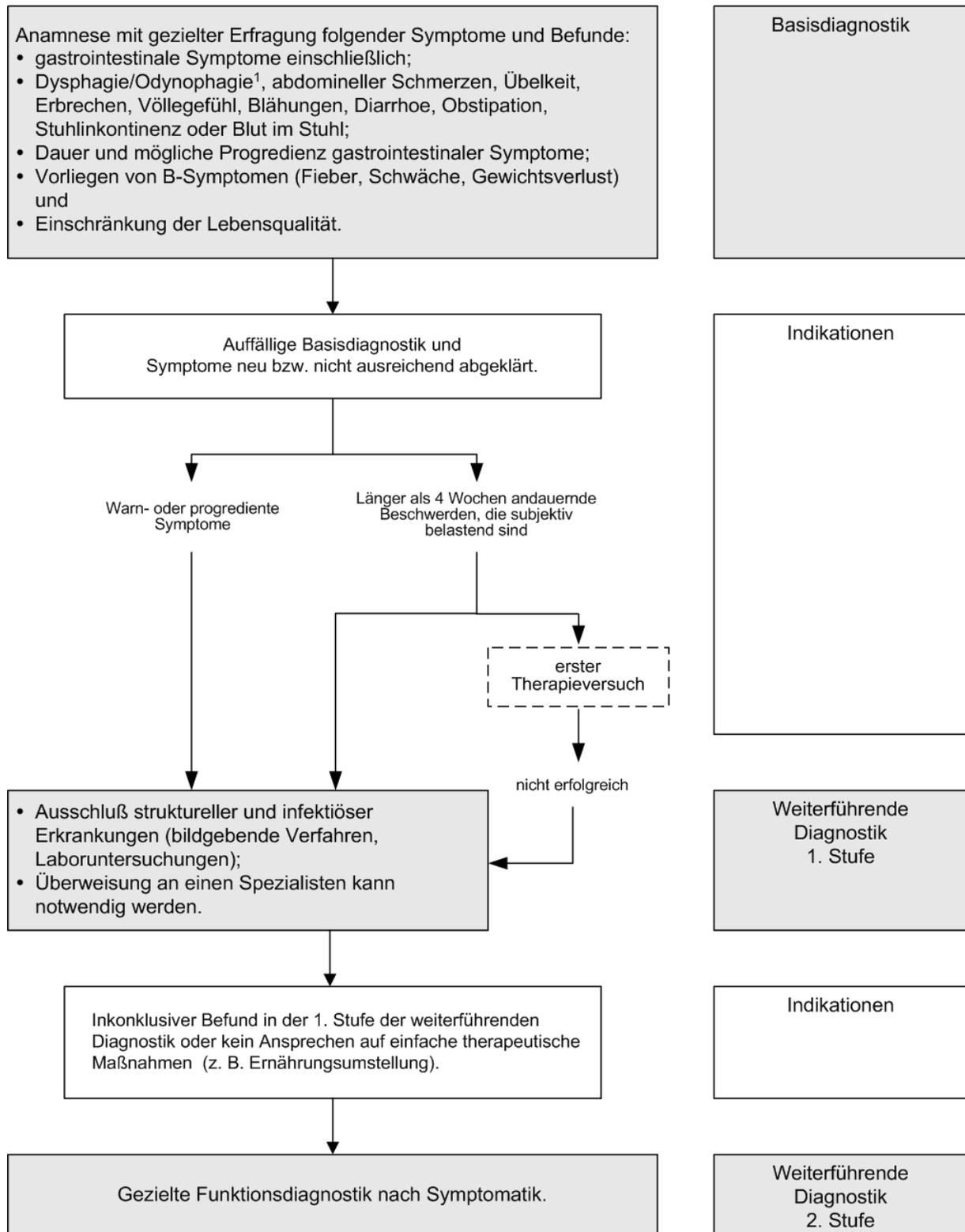
Erläuterungen zur 2. diagnostischen Stufe (Etablierte Funktionsuntersuchungen bei fehlendem Hinweis auf organische Erkrankungen):

- anorektale Manometrie: erlaubt die Objektivierung der Sphinkterinsuffizienz, erfasst orientierend die rektale Sensitivität [197];
- neurologische Untersuchungen, v. a. bei zusätzlichen Hinweisen auf z. B. Bandscheibenprolaps oder neurologische Systemerkrankungen.

Bei speziellen Fragestellungen kann außerdem die folgende Untersuchung sinnvoll sein:

- rektaler Barostat: Referenzverfahren zur Messung der rektalen Sensitivität [197].

Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine autonome diabetische Neuropathie am Gastrointestinaltrakt



¹ Schmerzen beim Schlucken

4.2.3 Weiterführende Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie am Urogenitaltrakt

Die autonome diabetische Neuropathie im Bereich des Urogenitaltrakts wird in zwei klinisch relevante Manifestationen unterteilt: die neurogene diabetische Harnblasenentleerungsstörung (diabetische Zystopathie) und komplexe sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion und sexuelle Dysfunktion bei der Frau).

Während bei erektiler Dysfunktion und sexueller Funktionsstörung der Frau der Leidensdruck die Patienten zum Arzt führt, auch wenn Sie die Probleme dort oft nicht direkt, sondern erst bei gezielter Nachfrage thematisieren, verläuft die Blasenfunktionsstörung häufig primär klinisch asymptomatisch.

4.2.3.1 Urologische Initialdiagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-13 Grundsätzlich sollen Anamnese, Symptomerhebung und ein Miktionstagebuch durchgeführt werden, z. B. mit einem spezifischen Fragebogen (z. B. IPSS-Fragebogen).</p>	<p>↑↑</p>

Eine Uroflowmetrie und Restharnbestimmung sowie eine digito-rektale Untersuchung beim Mann sollen durchgeführt werden.

Die Basisdiagnostik bei sexuellen Funktionsstörungen besteht in der gezielten anamnestischen Exploration bei Frau und Mann.

4.2.3.2 Urologische Spezialdiagnostik bei diabetischer Zystopathie

Die Inzidenz und Prävalenz der diabetischen Zystopathie sind nicht gut untersucht. Aktuelle Studien sind rar. Klinisch ist sie definiert als die Trias: reduzierte Blasenwahrnehmung, verminderte Detrusor- Kontraktilität und erhöhte Restharnbildung.

Die nähere Abklärung einer diabetischen Zystopathie sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus und mehr als drei symptomatischen Harnwegsinfekten pro Jahr, Pyelonephritis, Inkontinenz, oder einer abnormen Blasenfüllung erfolgen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-14 Eine invasive urodynamische Untersuchung sollte dann durchgeführt werden, wenn eine probatorische, auf klinischer Diagnostik beruhende Therapie nicht erfolgreich war sowie vor jeder geplanten operativen Intervention am Harntrakt. Die Indikation sollte nach Ausschöpfung der nichtinvasiven fachärztlichen Diagnostik gestellt werden.</p>	<p>↑</p>

4.2.3.3 Spezialdiagnostik bei komplexen sexuellen Funktionsstörungen

Bei Männern mit Diabetes mellitus und sexuellen Störungen liegt bei etwa 5 %, bei Frauen mit Diabetes mellitus bei etwa 30 % eine autonome diabetische Neuropathie vor [89; 204]. Bei männlichen Patienten kann eine autonome diabetische Neuropathie Erektionsstörungen und/oder Ejakulationsstörungen im Sinne einer retrograden Ejakulation auslösen [11]. Die Inzidenz einer erektilen Dysfunktion beträgt bei Männern mit Diabetes mellitus 50,7 auf 1 000 Personenjahre [88] und ist im Vergleich etwa doppelt so hoch wie bei Männern ohne Diabetes mellitus. Sie zählt zu den häufigsten Organmanifestationen einer autonomen diabetischen Neuropathie. Da sie auch durch vaskuläre Erkrankungen verursacht werden kann, ist eine gründliche, differenzialdiagnostische, multidisziplinäre Abklärung des Patienten sinnvoll. Psychogene Ursachen sollten, ebenso wie bestehende medikamentöse Nebenwirkungen (Antihypertonika, Antidepressiva, Tranquillizer), abgeklärt werden ([116] zit. n. [10]). Eine weitere urologische Diagnostik (Stufe 2, siehe Tabelle 14) sollte nur bei Therapiewunsch des Patienten erfolgen.

Störungen der Sexualfunktion bei Frauen mit Diabetes mellitus sind beschrieben. Sie umfassen reduzierte Libido, reduzierte Erregbarkeit bzw. Orgasmusfähigkeit, Dyspareunie und reduzierte Lubrifikation der Scheide. Bis heute existieren nur wenige Publikationen zu diesem Thema. Spezifische Diagnostika oder Fragebögen stehen derzeit nicht zur Verfügung. Diese Störungen werden von Patienten beiderlei Geschlechts im Patient-Arzt-Gespräch meist beidseitig tabuisiert, obwohl diese in hohem Maße die Lebensqualität der Betroffenen mindern [205].

4.2.3.4 Diagnostik der erektilen Dysfunktion (n. [206; 207] zit. n. [10])

Tabelle 14: Stufendiagnostik bei erektiler Dysfunktion

1. Diagnostische Stufe

Anamnese, Sexualanamnese, standardisierter Fragebogen mithilfe von IIEF-5, klinischer Befund, Laboruntersuchungen

Gesamttestosteron (fakultativ freies Testosteron), Prolaktin, FSH, LH

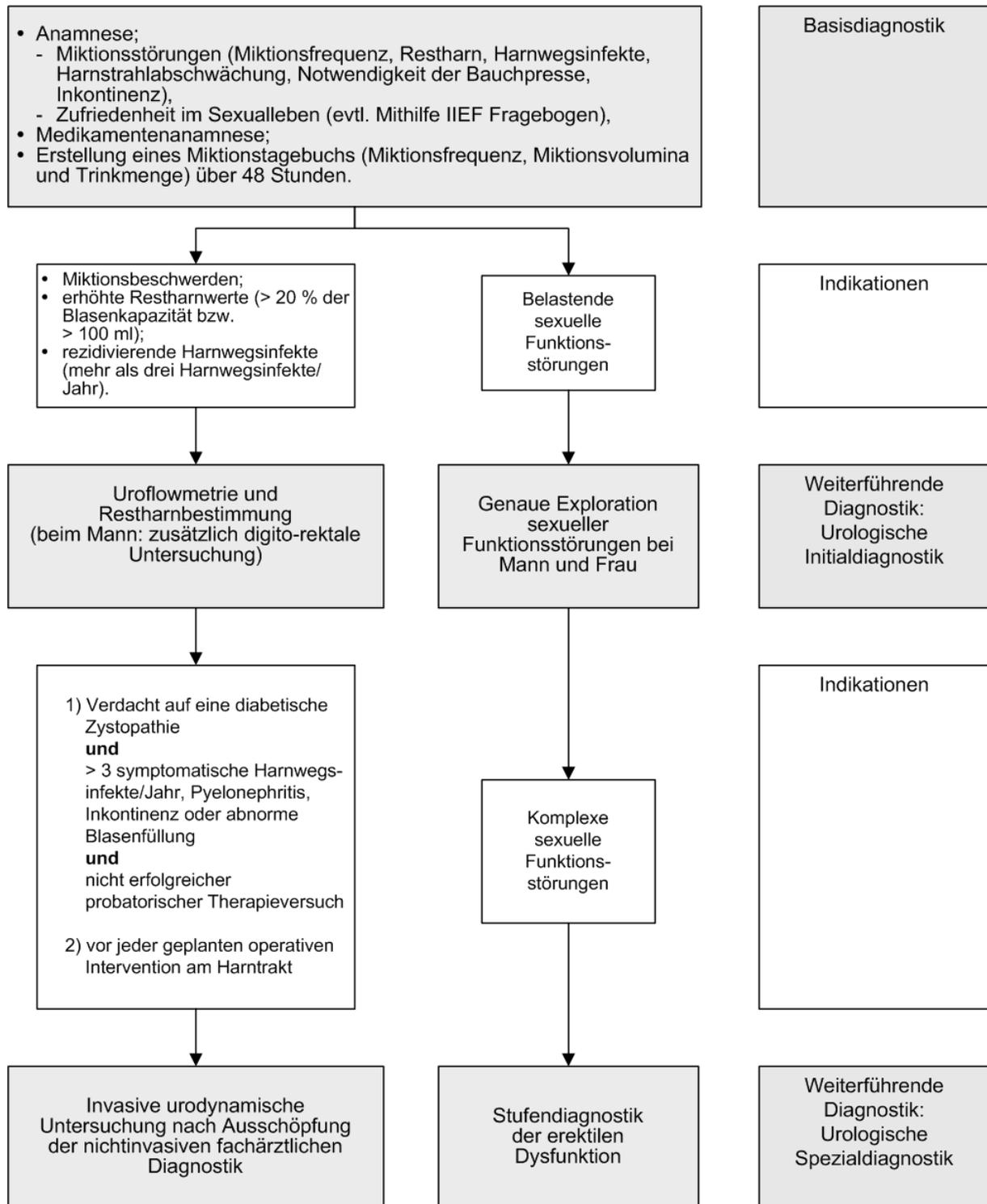
2. Diagnostische Stufe (fakultativ)

- a. Test mit einem PDE5-Hemmer (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil)

3. Diagnostische Stufe (nur wenn eine operative Therapie geplant oder sinnvoll ist)

- a. Schwellkörperinjektionstest (SKIT)
- b. Doppler-/Duplex-Sonographie
- c. Kavernosometrie und Kavernosographie
- d. Nächtliche Tumescenzmessung

Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine autonome diabetische Neuropathie am Urogenitaltrakt



4.2.4 Diagnostik weiterer klinischer Manifestationen einer autonomen diabetischen Neuropathie

Tabelle 15: Weitere klinische Manifestationen der autonomen diabetischen Neuropathie und deren Diagnostik (mod. n. [10; 13; 27; 93])

Organmanifestation und Klinik	Untersuchungsmethoden
Sudomotorik <ul style="list-style-type: none"> • Dyshidrose, Anhidrose („trockene Füße“) • Gustatorisches Schwitzen • Wärmeintoleranz 	<ul style="list-style-type: none"> • Schweißtests Weitere spezielle Tests (z. T. nur in Speziallabors durchführbar): <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der sympathischen Hautantwort (SHA) (Bestimmung mit den meisten EMG-Geräten möglich) • Ninhydrin-Test
Trophik <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkeratosen, Rhagaden • Neuropathisches Ulkus • Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie) • Neuropathisches Ödem 	<ul style="list-style-type: none"> • Fußinspektion • Klinisch-neurologische und angiologische Untersuchung • Röntgen, ggf. CT, MRT¹ • Pedographie (zur Qualitätskontrolle orthopädisch-schuhtechnischer Maßnahmen und optional zur Testung der Druckbelastung unter den Fußsohlen)
Neuroendokrines System <ul style="list-style-type: none"> • Gestörte bzw. fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung (verspätete oder fehlende Warnsymptome einer Hypoglykämie) • Reduktion bzw. Fehlen der hormonellen Gegenregulation, insbesondere nach vorausgegangenen Hypoglykämien 	<ul style="list-style-type: none"> • Engmaschige Blutglukosekontrollen (insbesondere Selbstkontrollen), besonders auch nachts
Pupillomotorisches System <ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Gestörte Pupillenreflexe • Verminderte Dunkeladaptation 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Untersuchung • Infrarotpupillometrie (Mydriasegeschwindigkeit, Latenzzeit des Pupillenreflexes)

¹ Magnetresonanztomographie (MRT bzw. NMR)

5 Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention

5.1 Therapieziele der allgemeinen Behandlungsstrategien

Wichtige Therapieziele bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit ihrer Erkrankung, die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie), der Neuropathie und des diabetischen Fußsyndroms sowie die Prävention und Therapie von Symptomen der Erkrankung.

Sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sollen die Therapieziele individualisiert werden. Sie hängen unter anderem ab von (Ko-)Morbidität, Alter und Lebenserwartung sowie von der Lebensqualität der Betroffenen.

5.2 Allgemeine Behandlungsstrategien

Die allgemeinen Behandlungsstrategien umfassen grundlegende Maßnahmen der Prävention, Intervention und Verlaufskontrolle.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-1 Bei allen Formen und in allen Stadien der Neuropathie sollen die Patienten in Bezug auf Lebensgewohnheiten, Diabetestherapie und Fußpflege beraten werden. Je nach Wunsch des Patienten sollen entsprechende Therapeuten und nach Möglichkeit Angehörige problembezogen eingebunden werden. Quelle: [13]</p>	<p>↑↑</p>

5.3 Prävention

Eine frühzeitige Kontrolle der Stoffwechseleinstellung und bestehender Risikofaktoren (z. B. Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, Bluthochdruck) bei Menschen mit Diabetes kann die Progression einer diabetischen Neuropathie verhindern oder zumindest hinauszögern oder verlangsamen [13].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-2 Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes soll eine auf den individuellen Patienten und sein Komorbiditäts- und Risikoprofil angepasste Diabeteseinstellung erfolgen. Quelle: [93]</p>	<p>↑↑</p>

5.3.1 Einfluss einer normnahen Diabeteseinstellung auf die Entwicklung einer peripheren diabetischen Polyneuropathie

Typ-1-Diabetes mellitus: In der DCCT-Studie 1993 [208] reduzierte eine normnahe Diabeteseinstellung gegenüber einer Kontrollgruppe in einer Kohorte von insgesamt 1 441 Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes in der primären Präventionsgruppe, welche zu Beginn der Studie weder eine Retinopathie noch eine Neuropathie aufwies, signifikant das Auftreten einer klinischen Neuropathie um 69 % ($p=0,006$) nach fünf Jahren. Hierfür war nicht die Therapieform, sondern der erreichte HbA1c-Wert entscheidend [209].

Nach einem weiteren Nachbeobachtungszeitraum von acht Jahren ließen sich die günstigen Effekte auf die Neuropathie trotz Blutglukoseangleichung in der zuvor normnah eingestellten Gruppe aufrechterhalten („hyperglycemic memory“) [100].

Typ-2-Diabetes mellitus: Inwieweit eine intensivierete Blutglukose-Senkung langfristig das Risiko der diabetischen Polyneuropathie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes reduziert, lässt sich aufgrund der heterogenen Datenlage schwer einschätzen [11; 210-216].

Häufig werden in den vorliegenden epidemiologischen Studien Composit-Endpunkte aus mikro- und makrovaskulären Endpunkten untersucht, wodurch die Einschätzung der Risikoreduktion hinsichtlich einer peripheren diabetischen Polyneuropathie erschwert wird.

In der UKPDS-33-Studie konnte nach ca. zehn Jahren in der intensiv behandelten Therapiegruppe im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe gezeigt werden, dass eine Reduktion des HbA1c-Wertes auf 7,0 % zu einer signifikanten Reduktion mikrovaskulärer, jedoch nicht makrovaskulärer Ereignisse führt. Auch in einer kleineren Subgruppe von 753 übergewichtigen Patienten konnte unter einer Senkung des Blutglukosespiegels auf 7,4 % in der intensiv mit Metformin behandelten Therapiegruppe eine signifikante Risikoreduktion diabetesassoziierter Ereignisse, eines diabetesassozierten Todes und der Gesamtmortalität beobachtet werden.

In der ADVANCE-Studie wurden 11 140 Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. Nach im Mittel 4,3 Jahren zeigte sich in der intensiv antidiabetisch behandelten Gruppe ein HbA1c-Wert von 6,5 % im Vergleich zu einem Wert von 7,3 % in der Standardtherapiegruppe. Bezüglich des primären Composit-Outcomes aus mikro- und makrovaskulären Ereignissen konnte zwar eine signifikant bessere Risikoreduktion in der intensiv behandelten Gruppe im Vergleich zur Standardtherapiegruppe nachgewiesen werden, jedoch war diese größtenteils durch eine stärkere Blutdrucksenkung in der Interventionsgruppe zu erklären. Bezüglich des sekundären Outcomes der Progression einer diabetischen Polyneuropathie konnte kein Vorteil einer intensiven Therapie gegenüber der Standardtherapie gezeigt werden.

Die VADT-Studie, aber auch die ACCORD-Studie gaben Hinweise auf die Gefahr steigender Mortalität unter einer intensivierten Therapie bei älteren, morbidem Patienten, wenn der Blutglukosespiegel weiter bis auf 6,5 % gesenkt wird. In beiden Studien traten unter intensivierter Therapie signifikant häufiger Hypoglykämien und Gewichtszunahme auf.

5.3.2 Einfluss einer normnahen Diabeteseinstellung auf die Entstehung einer autonomen diabetischen Neuropathie

Typ-1-Diabetes mellitus: Die EDIC-Studie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) – eine prospektive Nachbeobachtung der DCCT-Kohorte [57; 100] – zeigte nach 13 bzw. 14 Jahren bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sowohl eine signifikant niedrigere Prävalenz der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie in der zuvor intensiv behandelten Gruppe im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe (28,9 % vs. 35,2 %; $p < 0,018$), als auch eine signifikant bessere Herzfrequenzvariabilität (29,9 vs. 25,9; $p < 0,001$). Das Inzidenzrisiko für eine autonome diabetische Neuropathie sank um 31 % in der zuvor intensiviert behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. (OR: 0.69 [95 % CI 0.51-0.93] [217].

Bei Männern mit Typ-1-Diabetes der UroEDIC-Kohorte ließ sich nach zehn Jahren kein Symptommrückgang im Bereich des unteren Urogenitaltraktes (LUTS) unter intensiver Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie beobachten [218].

Typ-2-Diabetes mellitus: Die Steno-2-Studie untersuchte, inwieweit eine multifaktorielle, kardiovaskuläre Risikointervention bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie günstige Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität einerseits und Folgeerkrankungen (z. B. Nephropathie, Retinopathie und autonome Neuropathie) andererseits hat. Dabei wurde eine intensiviertere Therapie bestehend aus Verhaltensmodifikation und gezielter Pharmakotherapie von Risikofaktoren (Hyperglykämie, Hypertonie, Dyslipidämie und Mikroalbuminurie, thrombophile Diathese) mit einer Standardtherapie verglichen. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 7,8 Jahre, der eine Nachbeobachtungszeit von weiteren 5,5 Jahren folgte. Die Patienten, welche eine intensive Behandlung erhielten, zeigten ein signifikant niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Nephropathie, Retinopathie und autonome Neuropathie im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe [215].

Dagegen konnte in der VADT-Studie (mit 1 791 Veteranen mit Typ-2-Diabetes) nach einer medianen Behandlungsdauer von 5,6 Jahren in der intensiv behandelten Gruppe bzgl. der sekundären Outcomes ein Inzidenzanstieg der autonomen Neuropathie (symptomatische orthostatische Hypotonie, Gastroparese, neurogene Blasen-funktionsstörung, diabetische Diarrhoe) beobachtet werden, jedoch erreichte der Gruppenunterschied nicht das Signifikanzniveau [216].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass einzelne Studien Hinweise auf positive Effekte einer intensiven Therapie auf die Inzidenz einer diabetischen autonomen Neuropathie geben, andere Studien hingegen keinen Effekt oder sogar einen möglichen Schaden (Inzidenzanstieg) zeigen.

5.4 Interventionen

5.4.1 Lebensstilintervention

Ein anderes wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (Nichtrauchen, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums).

Alkohol

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-3 Patienten mit diabetischer Neuropathie soll empfohlen werden, Alkohol allenfalls in moderaten Mengen zu konsumieren.	↑↑

Alkohol ist auf unter 10 g/Tag für Frauen und auf 20 g/Tag für Männer zu begrenzen. Bei Insulinbehandlung sollte wegen des Hypoglykämierisikos die Alkoholaufnahme mit einer kohlenhydratreichen Mahlzeit erfolgen [219].

Rauchen

Ein Therapieziel bei Patienten mit Diabetes ist u. a., das Risiko für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Dies ist jedoch eher über eine Beeinflussung des Blutdrucks und des Rauchverhaltens zu erreichen, als durch die Behandlung des Diabetes selbst.

Entsprechend der NVL KHK soll der behandelnde Arzt den Patienten über die besonderen Risiken des Rauchens für die KHK aufklären, spezifisch beraten und dringlich empfehlen, das Rauchen aufzugeben. Es ist festzustellen, ob der Raucher bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen bzw. der Zeitpunkt dafür günstig ist. Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden [112].

Für weitere Informationen zu nicht-medikamentösen und medikamentösen Hilfen zur Raucherentwöhnung siehe NVL KHK [112].

Ernährung

In den Leitlinien der American Diabetes Association wird darauf hingewiesen, dass eine Ernährungsberatung und die Erstellung eines individualisierten Ernährungsplans im Rahmen des multidisziplinären Managements des Diabetes mellitus eine wichtige Rolle spielen [220]. Die Kombination aus Schulung, interdisziplinärem Austausch und Monitoring der Ernährung sowie der Kalorienaufnahme kann Patienten helfen, ihre Ernährungsgewohnheiten und -bedürfnisse zu erkennen und ggf. zu verändern. Dies kann die Diabeteseinstellung erleichtern.

Ein mäßiggradiges, aerobes Trainingsprogramm kann bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und KADN nach vorheriger sorgfältiger Diagnostik die parasympathische Funktion verbessern ([221] zit. n. [93]).

5.4.2 Verordnungskriterien zur Schuhversorgung

An Diabetes erkrankte Menschen, die einen Sensibilitätsverlust mit bzw. ohne Deformitäten oder Dysproportionen am Fuß aufweisen, sind mit Diabetesschutzschuhen mit herausnehmbarer konfektionierter Weichpolstersohle, ggf. mit orthopädischer Schuhzurichtung, zu versorgen (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-4 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und Sensibilitätsverlust mit oder ohne Deformitäten/Dysproportionen an den Füßen sollen eine leitliniengerechte Schuhversorgung erhalten. (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31])	Statement

5.5 Verlaufskontrollen

Die Intervalle der Kontrolluntersuchungen und ggf. erforderliche weiterführende Diagnostik richten sich nach dem individuellen Risiko.

Wenn keine Neuropathie vorliegt, soll einmal jährlich ein Neuropathiescreening durchgeführt werden. Ergibt sich aus dem Screening der Verdacht auf das Vorliegen einer Neuropathie, soll die Diagnose mithilfe der Methoden der Basisdiagnostik evtl. unter Hinzuziehung der erweiterten Diagnostik gesichert werden.

Bei Verdacht auf oder bei Vorliegen einer diabetischen Neuropathie sollte, abhängig von der individuellen Krankheitssituation, zumindest eine halbjährliche Verlaufskontrolle der Neuropathie stattfinden. Liegen zusätzlich eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder Fußdeformitäten vor, werden Untersuchungsabstände von drei Monaten empfohlen.

Wenn eine symptomatische Behandlung der diabetischen Polyneuropathie (siehe Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen) eingeleitet wird, können kurzfristigere Kontrollen notwendig werden [10].

6 Spezifische therapeutische Maßnahmen

6.1 Spezifische therapeutische Maßnahmen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie

6.1.1 Leitsätze und Ziele einer Schmerztherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-1 Eine Schmerzanalyse ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche individuelle Schmerztherapie.	Statement

Die Grundlage einer effektiven Schmerztherapie ist die exakte Schmerzanalyse, in der die genaue Lokalisation der Schmerzen, deren Stärke und deren Art erfasst und dokumentiert werden (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik). Anhand der Ergebnisse der Schmerzanalyse kann ein individueller Behandlungsplan erstellt und die Veränderungen des Schmerzes über die Zeit unter der Therapie dokumentiert werden.

Aktuell kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle Patienten im Laufe ihrer Behandlung eine exakte Schmerzanalyse erhalten und demnach ein Versorgungsdefizit [222-224] vorliegt.

Leitsätze der medikamentösen Therapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie:

1. Die Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie ist symptomatisch, nicht ursächlich.
2. Die medikamentöse Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen bei Diabetes mellitus sollte möglichst früh beginnen.
3. Die Schmerztherapie sollte nicht allein eine Schmerzlinderung, sondern auch eine Verbesserung der Schlafqualität, der Mobilität und der allgemeinen Lebensqualität ermöglichen.
4. Die Wahl des Medikaments richtet sich nach der Wirksamkeit und den Risiken der Substanzen.
5. Bei gleicher analgetischer Wirksamkeit sollten Medikamente bevorzugt werden, deren Organtoxizität und insbesondere deren Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen am niedrigsten sind.
6. Die Wirksamkeit ist individuell zu erproben.
7. Die erforderliche Dosis ist bei Beachtung der zugelassenen Höchstdosen individuell zu titrieren. Es ist die minimale, aber wirksame Dosis anzustreben.
8. Die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie sollte bei adäquater Dosis frühestens nach zwei Wochen beurteilt werden. Analgetisch unwirksame Medikamente sollten nicht weiter verschrieben werden.
9. Analgetikakombinationen sind nur empfehlenswert, wenn sie individuell die Wirksamkeit verbessern und/oder das Risiko durch eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten verringert wird.
10. Psychopharmaka ohne analgetische Potenz sind für die Schmerztherapie nicht indiziert. Kombinationspräparate mit Koffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxantien sind nicht indiziert und bergen die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit.
11. Substanzen mit renalen und kardiovaskulären Langzeitrisiken (z. B. NSAID, Coxibe) sind bei der Therapie neuropathischer Schmerzen zu vermeiden.

Als realistische Ziele einer medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben:

1. eine Schmerzreduktion um 30-50 % auf der 11-Punkte visuellen Analogskala (VAS) oder der Numerischen Ratingskala (NRS);
2. eine Verbesserung des Schlafes;
3. eine Verbesserung der Lebensqualität;
4. die Erhaltung sozialer Aktivitäten und der sozialen Teilhabe sowie
5. die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.

Die genannten Therapieziele müssen mit dem Patienten vor Beginn und im Verlauf der Therapie besprochen werden, um zu hochgesteckte Ziele oder Erwartungen zu verhindern. So werden Enttäuschungen vermieden, aus denen eine Schmerzverstärkung resultieren kann [225].

Unabhängig vom Wirkmechanismus und der Substanzgruppe ist im Mittel nur mit einer Schmerzlinderung von 30 bis 50 % zu rechnen [225-227].

Allgemeine Regeln einer medikamentösen Schmerztherapie

Falls sich Patienten mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie in ihrem täglichen Leben nicht beeinträchtigt fühlen, ist es nicht notwendig, ihre Symptome zu behandeln [10].

Die medikamentöse Therapie ist symptomatisch. Sie sollte durch nicht-medikamentöse Maßnahmen unterstützt werden.

Die Anwendung der im Folgenden aufgeführten Präparate setzt detaillierte Kenntnisse bezüglich der Wirkungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen voraus [10].

Bei **allen Substanzen** ist zusätzlich zu den hier gegebenen Informationen die aktuelle Fachinformation zu konsultieren (online unter www.fachinfo.de verfügbar).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-2 Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie soll eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben werden.	↑↑
6-3 Die Wahl der Pharmakotherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie soll unter Berücksichtigung häufiger Komorbiditäten und Kontraindikationen erfolgen.	↑↑
6-4 Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, welche nach spätestens 12 Wochen Therapie keine ausreichende Schmerzlinderung zeigen und deren Lebensqualität durch diese Schmerzen eingeschränkt ist, soll zur weiterführenden Therapie ein in der Schmerztherapie erfahrener Arzt hinzugezogen werden.	↑↑

Die „Schmerzlinderung“ ist ein subjektiver Begriff. Das heißt die Symptomschwereabnahme wird vom Patienten selbst in der anamnestischen Befragung berichtet. Eine ausführliche Symptombefragung mit Angaben zur Lokalisation, Stärke und Art des Schmerzes ist demnach auch in der Verlaufskontrolle wichtig. Bereits Huskisson beschrieb Schmerz als eine individuelle Erfahrung des Betroffenen. Dieser lässt sich nicht durch einen Außenstehenden direkt erheben und messen [228].

Eine ausreichende Schmerzlinderung bedeutet eine mindestens 30-prozentige Linderung (z. B. auf der NRS) oder Schmerzen in Ruhe, die vom Patienten mindestens als „erträglich“ eingeschätzt werden.

6.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie

Vorbemerkung: Die Interpretation der Studienergebnisse und der Vergleich der Evidenz zu einzelnen Wirksubstanzen bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie werden durch die Heterogenität der Studien und den häufig vorkommenden Publikationsbias erschwert.

In den letzten Jahren hat sich eine methodische Weiterentwicklung in der Durchführung von klinischen Studien vollzogen mit der Konsequenz einer Verbesserung der methodischen Qualität dieser Studien. Die Vorgaben hinsichtlich des Studiendesigns und der zu erreichenden Fallzahlen für klinische Studien sind erweitert worden. Dies führt zu der Besonderheit, dass einige Substanzen, zu denen die Studien schon vor längerer Zeit durchgeführt wurden (z. B. Trizyklische Antidepressiva), nur im Cross-over-Design mit kleinen Fallzahlen untersucht wurden, wohingegen spätere Studien zu neueren Substanzen zunehmend im doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Parallelgruppendesign erfolgen und meist von höherer Fallzahl sind.

Darüber hinaus gibt es das Problem des Publikationsbias. Es ist bekannt, dass Studien mit negativen Wirksamkeitsergebnissen z. T. nicht veröffentlicht werden, so dass bei der Auswertung der Evidenz der Wirksamkeitseffekt einer Substanz überschätzt werden könnte.

Aufgrund der beschriebenen Fakten besteht das Problem, dass Substanzen, die nach dem „älteren“ Studiendesign untersucht wurden, im Vergleich zu den Substanzen aus „aktuelleren“ klinischen Untersuchungen schlechter eingestuft werden und der wahre Wirksamkeitseffekt im Vergleich nicht eindeutig bestimmt werden kann. Aufgrund dessen sind für alle relevanten Substanzen direkte Vergleichsstudien zu fordern.

6.1.2.1 Antidepressiva

Wirkweise: Einige Antidepressiva besitzen neben der antidepressiven auch eine analgetische Wirkung. Diese wird durch präsynaptische Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin und eine daraus resultierende Verstärkung von descendierenden schmerzhemmenden Bahnsystemen erklärt. Trizyklische Antidepressiva blockieren weiterhin spannungsabhängige Natriumkanäle und haben sympathikolytische Eigenschaften [225]. Es werden alle Schmerztypen, der brennende Spontanschmerz, einschließende Schmerzattacken sowie evozierte Schmerzen, unterdrückt [225].

Tabelle 16: Antidepressiva: Stoffgruppen und Einzelsubstanzen (Auswahl)

Zugelassene Substanzen	Nicht zugelassene Substanzen
Tetra- und trizyklische Antidepressiva oder Nichtselektive-Wiederaufnahme-Hemmer (TZA oder NSMRI): Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin	Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI): Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin,
Selektive-Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRNI): Duloxetin	Selektive-Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRNI): Venlafaxin

a) Zugelassene Substanzen

Trizyklische Antidepressiva oder Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (TZA oder NSMRI)

Zusammenfassung der Evidenz: Zwei systematische Übersichtsarbeiten mit integrierter Metaanalyse zeigten, dass es schwache Evidenz dafür gibt, dass TZA bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie im Hinblick auf eine Schmerzreduktion wirksamer sind als Placebo. Die Größe des analgetischen Wirksamkeitseffekts fiel jedoch in beiden Metaanalysen unterschiedlich aus [227; 229].

Der systematische Review mit integrierter Metaanalyse von Saarto et al., 2007 errechnete über fünf Studien für TZA bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie eine NNT von 1,3 (95 % KI: 1,2-1,5) [229]. Die zweite Übersichtsarbeit enthielt keine Angaben zur NNT.

Als methodisches Problem ist allgemein anzumerken, dass die vorhandene Evidenz in der Mehrzahl auf kleinen Studien basiert. Numerisch konnte bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie in Cross-Over-Studien für TZA/NSMRI eine stärkere Schmerzlinderung auf entsprechenden Analogskalen im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden.

In der Risiko-Nutzen-Abwägung müssen die häufig auftretenden anticholinergen Nebenwirkungen der TZA/NSMRI sowie deren kardiovaskuläre Toxizität berücksichtigt werden.

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 2007 wurde gezeigt, dass fast 50 % der 349 untersuchten US-amerikanischen Patienten mit diabetischer Polyneuropathie im Alter von ≥ 65 Jahren, die eine Therapie mit TZA/NSMRI begonnen hatten, Gegenanzeigen bzw. Anwendungsbeschränkungen für diese medikamentöse Therapie aufwiesen, darunter z. B. kardiovaskuläre Komorbiditäten [230].

Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn man bedenkt, dass unter Einnahme von TZA/NSMRI im Vergleich zu anderen Antidepressiva ein erhöhtes Risiko eines Myokardinfarktes besteht [231].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-5 Trizyklische Antidepressiva (TZA) sollten unter Beachtung von Risikofaktoren und Nebenwirkungen zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden.	↑
6-6 Vor Gabe von trizyklischen Antidepressiva (TZA) sollen Kontraindikationen abgeklärt und Anwendungsbeschränkungen ausgeschlossen werden.	↑↑

Dosierungen: Bei den Antidepressiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich. Insbesondere bei älteren Patienten sollte eine einschleichende Dosierung, beginnend z. B. bei Amitriptylin mit 10 mg/Tag retardiert, gewählt werden, die alle vier Tage um 10 bis 25 mg erhöht werden kann [225]. Die wirksame und tolerierbare Dosierung liegt z. B. bei Amitriptylin meist zwischen 25 und 75 mg/d (bisweilen auch niedriger) und damit deutlich unter der für eine Depressionsbehandlung notwendigen Dosierung. Deshalb sind höhere Dosierungen in der Regel nur sinnvoll, wenn zusätzlich antidepressive Effekte gewünscht werden.

Bei Nichtbestehen einer psychiatrischen Komorbidität kann durch den behandelnden Arzt von TZA in niedrigen Dosierungen auf Duloxetin umgestellt werden. Bei Therapieumstellung von TZA in höheren, antidepressiv wirksamen Dosierungen soll ein Psychiater konsultiert werden.

Nebenwirkungen: Unerwünschte Wirkungen der TZA sind häufig, unter anderem: Müdigkeit, Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwindel, orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, Miktionsbeschwerden, Brechreiz, Tremor und kardiale Nebenwirkungen [225].

Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten mit kardialen Risiko und ab einem Alter von 65 Jahren ein EKG abgeleitet werden [225].

Kontraindikationen: Als relative Kontraindikation für TZA gelten das Glaukom, die Prostatahypertrophie, Miktionsstörungen, ein gesteigertes Anfallrisiko, Thrombose, Thrombophlebitis, kardiale Reizleitungsstörungen und Herzinsuffizienz sowie erhöhtes Sturzrisiko. Wenn die eingesetzten Dosen über 100 mg/d liegen, empfehlen sich, insbesondere bei älteren Patienten, regelmäßige EKG-Ableitungen. Laborkontrollen der Transaminasen und des Blutbildes vor und während der Therapie werden angeraten [225].

Selektive-Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)

Duloxetin

Zusammenfassung der Evidenz: Die analgetische Wirksamkeit von Duloxetin 60 mg/Tag bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie konnte in einer Metaanalyse von Lunn et al., 2009 über drei qualitativ hochwertige doppelblinde, placebokontrollierte RCTs gezeigt werden [232-235].

Eine Dosissteigerung von 60 mg/Tag (Einzeldosis) auf 120 mg/Tag (verteilt auf zwei Tagesdosen) bewirkte keine signifikant stärkere Schmerzreduktion [236].

In den Studien zeigte Duloxetin in beiden Dosierungen in der Regel eine gute Verträglichkeit, wobei Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse mit höherer Dosierung anstiegen.

In einer indirekten Metaanalyse von Quilici et al., 2009 wurde eine vergleichbare analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Duloxetin im Vergleich zu Pregabalin bzw. Gabapentin gefunden [237].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-7 Duloxetin sollte zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie in einer Tagesdosierung von bis zu 60 mg eingesetzt werden.	↑

Dosierung: Startdosis: 30 mg, Steigerung nach 7 bis 14 Tagen auf eine Zieldosis von 60 mg als Einmaldosis morgens.

Nebenwirkungen: Vor allem Übelkeit und Erbrechen in den ersten Behandlungswochen. Blutdrucksteigerungen können vorkommen, weshalb regelmäßige Kontrollen empfohlen werden [225]. Als häufigste Nebenwirkungen von Duloxetin (60 oder 120 mg/Tag) bezieht sich der systematische Review von Lunn et al., 2009 auf Daten aus Beobachtungsstudien, in denen Übelkeit (37 %), trockener Mund (32 %), Schwindel (22 %), Somnolenz (20 %), Schlaflosigkeit (20 %) und Durchfall (14 %) als unerwünschte Ereignisse beschrieben werden. Als weitere unerwünschte Nebenwirkungen werden Schwitzen und Tremor genannt. Für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Duloxetin 60 mg/Tag wurde bei Lunn et al., 2009 bei insgesamt moderater Evidenz eine Numbers Needed to Harm (NNH) von 17 angegeben [232].

b) Nicht zugelassene Substanzen (in Deutschland)

Die folgenden Substanzen sind in Deutschland für die Indikation einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht zugelassen. Um die Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Off-Label-Use-Kriterien erfüllt sein:

1. nachgewiesene Wirksamkeit;
2. günstiges Nutzen-Risikoprofil;
3. fehlende Alternativen – Heilversuch.

Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.

Die Studienevidenz zu SSRI (geprüft für Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Escitalopram) und SSNRI (geprüft für Venlafaxin) wird im Folgenden kurz zusammengefasst.

Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Zusammenfassung der Evidenz: Aus zwei Übersichtsarbeiten ließen sich drei ältere Cross-Over-Studien identifizieren, welche SSRI ausschließlich bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologie untersuchten. Diese Studien gaben Hinweise auf eine analgetische Wirksamkeit von Paroxetin und Citalopram bei neuropathischen Schmerzen, jedoch hatten die Studien nur kleine Fallzahlen. Für Fluoxetin wurde keine Überlegenheit gegenüber Placebo in der analgetischen Wirksamkeit gezeigt [238].

Eine weitere Cross-Over-Studie ebenfalls kleiner Fallzahl zeigte zwar eine signifikante Schmerzlinderung unter Escitalopram (20 mg/d) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schmerzhafter Neuropathie verschiedener Ätiologie, ein klinisch relevanter Effekt konnte jedoch nur bei wenigen Patienten beobachtet werden [239].

Insgesamt liegen nur Studien zu gemischten Studienpopulationen vor. Eine analgetische Wirksamkeit von SSRI konnte nur für die Substanzen Paroxetin, Citalopram und Escitalopram bei neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologie in wenigen Studien gezeigt werden, jedoch nicht spezifisch für neuropathische Schmerzen bei Diabetes. Fluoxetin zeigte in klinischen Studien bisher keinen positiven, analgetischen Wirksamkeitseffekt bei neuropathischen Schmerzen. Damit kann die analgetische Wirksamkeit von SSRI bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie nicht ausreichend gut beurteilt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-8 Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) (geprüft für Citalopram, Fluoxetin, Escitalopram und Paroxetin) sollten zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	↓↓

Selektive-Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer – Venlafaxin

Zusammenfassung der Evidenz: Ein systematischer Review identifizierte nur eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, welche Venlafaxin bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie untersuchte [238]. Diese qualitativ hochwertige Studie gab Hinweise darauf, dass Venlafaxin bei diesen Patienten wirksamer ist als Placebo. Hinsichtlich der Verträglichkeit muss erwähnt werden, dass in den Venlafaxin-Gruppen numerisch häufiger EKG-Veränderungen (z. B. AV-Block 1. Grades, ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern) auftraten als in der Placebogruppe [240]. In einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studie im Cross-over Design, deren methodische Qualität jedoch schlechter und deren Fallzahl kleiner war, wurden Patienten mit schmerzhafter Polyneuropathie verschiedener Ätiologie mit Venlafaxin 225 mg/Tag im Vergleich zu Imipramin

150 mg/Tag oder Placebo behandelt. Die analgetische Wirksamkeit von Venlafaxin war in dieser Studie besser als unter Placebo und nicht signifikant verschieden zu Imipramin, jedoch schränken die methodischen Limitationen der Studie die Aussagekraft des Effektes bedeutend ein [241].

Auch für Venlafaxin liegt nicht ausreichend belastbare Evidenz zur analgetischen Wirksamkeit vor, um eine Empfehlung speziell für die schmerzhafte Polyneuropathie bei Diabetes aussprechen zu können.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-9 Venlafaxin sollte zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie aufgrund des unzureichenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit und der Gefahr kardialer Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden.</p>	<p>⇓</p>

6.1.2.2 Antikonvulsiva mit Wirkung auf Natriumkanäle (membranstabilisierende Wirkung)

Wirkweise: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin und Topiramal blockieren hauptsächlich spannungsabhängige Natriumkanäle auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen mit ektopter Erregungsbildung im peripheren und zentralen Nervensystem. Für Lamotrigin wird zusätzlich eine indirekte Hemmung von NMDA¹-Rezeptoren durch Hemmung der Freisetzung von Glutamat angenommen [225]. Topiramal blockiert weiterhin die (verstärkend wirkende) Glutamat-Bindungsstelle am erregenden, glutamatergen AMPA²-Rezeptor und verstärkt durch Bindung an GABA³-Rezeptoren deren hemmenden Effekt.

Tabelle 17: Antikonvulsiva: Stoffgruppen und Einzelsubstanzen (Auswahl)

Zugelassene Substanzen	Nicht zugelassene Substanzen
Carbamazepin	Oxcarbazepin, Valproat
Neuere Antikonvulsiva: Gabapentin, Pregabalin	Neuere Antikonvulsiva: Lacosamid, Lamotrigin, Topiramal, Zonisamid

a) Zugelassene Substanzen

Carbamazepin

Zusammenfassung der Evidenz: Positive analgetische Wirksamkeitseffekte einer Therapie mit Carbamazepin bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie konnte nur in zwei Cross-over-Studien unzureichender methodischer Qualität gezeigt werden [242; 243].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-10 Carbamazepin kann zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie aufgrund des unzureichenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit und unter Berücksichtigung seiner potentiell gefährlichen Arzneimittelnebenwirkungen nicht empfohlen werden.</p>	<p>↔</p>

Kommentar: Bei Nichtansprechen des Patienten auf die in diesem Kapitel empfohlenen Substanzen mit geringeren Arzneimittelnebenwirkungen sowie auf Wunsch des Patienten oder bei Ansprechen auf Carbamazepin in der Krankengeschichte kann ein Therapieversuch bzw. Dosistitration unter strikter Beachtung der Gegenanzeigen mit Carbamazepin unternommen werden.

Nebenwirkungen: Häufige Nebenwirkungen sind Benommenheit, Schwindel, Ataxie und Gedächtnisstörungen. Ebenso ist auf eine Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen und EKG-Veränderungen, Exantheme sowie Medikamenteninteraktionen zu achten [225].

1 N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor

2 Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA)-Rezeptor

3 Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor

b) Nicht zugelassene Substanzen (in Deutschland)

Die folgenden Substanzen sind in Deutschland für die Indikation einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht zugelassen. Um die Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Off-Label-Use-Kriterien erfüllt sein:

1. nachgewiesene Wirksamkeit;
2. günstiges Nutzen-Risikoprofil;
3. fehlende Alternativen – Heilversuch.

Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.

Die vorliegende Studienevidenz zu den Antikonvulsiva (Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramamat, Valproat und Zonisamid) wird im Folgenden kurz zusammengefasst.

Lacosamid

Zusammenfassung der Evidenz: Erste positive analgetische Wirksamkeitseffekte einer Therapie mit Lacosamid bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie konnten bisher nur in Phase-III-Studien gezeigt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-11 Lacosamid sollte zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	⇓

Lamotrigin

Zusammenfassung der Evidenz: Zur Wirksamkeit einer Therapie mit Lamotrigin in Dosierungen von 200, 300 und 400 mg/Tag bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie liegen aus drei methodisch hochwertigen RCTs und einer weiteren methodisch schlechteren Studie kleinerer Fallzahl inkonsistente Ergebnisse vor [244] [245]. Die analgetische Wirksamkeit einer Lamotrigin-Therapie in den angegebenen Dosierungen konnte demnach nicht zweifelsfrei belegt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-12 Lamotrigin sollte zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	⇓

Oxcarbazepin

Zusammenfassung der Evidenz: Drei große Studien guter methodischer Qualität ergaben inkonsistente Wirksamkeitsergebnisse zu Oxcarbazepin in den höheren Dosierungen von 1 200 bis 1 800 mg/Tag [246-248]. Die Wirksamkeit einer Therapie mit Oxcarbazepin konnte demnach nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-13 Oxcarbazepin soll zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie aufgrund des fehlenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit und des Risikos einer Hyponatriämie nicht eingesetzt werden.	⇓⇓

Topiramamat

Zusammenfassung der Evidenz: Zur Wirksamkeit einer Therapie mit Topiramamat in einer Dosierung bis maximal 400 mg/Tag bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie identifizierte ein systematischer Re-

view vier methodisch hochwertige RCTs, welche inkonsistente Ergebnisse zeigten [238]. In drei Studien mit insgesamt 1 259 eingeschlossener Patienten konnte keine signifikante Schmerzreduktion unter Topiramamat 100 bis 400 mg/Tag gezeigt werden, wogegen eine Studie eine signifikante Schmerzreduktion für Topiramamat im primären Outcome berichtet.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-14 Topiramamat sollte zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	⇓

Valproat

Zusammenfassung der Evidenz: Ein systematischer Review identifizierte eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, in der erste Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit von Valproat in Dosierungen von 1 000 bis 1 500 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schmerzhafter Polyneuropathie bei Typ-2-Diabetes gegeben werden [227]. Weitere Studien liegen nicht vor, um diesen Effekt zu bestätigen. Weiterhin limitieren wichtige Arzneimittelnebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Haarausfall bis hin zu einer schwerwiegenden Lebertoxizität bei einigen Patienten die Anwendung von Valproat.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-15 Valproat soll zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie aufgrund des unzureichenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit und unter Berücksichtigung möglicher schwerer Arzneimittelnebenwirkungen (z. B. Lebertoxizität) nicht eingesetzt werden.	⇓⇓

Zonisamid

Zusammenfassung der Evidenz: In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie kleiner Fallzahl konnte kein signifikanter analgetischer Wirksamkeitsvorteil für Zonisamid gegenüber Placebo gezeigt werden [249]. Es liegt nicht ausreichend Evidenz vor, um die Wirksamkeit einer Behandlung mit Zonisamid bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie beurteilen zu können.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-16 Zonisamid soll zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie aufgrund des Nachweises seiner Unwirksamkeit nicht eingesetzt werden.	⇓⇓

6.1.2.3 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

Gabapentin (in Überarbeitung)

Wirkweise: Die Wirkweise des Gabapentin ist bislang nicht genau bekannt, eine Wirkung auf die Alpha2-delta-Untereinheit neuronaler Kalziumkanäle wird angenommen.

Zusammenfassung der Evidenz: Wenige Studien relativ kleiner Fallzahl geben Hinweise auf eine analgetische Wirksamkeit von Gabapentin bei chronischer diabetischer Polyneuropathie [250]. Die größeren randomisierten, placebokontrollierten Studien zeigen konsistent eine signifikant bessere analgetische Wirksamkeit von Gabapentin im Vergleich zu Placebo.

Die tägliche Einmalgabe von 3 000 mg Gabapentin Extended Release (ER) über vier Wochen war bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie wirksam [251].

Allerdings ist in einer Analyse festgestellt worden, dass zu Gabapentin bei Polyneuropathien nichtpublizierte Studien existieren, welche negative Wirksamkeitsergebnisse erbrachten, so dass ein Publikationsbias zugunsten von Studien mit Nutznachweis zu vermuten ist [252].

Empfehlungen/Statements (in Überarbeitung)	Empfehlungsgrad
6-17 Gabapentin kann zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden.	↔

Dosierung: Startdosis: 300 mg. Steigerung täglich um 300 mg bis auf 1 200 bis 2 400 mg in drei Einzeldosen, Maximaldosis 3 600 mg. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz [225].

Nebenwirkungen: Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel sowie Knöchelödeme bei einigen Patienten wird die Substanz gut vertragen und es sind keine Medikamenteninteraktionen bekannt. Insbesondere in der Aufdosierungsphase ist eine Kontrolle der Pankreasenzyme (Amylase, Lipase) sinnvoll [225].

Pregabalin

Wirkweise: Pregabalin ist ein potenter Ligand an der Alpha2-delta-Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle auf peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen und reduziert dadurch den Kalziumeinstrom in Nervenzellen. Hierdurch wird die Freisetzung von Glutamat und Substanz P reduziert.

Zusammenfassung der Evidenz: Die Wirksamkeit einer Pregabalintherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie konnte sowohl metaanalytisch als auch in qualitativ guten Studien großer Fallzahl gezeigt werden [227; 253].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-18 Pregabalin sollte zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden.	↑

Dosierung: Die Aufdosierung kann bei jüngeren Patienten im Einzelfall rasch erfolgen, bei älteren Patienten ähnlich wie bei Gabapentin mit schrittweiser Steigerung alle drei Tage. Startdosis: 75 bis 150 mg, Steigerung individuell bis zur Enddosis alle drei bis vier Tage, Zieldosis: 300 bis 600 mg. Kaum Medikamenteninteraktionen. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz [225].

Nebenwirkungen: Als Arzneimittelnebenwirkungen werden anfängliche Müdigkeit und Schwindel sowie Gewichtszunahme bei einem Teil der Patienten beschrieben. Periphere Ödeme sind nicht selten (ärztliche Überprüfung!), ebenso Gangstörungen und Ataxie [225]. Es gibt keine Hinweise auf eine schwere oder irreversible Organtoxizität von Pregabalin.

Als häufigste Nebenwirkungen unter 150 bis 600 mg/Tag Pregabalin sind Schwindel (22,0 %), Somnolenz (12,1 %), periphere Ödeme (10,0 %), Kopfschmerzen (7,2 %) und Gewichtszunahme (5,4 %) zu nennen [254]. Die Gewichtszunahme ist besonders bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ein starker Risikofaktor für kardiovaskuläre bzw. makroangiopathische Komplikationen und für die Neuropathie selbst.

Bei diabetischer Polyneuropathie wurde in der Metaanalyse von Moore et al., 2009 für Somnolenz eine Numbers Needed to Harm (NNH) zwischen acht und neun und für Schwindel zwischen drei und sechs angegeben. Die Numbers Needed to Harm (NNH für einen Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei neun bis 16 [253].

6.1.2.4 Nichtopioid-Analgetika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegen trotz breitester Anwendung keine Studien zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika vor. Experimentelle Studien und die klinische Erfahrung zeigen, dass nichtsteroidale Antiphlogistika kaum Wirkung bei neuropathischen Schmer-

zen zeigen, wogegen jedoch die Langzeitnebenwirkungen wie z. B. gastrointestinale und renale Nebenwirkungen erheblich sein können.

Es ist zu bedenken, dass für Patienten mit chronisch schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie bei der Therapiewahl Substanzen mit erhöhtem Risiko kardiovaskulärer oder renaler Nebenwirkungen zu vermeiden sind. Angesichts der Grundkrankheit ist auch das Risiko einer substanzinduzierten Organtoxizität erhöht [225; 255; 256]. Daher sind trotz ihrer weiten Verbreitung nichtsteroidale Antiphlogistika, sowohl traditionelle als auch selektive Cox-2-Inhibitoren zur Behandlung der chronisch schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht indiziert. Selektive Cox-2-Inhibitoren sind bisher zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht zugelassen.

Eine häufige Bezugsquelle für Patienten mit Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie sind freiverkäufliche Schmerzmittel. Daher ist es besonders wichtig, dass der behandelnde Arzt den Patienten über die Anwendung dieser freiverkäuflichen Substanzen gezielt befragt (vgl. Medikamentenanamnese siehe Empfehlung 4-2).

Sollte ihre Gabe im Einzelfall zur gleichzeitigen Behandlung von nozizeptiven Schmerzen (z. B. Arthrosen, Spondylarthritiden, Enthesiopathien¹) unvermeidlich erscheinen, ist unbedingt auf eine Dosisbegrenzung und zeitliche Limitierung (< 3 Monate) bzw. auf eine nur passagere Gabe im hochschmerzhaften Intervall (aktivierte Arthrose) zu achten.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-19 Traditionelle nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen, Diclophenac, Acetylsalicylsäure) sollen zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	↓↓↓
6-20 Selektive Cox-2-Inhibitoren (z. B. Celecoxib) sollen zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	↓↓↓

Paracetamol/Metamizol

Zusammenfassung der Evidenz: Paracetamol (Acetaminophen) und Metamizol werden in Deutschland in der klinischen Praxis häufig zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt, obwohl keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie vorliegen.

Paracetamol

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-21 Paracetamol kann bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie im Rahmen eines zeitlich begrenzten Therapieversuches eingesetzt werden.	↔

Dosierung: 2- bis 3-mal täglich in einer Dosierung von 500 bis 1 000 mg, maximal 3 g/Tag. Paracetamol sollte unter Beachtung der Leberfunktion zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Es wird eine maximale Therapiedauer von 12 Wochen vorgeschlagen. Es kann jedoch notwendig werden, bei wiederkehrenden Schmerzen Paracetamol im Intervall zeitlich begrenzt einzusetzen.

Nebenwirkungen: Paracetamol ist in therapeutischer Dosis gut verträglich, selten treten gastrointestinale Nebenwirkungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Paracetamol ist kontraindiziert bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Bei Überdosierung oder Organinsuffizienz ist es hepato- und nephrotoxisch.

CAVE: Vergiftungen (Lebertoxizität) durch die verbreitete Anwendung als rezeptfreies Präparat (Selbstmedikation) sind häufig. Daher ist es ratsam, nur kleine Packungsgrößen zu verschreiben.

¹ Als **Enthesiopathie** werden krankhafte Veränderungen bzw. Schmerzen am Übergang der Sehnen auf den Knochen bezeichnet.

Metamizol

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-22 Metamizol kann bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie im Rahmen eines zeitlich begrenzten Therapieversuches eingesetzt werden.	↔
6-23 Unter Therapie mit Metamizol soll in regelmäßigen Abständen ein labormedizinisches Monitoring auf Nebenwirkungen wie z. B. Agranulozytose und Thrombozytopenie erfolgen.	↑↑

Es wird empfohlen, das labormedizinische Monitoring zu Beginn der Therapie alle 14 Tage, anschließend bei guter Verträglichkeit nach drei Monaten und anschließend mindestens einmal jährlich durchzuführen.

Dosierung: 2- bis 4-mal täglich in einer Dosierung von 500 bis 1 000 mg.

Nebenwirkungen: Bei Metamizol sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock zu beachten, selten sind gastrointestinale Beschwerden.

Es ist auf eine sorgfältige Indikationsstellung aufgrund des Agranulozytose-Risikos zu achten. Bei Auftreten von Heiserkeit, Angina, Ulzerationen im Mundbereich und Fieber unter Metamizoltherapie ist an eine Agranulozytose zu denken.

Flupirtin

Zusammenfassung der Evidenz: Flupirtin ist ein zentral wirkendes, nichtopioides Analgetikum, das zur Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen zugelassen ist. Es liegen keine Studien zur analgetischen Wirksamkeit von Flupirtin bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie vor. Nach Berichten aus dem deutschen Spontanmeldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) kann Flupirtin jedoch Leberschäden hervorrufen [257].

6.1.2.5 Opioid-Analgetika

Wirkweise: Opioide wirken als Agonisten hauptsächlich am μ -Opioidrezeptor im zentralen Nervensystem.

Einteilung der Opioidanalgetika nach WHO: Auch in Deutschland werden Opioide nach dem Schema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Stufe II (Tramadol, Kodein, Dihydrokodein und Tilidin in fester Kombination mit Naloxon) sowie in Stufe III, also hochpotente μ - und κ -Agonisten (Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Buprenorphin sowie Fentanyl) eingeteilt. Die Wirkweise dieser Substanzen ist weitestgehend vergleichbar (bis auf Buprenorphin). Die Wirkstärke ist bei äquianalgetischer Dosierung vergleichbar. Eine Einteilung in schwache und starke Opioide ist somit nur bedingt haltbar.

Allerdings ist Tramadol ein Präparat, das als Razemat auch eine Komponente mit einer Serotonin-Reuptake-Inhibition aufweist, es wird deshalb gesondert besprochen. Da alle übrigen nicht der Betäubungsmittelverordnung unterliegenden Opiate der WHO Stufe II zugeordnet werden, hat sich diese Einteilung in Deutschland auch für Tilidin-Naloxon durchgesetzt. Tilidin selbst ist ein hochpotenter μ -Agonist.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-24 Besteht eine Indikation für den Einsatz von Opioiden, ist davon auszugehen, dass die analgetische Wirksamkeit verschiedener Opioiden in äquipotenter Dosierung bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie vergleichbar ist. Diese Aussage schließt auch die sogenannten schwächer wirksamen und in Deutschland nicht BTMV¹-pflichtigen Substanzen (Tramadol, Tilidin plus Naloxon) ein.</p>	Statement
<p>6-25 Alle Opioiden können bei starken Schmerzen und definierten Konstellationen (z. B. Komorbidität wie Übergewicht oder Kontraindikation gegen trizyklische Antidepressiva oder Pregabalin) auch als Schmerzmittel der ersten Wahl gegeben werden.</p>	↔

Stufentherapie: Die Einteilung in Stufe II (mittelpotente) und Stufe III (hochpotente) Opioiden wird weder durch einen gravierenden Wirkunterschied noch durch ein grundsätzlich anderes Risikoprofil (z. B. hinsichtlich der meisten Nebenwirkungen (Obstipation) oder Risiken wie einer Suchtentwicklung) begründet. Dennoch hat sich auch aus logistischen Gründen und aufgrund der einfacheren Verfahrensweise durchgesetzt, bei opioidsensitiven Schmerzen in der Regel zunächst einen Therapieversuch mit WHO-II-Opioiden zu unternehmen. Im Fall nicht ausreichender Wirksamkeit sollte innerhalb von zwei bis vier Wochen jedoch auf ein WHO-III-Opiat gewechselt werden. Die gleichzeitige Gabe von WHO-II und WHO-III-Opiaten ist kontraindiziert [258]. Für bestimmte Opioiden gibt es pharmakologisch erklärbare oder durch die Zulassung bedingte Maximaldosen (Tilidin oder Oxycodon mit Naloxonzusatz, Buprenorphin und Tramadol).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-26 Maßgeblich für die Entscheidung für ein bestimmtes Opioid sind die individuelle Verträglichkeit, das Vorhandensein einer ausreichenden Leber- und/oder Nierenfunktion sowie die Vertrautheit des Arztes mit dem Präparat.</p>	↑
<p>6-27 Kurzwirksame Opioiden sollen bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.</p>	↓↓

Tilidin/Naloxon

Für Tilidin/Naloxon liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie vor.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-28 Tilidin/Naloxon kann bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie gegeben werden, wenn Opioiden indiziert sind.</p>	↔

Dosierung: siehe Kapitel 6.1.2.6 Dosierung von Opioiden.

Tramadol

Die Wirksamkeit des Opioids Tramadol konnte im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologie metaanalytisch nachgewiesen werden. Jedoch muss die relativ kleine Fallzahl an Patienten berücksichtigt werden [259]. Die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen unter

¹ Betäubungsmittelverordnung

Tramadol deutlich höher im Vergleich zu Placebo und die errechnete Numbers Needed to Harm (NNH) niedrig, das heißt Arzneimittelnebenwirkungen schränken die Anwendung von Tramadol ein [259].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-29 Tramadol sollte zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie eingesetzt werden, wenn Opioide indiziert sind.	↑

Dosierung: siehe Kapitel 6.1.2.6 Dosierung von Opioiden.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen: Tramadol sollte nicht mit Substanzen der Wirkstoffgruppen SSRI und SNRI kombiniert werden, da die Gefahr eines Serotonin-Syndroms besteht.

Oxycodon, Morphin

Die Wirksamkeit einer Opioid-Therapie (Oxycodon, Morphin, L-Methadon) konnte metaanalytisch bei neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologie nachgewiesen werden, insbesondere hinsichtlich der Reduktion spontan auftretender neuropathischer Schmerzen. Toleranzentwicklung und Nebenwirkungen schränken aber die klinische Anwendung ein.

Für das Opioid Oxycodon wurde bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie ein positiver Wirksamkeitseffekt im Vergleich zu Placebo in zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien nachgewiesen [260; 261].

Ein weiterer RCT von guter methodischer Qualität gab Hinweise darauf, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus Oxycodon PR (Prolonge Release) und Gabapentin einer Monotherapie mit der maximal tolerierten Dosis an Gabapentin bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie bezüglich der Schmerzreduktion überlegen ist [262].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-30 Opioide (geprüft für Oxycodon, Morphin, L-Methadon) sollten bei starken therapieresistenten Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie eingesetzt werden.	↑

Therapeutisches Vorgehen: Opioide sind erst dann indiziert, wenn eine Therapieresistenz gegen medikamentöse Basistherapien im interdisziplinären Konsens gesichert ist. Sie sollten in Form von langwirksamen Präparaten (orale retardierte Formulierungen oder transdermale Systeme) eingesetzt werden. Die wirksame Dosis muss durch Titration gefunden werden. Trotz geringer Organtoxizität werden Laborkontrollen (Leber, Niere) in längeren Zeitabständen empfohlen [225].

Die Behandlung mit Opioiden sollte die Grundprinzipien des WHO-Stufenschemas (orale, noninvasive Therapie, Therapie nach festem Zeitplan) berücksichtigen und möglichst im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes und in Zusammenarbeit mit einem in der Schmerztherapie erfahrenen Kollegen erfolgen.

Dosierung: siehe Kapitel 6.1.2.6 Dosierung von Opioiden.

Nebenwirkungen: Sämtliche Opioide haben ein ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil: Obstipation, Sedierung, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Euphorie, Miosis, Juckreiz, Verwirrtheit, Halluzinationen, Abhängigkeit (physisch).

Die therapielimitierenden Nebenwirkungen der chronischen Opioidtherapie sind gastrointestinale Symptome, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Obstipation sowie zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Sedierung. Deshalb müssen Obstipation und Übelkeit bereits prophylaktisch konsequent mit einer adäquaten Komedikation therapiert werden (Laxanzien, Antiemetika). Lebensbedrohliche Komplikationen, z. B. schwere Atemdepressionen, sind bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände nicht beschrieben [225]. Beim Einsatz der Opioide sind die Empfehlungen der Leitlinie Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen (LONTS) zu berücksichtigen [258].

Tapentadol

Seit August 2010 ist Tapentadol mit retardierter Freisetzung auch in Deutschland für die Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können, zugelassen. Aufgrund fehlender Langzeitstudien zur Therapiesicherheit kann der Nutzen von Tapentadol Retard nicht abschließend beurteilt werden [263].

6.1.2.6 Dosierung von Opioiden

Im Unterschied zu den Nicht-Opioiden gibt es keine allgemeingültigen Empfehlungen zur Dosis. Die notwendige Dosierung wird ausschließlich durch den Effekt und die Verträglichkeit bestimmt [264].

Bei Patienten, die keine vorherige Medikation mit anderen Opioiden aufweisen, sollte die Behandlung mit niedrigen Dosierungen begonnen und bis zur effektivsten Dosis bei für den Patienten tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesteigert werden (siehe Tabelle 27 und 28). Beim Ausbleiben einer subjektiv adäquaten Schmerzlinderung sollte eine Prüfung auf Non-Responder und unterversorgte Patienten erfolgen. Wird bereits während einer mehrwöchigen Titrationsphase keine zufriedenstellende Schmerzlinderung erreicht (Non-Responder), sollten andere Medikamente oder Maßnahmen zur Schmerzlinderung erwogen werden [258; 264].

Für weitere Informationen zur Umstellung von Opioiden sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [258].

Tabelle 18: Pharmakokinetische Daten, Dosis und Applikationsintervalle der Opioiden für die orale Therapie chronischer Schmerzen (mod. n. [264])

Substanz	Wirkdauer (h) der retardierten Zubereitung	HWZ/HVD		Applikationsintervall und orale Dosis (mg) bei Therapiebeginn	Bestimmung der s.c. (i.v.) Dosis aus der oralen Dosis
		retardiert	HWZ nicht retardiert		
Tramadol	8-12	HWZ 6	4-5	2-3 x 100-200	ca. 2/3
Tilidin + Naloxon	8-12	HWZ 5,5	2-3	2-3 x 50-200	entfällt
Morphin	8-12	HVD 4	2-3	2(-3) x 10-30	1/3
Morphin	12-24	ultra retard HVD 8-12		1(-2) x 60	
Oxycodon	8-12	HWZ 4-5	2-3	2 x 10	1/2
Levomethadon	6-12	entfällt	HWZ 4-12 (Zunahme nach 7-12 Tagen)	2(-3) x 5-10	1/2

HWZ: Halbwertszeit

HVD: „half-value duration“ (Zeitraum mit mindestens $t_{max}/2$ nach Einzeldosis) zur Abschätzung der Dauer gleichmäßiger Blutspiegel

Tabelle 19: Äquivalenzdosierung für verschiedene Opiode und unterschiedliche Applikationswege (mod. n. [264])

Medikament	Multiplikations-Faktor zu Morphin p.o.*							
		300 mg	450 mg	600 mg	#	#	#	#
Tramadol, oral/rektal	10 (8-12)							
Tilidin + Naloxon, oral	7,5 (6-10)							
Morphin, oral		30	30-50	50-90	90-120	Bis 210	Bis 300	600
Morphin, s.c./i.v.	0,3	10	10	20-30	30	Bis 70	Bis 100	200
Oxycodon, oral	0,5	15	30	40	50	90	150	300
Levomethadon (L-Polamidon)	0,3	10	Vorsichtige Titration					

Dosierung weder zugelassen noch klinisch zu empfehlen

* Umrechnungsfaktoren gelten nur für mittlere Dosierungen, bei Wechsel zu höher potenten Opioiden zumeist mit niedrigerer Dosis beginnen

6.1.2.7 Weitere Substanzen (alphabetisch geordnet)

Alpha-Liponsäure (in Überarbeitung)

Wirkweise: Ernährungszusatz mit antioxidativer Wirkung

Eine Metaanalyse zur analgetischen Wirksamkeit von Alpha-Liponsäure zeigt zwar positive Evidenz aus methodisch schwachen Studien für die intravenöse Therapie mit Alpha-Liponsäure bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie [265], die methodische Qualität der Metaanalyse ist jedoch unzureichend.

Aus methodischer Sicht ist ein gemeinsamer Effektschätzer aufgrund der nachgewiesenen starken Heterogenität der Studien nicht sinnvoll. Nach Ausschluss von zwei der vier Studien sinkt zwar die Heterogenität, jedoch erreicht dann die analgetische Wirksamkeitsdifferenz im TSS-Score zwischen Alpha-Liponsäure und Placebo kein signifikantes Niveau mehr (RR=1,26, 95 % KI: 0,99-1,62).

Aufgrund der geringen methodischen Qualität der klinischen Studien zur intravenösen Therapie mit Alpha-Liponsäure bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie kann der analgetische Wirksamkeitseffekt nicht ausreichend gut beurteilt werden.

Die Evidenz zur analgetischen Wirksamkeit einer oralen Therapie mit Alpha-Liponsäure ist noch schwächer als die zur intravenösen Therapie [266].

Empfehlungen/Statements (in Überarbeitung)	Empfehlungsgrad
6-31 Alpha-Liponsäure kann zur Behandlung einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht empfohlen werden.	↔

Cannabinoide

Wirkweise: Cannabisextrakte wirken auf zentrale Rezeptoren (CB-1 und CB-2-Rezeptor). Die genaue Wirkweise ist noch nicht vollständig geklärt.

Es gibt keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit einer auf Cannabisextrakten basierten Therapie bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP. Weiterhin muss die klinische Relevanz der im Durchschnitt erreichten Schmerzreduktion von 1,5 Punkten auf einer visuellen 11-Punkte-Analogskala kritisch hinterfragt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-32 Cannabinoide sollten bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	⇓

Nebenwirkungen: Kognitive Störungen.

Vitamin B

Die Datenlage aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Vitamin B1 bei peripherer Neuropathie ist limitiert. Ein systematischer Review von Ang und Kollegen, 2008 [267] untersuchte Vitamin B bei insgesamt 741 eingeschlossenen Studienteilnehmern aus 13 randomisierten und quasirandomisierten Studien bei neuropathischen Schmerzen (diabetes- und alkoholbedingt).

In zwei kleinen Studien konnte kein signifikanter Vorteil für Vitamin B hinsichtlich einer Abnahme der Schmerzintensität gezeigt werden, wogegen in einer weiteren Studie ein schwacher Vorteil im Vibrationsempfinden unter einer Benfotiamin-Therapie beobachtet werden konnte. Die Evidenz ist nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob Vitamin B wirksam oder schädlich ist.

In einer weiteren kleinen Studie war eine höhere orale Dosis von Vitamin-B-Komplex über vier Wochen wirksamer als eine niedrigere Dosis hinsichtlich der Reduktion der neuropathischen Symptome und Defizite. Vitamin B war über Zeiträume von zwei bis acht Wochen weniger wirksam als Alpha-Liponsäure, Cilostazol oder Cytidin-Triphosphat hinsichtlich der kurzfristigen Verbesserung der klinischen Endpunkte und Nervenleitgeschwindigkeit. Vitamin B wurde im Allgemeinen gut vertragen.

Inwieweit das fettlösliche Benfotiamin, welches offensichtlich besser ins Nervengewebe aufgenommen wird als Vitamin B1 (Thiamin), klinische Vorteile gegenüber dem Letzteren bietet, ist nicht bekannt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-33 Vitamin B1 bzw. Benfotiamin sollte bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	⇓

6.1.2.8 Topische Therapieoptionen

Capsaicin (in Überarbeitung)

Wirkweise: Capsaicin ist ein in rotem Pfeffer vorkommender Vanilloid-Rezeptor-(TRP-V1)-Agonist. Er führt nach längerfristiger Auftragung zu reversiblen Funktionsverlust und reversibler Degeneration nozizeptiver Afferenzen. Verabreicht wird die Substanz auf Salbenbasis in 0,025 bis 0,1-prozentiger Lösung [225]. Seit kurzem steht Capsaicin auch als kutanes Schmerzpflaster (in 8-prozentiger Lösung) zur Verfügung, ist aber für die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie nicht zugelassen.

Ein methodisch gut durchgeführter systematischer Review gab Hinweise auf die Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Capsaicin 0,075 % bei neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologie, jedoch fehlen methodisch hochwertige Studien bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie [268]. Zu beachten sind häufig auftretende Nebenwirkungen wie Pruritus sowie die Gefahr irreversibler Nebenwirkungen wie Sensibilitätsstörungen, welche die Anwendung einschränken und die Akzeptanz bei den Betroffenen schmälern.

Empfehlungen/Statements (in Überarbeitung)	Empfehlungsgrad
6-34 Capsaicin-Salbe (0,025-0,1 %) sollte bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie aufgrund des unzureichenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie und der Gefahr irreversibler Nebenwirkungen (z. B. Sensibilitätsstörungen) nicht eingesetzt werden.	⇓

Lidocain-Pflaster

Lidocain-Pflaster (5 %) führt zu einem signifikanten Schmerzurückgang bei postherpetischer Neuralgie und ist für diese Indikation zugelassen. In einer randomisierten offenen Studie (ohne Placebo-Pflaster) bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer PNP wurde nach vier Wochen ein mit Pregabalin vergleichbarer Effekt und nach weiteren acht Wochen unter einer Kombinationstherapie mit Lidocain-Pflaster und Pregabalin bei Nichtansprechen auf die jeweilige Monotherapie auch ein Schmerzurückgang beobachtet [269; 270]. Aufgrund des offenen Charakters dieser Einzelstudie ist die Evidenz für die analgetische Wirksamkeit von Lidocain-Pflastern bei schmerzhafter diabetischer PNP nicht ausreichend.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-35 Lidocain-Pflaster (5 %) können bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie aufgrund des unzureichenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit nicht empfohlen werden.	↔

6.1.3 Zusammenfassung der medikamentösen Schmerztherapie (Algorithmus)(in Überarbeitung)

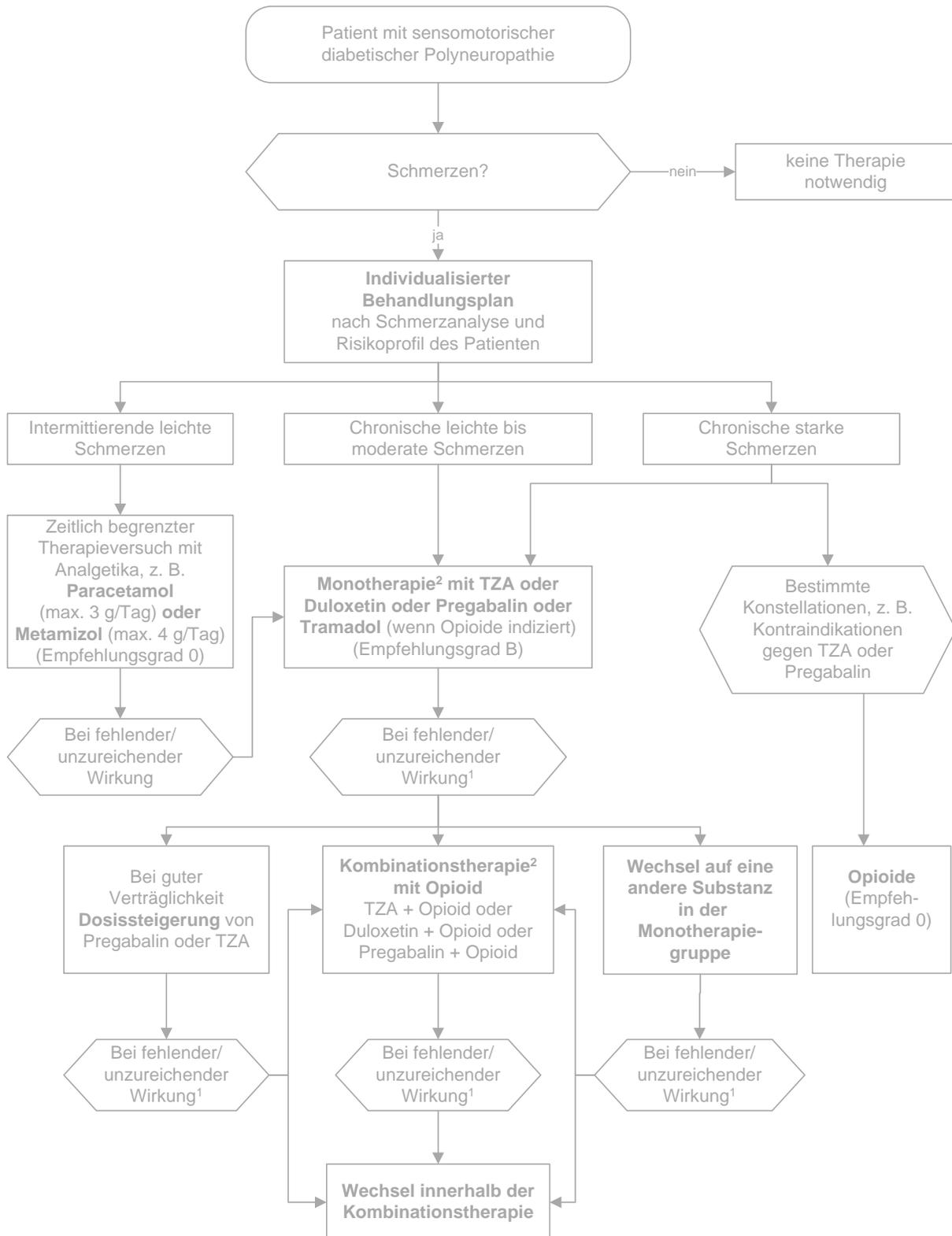
Keine Studie belegt, dass bestimmte als analgetisch wirksam bewiesene Substanzen Mittel der ersten Wahl sind. Es existieren für die Behandlung neuropathischer Schmerzen Therapiealgorithmen, die überwiegend auf Expertenkonsens beruhen. In den meisten Leitlinien wird empfohlen, Antidepressiva oder Antikonvulsiva vorrangig einzusetzen, und Opiode erst dann, wenn die vorgenannten Substanzgruppen, allein oder in Kombination gegeben, versagt haben. Für diese Empfehlung gibt es ebenso wenig Evidenz wie für die Entscheidung, zuerst ein Antidepressivum oder ein Antikonvulsivum einzusetzen.

Davon abweichend kann auch ein Opioid als Schmerzmittel der ersten Wahl gegeben werden, wenn eine Komorbidität (z. B. Herzrhythmusstörungen, deutliches Übergewicht) gegen den primären Einsatz anderer (Ko-) Analgetika spricht, die wie trizyklische Antidepressiva oder Pregabalin zur Gewichtszunahme oder zu Arrhythmien führen können.

In der klinischen Praxis wird ebenfalls eine Kombination von trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva (z.B. Gabapentin) zur Schmerztherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie eingesetzt. Dazu gibt es jedoch ebenfalls nur wenig Evidenz [271], daher wurde diese Therapiealternative nicht in den klinischen Therapiealgorithmus aufgenommen. Im Folgenden wird ein durch die NVL-Autoren konsentierter Therapiealgorithmus (Abbildung 5) wiedergegeben.

Sinnvoll ist es, in der klinischen Entscheidungsfindung bei der Wahl des Medikaments eine ausführliche Medikamentenanamnese und eine differenzierte Schmerzanalyse durchzuführen. Neben der Schmerzstärke und den Schmerzcharakteristika (Dauerschmerz, Berührungsschmerz, attackenförmige Schmerzen) sind vor allem das individuelle Komorbiditäts- und Risikoprofil des Patienten sowie positive oder negative Vorerfahrungen mit Medikamenten entscheidend. Besonders bei einer geplanten Therapie mit Analgetika ist eine Schmerzanalyse wichtig, da diese bei verschiedenen Schmerzsyndromen unterschiedlich effektiv sind.

Abbildung 5: Zusammenfassung der medikamentösen Schmerztherapie (in Überarbeitung)



¹ Bei therapeutischem Ansprechen kann eine Erhaltungstherapie versucht werden.

² Wahl der Substanz entsprechend des individuellen Risikoprofils des Patienten.

6.1.4 Nicht-invasive nicht-medikamentöse Schmerztherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-36 Nicht-invasive, nicht-pharmakologische Therapieoptionen können im Sinne einer multimodalen Schmerztherapie mitberücksichtigt werden.	↔

In einem systematischen Review von Pittler et al., 2008 [272] wurde die Evidenz für die Behandlung neuropathischer Schmerzen verschiedener Genese mithilfe der Komplementär- bzw. Alternativmedizin bis März 2006 evaluiert. Als Einschlusskriterium galt eine Randomisierung. Fünf relevante systematische Reviews und Metaanalysen sowie 15 weitere Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Daten zu den folgenden Komplementär- und Alternativmedizintherapien wurden identifiziert: Akupunktur, Elektrostimulation, pflanzliche Wirkstoffe, Magnettherapie, diätetische Supplementierung und spirituelle Methoden. Die Evidenz bezüglich des Schmerzurückgangs ist für die meisten Behandlungsformen der Komplementär- bzw. Alternativmedizin nicht überzeugend.

Der Einsatz nichtinvasiver, nichtpharmakologischer Therapieoptionen sollte eine effiziente medikamentöse Schmerztherapie nicht ersetzen oder verzögern.

6.1.4.1 Psychotherapie/Verhaltenstherapie

Verhaltensmedizinische Interventionen bei Menschen mit Diabetes zielen auf eine Verbesserung der kognitiven, emotionalen und verhaltensbezogenen Fähigkeiten der Patienten ab, um typische Probleme im Zusammenhang mit der Erkrankung und der Diabetestherapie zu bewältigen. Interventionen zur Stressreduktion, zur Förderung der Krankheitsbewältigung und zur Verbesserung interpersoneller Probleme sind Beispiele dieser verhaltensmedizinischen Maßnahmen [273].

Interventionen zur Stressreduktion sind ein wirksames Verfahren im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung bzw. Psychotherapie. Es gibt keine Kontraindikationen für die Anwendung bei Menschen mit Diabetes. Eine adäquate emotionale Krankheitsbewältigung ist eine entscheidende Voraussetzung für ein effektives Selbstbehandlungsverhalten und den langfristigen Therapieerfolg. Gruppenpsychotherapeutische Verfahren zur Verbesserung interpersoneller Probleme sind wirksam im Hinblick auf die soziale Kompetenz [273].

6.1.4.2 Elektrotherapie

Bei der Elektrotherapie werden folgende Therapieziele und Strategien verfolgt:

1. Verbesserung funktioneller Fähigkeiten mit Alltagsrelevanz und
2. Schmerzreduktion.

Zur Schmerztherapie sind z. B. die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), die hochfrequente Muskelstimulation oder die sogenannte Hochtontherapie (HTEMS) und die frequenz-modulierte elektromagnetische Nervenstimulation (FREMS) in Anwendung.

a) Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

Zwei kontrollierte Studien und ein Fallbericht wurden in einer systematischen Literaturrecherche bis 2009 zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie gefunden. Darüber hinaus wurde eine Studie identifiziert, welche Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und unter einer Langzeit-TENS-Behandlung befragt und die Ergebnisse zur Langzeitwirkung ausgewertet hat.

In einer einfach verblindeten, placebokontrollierten, randomisierten Studie von Kumar et al., 1998 [274] zeigte sich eine signifikant bessere Schmerzreduktion ($p < 0,03$) unter TENS im Vergleich zu einer Sham-Behandlung (Scheinbehandlung) bei 23 Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie, welche nicht oder nur unzureichend auf eine bestehende Amitriptylinbehandlung ansprachen. Fünf von 14 Patienten in der Amitriptylin-TENS-Gruppe waren am Studienende nach zwölf Wochen asymptomatisch. Unter TENS wurden keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen berichtet.

Eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie von Forst et al., 2004 [275] fand in der TENS-Gruppe eine signifikant stärkere Verbesserung im NTSS-6-Score ($p = 0,05$) nach sechs und zwölf Wochen sowie auf der visuellen Analogskala ($p = 0,05$) nach sechs Wochen im Vergleich zur Placebogruppe. In Subanalysen zu den verschiedenen Kriterien des NTSS-6-Scores konnten signifikante Verbesserungen in den Qualitäten Taub-

heitsgefühl, stechender Schmerz und Allodynie nach sechs Wochen gezeigt werden, nach zwölf Wochen war der Gruppenunterschied jedoch nicht mehr signifikant. Die TENS-Behandlung wurde gut vertragen und es wurden keine behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse beobachtet. Bei Interpretation der Ergebnisse müssen die kleine Fallzahl von $n = 19$ und Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen berücksichtigt werden.

In der Analyse von Julka et al., 1998 [276] wurden 34 Patienten (Durchschnittswerte: Alter 74 Jahre, Diabetes mellitus seit 15 und Polyneuropathie seit acht Jahren) zur Langzeitwirkung einer TENS-Behandlung mit einem Fragebogen evaluiert. 76 % der Patienten gaben eine subjektive Besserung des Schmerzes um ca. 44 % auf einer Analogskala von 0-100 % an. Die Gesamt-Schmerzreduktion war ebenfalls signifikant ($p < 0,01$). Fehlende Angaben zu Validität und Struktur des Fragebogens schränken die Aussagen jedoch ein.

Zwei kontrollierte Studien konnten zwar einen Schmerzurückgang unter TENS bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie zeigen, die kleine Fallzahl der Studien sowie weitere methodische Mängel schränken die Aussagen jedoch ein.

b) Hochfrequente Muskelstimulation (so genannte Hochtontherapie)

Eine systematische Literaturrecherche bis 2009 identifizierte zwei klinische Studien zur hochfrequenten Muskelstimulation bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie.

Die hochfrequente Muskelstimulation (High Tone Electrical Muscle Stimulation = HTEMS) erwies sich in einer kontrollierten Studie von Reichstein et al., 2005 [277] bereits nach drei Behandlungstagen der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) überlegen und erbrachte eine signifikante Besserung der neuropathischen Symptome.

Eine unkontrollierte Studie von Humpert et al., 2009 [278] zeigte zwar eine Verbesserung der neuropathischen Symptome nach vierwöchiger Behandlung mit externer Muskelstimulation, aber aufgrund des offenen, unkontrollierten Studiendesigns ist eine adäquate Interpretation des Wirksamkeitseffekts nicht gegeben.

Weitere kontrollierte Studien liegen nicht vor, so dass über den mittel- bzw. langfristigen Effekt keine Aussage gemacht werden kann.

c) Frequenzmodulierte Elektromagnetische Nervenstimulation (FREMS)

In einer systematischen Literaturrecherche bis 2009 konnte nur eine kontrollierte Studie identifiziert werden, welche die Wirksamkeit einer frequenzmodulierten elektromagnetischen neuralen Stimulation (FREMS) bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie untersuchte. Bereits nach zehn Behandlungen über maximal drei Wochen konnte eine signifikante Verbesserung der Beschwerden gemäß visueller Analogskala sowie klinischer und neurophysiologischer Parameter gefunden werden, jedoch wird das Ergebnis durch eine kleine Studienfallzahl von $n = 31$ bedeutend eingeschränkt (Bosi et al., 2005, [279]).

6.1.4.3 Akupunktur

In einer systematischen Literaturrecherche bis 2009 konnten drei Studien zu Akupunktur bei diabetischer Polyneuropathie gefunden werden. Alle Studien waren von eingeschränkter methodischer Qualität und kleiner bis sehr kleiner Fallzahl.

In einer Studie von Jiang et al., 2006 [280] mit 90 eingeschlossenen Patienten mit diabetischer Polyneuropathie erhielten jeweils 1/3 eine Akupunktur des Handgelenks, eine Gesamtkörperakupunktur oder eine konservative Therapie ohne Akupunktur (Kontrollgruppe). Beide Akupunkturgruppen zeigten signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In einer weiteren zehnwöchigen unkontrollierten Studie von Abuaisha et al., 1998 [281] wurde die analgetische Wirksamkeit einer traditionellen chinesischen Akupunktur bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie untersucht. 63 % der Patienten hatten zusätzlich eine medikamentöse Schmerztherapie. Bei 34 von 44 eingeschlossenen Patienten (77 %) konnte nach bis zu sechs Sitzungen eine signifikante Besserung der Schmerzsymptome, gemessen auf einer horizontalen, 10 cm langen Schmerzskala, beobachtet werden ($p < 0,01$). Nebenwirkungen der Akupunktur wurden nicht berichtet. Nur ein Patient brach die Studie vorzeitig ab, da er die Akupunktur als unangenehm empfand.

In einer nichtverblindeten, randomisierten Pilotstudie wurde die Wirksamkeit der chinesischen Akupunktur mit der japanischen Akupunktur bei insgesamt sieben Patienten mit chronisch schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie untersucht. Nach zehnwöchiger Behandlung zeigte sich in der Gruppe mit japanischer Akupunktur eine stärkere Schmerzreduktion auf der visuellen Analogskala, wogegen in der Gruppe mit chinesischer Akupunktur eine

größere Verbesserung im Kälte und Wärmeempfinden, gemessen durch eine quantitative sensorische Testung, gezeigt werden konnte.

Weitere kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor, so dass eine Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit einer Akupunktur im Allgemeinen nicht möglich ist.

6.1.5 Invasive nicht-medikamentöse Schmerztherapie

6.1.5.1 Chirurgische Nervendekompression

Eine systematische Übersichtsarbeit von Chaudhry et al., 2008 [282] zur Brauchbarkeit der lokalen operativen Dekompression am Ort der anatomischen Enge brachte lediglich eine verblindete prospektive Studie hervor, deren methodische Qualität als niedrig einzustufen ist (keine Kontrollgruppe, keine Randomisierung). Zwar konnte eine Verbesserung in der Nervenleitgeschwindigkeit (gemessen über einen standardisierten 2-Punkte-Unterscheidungstest) postoperativ gezeigt werden, jedoch ist ungewiss, ob die Verbesserung aufgrund der chirurgischen Dekompression oder durch eine Besserung der diabetischen Polyneuropathie im Allgemeinen verursacht wurde.

Aufgrund der unzureichenden Evidenz kann die Wirksamkeit dieses invasiven Verfahrens nicht beurteilt werden und bleibt unbewiesen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-37 Chirurgische Nervendekompression soll außer bei nachgewiesenem Engpasssyndrom zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie nicht eingesetzt werden.	↓↓↓

Tabelle 20: Medikamentöse Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit Angaben zu Dosierungen und Arzneimittelnebenwirkungen

Therapieansatz	Substanz/Maßnahme	Tagesdosis	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Besonderheiten	Empfehlungsgrad
Nahe-Normoglykämie, multifaktorielle Risikointervention	Lifestyle, orale Antidiabetika, Insulin	Individuelle Anpassung	Besonderheit: auf den individuellen Patienten und sein Komorbiditäts- und Risikoprofil angepasste Diabeteseinstellung	↑↑
Symptomatische Therapie	Trizyklische-Antidepressiva (TZA)			TZA:
	Amitriptylin ¹	(10-)25-75 mg (0-0-1)	UAW: Sedierung, anticholinerge Wirkungen (Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Tachyarrhythmien; CAVE bei Glaukom und Prostatahypertrophie), orthostatische Dysregulation, Senkung der Krampfschwelle, Leberenzymanstieg Monitoring: Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten mit kardialem Risiko und ab einem Alter von 65 Jahren ein EKG abgeleitet werden.	↑
	Imipramin ¹	(10-)25-75 mg		
	Clomipramin ¹	(10-)25-150 mg		
	SSNRI-Antidepressiva			
	Duloxetin ¹	bis 60 mg (1-0-0)	UAW: Übelkeit, Erbrechen, KG▼, trockener Mund, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Durchfall, Blutdruckanstieg Monitoring: regelmäßige Blutdruckkontrollen	Duloxetin: ↑
	Antikonvulsiva			
	Gabapentin ¹ (in Überarbeitung)	900-3 400 mg (Titration)	UAW: Müdigkeit, Schwindel, Ödeme, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, keine Medikamenteninteraktionen bekannt Monitoring: Kontrolle der Pankreasenzyme in der Aufdosierungsphase	Gabapentin: ↔ (in Überarbeitung)
	Pregabalin ¹	300-600 mg (1-0-1) (Titration)	UAW: Müdigkeit, Schwindel, KG▲, Ödeme, Gangstörung, Ataxie, keine Medikamenteninteraktionen bekannt, keine Hinweise auf schwere oder irreversible Organtoxizität Monitoring: Kontrolle der peripheren Ödeme	Pregabalin:↑
Nichtopioide				
Paracetamol	2-3-mal täglich 500-1 000 mg, max. 3 g/Tag	UAW: hepato- (Anstieg der Lebertransaminasen) und nephrotoxisch bei Überdosierung/Organinsuffizienz, geringe gastrointestinale Beschwerden, selten Überempfindlichkeit (Hautrötung bis Urtikaria) Bei gewohnheitsmäßiger Einnahme und insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe dauerhafte Nierenschädigung mit dem Risi-	Paracetamol: ↔	

Therapieansatz	Substanz/Maßnahme	Tagesdosis	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Besonderheiten	Empfehlungsgrad
			ko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie)	
	Metamizol	3-4 mal täglich 500-1000 mg, max. 4 g/Tag	UAW: Überempfindlichkeitsreaktionen (Agranulozytose und Leukopenie (sehr selten) – Monitoring: mehrfache Kontrolle in den ersten Monaten; Urtikaria bis anaphylaktischer Schock), gastrointestinale Beschwerden	Metamizol: ↔
	Mittelstarke Opiode			
	Tramadol	2-3 x 100-200 mg*	UAW: wie Opiode CAVE: Wiederholte Verordnung von Tropfen ist eindeutig missbrauchfördernd.	Tramadol: ↑
	Tilidin/Naloxon	2-3 x 100-200 mg*	UAW: wie Opiode CAVE: häufige Verordnung von Tropfen; sie ist eindeutig missbrauchfördernd.	Tilidin/ Naloxon: ↔
Therapierefraktäre Schmerzen	Starke Opiode			
	Oxycodon ¹	2 x 10 mg*(Titration)	UAW: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Beeinträchtigung, Müdigkeit und Schlafstörungen, Schwitzen, physische Abhängigkeit und Risiko einer Suchtentwicklung, Sehstörung (Miosis, Adaptationsstörung), Juckreiz, Verwirrtheit, Halluzinationen Bemerkung: häufig auftretende Obstipation/Erbrechen unter Opioiden prophylaktisch mit adäquater Komedikation (Laxantien/Antiemetika) therapieren. Die übrigen UAW symptomatisch bei Auftreten behandeln.	Opiode (siehe E6-25 bis E6-27): ↔
	Morphin Hydromorphin	2(-3) x 10-30 mg*		
	Levomethadon	2(-3) x 5-10 mg*		

¹ einschleichende Dosierung empfohlen;

* Applikationsintervall und orale Dosis (mg) bei Therapiebeginn (für weitere Informationen siehe Tabelle 18 und Tabelle 19)

Abkürzungen: UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen; KG ▼ = Abnahme an Körpergewicht; KG ▲ = Zunahme an Körpergewicht

Bei **allen Substanzen** ist zusätzlich zu den hier gegebenen Informationen die aktuelle Fachinformation zu konsultieren (online unter www.fachinfo.de verfügbar).

6.2 Spezifische Therapiemaßnahmen bei kardialer autonomer diabetischer Neuropathie

An erster Stelle der Therapie stehen allgemeine Behandlungsansätze wie eine auf den individuellen, insbesondere älteren Patienten und sein Komorbiditätsprofil angepasste Diabeteseinstellung sowie die konsequente Therapie möglicher Risikofaktoren (Bluthochdruck, Übergewicht, Rauchen usw.) (siehe Kapitel 5 Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention).

Weitere spezifische Therapiemaßnahmen werden im Folgenden vorgestellt.

Vorbemerkung: Zur Therapie der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie (KADN) gibt es wenig belastbare Daten, daher wird teilweise auf Phase-II-Studien Bezug genommen, auf die sich keine allgemeingültigen Empfehlungen aufbauen lassen. Zu einigen medikamentösen Behandlungsoptionen liegen nur Einzelstudien vor. Alternative Therapieoptionen sind nicht untersucht worden. Aufgrund dieser schlechten Studienlage soll im Folgenden nur ein allgemeiner Hinweis auf mögliche medikamentöse Therapieoptionen gegeben werden.

Im Einzelfall muss die Therapie individuell auf den Patienten und sein Risikoprofil angepasst werden und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Um Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Off-Label-Use-Kriterien erfüllt sein:

1. nachgewiesene Wirksamkeit;
2. günstiges Nutzen-Risikoprofil;
3. fehlende Alternativen – Heilversuch.

Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-38 Die über physikalische Maßnahmen hinausgehenden Therapieoptionen sollten nicht außerhalb von Einrichtungen mit Kompetenz in der Behandlung der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie durchgeführt werden.	↓

6.2.1 Modulation des autonomen Tonus

Änderungen der Aktivität des autonomen Nervensystems spielen in der Genese von Herzrhythmusstörungen eine wichtige Rolle. Im Allgemeinen fördern eine Reduktion der parasympathischen Aktivität oder eine Steigerung der sympathischen Aktivität die Ausbildung von ventrikulären Arrhythmien [283].

Bei der Wahl jedweder medikamentösen Therapie sollten somit keine Substanzen eingesetzt werden, welche durch eine Abnahme der Herzfrequenzvariabilität (HRV) den autonomen Tonus ungünstig beeinflussen und die Gefahr von Arrhythmien erhöhen. Es ist nicht belegt, ob die Prognose von Patienten mit reduzierter HRV durch Substanzen, die den autonomen Tonus durch eine Zunahme der HRV günstig beeinflussen, verbessert wird. Es besteht daher keine Indikation zur Gabe dieser Substanzen aufgrund einer KADN als alleinigem Entscheidungskriterium.

Tabelle 21: Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge) und ihr Einfluss auf den autonomen Tonus (mod. n. [283]):

Substanzen, die den autonomen Tonus **durch Zunahme der Herzfrequenzvariabilität (HRV) günstig beeinflussen können**, sind:

- ACE-Hemmer;
- Angiotensin II (Typ-1)-Rezeptorblocker;
- kardioselektive Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (z. B. Metoprolol);
- Digoxin und
- Verapamil.

Substanzen, die den autonomen Tonus **durch Abnahme der Herzfrequenzvariabilität (HRV) ungünstig beeinflussen können**, sind:

- Antiarrhythmika der Klasse Ic (z. B. Flecainid);
- Betarezeptorenblocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (z. B. Pindolol) und
- Trizyklische Antidepressiva (TZA, z. B. Amitriptylin, Imipramin).

Kein eindeutiger Effekt auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV) konnte für folgende Substanzen nachgewiesen werden:

- länger wirkende Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker (z. B. Nifedipin);
- Amiodarone und
- Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) (z. B. Paroxetin, Fluvoxamin, Citalopram).

Clonidin und Diltiazem konnten in einigen kleineren Studien die Herzfrequenzvariabilität verbessern oder zeigten keinen eindeutigen Effekt auf diese [284-287], die Studienpopulationen wiesen jedoch in der Mehrheit keine kardiale autonome diabetische Neuropathie als Ursache der veränderten HRV auf.

Bei Menschen mit Diabetes wird gehäuft eine autonome Dysfunktion und eine hohe Letalität in Folge von Infarkten beobachtet. Die Senkung der Reinfarkt- und Mortalitätsraten bei Menschen mit Diabetes, die mit Betablockern ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) behandelt wurden, war deutlicher als bei Menschen ohne Diabetes. Daher wird angenommen, dass diese Hochrisikopopulation (ältere Menschen mit ausgedehntem Myokardinfarkt oder mit einer kongestiven Herzerkrankung) besonders von diesen Substanzen profitiert [283]. Bezüglich der Verwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ic tritt der mögliche ungünstige Effekt dieser Substanzen auf die Herzfrequenzvariabilität in den Hintergrund, wenn sie aus kardiologischer Sicht indiziert sind.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-39 Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (z. B. Pindolol) und trizyklische Antidepressiva in antidepressiv wirksamer Dosierung (z. B. Amitriptylin, Imipramin) sollten bei Patienten mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie aufgrund ihres ungünstigen Einflusses auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und der erhöhten Gefahr von Herzrhythmusstörungen nicht gegeben werden.</p>	<p style="text-align: center;">⇓</p>

Sonstige Substanzen mit nicht belegter Wirksamkeit (in Überarbeitung)

In Phase-II-Studien kleiner Fallzahlen ließen sich bei Menschen mit Typ-2-Diabetes günstige Effekte auf die herabgesetzte HRV zeigen:

- mit Alpha-Liponsäure (800 mg/Tag peroral) nach vier Monaten (DEKAN-Studie) [288];
- mit Vitamin E (600 mg/Tag peroral) nach vier Monaten [289] und
- mit dem ACE-Hemmer Quinapril nach sechs Monaten [290].

Weitere Daten weisen auf kurzfristig günstige Effekte von Metoprolol, Ramipril, Perindopril, Losartan und Telmisartan hin [291-294].

In einer weiteren Studie von kleiner Fallzahl konnte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und Mikro- oder Makroalbuminurie, die bereits unter einer Therapie mit ACE-Hemmern standen, nach sechswöchiger Therapie mit Me-

toprolol (100 mg/Tag) eine Verbesserung der parasympathischen Aktivität im > 5 Minuten-EKG sowie im 24-Stunden-Holter-EKG gegenüber Placebo gezeigt werden [291].

Insgesamt sind die Daten unzureichend, um eine der beschriebenen Therapieoptionen zu empfehlen.

Empfehlungen/Statements (in Überarbeitung)	Empfehlungsgrad
<p>6-40 Für die Substanzen Alpha-Liponsäure, Vitamin E und ACE-Hemmer liegt kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis bei kardialer autonomer diabetischer Neuropathie vor. Sie sollten daher zur Behandlung der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie nicht empfohlen werden.</p>	

6.2.2 Symptomatische Therapien

6.2.2.1 Symptomatische Therapie der Sinustachykardie

Eine ausgeprägte Sinustachykardie im Rahmen der parasympathischen Dysfunktion kann ggf. mit Beta-1-selektiven-Betablockern wie z. B. Metoprolol, Nebivolol oder Bisoprolol behandelt werden [27].

6.2.2.2 Symptomatische Therapie der orthostatischen Hypotonie

Die medikamentöse Behandlung der orthostatischen Hypotonie zielt auf eine Blutdrucksteigerung im Stehen unter Vermeidung eines deutlichen Blutdruckanstiegs im Liegen ab. Diese Problematik findet sich insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Rahmen einer diabetischen Nephropathie und wird durch die komplexe Pathogenese der orthostatischen Hypotonie zusätzlich erschwert.

Der erste therapeutische Schritt ist das Ausschöpfen von physikalischen Maßnahmen (Tragen von elastischen Kompressionsstrumpfhosen, vorsichtiges körperliches Training, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, langsames Aufstehen nach Bettruhe) [295; 295-297]. Auch Manöver wie das Kreuzen der Beine im Stehen und eine hockende Position können deutliche zirkulatorische Effekte entfalten und unmittelbar zu einer Besserung der orthostatischen Symptomatik führen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-41 Patienten mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie und einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie sollen hinsichtlich physikalischer Maßnahmen (Tragen von elastischen Kompressionsstrümpfen, vorsichtiges körperliches Training usw.) beraten und geschult werden.</p>	

Falls keine Kontraindikation vorliegt, kann eine zusätzliche tägliche Kochsalzzufuhr von 2 bis 6 g erwogen werden.

Substanzen wie Diuretika oder Psychopharmaka (z. B. TZA) können eine orthostatische Hypotonie verschlimmern und sollten daher gemieden oder allenfalls unter klinischer Kontrolle individuell angepasst eingesetzt werden [295; 295-297].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-42 Bei Patienten mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie und orthostatischer Hypotonie sollten Diuretika und Psychopharmaka (z. B. trizyklische Antidepressiva) nur unter klinischer Kontrolle individuell angepasst oder sonst gemieden werden.</p>	<p>Statement</p>

Aus kontrollierten Studien liegen Hinweise für die Effektivität des Alpha-1-Rezeptoragonist Midodrin bei orthostatischer Hypotonie vor. Die Substanz induziert eine Vasokonstriktion der Arteriolen und der venösen Kapazitätsge-

fäße ohne direkte kardiale oder zentralnervöse Effekte. Ihr Vorteil besteht in einer relativ langen Wirkdauer und im Gegensatz zu Dihydroergotamin in einer vollständigen Resorption. Laut Fachinformation ist eine Behandlung mit Midodrin grundsätzlich nur angezeigt, wenn alle verfügbaren Allgemeinmaßnahmen ausgeschöpft sind und die Behandlung der Grundkrankheit nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der Orthostase-Ereignisse geführt hat. Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen (Anfangsdosis 2 x 2,5 mg/d, Maximaldosis 3 x 10 mg/d) [295; 295-297].

Etabliert ist auch das Mineralocorticoid Fludrocortison (9-Alpha-Fluorhydrocortison), das durch Flüssigkeitsretention den Blutdruck erhöht, jedoch auch die Ausbildung von peripheren Ödemen begünstigt (**Caue:** Herzinsuffizienz, Hypertonie, Hypokaliämie, Nephropathie). Die Dosierung beträgt initial 0,1-0,2 mg/d p.o. und wird durch das Ausmaß der Flüssigkeitsretention limitiert [295; 295-297].

Vereinzelt wurde auch über Erfolge einer sechs- bis neunwöchigen Behandlung mit Erythropoetin bei Diabetikern mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie und gleichzeitig reduziertem Hämatokrit, die nicht hinreichend auf Fludrocortison ansprechen, berichtet. Die Effekte und Nebenwirkungen einer Langzeittherapie sind jedoch nicht bekannt, daher soll diese Therapie nicht angewandt werden. [295; 295-297].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-43 Bei Patienten mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie und bestehender Anämie mit reduziertem Hämatokrit soll eine Therapie mit Erythropoetin nicht angewendet werden.	↓↓↓

6.3 Spezifische Therapiemaßnahmen bei autonomer diabetischer Neuropathie am Gastrointestinaltrakt

6.3.1 Allgemeine Grundlagen

Therapieziele bei gastrointestinalen Funktionsstörungen sind die Verringerung von Beschwerden, die Vermeidung von Komplikationen und die Verbesserung der Diabeteseinstellung.

Es liegt wenig Studienevidenz zur Behandlung gastrointestinaler Beschwerden speziell bei ADN vor. Eine Ausnahme bildet hier allenfalls die Behandlung der diabetischen Gastroparese. Die im Folgenden aufgeführten Empfehlungen zu sonstigen gastrointestinalen Beschwerden basieren daher vor allem auf externer Evidenz aus klinischen Untersuchungen bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Da sich die Behandlungsansätze in beiden Patientengruppen nicht grundsätzlich unterscheiden, wurden die Empfehlungen, welche bei Patienten ohne Diabetes mellitus gelten, auf Menschen mit Diabetes mellitus übertragen. Empfehlungen, für welche die verfügbare externe Evidenz dennoch nicht ausreichend ist, die aber unter Berücksichtigung anderer wichtiger Kriterien wie klinischer Relevanz, Patientenpräferenzen oder ethischer Aspekte von Bedeutung sind, können trotz dieser Einschränkungen den höchsten Empfehlungsgrad erreichen.

6.3.2 Kausale Therapie

Es wird angenommen, dass eine normnahe Diabeteseinstellung die den gastrointestinalen Störungen häufig zugrunde liegende autonome Neuropathie bessert, ohne dass hierzu gezielte Daten vorliegen. Aber auch unabhängig von einer Besserung der autonomen Neuropathie ist eine gute Diabeteseinstellung bei gastrointestinalen Funktionsstörungen sinnvoll, da praktisch alle Funktionen des Verdauungstraktes durch Hyperglykämie beeinträchtigt werden (vgl. Kapitel 3 Basisdiagnostik und Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen). Zumindest für einzelne gastrointestinale Funktionsstörungen konnte gezeigt werden, dass durch Korrektur der Stoffwechselsituation eine Verbesserung erzielt werden kann [298-300].

Abgesehen von der Bedeutung der Diabeteseinstellung werden die gastrointestinalen Manifestationen der autonomen diabetischen Neuropathie am Gastrointestinaltrakt in aller Regel symptomorientiert therapiert. Die Behandlung unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Selbstverständlich sind allerdings besondere individuelle Risiken (z. B. in Bezug auf OP-Indikation) bzw. Kontraindikationen (z. B. in Bezug auf Medikamenteneinnahme) zu berücksichtigen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-44 Manifeste Störungen des Gastrointestinaltraktes sollen symptomorientiert und nach den auch für Menschen ohne Diabetes mellitus gültigen Vorgaben therapiert werden. Hierbei gilt, dass diabetesspezifische Risiken und Kontraindikationen berücksichtigt werden müssen. Eine gute Diabeteseinstellung ist anzustreben.</p>	↑↑
<p>6-45 Messbare gastrointestinale Funktionsstörungen, die weder mit subjektiven Beschwerden noch mit relevanten morphologischen Veränderungen oder mit einer Beeinträchtigung der Stoffwechselsituation verbunden sind, sind nicht behandlungsbedürftig.</p>	Statement

Die therapeutischen Optionen für die einzelnen Organmanifestationen werden im folgenden Abschnitt näher beschrieben (siehe Kapitel 6.3.3 Symptomatische Therapie).

6.3.3 Symptomatische Therapie

6.3.3.1 Gallenblasendysfunktion

Eine Gallenblasendysfunktion erhöht das Risiko für das Auftreten von Gallensteinen. Ob sie darüber hinaus eine klinische Bedeutung hat, ist unklar. Deshalb ist eine über die Verbesserung der Diabeteseinstellung hinausgehende medikamentöse Therapie der unkomplizierten Gallenblasendysfunktion unüblich. Gallensteine und deren Komplikationen werden so behandelt wie bei Patienten ohne Diabetes mellitus [172], allerdings unter Berücksichtigung besonderer diabetesassoziierter Risiken (z. B. in Bezug auf OP-Indikation) bzw. Kontraindikationen (z. B. in Bezug auf Medikamenteneinnahme).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-46 Eine Therapie der unkomplizierten Gallenblasendysfunktion ist nicht etabliert.</p>	Statement
<p>6-47 Gallensteine und deren Komplikationen sollen so behandelt werden wie bei Menschen ohne Diabetes mellitus. Besondere diabetesassoziierte Risiken bzw. Kontraindikationen sollen dabei berücksichtigt werden.</p>	↑↑

6.3.3.2 Refluxerkrankung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-48 Die Refluxerkrankung soll bei Patienten mit Diabetes mellitus nach den auch für Patienten ohne Diabetes mellitus üblichen Vorgaben behandelt werden. Medikamentöse Therapie der Wahl bei einer Refluxerkrankung sind Protonenpumpeninhibitoren. Quelle: mod. n. [176]</p>	↑↑

6.3.3.3 Dysphagie

Die Therapie dysphagischer Beschwerden und thorakaler Schmerzen, die durch ösophageale Motilitätsstörungen als Ausdruck der autonomen Neuropathie auftreten können, ist oft schwierig. Auch hier gilt, dass es keine eigenen Behandlungsleitlinien für Menschen mit Diabetes mellitus gibt, sondern dass sich die Behandlung an den all-

gemeinen Vorgaben orientiert. Die in Deutschland zugelassenen Prokinetika haben am Ösophagus allenfalls einen geringen Effekt. Mehrere Studien bei Refluxpatienten zeigen, dass Domperidon und Metoclopramid den Tonus im Bereich des unteren Ösophagus sphinkters steigern, aber allenfalls einen geringen Effekt auf die tubuläre Motilität haben [301; 302]. Dementsprechend konnte in einer einzelnen, kleinen Studie an Patienten mit ADN (n = 12) durch die akute oder chronische Gabe von Domperidon keine Verbesserung des Transports für feste Boli nachgewiesen werden [303].

Bei dysphagischen Beschwerden, die auf einer hypotensiven Motilitätsstörung beruhen, kann somit eine generelle Gabe von Prokinetika nicht empfohlen werden. Stattdessen sind Allgemeinmaßnahmen anzuraten wie das ausgiebige Kauen fester Nahrung bzw. die Verabreichung von flüssiger Zusatzkost bei aufrechtem Oberkörper, weil der Transport von Flüssigkeiten durch den Ösophagus leichter erfolgt als der von festen Boli und wesentlich durch hydrostatische Kräfte mitbedingt wird. Bei anhaltenden Beschwerden kann im Einzelfall ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit Prokinetika (Domperidon, Metoclopramid) erwogen werden. Die Zulassung von Metoclopramid und Domperidon wurden eingeschränkt, die Gabe als Prokinetika stellt einen Off-Label-Use dar [304-308]. Bei einem Off-Label-Use müssen folgenden Kriterien berücksichtigt werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

Der ätiologische Zusammenhang zwischen autonomer diabetischer Neuropathie und hypertensiven Ösophagusmotilitätsstörungen ist unklar. Diese Beschwerdebilder werden bei Menschen mit Diabetes mellitus ebenso behandelt wie bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Bereits die Diagnosestellung erfordert den Einsatz gastroenterologischer Untersuchungsmethoden, und auch die Therapie sollte durch einen gastroenterologisch erfahrenen Facharzt initiiert und gesteuert werden.

Calciumantagonisten und Nitrate reduzieren messbar den Tonus im Bereich des unteren Ösophagus sphinkters sowie die Amplitude tubulärer Kontraktionen [309-313]. Klinisch sind sie mäßig wirksam [310; 314]. Dennoch sollte bei hypertensiven Ösophagusmotilitätsstörungen, die den Tubulus betreffen, zunächst ein Therapieversuch mit Glattmuskelrelaxantien (z. B. Kalziumantagonisten) erfolgen, bevor in zweiter Linie invasive endoskopisch interventionelle Verfahren oder als ultima ratio eine operative Therapie erwogen werden [315].

Bei der Achalasie gilt demgegenüber die pneumatische Dilatation als Therapie der Wahl [316]. Die Gabe von Glattmuskelrelaxantien oder die endoskopische Injektion von Botulinustoxin in den unteren Ösophagus sphinkter können bei Kontraindikationen erfolgen, die operative Behandlung in therapierefraktären Fällen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-49 Dysphagische Beschwerden und retrosternale Schmerzen, die auf Ösophagusmotilitätsstörungen beruhen, sollen bei Patienten mit Diabetes mellitus nach den auch für Patienten ohne Diabetes mellitus üblichen Vorgaben behandelt werden.	↑↑

6.3.3.4 Diabetische Gastropathie

Die Magenentleerung ist von besonderer Bedeutung für die Blutglukoseregulation. Infolge der autonomen diabetischen Neuropathie kann es nicht nur zu einer Verzögerung, sondern auch zu einer Beschleunigung der Magenentleerung kommen [71; 166]. Eine beschleunigte Magenentleerung kann nicht nur mit dyspeptischen Beschwerden, sondern auch mit einem schnellen und starken Anstieg der postprandialen Blutglukosespiegel assoziiert sein, vor allem nach Aufnahme leicht resorbierbarer Kohlenhydrate.

Die typische diabetische Gastroparese mit starker Verzögerung der Magenentleerung behindert das Zusammenwirken zwischen Kohlenhydratresorption und Medikamentenwirkung, insbesondere die Insulinwirkung [130]. Hieraus können akute Stoffwechselentgleisungen, insbesondere Hypoglykämien, aber auch eine langfristige Hyperglykämie mit entsprechenden Langzeitriskien resultieren. Zudem behindert die gastrointestinale Dysfunktion eine Optimierung der Stoffwechseleinstellung als kausale Therapie diabetischer Neuropathien und auch anderer diabetischer Langzeitkomplikationen ([130] zit. n. [10]).

Beschleunigte Magenentleerung

Eine beschleunigte Magenentleerung in Assoziation mit einer autonomen Neuropathie wurde auch bei langjährigem Typ-2-Diabetes beschrieben [166; 317]. Etablierte Therapieempfehlungen hierzu gibt es noch nicht. Eine Umstellung der Ernährung mit Einnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten und Vermeidung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate, v. a. zuckerhaltiger Getränke, ist sinnvoll. Manchmal hilft die Gabe von Quellstoffen (Flohsamenschalen), die den Mageninhalt eindicken und dadurch die Magenentleerung verlangsamen können.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-50 Patienten mit diabetischer Gastropathie in Form einer beschleunigten Magenentleerung sollte eine Umstellung der Ernährung angeraten werden, d. h. kleine, über den Tag verteilte Mahlzeiten mit Vermeidung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate.</p>	↑

Diabetische Gastroparese

Bei der diabetischen Gastroparese sind allgemeintherapeutische Maßnahmen von besonderer Bedeutung. Weil vor allem die Entleerung fester Substanzen aus dem Magen verzögert ist, soll die Nahrung gründlich gekaut werden, und der Patient sollte zumindest eine halbe Stunde nach jeder Mahlzeit in aufrechter Haltung verweilen. Langsames Spaziergehen nach dem Essen kann die Magenentleerung bei einem Teil der Patienten zusätzlich verbessern [318]. Es werden kleine, über den Tag verteilte Mahlzeiten mit reduzierter Fettzufuhr und wenig Ballaststoffen empfohlen. Die Gabe von passierter/flüssiger Kost oder von flüssiger Zusatznahrung kann erforderlich sein.

Zu berücksichtigen ist, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes und Gastroparese etwa 25 % weniger Insulin benötigen als Menschen mit Diabetes mellitus und einer normalen Magenentleerung [319]. Außerdem kann es notwendig werden, den Spritz-Ess-Abstand ganz weg zu lassen und eventuell das Insulin erst nach Mahlzeitenbeginn zu injizieren. Hier können im Einzelfall nach klinischen Erfahrungen auch kurzwirksame Insulinanaloga vorteilhaft sein [320]. Studien, die verschiedene Insulinpräparate bei solchen Patienten vergleichen, gibt es allerdings nicht.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-51 Patienten mit einer diabetischen Gastroparese soll eine Umstellung der Ernährung angeraten werden, d. h. kleine, über den Tag verteilte Mahlzeiten mit reduzierter Fettzufuhr und wenig Ballaststoffen. Allgemeine Maßnahmen wie das gründliche Kauen und eine aufrechte Körperhaltung (für mind. 30 Min.) nach dem Essen sollen empfohlen werden.</p>	↑↑
<p>6-52 Bei insulinpflichtigen Patienten mit einer diabetischen Gastroparese soll beachtet werden, dass der Bedarf an Insulin reduziert sein kann und/oder der Spritz-Ess-Abstand adaptiert werden muss.</p>	↑↑

Wenn die Umstellung der Ernährung nicht genügt, können Prokinetika zum Einsatz kommen. In Studien wurde eine signifikante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität bei diabetischer Gastroparese gefunden [321-324]. Die Zulassung von Metoclopramid und Domperidon wurde eingeschränkt, so dass die Gabe als Prokinetika einen Off-Label-Use darstellt [304-308]. Bei einem Off-Label-Use müssen folgenden Kriterien berücksichtigt werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

Allerdings gilt für alle Prokinetika, dass es keine eindeutige Beziehung zwischen Beschleunigung der Magenentleerung und Verbesserung der Symptomatik gibt [322].

Metoclopramid und Domperidon sind Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten. Metoclopramid hat darüber hinaus begrenzte Wirkungen auf Serotonin-Rezeptoren und ist bluthirnschrankengängig. Deshalb können unter Therapie mit Metoclopramid extra-pyramidal-motorische Störungen auftreten [325], in seltenen Fällen auch schon als Frühdyskinesien nach wenigen Tagen der Einnahme. Fälle mit tardiver Dyskinesie traten im Mittel erst nach 20-monatiger Therapie auf [325]. Dosisabhängig finden sich auch Müdigkeit, Unruhe und Kopfschmerzen als Nebenwirkungen. Bei Domperidon treten aufgrund der geringeren Passage der Bluthirnschranke weniger ZNS-Nebenwirkungen auf. Hier sind in Einzelfällen maligne Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod beschrieben [326; 327]. Weiterer Nachteil beider Substanzen ist, dass sie einer Tachyphylaxie unterliegen (Wirkverlust aufgrund veränderter Rezeptordichte).

Bei unzureichender Wirksamkeit der genannten Prokinetika kann das Antibiotikum Erythromycin Off-Label zur Therapie der Gastroparese eingesetzt werden [322; 328]. Die fehlende Zulassung für eine diabetische Gastroparese, die sogar als Kontraindikation genannt wird, bedingt kein Verbot von Erythromycin. Eine medizinische Begründung auf Basis der Nutzen-Risiko-Abwägung, das Fehlen einer therapeutischen Alternative, die Aufklärung des Patienten über den Sachverhalt sowie die Zustimmung des Patienten sind jedoch für die Anwendung notwendig. Diese Therapie sollte durch den Facharzt (ggf. unter Hinzuziehen eines Spezialisten) initiiert und gesteuert werden.

Erythromycin wirkt prokinetisch, indem es Motilinrezeptoren stimuliert. Motilin wiederum gilt als das gastrointestinale Peptidhormon mit der stärksten prokinetischen Wirkung am oberen Gastrointestinaltrakt. Die wirksamen Erythromycindosen liegen bei 50 bis 100 mg i.v. bzw. 200 bis 250 mg oral und werden kurz vor den Mahlzeiten verabreicht. Allerdings unterliegt auch Erythromycin einer starken Tachyphylaxie und hat den zusätzlichen Nachteil der ungewollten antibiotischen Wirkung. Außerdem bewirkt es neben der gewünschten Steigerung der Magenentleerungsgeschwindigkeit eine ungünstige Verschlechterung der Akkomodationsfähigkeit des Magens. Dies könnte erklären, weshalb die Substanz nur bei einem Teil der Patienten eine Besserung der Symptomatik bewirkt [328] und weshalb auch die bislang untersuchten Motilide (Medikamente ohne antibiotische Wirkung, die am Motilin-Rezeptor wirken) in klinischen Studien nur teilweise erfolgreich waren [329; 330].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-53 Wenn eine Ernährungsumstellung und einfache allgemeintherapeutische Maßnahmen nicht genügen, sollten die Prokinetika Metoclopramid oder Domperidon (Off-Label-Use) unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles zeitlich begrenzt auf wenige Wochen (ggf. wiederholt) eingesetzt werden.</p>	<p>↑↑</p>

Die Zulassung für Domperidon und Metoclopramid wurden nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung eingeschränkt, so dass die Gabe als Prokinetika einen Off-Label-Use darstellt [304-308]. Für Metoclopramid beträgt die maximale empfohlene Tagesdosis 30 mg oder 0,5 mg/kg Körpergewicht und die maximale empfohlene Behandlungsdauer 5 Tage. Für Domperidon beträgt die maximale Dosierung 10 mg bis zu 3mal täglich bei einer maximalen Tagesdosis von 30 mg und die maximale Behandlungsdauer eine Woche. Bei einem Off-Label-Use müssen folgenden Kriterien berücksichtigt werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig..

Kontrollierte Studien zur endoskopisch interventionellen Injektion von Botulinustoxin-A in den Pylorus haben keinen symptomatischen Benefit im Vergleich zu Placebo gezeigt [331], so dass diese Therapie außerhalb von Studien nicht empfohlen wird [332-335].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-54 Eine endoskopisch interventionelle Injektion von Botulinustoxin-A in den Pylorus bei diabetischer Gastroparese sollte nicht durchgeführt werden.</p>	<p>↓↓</p>

Für refraktäre Fälle kommt der operative Einsatz eines gastralen Neurostimulators in Frage. Dieser kann zu einer Verbesserung der abdominellen Symptomatik führen [336-341] und reduziert beispielsweise die Krankenhausaufenthalte auch im Langzeitverlauf signifikant [342]. Dabei ist das eigentliche Therapieprinzip des gastralen Neurostimulators nicht völlig geklärt. Es kommt in vielen, aber nicht in allen Fällen zu einer Beschleunigung der Magenentleerung. Wahrscheinlich trägt eine Modulation der gastralen Afferenzen wesentlich zum Effekt bei. Bei der Abwägung zwischen dem Einsatz eines gastralen Neurostimulators und noch verbleibenden Therapieoptionen (enterale oder parenterale Ernährung) bei gegenüber Medikamenten refraktären Patienten ist die deutlich geringere Einschränkung der Lebensqualität durch den Schrittmacher zu berücksichtigen. Auch in Bezug auf ökonomische Aspekte dürfte der gastrale Neurostimulator, obwohl es sich um eine teure Therapieform handelt, der dauerhaften enteralen und insbesondere der heimparenteralen Therapie überlegen sein. Dazu liegen Daten einer Langzeitstudie vor, welche an 37 Patienten durchgeführt worden ist [343].

Resezierende operative Verfahren haben sich in der Regel als nicht erfolgreich erwiesen [344].

Bei schwersten Formen der diabetischen Gastroparese kann die Ernährung über eine Jejunalsonde oder, vor allem wenn auch der Dünndarm schwere Motilitätsstörungen aufweist, die parenterale Ernährung erforderlich sein [10].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-55 Bei schweren refraktären Beschwerden soll eine Überweisung des Patienten an eine spezialisierte Einrichtung erfolgen, welche den Einsatz eines gastralen Neurostimulators prüft.	↑↑
6-56 Resezierende operative Verfahren bei diabetischer Gastroparese sollten nicht empfohlen werden.	↓
6-57 Bei schweren refraktären Beschwerden soll eine dauerhafte enterale Ernährung versucht werden, andernfalls eine parenterale Ernährung als ultima ratio.	↑↑

6.3.3.5 Diabetische Diarrhoe und exokrine Pankreasinsuffizienz

Die unter Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen beschriebene exakte differenzialdiagnostische Abklärung der chronischen Diarrhoe ist unter anderem deshalb so wichtig, weil sich verschiedene andere Formen der Diarrhoe gezielt behandeln lassen, während eine spezifische Therapie der diabetischen Diarrhoe im engeren Sinn nicht möglich ist.

Die diabetische Diarrhoe im engeren Sinne wird durch die Gabe von Quellstoffen (Flohsamenschalen) oder Loperamid symptomatisch behandelt. Colestyramin kann bei Versagen dieser Therapie probatorisch eingesetzt werden. Wegen der bei autonomer Neuropathie gestörten intestinalen adrenergen Funktion kann außerdem der periphere α -2-Agonist Clonidin eingesetzt werden (beginnend mit niedriger Dosierung) [345; 346]. Bei Versagen anderer Therapieoptionen kommt die Gabe des Somatostatin-Analogons Octreotid (50-75 μ g 2 x/d) zur Behandlung der diabetischen Diarrhoe in Frage. Diese Therapie ist allerdings teuer und kann eine bakterielle Fehlbesiedlung und eine exokrine Pankreasinsuffizienz begünstigen [316]. Therapieversuche mit Clonidin oder Octreotid sollten durch den Fach-/spezialisierten Arzt initiiert und gesteuert werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-58 Bei diabetischer Diarrhoe sollte eine symptomatische Therapie mit Quellstoffen oder Loperamid versucht werden.	↑
6-59 Bei Versagen einer symptomatischen Therapie mit Quellstoffen oder Loperamid sollte Colestyramin probatorisch eingesetzt werden.	↑

Wenn die Diarrhoe durch eine bakterielle Fehlbesiedlung bedingt oder erschwert wird, ist die Behandlung mit Breitbandantibiotika indiziert. Ein mögliches Schema besteht aus der aufeinander folgenden Gabe von Ciprofloxacin 2 x 250 mg, Metronidazol 2-3 x 400 mg und Doxycyclin 1 x 100 mg, jeweils über zehn Tage. Wegen der Gefahr der Induktion einer Clostridium difficile assoziierten Colitis sollte während des gesamten Zeitraums parallel mit medizinischer Hefe therapiert werden [347]. Allerdings gibt es weder zu diesem Schema noch zu anderen Möglichkeiten der Therapie einer bakteriellen Fehlbesiedlung (z. B. Amoxicillin-Clavulansäure) kontrollierte Studien an größeren Kollektiven.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-60 Bei Vorliegen einer bakteriellen Fehlbesiedlung sollen die Diagnostik und ggf. die Therapie mit Breitbandantibiotika durch den gastroenterologisch erfahrenen Arzt erfolgen bzw. gesteuert werden.</p>	<p>↑↑</p>

Die seltene schwere Form der diabetesassoziierten exokrinen Pankreasinsuffizienz kann eine Therapie mit Pankreasenzymen erfordern [348]. Hierbei ist zu beachten, dass eine pathologische Erniedrigung der fäkalen Elastase-1 bei Patienten mit Diarrhoe wenig aussagekräftig ist. Außerdem muss die Diabeteseinstellung kontrolliert werden, da es in einzelnen Studien unter Therapie mit Pankreasenzymen zu einer Verschlechterung der Blutglukosekontrolle gekommen ist [349].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-61 Bei einer schweren diabetesassoziierten exokrinen Pankreasinsuffizienz soll die Substitution von Pankreasenzymen unter Kontrolle der Diabeteseinstellung erfolgen.</p>	<p>↑↑</p>

6.3.3.6 Diabetische Obstipation

Obwohl die Obstipation als besonders häufige Manifestationsform der autonomen Neuropathie (und anderer diabetespezifischer Pathomechanismen) am Gastrointestinaltrakt gilt [191], gibt es auch hierzu weder eigene Behandlungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes mellitus noch größere kontrollierte sowie gezielt bei diabetischen Patienten durchgeführte Therapiestudien.

Abgesehen von der Optimierung der Diabeteseinstellung wird die unkomplizierte Obstipation bei Menschen mit Diabetes mellitus deshalb konventionell zunächst mit einer Ernährungsumstellung und weiteren Allgemeinmaßnahmen (Erhöhung der Ballaststoffzufuhr, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ausreichende körperliche Bewegung) behandelt. Ballaststoffe können bei nicht ausreichendem Effekt zusätzlich in Form von Gelbildner-Präparaten (Pektine, Flohsamenschalenpräparate) oder Faserstoffen (z. B. Weizenkleie, Leinsamen) appliziert werden. Hierbei ist zu beachten, dass Faserstoffe weniger teuer sind, aber von etlichen Patienten schlechter vertragen werden als Gelbildner [350-352]. Kommt es hierunter zu keiner ausreichenden Besserung, werden Abführmittel und/oder Klistiere eingesetzt [10]. Für osmotische Laxantien wie Lactulose und Polyethylenglycol-haltige (PEG)-Lösungen gilt wiederum, dass Lactulose zwar erheblich billiger ist als PEG-Lösungen, aber auch schlechter vertragen wird [350-352]. Auch andere Laxantien wie Bisacodyl wirken zwar oft gut gegen die Obstipation, können aber mit vermehrten abdominalen Beschwerden einhergehen [353].

Seit Anfang 2010 kann der Serotonin-4-Rezeptor-Agonist Prucaloprid zur Therapie der Obstipation bei Frauen verschrieben werden. Auch wenn es hierzu wiederum keine gezielten Untersuchungen bei Menschen mit Diabetes gibt, war das Präparat auch bei Patienten wirksam, die mit anderen Formen der Obstipationsbehandlung unzufrieden waren [354]. Es stellt somit bei schwerer chronischer Obstipation eine Alternative dar. In schweren akuten Fällen (akute kolonische Pseudoobstruktion, Ogilvie-Syndrom) ist Neostigmin meist prokinetisch wirksam [355; 356].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-62 Die unkomplizierte Obstipation soll bei Patienten mit Diabetes mellitus nach den auch für Patienten ohne Diabetes mellitus üblichen Vorgaben behandelt werden.	↑↑
6-63 Patienten mit einer unkomplizierten Obstipation soll eine Umstellung der Ernährung angeraten werden, d. h. Erhöhung der Ballaststoffzufuhr und ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Allgemeinmaßnahmen wie ausreichende körperliche Bewegung sollen empfohlen werden.	↑↑
6-64 Bei Nichtansprechen auf eine Ernährungsumstellung und weiterhin bestehender Obstipation sollen Ballaststoffe (sofern verträglich) therapeutisch eingesetzt werden. Wenn auch dies nicht erfolgreich ist, sollen Laxantien und/oder Klistiere angewandt werden.	↑↑

Bei funktionellen Stuhlentleerungsstörungen ist eine Biofeedback-Therapie erfolgversprechend, sofern der Grad der neurologischen Störung noch eine Wahrnehmung intrarektaler Reize erlaubt [197].

Medikamentös werden bevorzugt Defäkationsstimulantien eingesetzt. Hierzu zählen neben den klassischen Klistieren auch Suppositorien, die eine Defäkation auslösen.

Die Sakralnervenstimulation könnte für einzelne Patienten eine therapeutische Alternative darstellen [357], wurde aber bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht gezielt geprüft und ist bei Störung des sakralen Reflexbogens nicht wirksam. Wenn es ein organisches Korrelat für eine Stuhlentleerungsstörung gibt wie z. B. eine große Rektozele, kommen chirurgische Verfahren in Betracht.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-65 Bei funktionellen Stuhlentleerungsstörungen kann, sofern noch eine Wahrnehmung intrarektaler Reize erfolgt, eine Biofeedback-Therapie eingesetzt werden.	↔
6-66 Bei bestimmten organischen Veränderungen (z. B. große Rektozele) können chirurgische Verfahren indiziert sein.	↔
6-67 Schwere Formen der Obstipation sind oft mit generalisierten Motilitätsstörungen assoziiert und erfordern ein komplexes therapeutisches Regime mit Ernährungstherapie, Gabe von Prokinetika, Laxantien, Schmerzmedikation und können manchmal auch eine chirurgische Intervention zur Entlastung des Darmes erfordern.	Statement

6.3.3.7 Anorektale Dysfunktion (diabetische Stuhlinkontinenz)

Beckenbodengymnastik oder eine besser objektivierbare und standardisierte Biofeedback-Therapie sind mögliche therapeutische Maßnahmen, welche bei Patienten mit Sphinkterinsuffizienz ohne Anhalt für einen größeren Sphinkterdefekt (z. B. nach Geburtstrauma oder postoperativ) sinnvoll sind. Eine Biofeedback-Therapie ist jedoch nur dann erfolgversprechend, wenn der Grad der neurologischen Störung noch eine Wahrnehmung intrarektaler Reize erlaubt [197].

Bei begleitender Diarrhoe kann außerdem versucht werden, die Inkontinenz durch Verfestigung des Stuhls günstig zu beeinflussen.

Die Sakralnervenstimulation kann für einzelne Patienten eine therapeutische Alternative darstellen [357], wurde aber bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht gezielt geprüft. Bei Störung des sakralen Reflexbogens ist sie nicht wirksam.

Formen der Inkontinenz, die mit organischen Veränderungen einhergehen (z. B. große Rektozele mit Schmierinkontinenz), sind in der Regel nur chirurgisch zu therapieren.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-68 Bei Stuhlinkontinenz mit Schwächung des Sphinkterapparates sollten Beckenbodengymnastik oder Biofeedback-Therapie (letztere unter der Voraussetzung, dass die intrarektale Wahrnehmung erhalten ist) eingesetzt werden.	↑↑
6-69 Wenn Durchfälle die Inkontinenz erschweren, sollte die begleitende Therapie mit einem Antidiarrhoikum erfolgen.	↑↑

Für nähere Informationen wird auf den Abschnitt zur Therapie der diabetischen Diarrhoe (siehe Kapitel 6.3.3.5 Diabetische Diarrhoe und exokrine Pankreasinsuffizienz) verwiesen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-70 Bei mit Inkontinenz einhergehenden organischen Veränderungen sollte die Indikation chirurgischer Verfahren geprüft werden.	↑↑

6.4 Spezifische Therapiemaßnahmen bei autonomer diabetischer Neuropathie am Urogenitaltrakt

6.4.1 Spezifische Therapiemaßnahmen bei diabetischer Zystopathie

6.4.1.1 Therapieziele

Die Behandlung von Blasenfunktionsstörungen (diabetische Zystopathie) soll die subjektiven Beschwerden der Betroffenen bessern (z. B. Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfekte). Da ein Teil der möglichen Folgen einer diabetischen Zystopathie (z. B. Restharnbildung mit nachfolgender Schädigung des oberen Harntrakts) asymptomatisch oder mit nur sehr diskreten Symptomen verlaufen kann, ist eine subtile Anamnese mit gezieltem Ansprechen der möglichen Beschwerden Voraussetzung für das Erkennen dieser Folgen, die Vermeidung von Komplikationen und die gezielte Therapie.

Eine strikte Blutglukosekontrolle hat bei Typ-1-Diabetes keinen positiven Einfluss auf die Folgen einer autonomen Neuropathie am Urogenitaltrakt [218]. Bei Typ-2-Diabetes existieren keine Studien zu diesem Thema.

Insgesamt ist die Anzahl der Studien bezüglich einer Therapie der Folgen der autonomen Neuropathie am unteren Harntrakt gering und die Evidenz begrenzt. Dies trifft für nicht-medikamentöse Verfahren (z. B. Verhaltensmodifikationen, physikalische Therapie) noch stärker zu als für die medikamentöse Behandlung.

6.4.1.2 Verhaltensmodifikation

Verhaltensstrategien wie „timed voiding“ (Miktion nach der Uhr) oder „double voiding“ (zwei Blasenentleerungen innerhalb kurzer Zeit) werden regelmäßig empfohlen. Es existieren jedoch keine ausreichend validen Studien, die den Effekt dieser Therapie belegen. Lediglich eine Untersuchung konnte einen positiven Effekt des timed voiding auf die Restharnbildung nachweisen. Daten für Menschen mit Diabetes mellitus existieren nicht [358].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-71 Verhaltensstrategien wie „timed voiding“ (Miktion nach der Uhr) oder „double voiding“ (zwei Blasenentleerungen innerhalb kurzer Zeit) können als Erstmaßnahme durchgeführt werden, da eine Verbesserung der Blasenentleerung ohne medikamentöse oder operative Intervention möglich ist.</p>	↔

6.4.1.3 Nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen

Elektrostimulation/Biofeedback

Verhaltenstraining in Kombination mit Biofeedback führt bei Frauen zu signifikanten Verbesserungen bei Dranginkontinenz. Daten für Männer oder spezifische Untersuchungen bei Diabetes mellitus existieren nicht [359].

Auch durch funktionelle Elektrostimulation lassen sich Verbesserungen der Dranginkontinenz bei Frauen erzielen, die mit der medikamentösen Therapie vergleichbar sind; Daten für Patienten mit Diabetes mellitus existieren nicht [360].

6.4.1.4 Medikamentöse Therapiemaßnahmen

Insgesamt sind die Symptome und die Folgen der diabetischen Zystopathie durch eine medikamentöse Therapie nur eingeschränkt beeinflussbar.

Parasympathomimetika

Parasympathomimetika werden häufig zur oralen Therapie bei Restharnbildung, die durch einen hypokontraktilen Detrusor verursacht wird, eingesetzt. Die überwiegende Mehrzahl der Studien zeigt weder beim Einsatz direkter (Betanechol) noch indirekter (z. B. Distigmin) Parasympathomimetika als Monotherapie eine objektive Wirksamkeit der Präparate (Senkung des Restharns), obwohl eine subjektive Besserung möglich ist [361-363].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-72 Parasympathomimetika sollten als Monotherapie zur Behandlung der diabetischen Zystopathie nicht empfohlen werden. Quelle: [364]</p>	↓

Alphablocker

Alphablocker allein oder in Kombination mit Betanechol können Symptome und Restharn bei Männern und Frauen reduzieren [365; 366]. Da die so genannten „uroselektiven“ Alpha-1-Blocker (Tamsolusin, Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin) bei Männern mit benigner Prostatahyperplasie zugelassen sind, existieren Daten zur Wirksamkeit dieser Substanzen nahezu ausschliesslich bei Männern. Alle genannten Substanzen haben sich bei Patienten mit Diabetes mellitus und benigner Prostatahyperplasie als effektiv bezüglich der Symptomatik erwiesen. Da die Symptombesserung nicht immer von einer Restharnreduktion begleitet wird, sollte die Therapie immer unter Restharnkontrollen durchgeführt werden [367; 368].

Bei Frauen gibt es nur wenige Untersuchungen zur Effektivität von Alphablockern bei Miktionsstörungen. Diese sind meist mit nicht-selektiven Alphablockern (Phenoxybenzamin) durchgeführt worden [369; 370]. Es liegt lediglich eine Studie vor, welche für den selektiven Alphablocker Tamsolusin eine signifikante Restharnreduktion bei mehr als 50 % aller Frauen mit funktioneller Blasenhalsostruktion zeigt. Jedoch handelte es sich hierbei nicht um Patientinnen mit Diabetes mellitus [371].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-73 Selektive Alpha-1-Blocker sollen bei Männern mit Diabetes mellitus und benigner Prostatahyperplasie sowie Restharnbildung als Therapie der Wahl eingesetzt werden, sofern bei ihnen keine orthostatische Hypotonie vorliegt.</p>	

Metoclopramid

Zwei ca. 20 Jahre alte nichtkontrollierte Studien zeigen einen klinischen Nutzen einer oralen Metoclopramid-Medikation bei diabetischer Zystopathie mit Restharnbildung [372; 373]. Weitere Studien zu diesem Thema existieren nicht.

Finasterid

Der 5-Alpha-Reduktase-Hemmer Finasterid führt durch eine Modifizierung des intrazellulären Testosteronstoffwechsels zu einer Volumenreduktion der glandulären Anteile der Prostata. Eine Reduktion des Restharns wird nicht in allen Studien erreicht, ein Erfolg ist bei Drüsen mit großem Volumen (> 40 ml) wahrscheinlicher als bei kleineren Prostatae [374; 375]. Daten zu Finasterid bei diabetischer Zystopathie oder hypoaktivem Detrusor gibt es nicht.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-74 Falls keine deutliche, klinisch relevante Prostatahyperplasie als zusätzliche Erkrankung vorliegt, sollte Finasterid nicht eingesetzt werden.</p>	

Unter einer „deutlichen, klinisch relevanten Prostatahyperplasie“ versteht man ein benignes Prostatasyndrom mit einem Prostatavolumen (BPS), welches eine mittlere bis schwere Symptomatik verursacht. Zur Quantifizierung stehen unterschiedliche Instrumente zur Verfügung, von denen der "Internationale Prostatasyntomenscore" (IPSS) die weiteste Verbreitung gefunden hat. Eine Therapieindikation wird im Allgemeinen bei einem IPSS-Wert > 7 und bestehendem Leidensdruck gesehen [376].

Anticholinergika

Eine Detrusorüberaktivität tritt häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus auf, hat jedoch keinen Kausalzusammenhang mit der diabetischen Zystopathie. Bei symptomatischen Patienten stellen Anticholinergika die erste medikamentöse Behandlungsoption dar. Es gibt keine vergleichenden Studien, die eine Überlegenheit eines Präparates zeigen. Da eine typische Nebenwirkung eine Erhöhung des Restharns ist, sollten unter dieser Behandlung Restharnkontrollen erfolgen. Die Kombination von Anticholinergika und Alphablockern konnte bei Patienten mit Restharnbildung auf dem Boden einer Prostatahyperplasie erfolgreich eingesetzt werden [377]. Für die diabetische Zystopathie gibt es keine Daten.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-75 Bei Symptomen einer überaktiven Blase auch bei diabetischer Zystopathie kann eine anticholinerge Therapie unter Restharnkontrollen durchgeführt werden.</p>	

6.4.1.5 Physikalische Therapie

Selbstkatheterismus

Bei Patientinnen und Patienten, die eine chronische Harnretention mit symptomatischen Infekten, Überlaufinkontinenz oder beginnender Schädigung des oberen Harntrakts aufweisen, ist eine mechanische Restharnbeseitigung erforderlich, wenn eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend ist. Der intermittierende Katheterismus weist weniger Komplikationen als eine Dauerkatheterableitung auf und sollte daher primär angestrebt werden

[378]. Er kann entweder vom Patienten selber oder bei Unmöglichkeit, diesen eigenständig durchzuführen, durch Dritte (Pflegerpersonen, Angehörige) durchgeführt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-76 Bei bestehender chronischer Harnretention mit symptomatischen Infekten, Überlaufinkontinenz oder beginnender Schädigung des oberen Harntrakts weist der intermittierende Katheterismus weniger Komplikationen als eine Dauerkatheterableitung auf.</p> <p>Quelle: [379]</p>	<p>Statement</p>

Dauerkatheter

Wenn ein intermittierender Katheterismus nicht durchführbar ist, wird eine Ableitung mittels Dauerkatheter erforderlich. Bei Männern weist der suprapubische Katheter hinsichtlich schwerer Infektionen (Prostatitis, Epididymo-Orchitis, Sepsis) ein deutlich günstigeres Risikoprofil auf [380]. Die Lebensqualität ist mit suprapubischem Katheter bei Männern und Frauen im Vergleich zur transurethralen Ableitung höher [381].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-77 Wenn eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend ist und eine operative Behandlung nicht indiziert ist, soll bei Patienten mit chronischer Restharnbildung eine Harnableitung erfolgen.</p>	<p>↑↑</p>
<p>6-78 Die Harnableitung kann primär durch einen intermittierenden Katheterismus versucht werden. Falls ein intermittierender Katheterismus nicht etablierbar ist, kann eine suprapubische Harnableitung durchgeführt werden. Bei Kontraindikationen zur Anlage eines suprapubischen Katheters kann eine Ableitung mittels transurethralem Katheters erfolgen.</p>	<p>↔</p>

6.4.1.6 Operative Therapie

Prostataresektion

Bei Männern mit Restharnbildung bei diabetischer Zystopathie ist unter folgenden Voraussetzungen eine operative Desobstruktion durch eine transurethrale Resektion der Prostata oder durch eine Inzision des Blasenhalses sinnvoll:

- urodynamischer Nachweis einer subvesikalen Obstruktion (unabdingbar);
- ausreichende Detrusorkontraktilität;
- ein morphologisch und funktionell intakter Sphinkter.

Bei hypokontraktilen Detrusor ohne obstruktive Komponente ist der Eingriff nicht indiziert. Eine Studie, welche den Einfluss der Diabeteserkrankung auf die Ergebnisse und Morbidität der operativen Therapie der Prostatahyperplasie evaluiert, lässt sich in der Literatur nicht finden.

Sakrale Neuromodulation

Prinzip der sakralen Neuromodulation ist die permanente Stimulation der Sakralnerven durch ein Implantat. Auch wenn bei Blasenfunktionsstörungen mit Restharn anderer Genese die Therapie häufig erfolgreich ist, existiert bisher nur eine Studie zur Effektivität der sakralen Neuromodulation bei Patienten mit Diabetes mellitus. In dieser war die Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus äquieffektiv im Vergleich zu Blasenfunktionsstörungen anderer Genese, war aber mit einer höheren Rate an Implantatinfektionen assoziiert [382].

6.4.2 Spezifische Therapiemaßnahmen bei Harnwegsinfektionen

Eine asymptomatische Bakteriurie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus ist nicht behandlungspflichtig (Ausnahme: Therapie in der Schwangerschaft obligat) [383].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-79 Symptomatische Harnwegsinfekte sollten entsprechend der Resistenzlage antibiotisch behandelt werden.</p> <p>Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Folgeerkrankungen und Harnwegsinfektionen bei Menschen mit Diabetes mellitus als kompliziert zu werten. Bei diesen komplizierten Harnwegsinfekten wird eine Therapiedauer von mindestens 7 Tagen empfohlen.</p> <p>Unkomplizierte Harnwegsinfektionen sollten in gleicher Weise behandelt werden wie entsprechende Harnwegsinfektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus.</p> <p>Quelle: [384]</p>	<p>↑</p>

Bei rezidivierenden Infekten sollte eine fachurologische Diagnostik bezüglich prädisponierender Faktoren erfolgen, da in bestimmten Fällen eine Sanierung dieser Faktoren (z. B. Blasensteine, Restharn) möglich ist. Hinsichtlich der Effektivität einer medikamentösen Reinfektionsprophylaxe bei Patienten mit Diabetes mellitus existieren keine Studien. Studien zur Harnwegsinfektprophylaxe bei Immunsuppression zeigen keine einheitlichen Resultate, so dass eine Immunsuppression keine zwingende Indikation zur Prophylaxe darstellt [385; 386].

6.4.3 Spezifische Therapiemaßnahmen bei Erektile Dysfunktion

Die Therapieoptionen für die erektile Dysfunktion sind in der Tabelle 22 aufgeführt und werden nachfolgend näher erläutert. Prinzipiell soll der Patient in einem ärztlichen Gespräch über die Vor- und Nachteile der aufgeführten Therapieoptionen sowie über deren Sicherheit und Effektivität informiert und aufgeklärt werden. Bei der Wahl der Behandlungsform sollen individuelle Präferenzen und Bedürfnisse sowie die Einflüsse der Therapie auf die Lebensqualität von beiden Partnern berücksichtigt werden. Ziel ist es, eine Therapieentscheidung unter Partizipation des Patienten zu treffen. Der in Tabelle 22 aufgeführte Algorithmus entspricht den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie zur Therapie der erektilen Dysfunktion. Dabei entsprechen die unterschiedlichen Stufen unterschiedlicher Invasivität (oral/nichtinvasiv – lokale Injektion – operativ) [206].

Tabelle 22: Stufentherapie der erektilen Dysfunktion bei autonomer diabetischer Neuropathie

Stufe	Präparat	Anmerkung
1. Stufe	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	nach Ausschluss von Kontraindikationen
2. Stufe	<ul style="list-style-type: none"> • Schwellkörperautoinjektionstherapie mit Alprostadil • Vakuum-Erektionshilfe-System 	je nach Präferenz des Patienten
3. Stufe	Penisprothese	

6.4.3.1 Medikamentöse Therapie

Medikamente der ersten Wahl stellen die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren dar. Heute erhältliche Präparate sind Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten mit Diabetes mellitus lassen sich durch eine on-demand-Therapie für eine Kohabitation in Stärke und Dauer suffiziente Erektionen erzielen [387]. Obligatorisch ist der Ausschluss aller Kontraindikationen. Eine Verabreichung an Patienten, die Nitrate und/oder Molsidomin anwenden, ist ebenso kontraindiziert wie an Patienten mit instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung mit obstruktiver Kardiomyopathie, mit Multisystematrophie, mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Hypotonie, mit unkontrollierter Hypertonie, mit erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung oder bei Patienten, die gleichzeitig Ritonavir einnehmen [388]. Eine aktuelle Studie dokumentiert erstmals den klinischen Nutzen einer regelmäßigen Dauermedikation mit Phospho-

diesterase-5-Inhibitoren (Tadalafil) zur Verbesserung der erektilen Funktion bei Patienten mit Diabetes mellitus. Studien für Sildenafil und Vardenafil existieren zurzeit noch nicht [389].

Alprostadil

Eine therapeutische Alternative bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder bei Vorliegen von Kontraindikationen besteht in der Auto-Injektion vasoaktiver Substanzen (Prostaglandin E1) in die Corpora Cavernosa. Trotz möglicher Nebenwirkungen wie Infektion, Überdosierung, Schmerzen und Hämatome ist die Akzeptanz der Behandlung bei primärem Erfolg auch langfristig gegeben [390]. Die Entwicklung einer penilen Fibrose wird in der Literatur zwischen 3 % und 23 % beschrieben [391; 392]. Ca. 70 % der Patienten führen die Therapie auch langfristig durch (> 5 Jahre) [393; 394]. Die intraurethrale Applikation von Alprostadil stellt wegen geringer Erfolgsraten (35-56 %) und einer großen Zahl von nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen (mehr als 50 %) keine akzeptable Alternative zur Injektionstherapie dar und ist lediglich in Ausnahmefällen (kein Ansprechen auf Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Ablehnung einer Injektionstherapie) eine individuelle Therapiemöglichkeit [395; 396].

6.4.3.2 Physikalische Therapie

Eine Alternative bei erektiler Dysfunktion stellt die Vakuum-Erektionspumpe dar, bei der mithilfe eines Unterdrucks ein Bluteinstrom in die Schwellkörper erreicht wird. Die Abbruchraten dieser Therapie im Langzeitverlauf betragen bis zu 65 % [397]. Seit eine orale Therapie der erektilen Dysfunktion möglich ist, wird dieses Verfahren zunehmend seltener eingesetzt. Bei Menschen mit Diabetes mellitus und Kontraindikationen gegen Phosphodiesterase-Hemmer ist die Akzeptanz der Methode jedoch hoch [398].

6.4.3.3 Testosterontherapie

Die erektile Dysfunktion ist multifaktoriell bedingt. Es lässt sich daher nicht in jedem Falle eindeutig differenzieren, ob die erektile Dysfunktion Folge der autonomen diabetischen Neuropathie ist, vaskulär bedingt ist oder aber aufgrund eines Hypogonadismus besteht. Es liegen keine klinischen Daten zur Therapie der erektilen Dysfunktion speziell bei Patienten mit ADN und einem zusätzlich bestehenden Hypogonadismus vor. Es ist daher nicht mit Sicherheit bewiesen, ob eine Hormontherapie bei Menschen mit autonomer diabetischer Neuropathie hilfreich ist.

Es gibt ausschließlich externe Evidenz dafür, dass bei Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel (hypogonadale Patienten) eine Testosteronsubstitution zu einer signifikanten Verbesserung der erektilen Funktion führt (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik) [399; 400]. Bei Langzeitsubstitution ist eine jährliche Kontrolle der Prostata erforderlich [401]. Auch wenn erste Daten zeigen, dass bei Menschen mit Diabetes mellitus die Kombination einer Testosteronsubstitution mit Sildenafil bei Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Sildenafil-Monotherapie die Ansprechrate signifikant steigern kann [402], so ist die Datenlage für eine derartige Behandlung heute unzureichend.

Darüber hinaus sollen mögliche psychische Faktoren, die mit einer erektilen Dysfunktion einhergehen, bei der Therapie berücksichtigt werden (siehe Kapitel 7.3 Lebensqualität).

6.4.3.4 Operative Therapie

Die Implantation von Penisprothesen zur Beseitigung der erektilen Impotenz ist eine effektive Behandlung. Ein gut eingestellter Diabetes mellitus stellt keinen Risikofaktor für eine Infektion der Prothese dar [403]. Wegen der Invasivität des Verfahrens steht die Implantation von Penisprothesen am Ende des therapeutischen Algorithmus.

6.4.3.5 Spezifische Therapiemaßnahmen bei retrograder Ejakulation

Zur medikamentösen Therapie der retrograden Ejakulation bei Patienten mit Diabetes mellitus liegen nur wenige Studien mit schwacher Evidenz vor. Zur Verfügung stehen Alpha-Adrenergika (z. B. Midodrin) [404], alternativ Imipramin und Pseudoephedrin, ggf. als Kombinationstherapie [405]. Alle genannten Medikamente können dem Effekt von Alphablockern, die zur Therapie des Restharns eingesetzt werden, entgegenwirken. Der Einsatz sollte daher nur nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall erfolgen.

7 Psychosoziale Aspekte und Komorbidität

Definition: Neben den somatischen Aspekten der diabetischen Neuropathie beeinflussen auch psychosoziale Aspekte die Lebensqualität von Betroffenen. Wie ein Patient seine Krankheit und seine Beschwerden erlebt und welche Krankheitskonzepte er hat, bestimmt wesentlich seinen Umgang mit der Erkrankung, die Gestaltung seines Familien-, Alltags- und Berufslebens, sein Bewältigungsverhalten (Coping) und darüber hinaus seine Lebenserwartung. Damit der eigenverantwortliche und dauerhafte Umgang mit der chronischen Krankheit und der Komplikation Neuropathie gelingt, muss der Patient u. a. den Diabetes mellitus emotional und kognitiv akzeptieren, krankheitsbezogene Anforderungen bewältigen und erfolgreich mit Krisen, psychosozialen Belastungen und anderen Erkrankungen umgehen, die den Diabetes mellitus begleiten (psychische und somatische Komorbiditäten) [273]. Patientenschulungen zur Förderung der Selbstmanagementfähigkeiten (siehe NVL „Strukturierte Schulung“) und der Austausch mit anderen Betroffenen, z. B. in Selbsthilfegruppen, können dabei helfen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-1 Psychosoziale Aspekte sollten bei Diagnostik, Prävention, Therapie, Rehabilitation und Schulung gleichwertig zu somatischen Aspekten mit dem Patienten angesprochen und berücksichtigt werden.</p>	<p>↑</p>

Für detaillierte Informationen wird auf die entsprechenden Abschnitte verwiesen: Diagnostik (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik und Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen), Prävention (siehe Kapitel 5 Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention), Therapie (siehe Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen und Kapitel 7 Psychosoziale Aspekte und Komorbidität), Rehabilitation und Schulung (siehe Kapitel 8 Rehabilitation und Schulung).

Auf einige versorgungsrelevante Themen aus diesen Bereichen wird im Folgenden hingewiesen. Dabei konzentrieren sich die Abschnitte auf Aspekte, die im Zusammenhang mit diabetischer Neuropathie stehen und im Versorgungsalltag bei Patienten mit diabetischer Neuropathie noch nicht ausreichend berücksichtigt werden.

7.1 Komorbidität mit psychischen Erkrankungen

„Komorbidität“ meint das Auftreten von zwei oder mehr verschiedenen, diagnostisch abgrenzbaren Krankheiten zur selben Zeit, die in einem kausalen oder nicht-kausalen Zusammenhang stehen.

Häufigere psychische Komorbiditäten bei Menschen mit Diabetes sind Angststörungen, Essstörungen, Depressionen sowie Abhängigkeit von Alkohol und Nikotin [273]. Bei Angststörungen und Essstörungen sowie bei Abhängigkeit von Nikotin besteht kein spezifischer Zusammenhang zur Neuropathie. Hier wird auf die Behandlungsempfehlungen für Stoffwechselgesunde und auf die Praxis-Leitlinie „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [273] verwiesen.

Zum Zusammenhang morphologischer Veränderungen am ZNS bei Diabetes und kognitiven Defiziten im Sinne einer Demenz liegen aus vielen Studien Hinweise, jedoch noch keine ausreichend gesicherten Erkenntnisse vor.

7.1.1 Diabetes mellitus, Neuropathie und Depression

Menschen mit Diabetes mellitus leiden unter einem erhöhten Risiko für depressive Störungen gegenüber Stoffwechselgesunden. In der Literatur wird je nach Definition und in kontrollierten Studien untersuchten Populationen eine Prävalenz von 8 % bis zu 26 % angegeben [406-408]. Die Mortalität ist in der Gruppe von Menschen mit Diabetes mellitus und Depression deutlich höher als bei Menschen mit Diabetes ohne depressive Symptome [409; 410]. Bei weniger als einem Drittel der Patienten wird eine komorbide Depression richtig diagnostiziert [411]. Bei vielen Diabetespatienten mit Depression ist dieser Verlauf chronisch im Sinne rezidivierender depressiver Episoden [412; 413].

In Studien mit bevölkerungsbezogenen Stichproben zeigt sich eine erhöhte Prävalenz für Depressionen in der Gruppe der Menschen mit Diabetes mellitus und Folgeerkrankungen oder chronischen Komorbiditäten [414; 415]. Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, steigt mit der Entwicklung und der Anzahl der diabetischen Folgeerkrankungen [273; 416]. Dabei überwiegen Anpassungsstörungen, die sich als Reaktion auf die Bewältigung der Erkrankung und deren Komplikationen entwickeln (v. a. depressive und depressiv-ängstliche Reaktionen) sowie depressive Episoden [273].

Das Vorliegen depressiver Symptome ist ebenfalls assoziiert mit dem Vorhandensein einer peripheren diabetischen Neuropathie und erhöht bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom das Mortalitätsrisiko [417]. Der Schweregrad der neuropathischen Symptomatik und der Grad der erlebten Einschränkung der Alltagsaktivitäten korrelieren mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik [418; 419].

Die Lebensqualität von Betroffenen mit sensomotorischer oder autonomer Neuropathie und Symptomen einer Depression ist vermindert [420].

Das zentrale diagnostische Instrument ist das Patient-Arzt-Gespräch. Als Screening für depressive Störungen sollten die depressive Stimmung (Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit), der Verlust von Interesse und Freude sowie die Antriebsminderung erfragt werden [273].

Spezifische Therapiestudien zu Diabetespatienten mit Depression und Neuropathie mit höherem Evidenzgrad liegen nicht vor.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-2 Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Neuropathie sollte bei entsprechenden Verdachtsmomenten im Patient-Arzt-Gespräch gezielt nach depressiven Störungen gefragt werden.	↑

Depressive Symptome sollen durch gezieltes Erfragen mithilfe spezifischer Testverfahren, z. B.

1. *Zwei-Fragen-Test* [421] (siehe Anhang 5);
2. *WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden* [422] (siehe Anhang 6)

frühzeitig erkannt werden (siehe S3/NVL-„Unipolare Depression“ [423]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-3 Diagnostische Maßnahmen, nicht-medikamentöse und psychopharmakologische Behandlungsansätze der Depression sowie die Einbeziehung von Psychiatern und Psychotherapeuten sollten sich an den entsprechenden Behandlungsempfehlungen für Patienten ohne Diabetes mellitus orientieren. Quelle: [423]	↑
7-4 Ein besonderes Augenmerk soll auf die Nebenwirkungsprofile von Antidepressiva gerichtet werden, insbesondere auf die anticholinergen Nebenwirkungen bei Menschen mit autonomer Neuropathie sowie auf eine Gewichtszunahme.	↑↑

7.1.2 Diabetes mellitus, Neuropathie und Abhängigkeit von Alkohol

Alkoholmissbrauch tritt bei Menschen mit Diabetes mellitus genauso häufig auf wie in der Allgemeinbevölkerung. Die metabolische Kontrolle wird durch die direkten Einwirkungen des Alkohols auf den Glukosestoffwechsel (u. a. Hypoglykämiegefährdung) sowie indirekt aufgrund des ungünstigen Einflusses des Alkoholkonsums auf den Umgang mit der Erkrankung und auf das Bewältigungsverhalten des Betroffenen (siehe Kapitel 7.1 Komorbidität mit psychischen Erkrankungen) negativ beeinflusst [273].

Alkoholmissbrauch kann als Komplikation ebenfalls eine sensomotorische Neuropathie nach sich ziehen, die sich klinisch nicht klar von der sensomotorischen diabetischen Neuropathie unterscheiden lässt (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik und 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen).

7.2 Somatische Komorbiditäten

Diabetes mellitus und diabetische Neuropathie treten häufig zusammen mit makrovaskulären Erkrankungen wie Koronarer Herzkrankheit (KHK) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sowie mit arterieller Hyper-

tonie, Hyperlipidämie und Adipositas auf [10; 424]. Die Prävalenz dieser somatischen Komorbiditäten ist bei Menschen mit Diabetes mellitus zwei- bis dreimal höher als bei Stoffwechselgesunden (siehe Kapitel 2.1 Risikofaktoren bzw. -indikatoren). Diagnostische Maßnahmen, nicht-medikamentöse und pharmakologische Behandlungsansätze sollten sich an den entsprechenden Behandlungsempfehlungen orientieren (siehe NVL „KHK“ [112]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-5 Maßnahmen zur Lebensstiländerung (siehe Kapitel 5 Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention) sollten bei Vorliegen von somatischen Komorbiditäten wie Koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie oder Adipositas gleichermaßen somatische und psychosoziale Aspekte berücksichtigen.</p>	<p>↑↑</p>

Multimorbidität stellt bei diabetischer Neuropathie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen besondere Anforderungen an eine rationale Pharmakotherapie.

7.2.1 Sexualität

Eine autonome diabetische Neuropathie am Urogenitaltrakt kann sich als komplexe sexuelle Funktionsstörungen (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie und 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen) manifestieren.

Sie treten bei Männern mit Diabetes mellitus doppelt so häufig auf wie bei Männern ohne Diabetes. Bei 35-70 % der männlichen Diabetespatienten mit einer Neuropathie besteht eine sexuelle Funktionsstörung [27]. Sie beruht in ca. 50 % der Fälle auf einer autonomen Neuropathie. Daneben stellen vaskuläre Veränderungen, psychische Erkrankungen, psychosoziale Belastungen und psychogene Ursachen ebenso wie Nebenwirkungen von Medikamenten wesentliche Ursachen für sexuelle Funktionsstörungen dar [425].

Bei Frauen mit Typ-2-Diabetes ist die Prävalenz sexueller Funktionsstörungen ebenfalls erhöht [426]. Sexuelle Funktionsstörungen der Frau korrelieren bei Typ-1-Diabetes mit einer Verschlechterung psychologischer Faktoren, besonders mit Depressionen [427].

Störungen der Sexualfunktion werden sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Patient-Arzt-Gespräch meist beidseitig tabuisiert, obwohl sie die Lebensqualität der Betroffenen in hohem Maße mindern können [205].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-6 Bei Patientinnen und Patienten mit belastenden Störungen im Sexualleben sollte eine somatische und psychosoziale Abklärung erfolgen (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik und 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen).</p>	<p>↑↑</p>

Psychische und somatische Störungen, die einer sexuellen Funktionsstörung zugrunde liegen oder die durch eine sexuelle Funktionsstörung sekundär entstehen, bedürfen einer adäquaten Therapie, wenn sie den Patienten belasten.

7.2.2 Schmerzen

Ein Teil der von einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie Betroffenen klagt über Symptome, am häufigsten in Form von brennenden Schmerzen, elektrisierenden Empfindungsstörungen, anderen Parästhesien oder Hyperästhesien. Neuropathische Schmerzen sind unabhängig assoziiert mit Symptomen einer Depression [418] sowie mit Schlafstörungen [428] und beeinträchtigen die Lebensqualität [429]. Das so genannte Verlusterleben der Patienten, z. B. im Zusammenhang mit Amputation oder chronischen Schmerzen, wirkt als chronischer Stressor und begünstigt wiederum die Manifestation von depressiven Störungen [430].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-7 Im Rahmen der Basisdiagnostik (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik) und der weiterführenden Diagnostik (siehe Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen) sollte wegen des Einflusses von chronischen Schmerzen auf die Lebensqualität in der Anamnese gezielt nach Schmerzen gefragt werden. Entsprechend den Wünschen des Patienten sollte eine angemessene, wirksame nichtmedikamentöse und/oder medikamentöse Schmerztherapie durchgeführt und ihre Wirksamkeit kontinuierlich evaluiert werden.</p>	<p>↑↑</p>

7.3 Lebensqualität

Die mit einer sensomotorischen oder autonomen diabetischen Neuropathie assoziierten Beschwerden, Komorbiditäten und Folgeerkrankungen tragen erheblich zur Verminderung der Lebensqualität bei [46-48; 420; 429; 431-438]. Menschen mit Diabetes mellitus (Typ-1 und Typ-2) mit sensomotorischer Polyneuropathie haben eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als solche ohne Polyneuropathie. Bei diesen Patienten hängen Krankheitsakzeptanz als Ausdruck von gelungener Bewältigung und Lebensqualität eng zusammen [439]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie sinkt mit der Zunahme der Schwere neuropathischer Symptome [440].

Die sensomotorische diabetische Polyneuropathie gilt als wichtigster endogener Risikofaktor für die Entwicklung der Komplikation/Folgeerscheinung diabetisches Fußsyndrom und für nichttraumatische Amputationen an der unteren Extremität. In 85 % der Fälle liegt bei Patienten mit Fußulzera eine Neuropathie vor (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie und NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31]).

Bei Vorliegen von klinischen Zeichen der Polyneuropathie und fehlenden Beschwerden wie Schmerzen, Par- und Hyperästhesien besteht eine asymptomatische Form der Neuropathie. Vielen Therapeuten erschließen sich die besondere Situation des Patienten mit diesem Empfindungsverlust und die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität nicht, da der Patient das Signal „mir geht es gut“ aussendet. Die Patienten behandeln ihre Füße jedoch wie Umgebungsbestandteile. Es kommt nach Rissen zu „innerer Amputation“. Dies würde verständlich machen, warum manche Patienten sich so merkwürdig unbeteiligt verhalten und zu lange warten, bis sie zum Arzt gehen [441-444]. Empirische Untersuchungen liegen hierzu allerdings nicht vor.

Bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie kann es u. a. durch Störungen der Tiefen- und Oberflächensensibilität, durch Schmerzen und Schwäche der Beinmuskulatur, durch eingeschränkte Gelenkmobilität, z. B. Fußdeformitäten bei Neuroosteoarthropathie sowie durch Minor-/ Majoramputationen zu Einschränkungen der Lebensqualität kommen. Bei autonomer diabetischer Neuropathie können durch kardiovaskulär bedingten Schwindel oder Schwindel anderer Ursache (siehe Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen) oder durch Seheinschränkungen bei zusätzlicher diabetischer Retinopathie (siehe NVL „Diabetes mellitus Typ 2 – Netzhautkomplikationen“ [445]) Mobilitätsstörung, Gangunsicherheit und Sturzneigung auftreten, die wiederum die Lebensqualität negativ beeinflussen [438]. Physiotherapeutische Maßnahmen und Bewegungstherapie können möglicherweise das Risiko von Stürzen mindern (siehe Kapitel 8 Rehabilitation und Schulung), die Studienlage hierzu ist aber unbefriedigend [438; 446].

Gezielte randomisierte kontrollierte Interventions- oder Therapiestudien zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit diabetischer Neuropathie existieren nicht.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-8 Bei Patienten mit diabetischer Neuropathie sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Lebensqualität des Patienten im Gespräch thematisiert, • die subjektive Hierarchie der Beschwerden des Patienten (z. B. Depression, Fußkomplikationen, Mobilitätsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Schmerzen) und die individuellen Therapieziele erhoben und • individuelle Therapiestrategien unter Berücksichtigung der jeweiligen Krankheitskonzepte, des Bewältigungsverhaltens und der Ressourcen des Patienten vereinbart werden. 	<p>↑↑</p>

Um das subjektive Gesundheitserleben wissenschaftlich abbilden zu können, wurde das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt („health related quality of life“ oder kurz „quality of life“), das körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Befindens und der Funktionsfähigkeit aus Sicht der Patienten umfasst. Psychometrische Instrumente, zumeist in Form von Lebensqualitätsfragebögen, ermöglichen die quantitative Bestimmung der Lebensqualität. Hierbei sind generelle („generische“) gesundheitsbezogene Lebensqualitätsinstrumente wie SF-36/SF-12 und WHO-QOL von neuropathiespezifischen („krankheitsspezifischen“) Lebensqualitätsfragebögen zu unterscheiden. Die zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Menschen mit diabetischer Neuropathie konstruierten Fragebögen NeuroQol (Neuropathy- and foot ulcer-specific quality of life instrument) [447; 448] und Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy) [437] liegen noch nicht in einer validierten deutschsprachigen Version vor.

Lebensqualitätsfragebögen, die von den Patienten zuhause oder im Wartezimmer ausgefüllt werden, können die Thematisierung der Lebensqualität (siehe Empfehlung 7-8) im Patient-Arzt-Gespräch mit quantitativen Daten unterstützen und erlauben eine wiederholte Messung über längere Zeiträume, um den Erfolg der Therapiestrategien im gemeinsamen Gespräch beurteilen zu können.

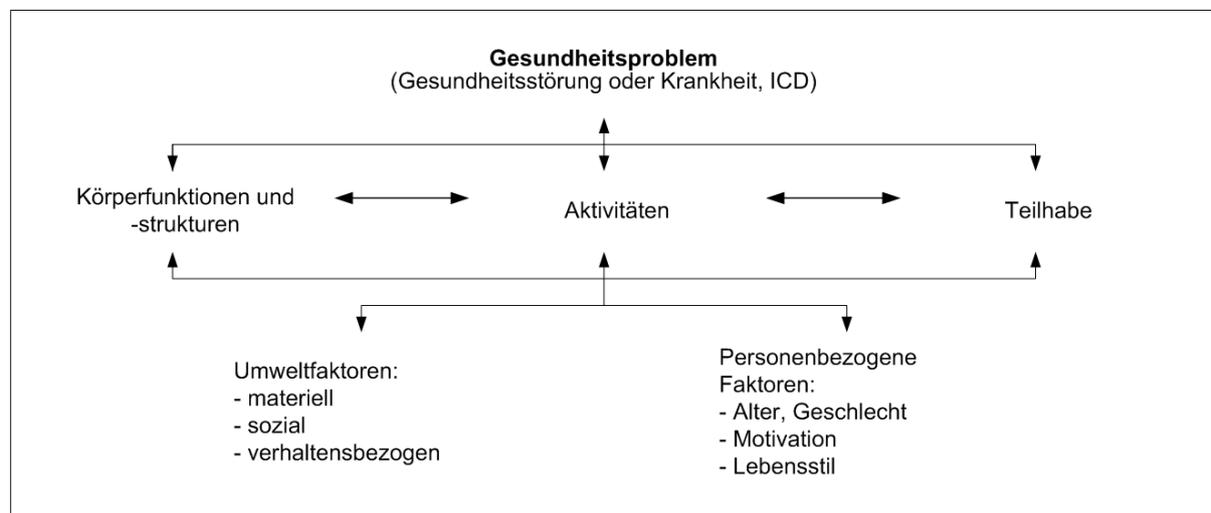
8 Rehabilitation und Schulung

Vorbemerkung: Rehabilitation ist als gesetzliche Aufgabe im Sozialgesetzbuch IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen – in das Gesamtkonzept der Sozialen Sicherung eingebunden. Allgemeines Ziel ist die Wiederherstellung oder Verbesserung der Teilhabe an beruflichen und sozialen Lebensbereichen bzw. die Beseitigung der Bedrohung einer Beeinträchtigung der Teilhabe. Hierdurch soll erreicht werden, dass der Rehabilitand wieder ein möglichst unabhängiges, selbstbestimmtes und gleichberechtigtes Leben in allen Lebensbereichen führen kann.

Die rehabilitationswissenschaftlichen Erkenntnisse orientieren sich an den Funktionsstörungen, welche anhand der ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO) abgebildet werden. Diese ICF-Klassifikation ist auf dem Konzept der Funktionsfähigkeit bzw. -störung begründet und schließt folgende Faktoren ein:

1. Körperfunktionen und -strukturen („Funktionsstörung“, „Strukturschaden“);
2. Aktivitäten („Beeinträchtigung der Aktivität“) und
3. Teilhabe an Lebensbereichen (Partizipation; „Beeinträchtigung der Partizipation“).

Abbildung 6: Schema Biopsychosoziales Modell der ICF (mod. n. Schuntermann MF 2003 [449], Rentsch et al., 2001 [450])



Differenzierte Studien zur Rehabilitation von Patienten mit diabetischer Neuropathie sind im Schrifttum nur in geringem Maße vorhanden, vielmehr muss man den Leitlinien auf die jeweilige Funktionsstörung bezogene, kontrollierte Studien zugrunde legen.

Demnach stehen am Anfang der Rehabilitationsmaßnahme eine Feststellung und Beschreibung der individuellen Funktionsstörungen eines Patienten. Danach werden die Therapieziele definiert und schließlich das individualisierte Therapiekonzept entwickelt, welches die Grundpfeiler der Rehabilitationsbehandlung bei diabetischer Neuropathie – nämlich Physiotherapie, Coping- und Verhaltenstherapie sowie Schulung beinhaltet.

8.1 Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus und Neuropathie

8.1.1 Feststellung und Beschreibung individueller Funktionsstörungen

Zur Entwicklung individueller Rehabilitationsziele sind bei diabetischer Neuropathie folgende Funktionsstörungen und/oder Symptome besonders zu beachten:

- generelle Muskelschwäche, vorzugsweise sind die distalen Muskelgruppen der unteren Extremitäten betroffen [451-453];
- Störungen der Tiefensensibilität mit Koordinations- [150] und Gleichgewichtsstörungen sowie Gangunsicherheit [454-456] und konsekutiv erhöhter Sturz und Frakturgefahr;
- Schmerzen [457];
- Blasenstörungen, sexuelle Funktionsstörungen;

- Fußkomplikationen;
- stark schwankende Blutglukose-Werte mit gesteigerter Hypoglykämie-Rate;
- Depression [457];
- verminderte Lebensqualität aufgrund vorgenannter Symptome [437].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-1 Die individuelle Symptomkonstellation soll als Grundlage für eine individualisierte Rehabilitationsbehandlung dokumentiert werden. Erforderlich sind symptomorientierte sowie funktions- und teilhabebezogene Anamneseerhebung und Befunderstellung.</p>	<p>↑↑</p>

8.1.2 Erarbeitung der Rehabilitationsziele

Die ambulante und/oder stationäre Rehabilitation soll Patienten darin unterstützen, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration zu erlangen und aufrechtzuerhalten.

Ziele aller Therapiebereiche in der Rehabilitation sind:

- Optimierung der Therapie mit dem Ziel der Besserung oder Behebung von persistierenden Beschwerden und/oder von Funktionseinschränkungen;
- Initiierung alltagstauglicher, stabiler Lebensstiländerungen;
- Förderung des Selbstmanagement im Umgang mit Krankheit und Behinderung;
- Erlernen von Kompensationsmöglichkeiten und Adaptation der verbliebenen Fähigkeiten, um die Leistungsfähigkeiten im Alltag und Erwerbsleben möglichst weitgehend zu erhalten oder wiederherzustellen.

Die Zielvereinbarungen zwischen Arzt und Patient sollen Maßnahmen zur Entwicklung und Stärkung von Selbstverantwortung des Patienten berücksichtigen. Zur Verstetigung des Rehabilitationseffekts (Selbstmanagement und institutionelle Unterstützung des Patienten) ist eine Verknüpfung ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen mit spezifischen Nachsorgeprogrammen und den etablierten ambulanten Versorgungsstrukturen notwendig.

8.1.3 Erarbeitung des Therapiekonzepts

Für die Erarbeitung eines individualisierten Therapieprogramms in Abhängigkeit von den Funktionsstörungen (siehe Kapitel 8.1.1 Feststellung und Beschreibung individueller Funktionsstörungen) sind ein multimodales Therapiekonzept und ein multiprofessionelles Team erforderlich, dem neben Ärzten u. a. auch Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Psychologen, Diabetesberater, Ernährungsberater, Sporttherapeuten, Pflegepersonal, Sozialpädagogen und Sozialarbeiter angehören.

Inhalte der Rehabilitationsbehandlung sind im Allgemeinen Diagnostik von Funktions- und Teilhabestörungen, Koordination und Optimierung der Behandlungsstrategien sowie die Suche nach Ressourcen für die Verbesserung der beeinträchtigten Teilhabemöglichkeiten, u. a. der Erwerbsfähigkeit.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-2 Die multidisziplinäre Rehabilitation umfasst folgende vier Bereiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somatischer Bereich; • edukativer Bereich; • psychologischer Bereich; • beruflicher/sozialer Bereich. 	<p>Statement</p>

8.1.4 Indikationen für Leistungen zur medizinischen Rehabilitation

Vor Einleitung eines Rehabilitationsverfahrens sind Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und -prognose zu prüfen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-3 Bei Patienten mit diabetischer Neuropathie sollte eine Rehabilitation angeboten werden, wenn trotz adäquater ärztlicher Betreuung beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen bestehen, die die Möglichkeiten von normalen Aktivitäten bzw. der Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern, insbesondere bei folgenden Konstellationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefährdung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit, eines geeigneten und angemessenen Schulabschlusses bzw. einer Berufsausbildung; • drohende Pflege- und Hilfsbedürftigkeit; • Notwendigkeit von rehabilitationsspezifischen, nicht-medikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können (z. B. Schulung, Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie, psychologische Hilfen). 	<p>↑↑</p>

Die Indikation zu einer stationären oder ambulanten medizinischen Rehabilitationsmaßnahme besteht, wenn in einem validierten, ICF-basierten Diagnostikinstrumentarium (z. B. IMET) [458] in mehreren Teilhabebereichen deutliche Einbußen registriert werden.

Insbesondere ist die Indikation zu einer stationären oder ambulanten medizinischen Rehabilitationsmaßnahme gegeben, wenn ein multimodaler Therapieansatz nötig wird. Das heißt, dass neben einer diabetologischen Betreuung die Mehrheit der folgenden elf definierten behandlungsrelevanten rehabilitativen Zugänge benötigt werden [459]:

1. Schulung, insbesondere Fußschulung;
2. Fußbehandlung;
3. Ernährungsberatung;
4. Sporttherapie;
5. Hypoglykämiewahrnehmungstraining;
6. Physiotherapie;
7. Psychotherapie;
8. Raucherentwöhnung;
9. Sexualberatung;
10. Sozialarbeit/Berufsberatung;
11. sozialmedizinische Leistungsbeurteilung.

Eine ambulante Rehabilitationsmaßnahme kann immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn eine fachlich geeignete Einrichtung (s. o.) in erreichbarer Nähe (maximal 45 Minuten Fahrt) zur Verfügung steht und wenn die Schwere der Erkrankung und/oder die soziale Situation des Patienten dies zulassen.

8.1.5 Eingangsassessments

Ein strukturiertes, multidisziplinäres Assessment mit interdisziplinärer Diagnostik ist erforderlich, um die korrekte Indikationsstellung zu bestätigen. Die Ergebnisse des Assessments sind in einer interdisziplinären Fallkonferenz zu gewichten und für die weitergehende diagnostische und therapeutische Planung zu berücksichtigen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-4 Zur Indikationsstellung ist ein multidisziplinäres Assessment mit interdisziplinärer Diagnostik erforderlich. Die Ergebnisse des Assessments sind in der weitergehenden diagnostischen und therapeutischen Planung zu berücksichtigen.</p>	Statement

Das multidisziplinäre Assessment umfasst eine Anamnese und eine klinisch-neurologische Untersuchung, einschließlich einer speziellen Befunderhebung auf ICF-Basis sowie die Einbeziehung aller an der therapeutischen Planung beteiligten Berufsgruppen.

8.1.6 Zugang zu Rehabilitationsmaßnahmen

Im rehabilitativen Versorgungssektor ist ein Antrag der Versicherten bei den Rehabilitationsträgern (in der Regel Deutsche Rentenversicherung (DRV - „Antrag auf Leistungen zur Rehabilitation“) oder Gesetzliche Krankenversicherung (GKV - Muster 60, Muster 61)) erforderlich. Die rehabilitative Versorgung erfolgt in spezialisierten ambulanten oder stationären Rehabilitationseinrichtungen.

8.1.7 Vor-/Nachsorge

Laut Raspe et al., 2003 „gehört es zu den Aufgaben des behandelnden Haus- oder Facharztes, den Patienten auf die Rehabilitation vorzubereiten und die Behandlung nach Abschluss der (befristeten) Maßnahme unter den am Wohnort verfügbaren Bedingungen sowie unter Berücksichtigung der Ergebnisse und Empfehlungen der Rehabilitation fortzusetzen“ [459]. Auf bestimmte Nachsorgeleistungen besteht ein gesetzlich festgeschriebener Anspruch (SGB IX § 44, „Ergänzende Leistungen“) [460].

8.2 Besonderheiten der Rehabilitation bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie

8.2.1 Strukturelle und prozessuale Voraussetzungen

Strukturelle und prozessuale Voraussetzungen für Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie sind nach Empfehlungen der Leitlinien-Gruppe:

- eine fachärztlich koordinierte Betreuung unter Einbeziehung anderer ärztlicher und nichtärztlicher Fachgebiete (z. B. Physiotherapeuten, Schmerztherapeuten) mit Sicherung aller rehabilitationsrelevanten Diagnosen;
- adäquate Schulungen (Diabetes, Neuropathie und Suchtmittel);
- psychologische/psychotherapeutische Interventionen (z. B. Psychologen/Psychotherapeuten mit einer Spezialausbildung in der Schmerztherapie);
- Sozial- und Berufsberatung;
- Physiotherapie und Physikalische Therapie;
- Ergotherapie;
- Diabetesberatung und Ernährungsberatung.

8.2.2 Inhalte

Inhalte der medizinischen Rehabilitation bei Diabetes mellitus und Neuropathie sind neben psychosozialen Unterstützungsangeboten und Schulungsprogrammen v. a. (siehe Tabelle 23):

Tabelle 23: Inhalte der medizinischen Rehabilitation bei Diabetes mellitus und Neuropathie

Im somatischen Bereich

- Beratung und Training zur Optimierung der Stoffwechselführung;
- Optimierung der medikamentösen Schmerztherapie (siehe Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen);
- Ergänzung nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen (Physiotherapie, Physikalische Maßnahmen, Verhaltenstherapie etc.) (siehe Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen);
- Einsatz und Training von Hilfsmitteln (z. B. Einlagen, Orthesen usw.).

Im edukativen Bereich

- Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis des Diabetes mellitus und der diabetischen Neuropathie, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten;
- Schulungsprogramme (speziell für Diabetes, Neuropathie und Umgang mit Suchtmitteln).

Im psychologischen Bereich

- Psychologische und psychoedukative Maßnahmen:
Zu Beginn einer Rehabilitationsmaßnahme wird ein validiertes psychologisches/psychiatrisches Screening empfohlen, bei dem depressive Symptome durch gezieltes Erfragen mithilfe spezifischer Testverfahren frühzeitig erkannt werden sollen: z. B.
 - *Zwei-Fragen-Test* [421] (siehe Anhang 5);
 - *WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden* [422] (siehe Anhang 6);
 - *Gesundheitsfragebogen für Patienten* (Kurzform PHQ-D) [461; 462];
 - *Allgemeine Depressionsskala* (ADS) [463];Bei Hinweisen auf depressive Symptome oder auffällige Testwerte sollte eine ausführliche Diagnosestellung durch einen Spezialisten veranlasst werden (siehe S3/NVL „Unipolare Depression“ [423]).
- Unterstützung bei Coping-Problemen:
Sofern Hinweise für ungünstige Coping-Strategien zur Krankheits- oder Symptomverarbeitung vorliegen, wird angeraten, den Patienten diesbezüglich zu unterstützen und gegebenenfalls professionelle Therapieangebote hinzuzuziehen.

Im beruflichen/sozialen Bereich

- Bedarfsgerechte, individuelle soziale Beratung und Unterstützung des Patienten zur beruflichen und sozialen Wiedereingliederung. Dabei sollte die enge Kooperation mit den nachsorgenden Hausärzten, Betriebsärzten sowie ambulanten sozialen Einrichtungen (für ältere Patienten) und Kostenträgern empfohlen werden.

8.2.2.1 Physiotherapie

Sport- und Bewegungstherapie

Die Umstellung des Lebensstils im Hinblick auf ein regelmäßiges körperliches Training führt zu einem besseren Erhalt der noch vorhandenen körperlichen Leistungsfähigkeit. In einer kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch ein über vier Jahre fortgesetztes, regelmäßiges aerobes Trainingsprogramm (schnelles Gehen 4 mal 1 Std. pro Woche) die Entwicklung einer diabetischen Neuropathie verhindert oder verzögert werden kann [464].

Moderate Übungsbehandlungen bei fünf Patienten mit Typ-2-Diabetes und Polyneuropathie über einen Zeitraum von insgesamt 24 Wochen führte zu einer signifikanten Verbesserung der elektrophysiologischen Untersuchungsparameter (motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit, Amplituden der Aktionspotentiale und F-Wellen-Latenz). Unerwünschte Nebenwirkungen traten nicht auf [465].

Trainingsprogramme in der Physiotherapie

Die Strategien der Trainings- und Übungstherapie („exercise“) schließen drei unterschiedliche Vorgehensweisen ein, die je nach klinischem Ausfallmuster eingesetzt werden können [466]:

1. Kräftigungsprogramme („strengthening“) umfassen isometrische, isotonische und isokinetische Übungsabläufe.

2. Ausdauerprogramme bestehend aus aeroben Aktivitäten wie Radfahren („cycling“), Laufen („running“, „jogging“), zügiges Gehen („walking“) und Schwimmen. Bis auf das Schwimmen können diese Aktivitäten mit apparativer Hilfe (Laufband, Fahrradergometer) durchgeführt werden.
3. Spezielle Ausdauerprogramme für einzelne Muskelgruppen mit repetitiven Muskelkontraktionen.

Ein Wechsel der Strategien oder ihre Kombination ist möglich. Die patientenbezogenen Qualitäten sind Kraft und Ausdauer. Unter- und Überforderung sind zu verhindern, ebenso Gelenküberlastungen als häufige unerwünschte Begleitreaktion [466]. Dies kann durch einen wiederholten Strategiewechsel erreicht werden.

Die Anwendung von Ausdauerprogrammen mit Gehen, Radfahren, Jogging und Schwimmen oder anderen aeroben Übungen (z. B. Laufbandtraining) erbrachte bei Menschen mit Diabetes einen therapeutischen Nutzen entsprechend hoher Evidenzklasse in Bezug auf die Diabeseinstellung [467; 468] und mittlerer Evidenzklasse bezüglich der Muskelkraft [465; 469].

Ein zehnwöchiges Übungsprogramm mit Kräftigungsübungen dreimal pro Woche führte bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie zu einer Verbesserung der Messparameter für Muskelkraft und maximale muskuläre Belastungskapazität sowie zu einem Abfall des Blutdrucks und des exogenen Insulinbedarfs; andere Muskel- und Stoffwechselfparameter wurden nicht signifikant beeinflusst [470].

Krankengymnastik

Die krankengymnastische Behandlung muss individualisiert den dominierenden Funktionsstörungen angepasst werden. Die Therapieziele sind 1. Tonusaufbau, 2. Gelenkstabilisierung, 3. Auftrainieren der Muskulatur, 4. Behandlung von Gleichgewichtsstörungen.

Durch die oft bestehenden Gangstörungen kommt es kompensatorisch zu Insuffizienz der Rumpfmuskulatur, welcher durch Rückenschulungsprogramme im Hinblick auf Handlungsänderungen im Alltag begegnet werden kann [471; 472]. Dehnungsübungen der Plantarflexoren und der ischiokruralen Muskelgruppen werden ebenfalls empfohlen. In einer Übersichtsarbeit zur Effektivität von standardisierten Streckübungen in den genannten Muskelgruppen wurde gezeigt, dass der Effekt auf Muskelkonsistenz und viskoelastische Relaxation (Tonusänderung) nur kurzzeitig war; allerdings konnte eine länger überdauernde Beweglichkeitsverbesserung der Gelenke erreicht werden. [473].

Unter den Rückenschulungsprogrammen werden von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (3. Auflage 2007) [474] für chronische Rückenschmerzpatienten multimodale, interdisziplinäre Programme der Schmerzbehandlung empfohlen.

- Das therapeutische Vorgehen dieser ambulanten Programme beruht auf dem biopsychosozialen Krankheitsmodell und besteht u. a. aus:
- einem Training der Muskulatur;
- (kognitiv-) verhaltenstherapeutischen Behandlungsmaßnahmen zur Veränderung eines auf Ruhe und Schonung ausgerichteten Krankheitsverhaltens und
- ergotherapeutische Maßnahmen, die auf individuelle Alltags- und Arbeitsplatzanforderungen ausgerichtet sind.

Diese Programme wurden jedoch nicht speziell bei chronischen Schmerzpatienten mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie evaluiert, sondern bei chronischen Rückenschmerzpatienten [475; 476].

Für weitere Informationen zu Rückenschulungsprogrammen siehe auch NVL „Nichtspezifischer Kreuzschmerz“.

Training der Gleichgewichtsfunktion

Gleichgewichtsstörungen sind ein häufiges Symptom der diabetischen Polyneuropathie. Sie sind mit der Schwere der Polyneuropathie korreliert [477] und führen zu erhöhter Sturzgefahr [478].

Ursächlich kommen in Frage:

1. distale Muskelschwäche und Instabilität im Sprunggelenk [479];
2. Alteration der peripheren Anteile des somatosensorischen Systems und
3. kognitive und visuelle Defizite.

[477; 480; 481].

Die therapeutischen Strategien müssen sich nach dem Schädigungsmuster richten i. S. einer Stabilisierung im Sprunggelenk [479] oder eines Trainings des somatosensorischen bzw. posturalen Systems¹ [482]. Letzteres kann mit physiotherapeutischen Übungen wie Einbeinstehen, simuliertem Treppensteigen jeweils mit offenen und geschlossenen Augen oder computerisiert mit beweglicher Fuss-Plattform durchgeführt werden. Unter Anwendung beider Strategien (Kräftigung der Unterschenkelmuskulatur und Plattform-Übungen) erreichten Matacic und Zupan et al., 2006 [483] bei Patienten mit hereditärer Polyneuropathie schon nach zwölf Sitzungen eine signifikante Besserung in BBS², Get-Up&Go-Test³ und 10 m-Walk-Test [484]. Richardson et al., 2001 [478] demonstrierten im Rahmen einer kontrollierten Studie an 20 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie die Überlegenheit eines dreiwöchigen posturalen Trainingsprogramms gegenüber einer alleinigen Muskelkräftigung. Bei Patienten mit Instabilität im Sprunggelenk erbrachte ein vierwöchiges Programm der Muskelkräftigung („strengthening“) dagegen eine signifikante Besserung in Balance-Tests gegenüber der Kontrollgruppe [479].

Bei älteren Gesunden erreichte man durch ein apparativ unterstütztes Balance-Trainingsprogramm nach acht Wochen eine Verbesserung somatosensorischer Messparameter im unteren Signifikanzbereich [482]. In einer kontrollierten Studie an 163 älteren Patienten mit posturalen Problemen infolge Schwäche der unteren Extremitäten und verzögerter Reaktionszeit wurde in der Behandlungsgruppe einmal pro Woche ein einstündiges Trainingsprogramm mit Gleichgewichts-, Streck- und Kräftigungsübungen durchgeführt. Eine häusliche Wiederholung der Übungen wurde den Probanden nahe gelegt. Es wurden 37 Behandlungseinheiten angeboten und im Median 23 genutzt. Nach sechsmonatiger Studienteilnahme ergab sich für die Behandlungsgruppe in drei von sechs Gleichgewichtstests ein signifikanter Vorteil gegen über der Kontrollgruppe. Nach einjährigem Follow-up war die Sturzfrequenz in der Behandlungsgruppe weiterhin signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe [485]. Bereits 1994 war von Hu et al. für gesunde Ältere eine posturale Stabilisierung durch ein standardisiertes Balance-Therapieprogramm mitgeteilt worden [486; 487]. Man kann also davon ausgehen, dass ein Balancetraining, wenn möglich mit apparativer Unterstützung, eine Verbesserung der posturalen Funktionen und der elektrodiagnostischen Messparameter mit sich bringt. Die Therapieerfolge können offensichtlich nach der Reha-Behandlung durch weitere Durchführung der erlernten Übungen in häuslicher Umgebung über längere Perioden stabilisiert werden.

Allerdings ist durch ein progressives Widerstandstraining, also ein alleiniges Muskelaufbauprogramm, bei älteren Personen mit erhöhter Sturzgefahr keinesfalls immer eine Verbesserung der Gleichgewichtsfunktion zu erreichen, wie in einer Reviewarbeit von Orr et al. 2008 dargestellt wurde. In mehr als der Hälfte der Studien war offensichtlich die falsche Strategie gewählt worden [488].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-5 Ein Balance-Training, vorzugsweise mit apparativer Unterstützung, kann bei älteren Patienten mit diabetischer Polyneuropathie zur Verbesserung der posturalen Funktion eingesetzt werden.</p>	↔

Bewegungstherapie

Bewegungstherapie unter Gebrauch von Laufbändern ist anwendbar bei posturalen Störungen, Gangstörungen, Rumpfataxie und gestörtem Lageempfinden. Sie ist für Patienten mit zerebralen Ischämien in einer kontrollierten Studie evaluiert [489]. Günstig ist die Anwendung von Haltegurten zur Reduktion des Körpergewichtes. Ähnliches bewirkt das Bewegungsbad, welches zur gezielten und beabsichtigten Kräftigung bestimmter Muskelgruppen und Funktionskreise eingesetzt wird [490].

¹ Posturales System: Der Begriff bezeichnet zusammenfassend alle Systeme, die zur Aufrechterhaltung der Körperhaltung beitragen.

² BBS = Berg Balance Scale

³ Get Up and Go-Test= Test, bei dem die Patienten aufgefordert werden, vom Stuhl aufzustehen, ein Stück zu laufen, anschließend sich umzudrehen und zum Stuhl zurückzukehren, um sich wieder zu setzen.

8.2.2.2 Physikalische Therapie

Massagetherapie

Unkontrollierte Studien deuteten daraufhin, dass Massagebehandlungen die (subjektiven) Symptome der diabetischen Polyneuropathie reduzieren [491]. Insgesamt kann aufgrund unzureichender Evidenz aus kontrollierten Studien die Wirksamkeit der Massagetherapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie nicht beurteilt werden.

Elektrotherapie

Bei der Elektrotherapie werden folgende Therapieziele und Strategien verfolgt, nämlich 1. Schmerzreduktion und 2. Verbesserung funktioneller Fähigkeiten mit Alltagsrelevanz.

Zur Schmerztherapie sind transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) [492] und hochfrequente Muskelstimulation (High-Tone Electrical Muscle Stimulation = HTEMS) [277] in Anwendung (siehe Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen).

Medizinische Bäder

Wechselbäder führen bei Diabetikern zu einer signifikanten Verbesserung der Hautdurchblutung, wenn sie in warmen Räumen durchgeführt werden [493]. Grundsätzlich stellen medizinische Bäder nur ein therapeutisches Adjuvans bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie dar. Klinische Studien zur Polyneuropathie liegen nicht vor.

8.2.2.3 Ergotherapie

Der Arzt sollte klare Vorstellungen zur Zielsetzung und Belastbarkeit des Patienten auf der Verordnung erkennbar machen. In diesem Zusammenhang sind Angaben zu Anamnese, Diagnose(n), Symptomen und Risikofaktoren zu fordern. In einer älteren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Wissensvermittlung zum Selbstmanagement der Erkrankung, Geschicklichkeitstraining und metabolische Kontrolle einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausübt; der Unterschied war allerdings nur in Teilbereichen signifikant [494].

Ein Cochrane Review, das nur drei randomisierte Studien geringer methodischer Qualität einschloss, erbrachte keinen Beleg für eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit durch Bewegungsübungen auf ergotherapeutischer Grundlage bei Patienten mit peripherer Neuropathie, es konnte nur eine moderate Zunahme der Muskelkraft in den geübten Muskeln gezeigt werden. Schmerz, Paraesthesien und Fatigue wurden nicht beeinflusst [466]. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit konnte indes gezeigt werden, dass motorische Übungsprogramme bei Schmerzpatienten vorteilhaft sind, wenn sie mit anderen Therapieformen (z. B. Physio- bzw. Manualtherapie) kombiniert werden [495].

Ziele der Ergotherapie sind Verbesserung der Sensomotorik und Perzeption sowie die Selbsthilfe; sie sollten sorgfältig mit den krankengymnastischen Maßnahmen abgestimmt werden. Die sensomotorisch-funktionelle Einzeltherapie erfolgt im Kontext mit Tätigkeiten und Bewegungen, die für die berufliche und häusliche Alltagsbewältigung erforderlich sind. Die Therapie fokussiert auf Grob- und Feinmotorik (v. a. Stimulationsbehandlungen), Koordination und Kinästhesie.

Therapieprogramme zur Förderung der Alltagskompetenz (ADL= Activities of Daily Living-Training) sind ein spezieller Gegenstand der Ergotherapie. Bei diesen Therapieprogrammen spielen motivationale Aspekte eine wesentliche Rolle, d. h. durch das Erkennen von Fortschritten in der Alltagsbewältigung wird der Patient zur Fortsetzung der Übungsmaßnahme motiviert, woraus sich ein günstiger, therapeutischer Verstärkungseffekt ergibt. Die Therapiedauer ist abhängig vom Ausmaß der Funktionsstörung.

8.2.2.4 Einsatz von Hilfsmitteln

Schuheinlagen sollen der Reduktion des plantaren Auflagedrucks im Vorfußbereich und der posturalen Stabilisierung, also der Stand- und Gangsicherheit dienen. Bei ausgeprägter Sehbehinderung kann man durch mechanische Bewegungsgeräusche eine gewisse Kompensation der Störung von Lageempfinden und visueller Kontrolle erreichen.

Die Einlagen sollen nicht zur Reduktion des sensorischen Inputs, welcher für das Lageempfinden wichtig ist, führen; weiche Einlagen scheinen diesbezüglich günstiger zu sein [496].

Orthesen spielen eine Rolle für die andauernde Entlastung von Druckkräften, die auf Fußgelenke und Fußsohle wirken. Unter den Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickeln 0,8-7,5 % eine neuropathische Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie) – bekannt als Charcot-Gelenk oder Charcot-Fuß. Diese Komplikation ist in höherem Maße mit einem Fußulkus kombiniert. Die Therapie besteht in Druckentlastungsinterventionen (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien bei Fußkomplikationen“ [497]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
8-6 Eine vollständige Entlastung jeder Fußläsion soll gewährleistet werden.	↑↑

8.3 Besonderheiten der Rehabilitation bei autonomer diabetischer Neuropathie

In einer unkontrollierten Studie konnte bei Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes und einer leichten kardialen autonomen diabetischen Neuropathie (KADN) durch ein leichtgradiges Ausdauertraining eine Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) gezeigt werden. Bei Patienten mit schwerer KADN konnte dieser Trend jedoch nicht nachgewiesen werden [10; 221]. Die unzureichende Evidenz lässt eine sichere Beurteilung nicht zu. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Gewichtsreduktion und eine gesunde Lebensführung die HRV positiv beeinflussen [296].

Besondere rehabilitative Aufgaben können bei Patienten mit gastrointestinaler und mit urogenitaler Neuropathie bestehen.

Bei gastrointestinaler Neuropathie kann eine intensive Ernährungsberatung mit begleitender Modifikation der antidiabetischen Therapie und der symptomkontrollierenden Pharmakotherapie erforderlich sein, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der alltagstauglichen Umsetzung und der Hypoglykämieprophylaxe.

Bei urogenitaler Neuropathie kann bei Patienten mit komplexen sexuellen Funktionsstörungen umfangreiche somatische und psychologische Diagnostik und Therapie erforderlich werden. Bei Patienten mit urogenitaler Neuropathie kann ein Hilfsmitteltraining bedeutsam sein.

In vielen Fällen sind begleitende psychologische Diagnostik und Therapie sowie, vor allem bei Erwerbstätigen, klinische Sozialarbeit erforderlich.

8.4 Ernährungsmedizin/Diätetik bei Menschen mit diabetischer Neuropathie

Die ernährungsmedizinische Beratung ist wichtiger Bestandteil der Rehabilitation. Der Patient mit Diabetes und Neuropathie soll darüber aufgeklärt werden, dass eine vollständige Alkoholkarenz das Fortschreiten einer chronischen Neuropathie günstig beeinflussen kann.

Patienten mit einer diabetischen Gastroparese müssen in Kooperation mit der Diabetesberatung hinsichtlich ihrer Ernährung beraten werden, damit sich starke Blutglukoseschwankungen und insbesondere Hypoglykämien vermeiden [498] lassen.

8.5 Gesundheitsbildung und Psychosoziale Betreuung

8.5.1 Gesundheitsbildung

Im Rahmen der Gesundheitsbildung wird der Patient über seine Erkrankungen und deren Risikofaktoren informiert; einschließlich der erforderlichen Therapiemaßnahmen. Es werden Zusammenhänge mit psychosozialen Stressfaktoren vermittelt und eine Lebensstiländerung, welche verhaltenstherapeutisch erreicht werden soll, angestrebt. Ein wesentliches Ziel der Gesundheitsbildung ist die Vermeidung von Fußkomplikationen oder psychischen Folgeerkrankungen (Angst, Depression).

8.5.2 Psychologische Beratung und Therapie

Bei Patienten mit einer diabetischen Neuropathie spielt die Krankheitsakzeptanz eine zentrale Rolle. Dies verlangt mehr als nur eine Wissensvermittlung über die Erkrankung, der Patient sollte z. B. bei Coping-Problemen psychologisch/psychotherapeutisch unterstützt werden. Darüber hinaus ist die erhebliche Belastung durch die chronische Erkrankung einer diabetischen Neuropathie für Patient und Angehörige zu beachten, die einer psychotherapeutischen Mitbetreuung bedarf.

8.5.3 Klinische Sozialarbeit

Da bei vielen Patienten mit einer fortgeschrittenen diabetischen Neuropathie irreversible Funktionsstörungen vorliegen, können zahlreiche Leistungen der klinischen Sozialarbeit erforderlich sein, z. B.:

- Maßnahmen zur Umgestaltung des Arbeitsplatzes;
- Hilfe bei innerbetrieblicher und außerbetrieblicher Suche nach einem leidensgerechten Arbeitsplatz;
- Berufliche Anpassung (Fortbildung, Umschulung in einem Berufsförderungswerk);
- Kostenzuschuss für die Umgestaltung des Arbeitsplatzes;
- Sozialrechtliche Beratung (z. B. Schwerbehinderten- und Rentenrecht);
- Organisation von Nachsorgemaßnahmen.

Daten zur beruflichen Wiedereingliederung von Patienten mit diabetischer Neuropathie liegen nicht vor. Über alle Indikationen liegen die Wiedereingliederungsquoten bei Absolventen der Berufsförderungswerke zwischen 55 % und 77 % [499].

8.6 Sozialmedizinische Aspekte

8.6.1 Begutachtung zur Erwerbsfähigkeit

Bei Patienten im erwerbsfähigen Alter ist am Ende jeder Leistung zur Rehabilitation eine ausführliche sozialmedizinische Beurteilung der Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben erforderlich. Dabei können u.a. die Leitlinien der Deutschen Rentenversicherung zur sozialmedizinischen Beurteilung [500] herangezogen werden.

Hinsichtlich der Beurteilung des qualitativen und quantitativen Leistungsbildes wird das bio-psycho-soziale Modell zur Entstehung von Krankheit und Behinderung zugrunde gelegt. Die Beurteilungskriterien berücksichtigen im Wesentlichen die Schädigungen der körperlichen, kognitiven und seelischen Funktionen infolge der neuropathischen Symptome und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben, in der Gesellschaft und insbesondere am Erwerbsleben. Dabei sind auch die Nebenwirkungen der eingesetzten Therapien zu berücksichtigen.

Forschungsergebnisse aus Studien zu sozialmedizinischen Fragestellungen bei diabetischer Neuropathie sind nicht bekannt, jedoch besteht Einigkeit darüber, dass periphere Nervenschädigungen, insbesondere im Zusammenhang mit Diabetes mellitus, in eine Begutachtung einbezogen werden müssen [501; 502]. Wie andere diabetische Langzeitkomplikationen (Retinopathie, Makulopathie, Nephropathie) müssen heute sensomotorische und autonome Neuropathien bei der Begutachtung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit einschließlich der Fahrtauglichkeit und Risikobewertung einbezogen werden [501].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-7 Sensomotorische und autonome Neuropathien bei Patienten mit Diabetes mellitus sollten bei der Begutachtung von Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit, Berufsausübung, Fahrtauglichkeit und Risikobewertung einbezogen werden.</p>	<p>↑↑</p>

Begutachtungshinweise finden sich in der Leitlinie für die sozialmedizinische Beurteilung bei neurologischen Krankheiten der Deutschen Rentenversicherung [500]. Bei einer Begutachtung, welche über die im Kapitel der Basis- und weiterführenden Diagnostik (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik und Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen) aufgeführten Untersuchungen hinausgeht, wird auf die Leitlinien zum Thema und die Beachtung relevanter Begutachtungskriterien verwiesen.

Rehabilitanden mit diabetischer Neuropathie haben in Rehabilitationseinrichtungen einen hohen Bedarf an sozialer und beruflicher Beratung bis hin zu Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben. Symptome der diabetischen Neuropathie können auch für andere Bereiche schwerwiegende Auswirkungen auf die soziale Teilhabe nach sich ziehen: z. B. Einschränkungen der Mobilität durch Verlust der Fahrtauglichkeit, Beeinträchtigungen der Sexualität und von partnerschaftlichen Beziehungen, negative Auswirkungen unbeherrschbarer Stoffwechselschwankungen bei Gastroparese und Störungen der Hypoglykämiewahrnehmung.

8.6.2 Arbeitsmedizinische Gesichtspunkte

Symptome der Neuropathie und therapeutische Maßnahmen können zu vielfältigen Störungen körperlicher, kognitiver und seelischer Funktionen führen, die mit den Anforderungen eines Arbeitsplatzes nicht kompatibel sind. Hierbei sind Auswirkungen im Sinne von Selbst- und Fremdgefährdung, von Sachbeschädigung und Minderung der Produktivität möglich. Diese sind in der arbeitsmedizinischen Begutachtung zu untersuchen, sie hat ferner gesetzliche Bestimmungen und andere Regelungen (z. B. UVV-Unfallverhütungsvorschriften) zu beachten. Im Sinne einer sich zunehmend durchsetzenden und durch die laufende Rechtsprechung gestützten ressourcenorientierten Begutachtungsphilosophie ist zu prüfen, welche beruflichen Tätigkeiten der Berufstätige mit vertretbarem Risiko ausüben kann [503].

Spezielle arbeitsmedizinische oder diabetologische Literatur zur Begutachtung von Berufstätigen mit diabetogener Neuropathie existiert nicht.

8.7 Schulungsprogramme

Da der Patient in der Diabetestherapie die wesentlichen Therapiemaßnahmen im Alltag selbstverantwortlich umsetzen muss, hängen der Verlauf und die Prognose des Diabetes in einem hohen Maße vom Selbstbehandlungsverhalten des Patienten ab. Hierfür benötigt er Kenntnisse und Fertigkeiten, die ihm im Rahmen von strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen sowie Einzelschulungen vermittelt werden. Informationen und Empfehlungen können in Kürze der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Strukturierte Schulung bei Diabetes“ entnommen werden.

9 Perioperative Betreuung

9.1 Autonome diabetische Neuropathie im perioperativen Verlauf

Patienten mit Diabetes mellitus müssen sich häufig operativen Eingriffen unterziehen. Bei ca. 20 % der Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes wurde in einer bevölkerungsbasierten Stichprobe in Deutschland [34] und in einer klinikbasierten Querschnittsstudie [504] eine Herz und Gefäße betreffende autonome Neuropathie diagnostiziert, auch wenn die Patienten nicht immer von den charakteristischen Symptomen berichteten (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie). Die Prävalenz steigt mit dem Alter des Patienten, der Dauer des Diabetes mellitus und einer schlechten Diabeteseinstellung. Dabei wurde die kardiale autonome Neuropathie als unabhängiger Risikofaktor für eine Anzahl perioperativer Komplikationen identifiziert. Patienten mit kardialer autonomer Neuropathie weisen im Vergleich zu Patienten ohne kardiale autonome Neuropathie eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität auf [505].

Die autonome Neuropathie ist mit einer Vielzahl von Komplikationen assoziiert, die im perioperativen Verlauf relevant werden können [296].

Tabelle 24: Komplikationen der autonomen diabetischen Neuropathie im perioperativen Verlauf¹

Zentrales Nervensystem

- atypische Pupillomotorik (verlangsamte Lichtreaktion, verengte/erweiterte Pupillen) und damit erschwerte Diagnostik von ZNS-Störungen (Campbell 1978);
- erhöhtes perioperatives Schlaganfallrisiko [58; 70].

Herz-Kreislaufsystem

- plötzlicher Tod [506; 507];
- Herzstillstand [95];
- Rhythmusstörungen:
 - Long-QT-Syndrom [508],
 - Bradykardie [509];
- gestörte systolische und diastolische Pumpfunktion [510];
- asymptomatische koronare Herzerkrankung [27; 511];
- orthostatische Hypotonie [512];
- Hypotonie [513-516];
- häufig hoher Vasopressorbedarf [505];
- atypische Reaktionen auf Antiarrhythmika und vasoaktive Medikamente durch veränderte Katecholaminrezeptordichte und -reaktivität [517].

Atmung

- verminderter hypoxieinduzierter Atemantrieb [518];
- obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom [519].

Gastrointestinaltrakt

- Gastroparese: erhöhtes gastrales Volumen, verlangsamte Magenentleerung, erhöhtes Regurgitationsrisiko [520-523].

Sonstige

- verminderte diagnostische Aussagekraft der Relaxometrie [524];
- veränderte Gegenregulation gegen Hypoglykämie [525];
- Hypothermie und eine daraus resultierende verlangsamte Metabolisierung von Medikamenten;
- beeinträchtigte Wundheilung und erhöhtes Risiko von Druckläsionen [526].

¹ Nicht alle zitierten Studien stehen auf hohem Evidenzniveau, die Evidenz basiert zum Teil auf sehr alten Daten und/oder auf Studien mit kleinen Fallzahlen.

Diese potentiellen Gefahren können perioperativ nicht kausal beeinflusst werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>9-1 Komplikationen aufgrund einer autonomen diabetischen Neuropathie (siehe Tabelle 24) sollten in die Risikoabwägung einbezogen werden.</p>	↑

9.2 Diagnostische Hinweise auf eine autonome diabetische Neuropathie im perioperativen Setting

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>9-2 Als einfache präoperative Maßnahmen bei elektiven Eingriffen zur Detektion einer relevanten autonomen Neuropathie sollen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese mit persönlichen Grunddaten und diabetesspezifischen Daten (siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik) sowie Erfassung von Risikofaktoren und -indikatoren bzw. von klinischen Korrelaten für sensomotorische und autonome diabetische Neuropathien und • körperliche Untersuchung; • Auswertung von Vorbefunden einschließlich früherer Narkoseprotokolle. <p>Quelle: [527]</p>	↑↑
<p>9-3 Bei klinischen Hinweisen auf kardiale autonome diabetische Neuropathie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankung, Myokardischämie oder Herzinsuffizienz ist ein EKG indiziert.</p> <p>Quelle: [527]</p>	Statement

9.3 Diagnose- und Therapieoptionen: Empfehlungen

9.3.1 Hausärztliche Versorgung

Es existieren keine Studien darüber, ob ein dezidiertes Screening auf autonome diabetische Neuropathie durch eine Morbiditäts-, Mortalitäts- oder Kostenreduktion gerechtfertigt ist. Vielmehr muss man aufgrund des häufigen Auftretens der autonomen Neuropathie bei Menschen mit Diabetes mellitus mit den oben aufgeführten Komplikationen rechnen, die in der Regel anästhesiologisch und intensivmedizinisch beherrschbar sind.

Ebenso wie Patienten ohne Neuropathie dürfen Patienten mit autonomer diabetischer Neuropathie bis sechs Stunden vor Narkoseinduktion feste Nahrung und bis zwei Stunden vor Narkoseinduktion klare Flüssigkeiten zu sich nehmen [528].

9.3.2 Perioperativ

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>9-4 Patienten mit diabetischer Neuropathie sollten auch bei großen operativen Eingriffen nicht zwangsläufig ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erhalten.</p>	↓

- Es existieren keine Studien, die nahe legen, dass funktionelle Folgen der autonomen Neuropathie im perioperativen Verlauf durch gezielte, kausale Interventionen positiv beeinflusst werden können.
- Die generelle Anwendung einer Rapid-Sequence-Induction (Induktion einer Allgemeinanästhesie bei erhöhtem Aspirationsrisiko (siehe z. B. Bartusch et al., 2008 Der Anästhesist)) bei Patienten mit Diabetes mellitus mit oder ohne autonome Neuropathie kann nicht empfohlen werden.
- Ob Patienten mit einer vor der Intensivtherapie bestehenden autonomen Neuropathie spezifische perioperative Maßnahmen (z. B. Zielwert der Diabeteseinstellung, Ernährung, Zielwerte für die Hämodynamik (Blutdruck, Herzfrequenz, Herzzeitvolumen), herzaktive Medikation (z. B. Katecholamine, Antiarrhythmika), maschinelle Nachbeatmung, erweitertes hämodynamisches Monitoring) bedürfen, ist nicht untersucht.

10 Versorgungskoordination und Schnittstellen

Laut einer Morbiditätsprognose des Institutes für Gesundheits-System-Forschung wird nach Schätzungen in der Literatur der Diabetes mellitus in Deutschland bevölkerungsbezogen bis 2050 um mehr als 30 % zunehmen. Weiterhin wird mit einer Zunahme der Neuropathieerkrankten um 20 % gerechnet [529]. Besondere Bedeutung kommt dem Diabetes mellitus wegen seiner zum Teil schweren Folgeerkrankungen zu, womit ein erhöhter Behandlungsbedarf verbunden ist.

Die Betreuung von Menschen mit Diabetes erfolgt auf verschiedenen Ebenen des Versorgungssystems. Neben der allgemeinmedizinischen Behandlung in Praxen existieren diabetesspezifische Angebote. Dies sind vor allem diabetologische Schwerpunktpraxen und Kliniken mit einem speziellen Diabetesangebot, darunter u. a. Fußambulanzen. Diese Einrichtungen müssen im Hinblick auf Struktur- und Prozessqualität definierte Kriterien erfüllen. So müssen entsprechende Räumlichkeiten und Ausstattung für Patientenschulungen vorhanden sein. Die aktive Einbeziehung der Betroffenen sollte ein integrativer Bestandteil der Versorgung von Patienten mit Diabetes sein.

Darüber hinaus sind in diesen spezialisierten Zentren nach festgelegten Curricula diabetologisch fortgebildete Mitarbeiter und ggf. psychologische oder sozialpädagogische Fachkräfte tätig. Kooperationen mit diabetesspezifischen medizintechnischen Diensten (Orthopädieschuhmacherei) müssen bestehen.

Tabelle 25: Voraussetzungen für die Leistungserbringer in der Versorgungskoordination von Menschen mit Diabetes mellitus (wird im DMP als Teilnahmevoraussetzung angegeben, mod. n. [530; 531])

Grundversorgung (koordinierender Arzt)

Qualifikation des koordinierenden Arztes:

- Nachweis der Fortbildung zu Diabetes mellitus Typ II

Praxisausstattung:

- Blutdruckmessung nach nationalen und internationalen Standards
- Qualitätskontrollierte Möglichkeit zur Blutglukosemessung
- Möglichkeit zur Basisdiagnostik der Polyneuropathie

Qualifikation des nichtärztlichen Personal:

- Nachweis der Fortbildung zu Diabetes mellitus Typ II
- Teilnahme des nichtärztlichen Personals an fachspezifischen Fortbildungsveranstaltungen (mindestens einmal jährlich)

Diabetologische Schwerpunktpraxis

Qualifikation des koordinierenden Arztes:

- Diabetologe DDG oder vergleichbare Qualifikation

Praxisausstattung:

- Blutdruckmessung nach nationalen und internationalen Standards
- Qualitätskontrollierte Möglichkeit zur Blutglukosemessung
- Möglichkeit zur Basisdiagnostik der Polyneuropathie
- Teilnahme an einer zertifizierten Fortbildungsveranstaltung (mindestens zweimal jährlich)
- Ca. 200 betreute Diabetiker, davon 50 insulinbehandelte (höchstens 500 Diabetiker pro Quartal und Arzt)
- Mindestens eine Diabetesberaterin DDG oder Diabetesassistentin und daneben Arzthelferin mit Fortbildung für Diabetes Typ II und I mit und ohne Insulin (ganztägige Anstellung)

Qualifikation des nichtärztlichen Personals:

- Teilnahme des nichtärztlichen Personals an Fortbildungen (mindestens einmal jährlich)

Fußambulanz

Personal

- Leitung durch einem diabetologisch qualifizierten Arzt
- Podologe (ggf. in vertraglicher Kooperation)
- Orthopädie-Schuhmacher / Schuhtechniker (ggf. in vertraglicher Kooperation)
- geschultes medizinisches Assistenzpersonal

Apparative Ausstattung u. a.:

- apparative Ausstattung zur Basisdiagnostik der peripheren Neuropathie
- apparative Ausstattung zur angiopathischen Basisdiagnostik
- Behandlungsstuhl mit ausreichender Lichtquelle

Teilnahmevoraussetzungen Zeitpunkt/Häufigkeit

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen erfordert die effiziente Betreuung von Patienten mit Diabetes und Neuropathie eine enge Zusammenarbeit aller Berufsgruppen, Einrichtungen und Sektoren (ambulant, stationär und Rehabilitation).

Eine optimierte Versorgung bedarf der fachgerechten Diagnostik, regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, einer multi- und interdisziplinären Betreuung und der Vernetzung aller, die an der Behandlung der diabetischen Neuropathie beteiligt sind.

Spezifische Überweisungskriterien für Patienten mit einer diabetischen Neuropathie werden im Folgenden zusammengefasst:

Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung)

(modifiziert nach den Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ-2, 20. RSA-ÄndV vom 23. Juni 2009 [532])

Bei Patienten mit **Typ-1-Diabetes** erfolgt die Langzeitbetreuung, die Dokumentation und Koordination notwendiger diagnostischer, therapeutischer sowie rehabilitativer Maßnahmen durch **diabetologisch besonders qualifizierte Ärzte bzw. Einrichtungen**.

In Einzelfällen kann die Koordination auch von Hausärzten in enger Kooperation mit einem diabetologisch besonders qualifizierten Arzt oder einer diabetologisch besonders qualifizierten Einrichtung wahrgenommen werden.

Die Langzeitbetreuung bei Patienten mit **Typ-2-Diabetes**, die Dokumentation und die Koordination notwendiger diagnostischer, therapeutischer sowie rehabilitativer Maßnahmen erfolgt an erster Stelle durch den **Hausarzt** oder auch wahlweise durch den betreuenden diabetologisch qualifizierten **Internisten** oder den betreuenden **Diabetologen**.

Somit haben diese Personen/Einrichtungen in der medizinischen Grundversorgung eine Lotsenfunktion und übernehmen dementsprechend wichtige Koordinierungsaufgaben und das Nahtstellenmanagement. Bei der Wahl der hauptverantwortlich Versorgenden sind die Präferenzen der Betroffenen zu berücksichtigen.

Tabelle 26: Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung (mod. n. [530; 531])

Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung

- Untersuchung und Beratung des Patienten
- Vereinbarung individueller Therapieziele zwischen Patient und Arzt
- Basis-Schulung des Patienten
- Koordination und Dokumentation der Behandlung
- Koordination von Überweisungen an Kooperationspartner (u. a. Fachärzte, Psychotherapeuten, Podologen, Orthopädie-Schumacher, Arbeitsmediziner)
- Koordination regelmäßiger Verlaufskontrollen (Augenuntersuchung, etc.)
- Indikationsstellung und Organisation des Transfers in andere Behandlungsebenen (Diabetologische Schwerpunktpraxen, Akutklinik, Rehaklinik)

Bei der Langzeitbetreuung sollten u.a. die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neuropathie evaluiert werden und die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden. Patienten bzw. deren Betreuungspersonen sollten motiviert werden, an Diabetes- und Hypertonieschulungen teilzunehmen.

Patienten, welche bereits an einer diabetischen Neuropathie erkrankt sind, sollten bei der Langzeitbetreuung hinsichtlich ihrer Stoffwechseleinstellung kontrolliert werden. Eine regelmäßige Risikostratifizierung sollte erfolgen. Gemeinsam mit dem Patienten und ggf. Angehörigen werden Therapieziele definiert und dokumentiert. Diese sollten regelmäßig überprüft werden. Bei Komplikationen kann eine Überweisung an weitere Fachärzte und/oder spezialisierte Einrichtungen notwendig werden. Dies soll vom Hausarzt koordiniert werden.

Indikationen zur Über- oder Einweisung von Patienten mit Diabetes mellitus

(mod. n. Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ-2, 20. RSA-ÄndV vom 23. Juni 2009 [532])

Bei folgenden Indikationen sollte eine Überweisung von **Patienten mit Typ-2-Diabetes** zu einem jeweils qualifizierten Facharzt und/oder eine qualifizierte Einrichtung erfolgen:

(In den übrigen Fällen entscheidet der Arzt nach pflichtgemäßem Ermessen über eine Überweisung.)

a) Diabetologe/diabetologische Schwerpunktpraxis

bei Nicht-Erreichen des individuellen HbA1c-Zielwertes oder der vereinbarten Blutdruckwerte;

bei geplanter oder bestehender Schwangerschaft.

b) spezialisierte ambulante Zentren für Fußkomplikationen/Fußambulanz (siehe NVL „Diabetische Fußkomplikationen“ [31])

- ambulantes spezialisiertes Zentrum / Fußambulanz:
 - Bei Vorliegen einer Neuropathie oder Fußdeformitäten
 - Ggf. bei Vorliegen von akuten, unkomplizierten Fußläsionen (Wagner-Armstrong-Stadien 1 A/B und 2 A) bei Patienten ohne klassische Risikofaktoren (traumatische Verletzung)
- Spezialisiertes Zentrum mit angeschlossener stationärer Versorgungsmöglichkeit:
 - Bei Vorliegen akuter, komplexer Fußläsionen (Wagner-Stadien 2 bis 5 und/oder Armstrong Grade B/C/D)
- Spezialisierte Einrichtung mit Kompetenz in der Behandlung einer diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP):
 - Bei Verdacht auf eine diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP)

c) Neurologe

- bei Überwiegen von motorischen statt sensiblen Ausfällen;
- bei rascher Entwicklung und Progredienz der Symptomatik;
- bei stark ausgeprägter Asymmetrie der neurologischen Ausfälle, Mononeuropathie und Hirnnervenstörung;
- bei Fortschreiten der Symptomatik trotz Optimierung der Stoffwechsellage;
- bei Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten;
- bei Nachweis anderer neurologischer Symptome, die über das diabetische polyneuropathische Syndrom hinausgehen;
- bei Familienanamnese einer Neuropathie.

d) in Schmerztherapie erfahrener Arzt

- spätestens nach 12 Wochen bei unzureichendem Ansprechen auf die Schmerztherapie;
- bei unklaren oder therapieresistenten Schmerzen.

e) Kardiologe

- bei Verdacht auf eine strukturelle Herzerkrankung.

f) Gastroenterologe

- bei progredient verlaufenden gastrointestinalen Beschwerden oder solchen, welche mit neu aufgetretenen Warnsymptomen einhergehen, zum Ausschluss struktureller und/oder infektiöser Erkrankungen für eine gezielte Funktionsdiagnostik;
- bei länger andauernden Beschwerden, die subjektiv belastend sind und auf einfache therapeutische Maßnahmen wie z.B. Ernährungsumstellung nicht ansprechen.

g) Urologe

- bei komplizierter diabetischer Zystopathie;
- bei rezidivierenden Harnwegsinfekten;
- bei komplexen sexuellen Funktionsstörungen.

h) Psychiater/Psychotherapeut (➤siehe S3-Leitlinie/NVL „Unipolare Depression“ [423]) z. B.

- bei depressiven Symptomen, welche nach spätestens sechs Wochen keine ausreichende Besserung zeigen;
- bei schwerer Depression und/oder akuter Selbst- oder Fremdgefährdung bei psychotischen Symptomen oder depressivem Stupor;
- bei unklarer psychiatrischer Differenzialdiagnose;
- bei Komorbidität einer depressiven Störung mit einer anderen schweren, psychischen Störung sowie mit anderen schweren körperlichen Erkrankungen.

i) Augenarzt (➤ siehe NVL „Netzhautkomplikationen“ [533])

- augenärztliche Kontrolluntersuchung in mindestens jährlichen Abständen;
- sofort bei akuter Visusminderung.

j) Nephrologe (➤siehe NVL „Nephropathie“ [534])

- Bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung;
- Bei Vorliegen einer Nierenfunktionseinschränkung ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² KO) zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie;
- Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² KO) sowie bei Patienten über 65 Jahre und einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² KO zur Diagnostik der zugrundeliegenden Nierenerkrankung, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung, zur Verzögerung der Progression der Nierenfunktionsverschlechterung und zur Therapie renaler Begleitkomplikationen;
- Zur Abklärung einer Nierenerkrankung bei Verdacht auf eine nicht-diabetische Nephropathie, soweit diese klinisch relevant ist;
- Bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle zur weiteren Diagnostik und Therapie.

k) Einweisung zur stationären Behandlung

- Bei folgenden Indikationen sollte eine Einweisung in ein Krankenhaus zur stationären Behandlung erfolgen:
- bei Notfallindikation (in jedes Krankenhaus);
- bei bedrohlichen Stoffwechselentgleisungen;
- bei schweren speziellen Stoffwechselentgleisungen (z. B. häufige nächtliche Hypoglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen);
- bei Verdacht auf einen infizierten diabetischen Fuß neuropathischer oder angiopathischer Genese oder bei akuter neuroosteopathischer Fußkomplikation.

l) Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme

- Rehabilitationsmaßnahmen sollten insbesondere erwogen werden:
- bei drohender oder eingetretener Teilhabestörung (z. B. Erwerbstätigkeit, Mobilität, Selbstversorgung);
- bei Vorliegen von Komplikationen oder Begleiterkrankungen, die ein multiprofessionelles therapeutisches Konzept erfordern;
- bei ungünstigen Lebensverhältnissen, die eine ausreichende Versorgung in ambulanten Strukturen unmöglich machen.

Strukturierte Behandlungsprogramme

Um die Versorgung der Patienten mit Diabetes mellitus zu optimieren und die Koordinierung der verschiedenen Versorgungssektoren zu verbessern, werden in Deutschland seit 2002 strukturierte Behandlungsprogramme im Sinne des § 137f SGB V angeboten [535; 535]. Die Diagnose und Behandlung der diabetischen Neuropathie als einer Folgeerkrankung des Diabetes mellitus werden innerhalb dieser Programme berücksichtigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss erarbeitet Anforderungen an die Ausgestaltung solcher strukturierten Behandlungsprogramme, die dem Bundesministerium für Gesundheit zur Festlegung in einer Rechtsverordnung empfohlen werden [532; 536]. Die Teilnahme von Ärzten und Patienten an strukturierten Behandlungsprogrammen ist freiwillig.

Versorgungskoordination der diabetischen Neuropathie

Evaluationsdaten aus Deutschland (auf Grundlage von Befragungen der Krankenkassenmitglieder und Routinedokumentationen) legen nahe, dass sich die Versorgung chronisch Kranker durch strukturierte Versorgung bzw. durch Disease Management Programme (DMP) verbessern lässt.

In der so genannten KORA-Studie¹ konnte für einzelne Versorgungsparameter (z. B. die Durchführung von Therapiekontrollen wie Fußinspektion und Funduskopie sowie die Durchführung von Patientenschulungen) bei Patienten mit Diabetes mellitus, die ins DMP eingeschrieben waren, eine positive Veränderung beobachtet werden. Darüber hinaus zeigte sich eine bessere Blutdruckeinstellung bei ins DMP eingeschriebenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der aufgeführten Studie ist zu bedenken, dass sie kein kontrolliertes Studiendesign verwendete und sich angesichts der langen Zeiträume, bis sich so genannte „harte Outcomes“ bei chronischen Erkrankungen einstellen, auf Surrogat-Parameter beschränken musste. Die tatsächliche Aussagekraft von Surrogat-Parametern ist jedoch begrenzt.

Eine kontrollierte Studie, die sogenannte ELSID-Studie², zeigte in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren, dass die Mortalität in der Patientengruppe mit Typ-2-Diabetes im Disease Management Programm (DMP) geringer war als in der Kontrollgruppe in der Regelversorgung. Die Autoren führen dies u. a. auf die Kombination verschiedener Maßnahmen zurück, den besonderen Betreuungseffekt und die soziale Unterstützung, die Kontinuität in der Versorgung, das frühzeitige Erkennen von gesundheitlichen Problemen sowie die bessere Kooperation zwischen den Versorgungsebenen im DMP. Es zeigte sich, dass vor allem multimorbide Patienten in Bezug auf die Lebensqualität von der Teilnahme an einem DMP profitieren könnten.

Experten weisen der Hausarztpraxis aufgrund ihrer großen Reichweite und ihrer hohen Kontinuität eine besondere Rolle zu. Das Monitoring chronischer Erkrankungen als Kernkompetenz der hausärztlichen Versorgung sollte erkannt und optimiert werden [537; 538]. **In den folgenden Algorithmen werden die Nahtstellen zwischen haus- und fachärztlichem Bereich in der Versorgung von Menschen mit Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter auszugsweise veranschaulicht.**

¹ KORA – Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; www.helmholtz-muenchen.de/kora.

² ELSID – Evaluation of a large scale implementation of disease management programmes for patients with type 2 diabetes; www.klinikum.uni-heidelberg.de/ELSID-Evaluation-of-a-large-scale-implementation-of-disease-management-programmes-for-patients-wit.101268.0.html.

Abbildung 7: Koordination der Diagnostik der verschiedenen Manifestationsformen einer diabetischen Neuropathie

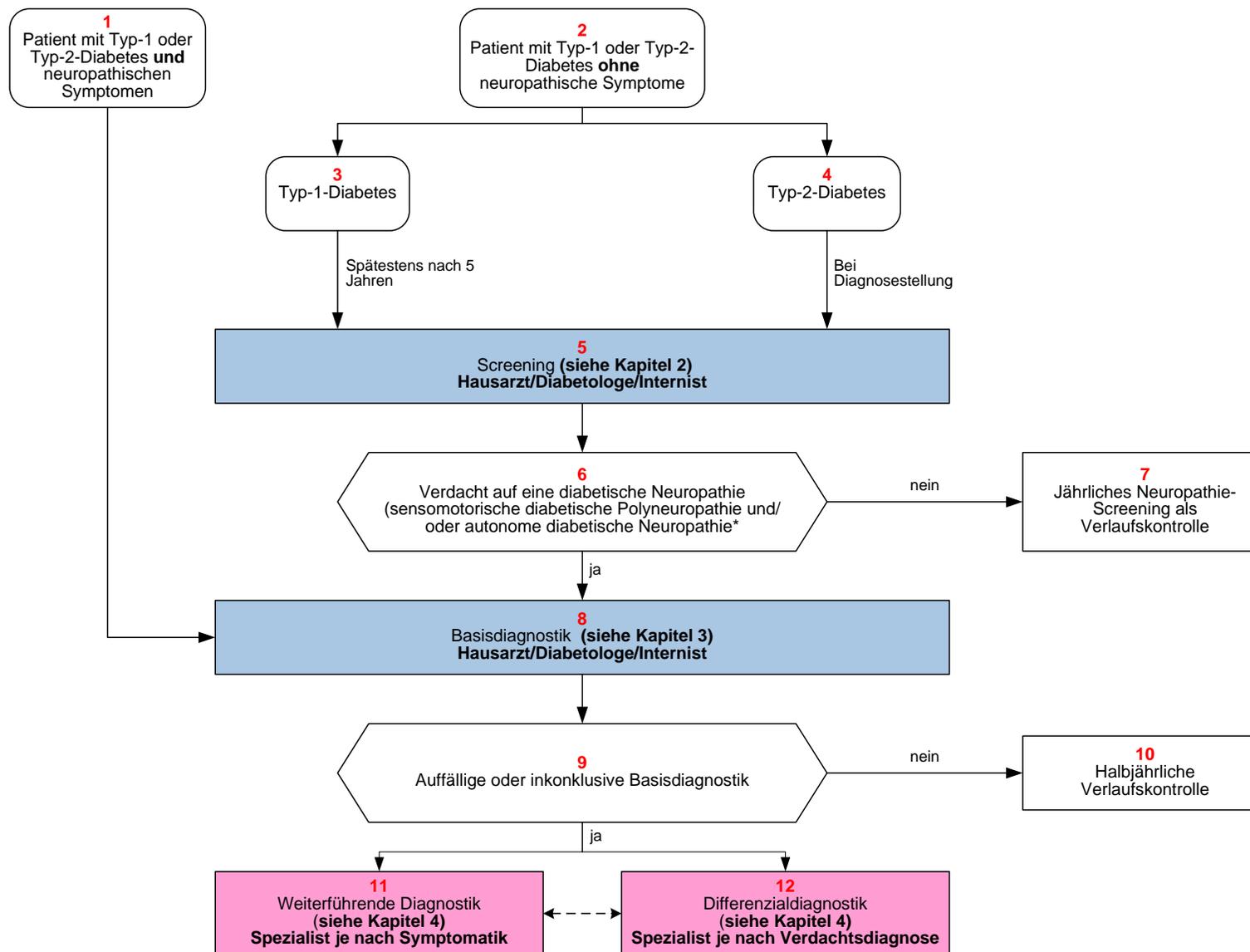


Abbildung 9: Koordination der Therapie bei kardialer autonomer diabetischer Neuropathie

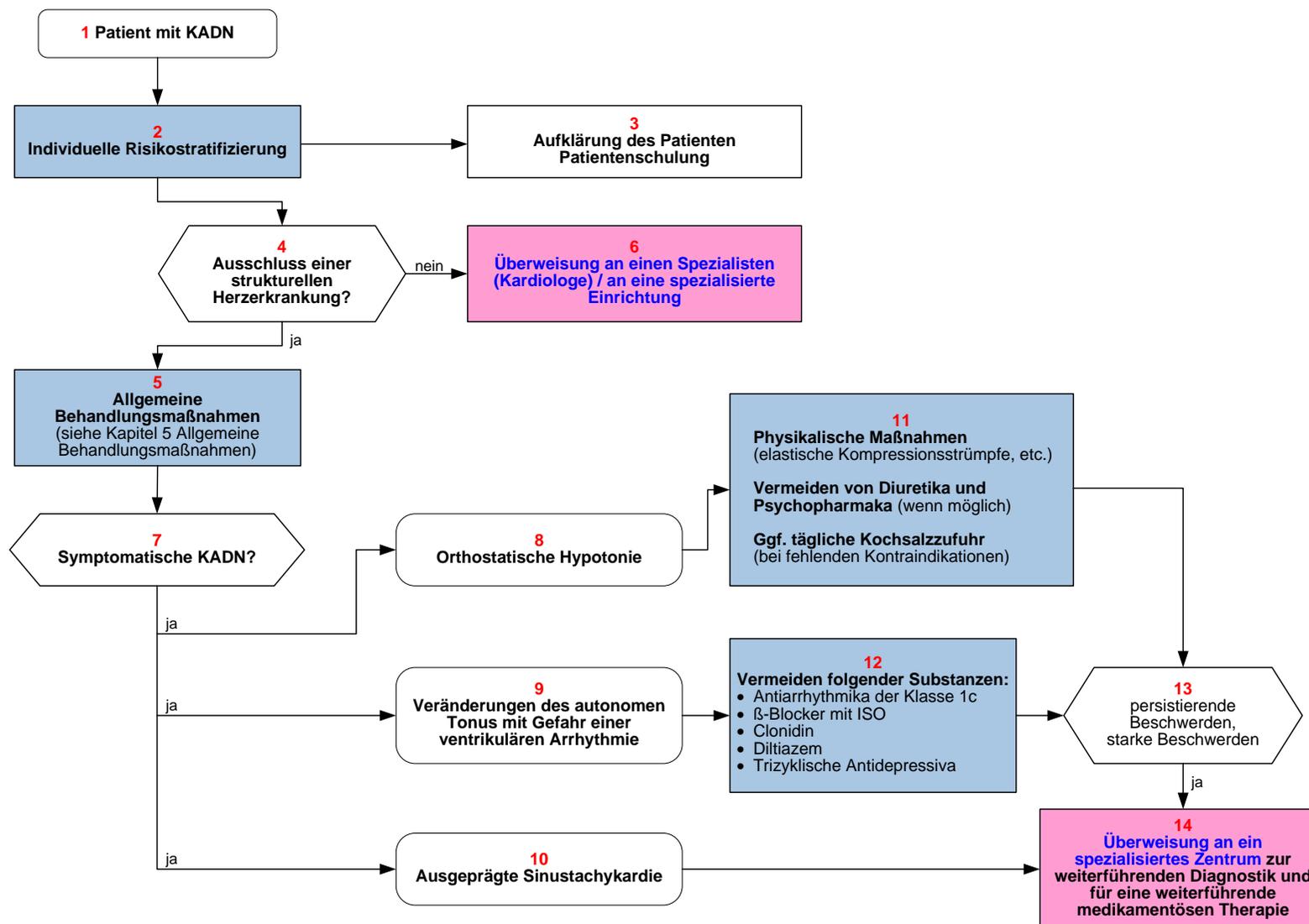


Abbildung 10: Koordination der Therapie bei autonomer diabetischer Neuropathie am Gastrointestinaltrakt

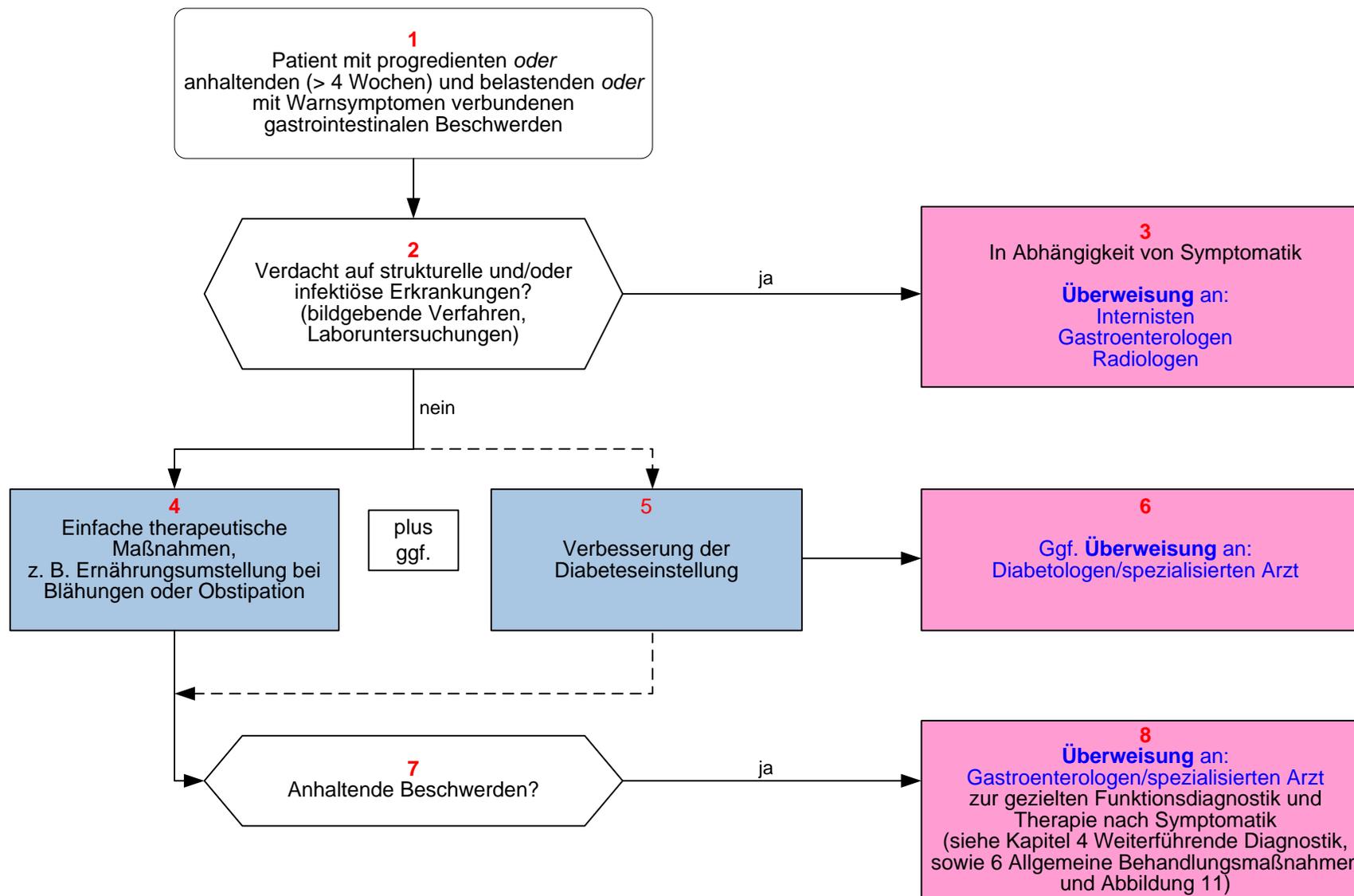
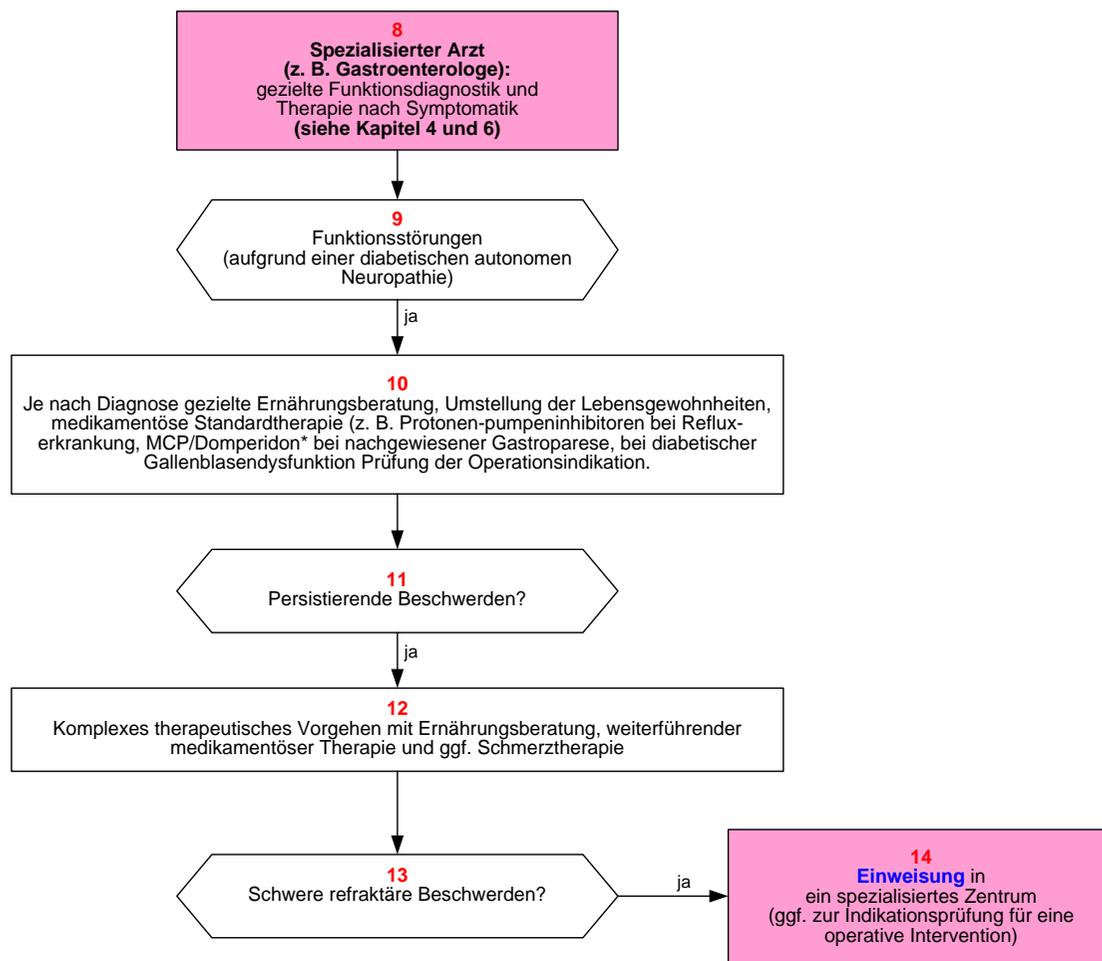
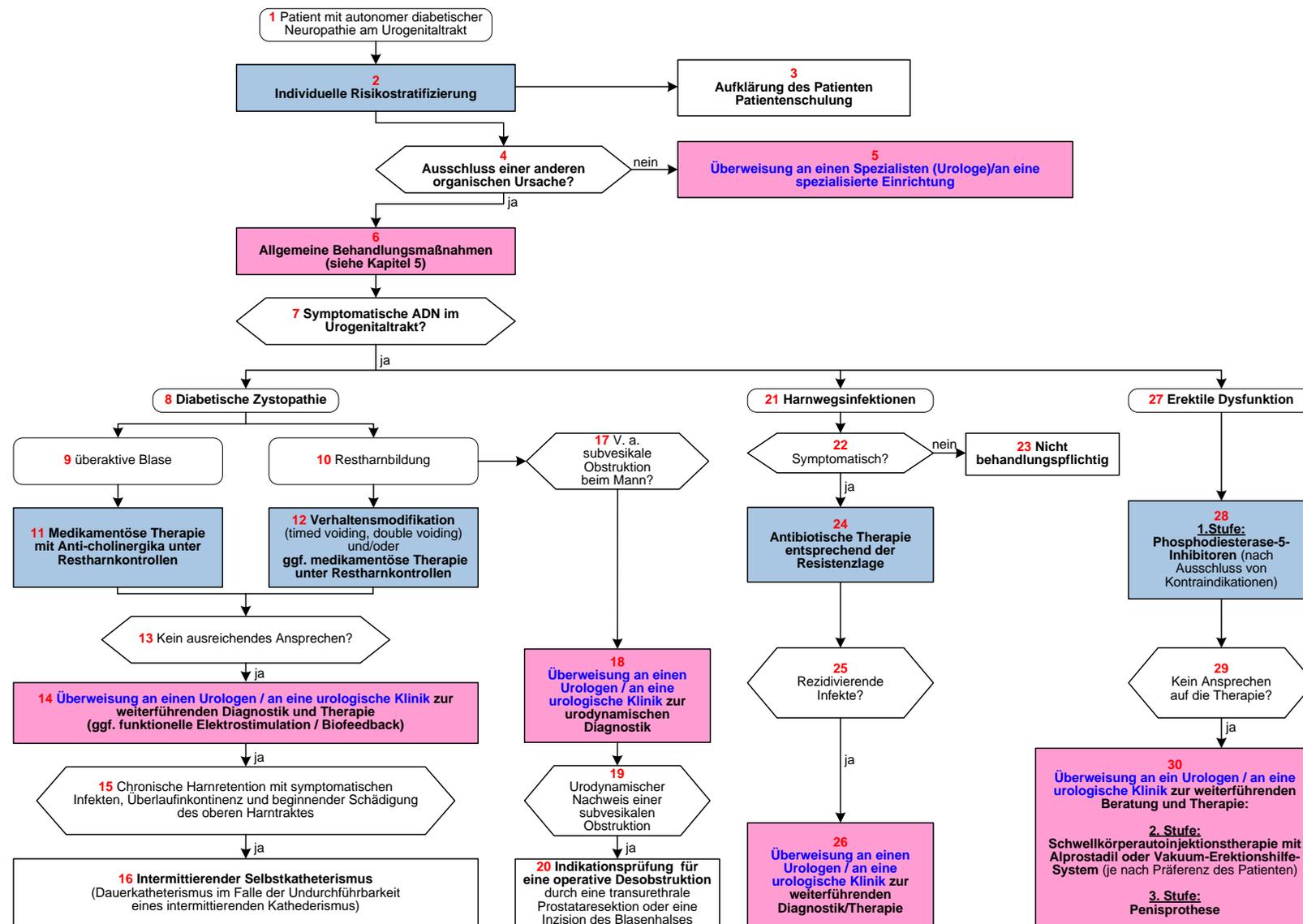


Abbildung 11: Gezielte Funktionsdiagnostik und Therapie bei autonomer diabetischer Neuropathie am Gastrointestinaltrakt



* Die Zulassung von Domperidon und MCP (Metoclopramid) wurden eingeschränkt, die Indikation Gastroparese stellt einen Off-Label-Use dar. Bei einem Off-Label-Use müssen folgenden Kriterien berücksichtigt werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

Abbildung 12: Koordination der Therapie bei autonomer diabetischer Neuropathie am Urogenitaltrakt



11 Qualitätsindikatoren

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien benennen vorläufig methodisch geprüfte Empfehlungen für Qualitätsindikatoren zu wesentlichen präventiven, diagnostischen und therapeutischen bzw. Schnittstellen betreffenden Maßnahmen. Ziel ist es, durch diese Kennzahlen überprüfen zu können, ob die krankheitsspezifische Versorgung leitliniengerecht erfolgt bzw. an welchen Punkten sich im Versorgungsprozess Verbesserungspotentiale zeigen.

Qualitätsindikatoren sind spezifische und messbare Elemente der medizinischen Versorgung, die zur Einschätzung der Qualität für Ist-Analyse, Festlegung von Zielgrößen und Bestimmung des Grades der Zielerreichung genutzt werden können (Kontinuierlicher Verbesserungsprozess oder Plan-Do-Check-Act-Zyklus). Sie stellen den Versuch dar, das komplexe Handlungsgeschehen der Versorgung in spezifischen Messgrößen darzustellen und auf möglichst wenige Messgrößen zu reduzieren, die gezielt beeinfluss- oder steuerbar sind. Indikatoren sollten bestimmte Eigenschaften haben, z. B. sollten sie valide, evidenz-gestützt, praktikabel, kosteneffektiv, sensitiv gegenüber Veränderungen und beeinflussbar sein.

Wichtig für die Interpretation von Indikatoren ist, dass es nicht um abschließende Beurteilungen wie „gute“ oder „schlechte“ Qualität geht. Qualitätsindikatoren geben vielmehr Hinweise zu einer weitergehenden Befassung mit Prozessen, von denen ein hinreichend großer Einfluss auf das Ergebnis erwartet werden kann [539].

Die Methodik zur Identifizierung, Auswahl und Bewertung der hier empfohlenen Qualitätsindikatoren wird ausführlich im Manual Qualitätsindikatoren [540] und dem NVL-Methodenreport, 4. Auflage [2] dargelegt. Die im Kapitel II Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich dargelegten Ziele und die in der NVL ausgesprochenen Empfehlungen mit starken Empfehlungsgraden sind die Basis für die Formulierung der Qualitätsindikatoren. Darüber hinaus wurden international und national etablierte Qualitätsindikatoren berücksichtigt. Die Bewertung der Indikatoren erfolgt anhand von fünf Kriterien und unter zusätzlicher deskriptiver Berücksichtigung der Implementationsbarrieren, der Risikoadjustierung und der Datenverfügbarkeit. Die Auswahl findet im Rahmen eines formalen Konsensusprozesses statt.

Für die NVL „Diabetes“ wird ein Gesamtindikatorenset erarbeitet. Hier werden nur die auf diabetische Neuropathie bezogenen Qualitätsindikatoren dargestellt:

Tabelle 27: Vorschläge für Qualitätsindikatoren für die Versorgung von Menschen mit diabetischer Neuropathie

Indikator	Abgeleitet von	Spezifikationen in der Leitlinie
<p>1. Screening-Untersuchungen Zähler: Anzahl der Patientinnen/Patienten, deren jährliches Screening für eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie als Minimum die folgenden Untersuchungen umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Vibrationsempfindens mit der 128 Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer • Untersuchung des Druck- und Berührungsempfindens mit dem 10g-Monofilament und • Erhebung von Schmerz-symptomen an den unteren Extremitäten mithilfe der Numerischen Analog-Skala <p>Nenner: Alle Patientinnen/Patienten mit Diabetes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung 2-1 • Ziele 9 und 11 	<ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundinformationen siehe Kapitel 2 Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie

Ergänzende Anmerkungen:

Ein Screening auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes erfolgen und bei Menschen mit Typ-1-Diabetes spätestens fünf Jahre nach Diagnosestellung. Wenn keine Neuropathie vorliegt, soll einmal jährlich ein Neuropathie-Screening durchgeführt werden. Eine zusätzliche Testung der Achillessehnenreflexe ist erwünscht.

Mögliche Barrieren, welche bei der Implementierung nach Ansicht der NVL-Autoren zu beachten sind:

Einstellungsbarrieren:

- *Unkenntnis* (Schulung und Aufklärung der Akteure notwendig)
- *Fehlende Motivation* (Zusatzdokumentation erforderlich)

Verhaltensbarrieren:

- *Fehlender Vergütungsausgleich* (Unzureichende Vergütung in der vertragsärztlichen Versorgung; Vergütungsproblematik (DMP sieht nur 1 Einzeltest vor))
- *Zeit- und Ressourcenmangel* (Zeitliche Belastung für die Ausführenden; Zeitlimit beim Hausarzt)

<p>2. Spezifische Therapiemaßnahmen Zähler: Anzahl Patienten mit nachgewiesenem Engpasssyndrom</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit chirurgischer Nervendekompression</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung 6-37 • Ziel 8 	<ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundinformationen siehe Kapitel 6 Spezifische therapeutische Maßnahmen
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ergänzende Anmerkungen:

Chirurgische Nervendekompression soll außer bei nachgewiesenem Engpasssyndrom zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie **nicht** eingesetzt werden.

Mögliche Barrieren, welche bei der Implementierung nach Ansicht der NVL-Autoren zu beachten sind:

Einstellungsbarrieren:

- *Unkenntnis* (Schulung und Aufklärung der Akteure notwendig)
- Unzureichende Evidenz

Bei den vorgeschlagenen Indikatoren handelt es sich um vorläufig methodisch bewertete Indikatoren, da die Bewertung ohne Datengrundlage durchgeführt wurde. Im Hinblick auf die praktische Anwendung sind weitere Spezifikationen wie der Erfassungszeitraum oder die Angabe der erforderlichen Erhebungsdaten unter Nennung spezifischer Datenfelder erforderlich. Zu beachten ist die Notwendigkeit der Risikoadjustierung, insbesondere bei An-

wendung der Qualitätsindikatoren für bestimmte Zwecke (z. B. öffentliche Berichterstattung, Benchmarking). Mögliche Faktoren für die Risikoadjustierung bei den im Empfehlungsteil genannten Indikatoren sind z. B. das Alter (Kinder), kognitive Einschränkungen (Demenz) oder die Adhärenz der Patienten, sowie etwaige Kontraindikationen bei dem Einsatz bestimmter Medikamente. Ebenso müssen potentielle Implementationsbarrieren, wie z. B. Schulungskapazitäten, berücksichtigt werden. Die Datenverfügbarkeit ist im Rahmen der Spezifizierung der einzelnen Indikatoren zu diskutieren. Dabei ist darauf zu achten, dass möglichst wenig zusätzlicher Dokumentationsaufwand entsteht. Vor einer Einführung in die Praxis ist eine umfassende Bewertung der Indikatoren nach Durchführung eines Pilottests zur Validierung erforderlich.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie	36
Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine kardiale autonome diabetische Neuropathie	39
Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine autonome diabetische Neuropathie am Gastrointestinaltrakt	46
Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf eine autonome diabetische Neuropathie am Urogenitaltrakt	49
Abbildung 5: Zusammenfassung der medikamentösen Schmerztherapie (in Überarbeitung)	72
Abbildung 6: Schema Biopsychosoziales Modell der ICF (mod. n. Schuntermann MF 2003 [449], Rentsch et al., 2001 [450])	100
Abbildung 7: Koordination der Diagnostik der verschiedenen Manifestationsformen einer diabetischen Neuropathie	119
Abbildung 8: Koordination der Therapie bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie	120
Abbildung 9: Koordination der Therapie bei kardialer autonomer diabetischer Neuropathie	121
Abbildung 10: Koordination der Therapie bei autonomer diabetischer Neuropathie am Gastrointestinaltrakt	122
Abbildung 11: Gezielte Funktionsdiagnostik und Therapie bei autonomer diabetischer Neuropathie am Gastrointestinaltrakt	123
Abbildung 12: Koordination der Therapie bei autonomer diabetischer Neuropathie am Urogenitaltrakt	124

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzgraduierung (deutsche Übersetzung) (mod. n. [21])	13
Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [2]	14
Tabelle 3: Einteilung der diabetischen Neuropathien nach Thomas und Tomlinson ([29] zit. n. [10])	15
Tabelle 4: Klinische Manifestationsformen der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie (mod. n. [30] zit. n. [10])	16
Tabelle 5: Einteilung nach Organmanifestationen und Klinik der autonomen diabetischen Neuropathie (mod. n. [32; 33] zit. n. [10])	17
Tabelle 6: Risikofaktoren, -indikatoren bzw. klinische Korrelate der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie und der autonomen diabetischen Neuropathie (mod. n. [93; 100; 101])	21
Tabelle 7: Praktisch wichtige Einzelbefunde (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“ [31])	26
Tabelle 8: Einfache neurologische Untersuchungsmethoden/Suchtests zur Diagnose der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie ([30; 36] zit. n. [10])	27
Tabelle 9: Basisdiagnostik der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie (mod. n. [116; 117] zit. n. [10])	29
Tabelle 10: Zusammenfassung wichtiger klinischer Befunde der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie (KADN) (mod. n. [123])	30
Tabelle 11: Indikationen für die Quantitative Sensorische Testung	34
Tabelle 12: Klinische Untersuchung und Quantitative Sensorische Testung (QST) (n. [140])	34
Tabelle 13: Weiterführende Diagnostik der KADN (mod. n. [116; 117]; zit. n. [10])	37
Tabelle 14: Stufendiagnostik bei erektiler Dysfunktion	48
Tabelle 15: Weitere klinische Manifestationen der autonomen diabetischen Neuropathie und deren Diagnostik (mod. n. [10; 13; 27; 93])	50
Tabelle 16: Antidepressiva: Stoffgruppen und Einzelsubstanzen (Auswahl)	57
Tabelle 17: Antikonvulsiva: Stoffgruppen und Einzelsubstanzen (Auswahl)	60
Tabelle 18: Pharmakokinetische Daten, Dosis und Applikationsintervalle der Opioide für die orale Therapie chronischer Schmerzen (mod. n. [264])	68
Tabelle 19: Äquivalenzdosierung für verschiedene Opioide und unterschiedliche Applikationswege (mod. n. [264])	69
Tabelle 20: Medikamentöse Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit Angaben zu Dosierungen und Arzneimittelnebenwirkungen	76
Tabelle 21: Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge) und ihr Einfluss auf den autonomen Tonus (mod. n. [283]):	79
Tabelle 22: Stufentherapie der erektilen Dysfunktion bei autonomer diabetischer Neuropathie	93
Tabelle 23: Inhalte der medizinischen Rehabilitation bei Diabetes mellitus und Neuropathie	104
Tabelle 24: Komplikationen der autonomen diabetischen Neuropathie im perioperativen Verlauf	111
Tabelle 25: Voraussetzungen für die Leistungserbringer in der Versorgungskoordination von Menschen mit Diabetes mellitus (wird im DMP als Teilnahmevoraussetzung angegeben, mod. n. [530; 531])	114
Tabelle 26: Allgemeine Aufgaben im Bereich der Grundversorgung/Langzeitbetreuung (mod. n. [530; 531])	115
Tabelle 27: Vorschläge für Qualitätsindikatoren für die Versorgung von Menschen mit diabetischer Neuropathie	126

Glossar

Begriffe	Definition
Strukturqualität	Zum Beispiel die personelle Ausstattung und Qualifikation der Mitarbeitenden, die Qualität und Quantität der anderen Ressourcen, die zur Leistungserbringung notwendig sind (Organisation, finanzielle Voraussetzungen, Infrastruktur, Gebäude und Technikausstattung, Management, Systeme der Qualitätssicherung usw.) einer Einrichtung.
Prozessqualität	Eigenschaften der Kernprozesse (z. B. Therapie, Pflege, Beratung) und Hilfsprozesse (z. B. Verwaltung, Fortbildung) in der jeweiligen Einrichtung, ihre Effektivität und Abstimmung untereinander.
Ergebnisqualität	Wichtigste Dimension für die Evaluation der erbrachten Leistungen in einer Einrichtung, im Prinzip anhand objektiver Veränderungen (Krankheitsbild, Symptome wie Besserung des Schmerzes, Lebensqualität, Funktionswerte) oder auch anhand anderer Kriterien (Patientenzufriedenheit, Arbeitsunfähigkeit) gemessen, oftmals bereitet eine Erhebung jedoch (z. B. bei Prävention aufgrund erst langfristiger Effekte) Schwierigkeiten.
Quelle: [541]	
Numbers Needed to Treat (NNT)	Klinisch intuitives Effektmaß für dichotome Endpunkte, um die Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Gibt die Anzahl an Patienten wieder, die behandelt werden müssen, um 1 zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern. Die NNT wird als $1/ARR$ (s. a. absolute Risikoreduktion) berechnet.
Numbers Needed to Harm (NNH)	Klinisch intuitives Effektmaß für dichotome Endpunkte, um die ungünstigen Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Gibt die Anzahl an Patienten wieder, bei deren Behandlung mit einem zusätzlichen Fall unerwünschter Ereignisse/einer Komplikation gerechnet werden muss. Die NNH wird als $1/ARI$ (s. a. absolute Risikozunahme) berechnet.
Bias (systematischer Fehler)	Tendenz der Studienergebnisse, systematisch von den „wahren“ Ergebnissen abzuweichen. Bias führt entweder zu einer Über- oder Unterschätzung der wahren Wirkung einer Maßnahme oder Exposition. Die Ursachen dafür liegen vor allem im Design und der Durchführung der Studie und führen zu systematischen Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen, z.B. bei der Auswahl der Teilnehmer (Selektionsbias), der Erhebung der Endpunkte (measurement bias oder Messungsbias) oder dem Verlust von Teilnehmern in der Studie (attrition bias oder Verschleiß-Bias). Ergebnisse aus Studien mit geringem Risiko für Bias werden als valide angesehen.
Absolute Risikoreduktion (ARR)	Effektmaß für dichotome Endpunkte; beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe (E) im Vergleich zur Kontrollgruppe (K), wenn die experimentelle Behandlung wirksam ist ($ARR = K - E$).
Absolute Risikozunahme (ARI)	Beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe (E) im Vergleich zur Kontrollgruppe (K), wenn die experimentelle Behandlung schlechter ist ($ARI = K - E $).
Quelle: www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar#nnt (Version Oktober 2009)	

Verwendete Abkürzungen

ACCORD-Study	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Study
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ADL	Therapieprogramme zur Förderung der Alltagskompetenz (= Activities of Daily Living-Training)
ADN	Autonome diabetische Neuropathie
ADS	Allgemeine Depressionsskala
ADVANCE-Study	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation-Study
AFT	Autonomer Funktionstest
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMPA-Rezeptor	Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor
ASR	Achillessehnenreflex
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BBS	Berg Balance Scale
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BG	Blutglukose
CB-1-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor Type 1
CB-2-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor Type 2
CBZ	Carbamazepin
CT	Computertomographie
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEKAN-Studie	Deutsche kardiale autonome Neuropathie Studie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIAD-Studie	Detection of Ischemia Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes
DNOAP	Diabetische Neuroosteoarthropathie
DPP	Diabetes-Prevention-Program
DRV	Deutsche Rentenversicherung
E/I-Quotient	Expiration/Inspirations-Quotient
ED	Erektile Dysfunktion
EDIC-Study	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
ER	Extended Release
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESC	European Society of Cardiology
FREMS	Frequenz-modulierte elektromagnetische Nervenstimulation
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA-Rezeptoren	Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAAF	Hypoglykämie-assoziiertes autonomes Versagen

HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HF	High Frequency
HRV	Heart Rate Variability = Herzfrequenzvariabilität
HTEMS	Hochfrequente Muskelstimulation/Hochtontherapie
Hz	Hertz
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO
IGT	Gestörte Glucosetoleranz
IIEF-5	International Index of Erectile Function-5
IMET	Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe
IPSS	International Prostate Symptom Score = Internationaler Prostata-Symptom-Score
ISA	Intrinsische sympathomimetische Aktivität
KADN	Kardiale autonome diabetische Neuropathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KoDim-Studie	Kosten des Diabetes mellitus-Studie
LF	Low Frequency
LH	Luteinisierendes Hormon
LMT	Lamotrigin
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen
LUTS	Untere Harnwegssymptome = Lower Urinary Tract Symptoms
MET	Metamizol
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomografie
NASPE-Study	National Association for Sport and Physical Education-Study
NDS	Neuropathie-Defizit-Score
NeuroQol	Neuropathy- and Foot Ulcer-specific Quality of Life Instrument
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NMDA-Rezeptoren	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NNH	Numbers Needed to Harm
NNT	Numbers Needed to Treat
Norfolk QOL-DN	Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika
NSMRI	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
NSS	Neuropathie-Symptom-Score
NTSS	Neuropathy-Total-Symptom-Score
oANTI	Orale Antikoagulantien
OPIO	Opioide
OXY	Oxycodon
OXZ	Oxcarbazepin
PAR	Paracetamol
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE5	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PEG	Polyethylenglycol
PHE	Phenytoin
PHQ-D	Patient Health Questionnaire Depression

PNP	Polyneuropathie
PR	Prolonged Release
PRE	Pregabalin
QST	Quantitative Sensorische Testung
RIF	Rifampicin
SGB	Sozialgesetzbuch
SHA	Sympathische Hautantwort
SKIT	Schwellkörperinjektionstest
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRNI	Selektive-Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
tNSAID	Traditionelle Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika
TPM	Topiramate
TRP-V1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
TSH	Thyreotropin Releasing Hormon
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UKPS	United Kingdom Prospective Study
UroEDIC-Study	Epidemiology of Diabetes Interventions & Complications-Study
UVV	Unfallverhütungsvorschriften
V. a.	Verdacht auf
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VK	Variationskoeffizient
VLF	Very Low Frequency
VPA	Valproinsäure
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

Anhang

Anhang 1: Neuropathie Symptom Score (NSS) und Neuropathie Defizit Score (NDS)

(siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik)

Neuropathie Symptom Score (NSS)

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

NSS-Auswertung:

3-4 = leichte Symptome

5-6 = mäßige Symptome

7-10 = schwere neuropathische Symptome

(*in jeder Punktespalte kann die maximale Punktzahl nur einmal vergeben werden.)

Neuropathie Defizit Score (NDS)

		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			

NDS:

- 3-5 = leichte neuropathische Defizite
- 6-8 = mäßige neuropathische Defizite
- 9-10 = schwere neuropathische Defizite

Anhang 2: Durchführung und Auswertung des IIEF-5 (International Index of Erectile Function) Fragebogens

(siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik)

IIEF-5 Fragebogen (mod. n. [138] zit. n. [10], [93])

Innerhalb der letzten 6 Monate					
1. Wie groß ist die Zuverlässigkeit eine Erektion zu erhalten und aufrecht zu erhalten?	Sehr niedrig	Niedrig	Mittel	Hoch	Sehr hoch
2. Wenn Sie eine Erektion durch sexuelle Stimulation haben, wie oft ist Ihre Erektion hart genug für eine Penetration?	Nie/selten	Gelegentlich (weniger als die Hälfte)	Manchmal (ungefähr die Hälfte)	Oft (deutlich mehr als die Hälfte)	Meistens mehr
3. Wie oft können Sie während des Geschlechtsverkehrs Ihre Erektion nach der Penetration Ihrer Partnerin aufrecht erhalten?	Nie/selten	Gelegentlich (weniger als die Hälfte)	Manchmal (ungefähr die Hälfte)	Oft (deutlich mehr als die Hälfte)	Meistens mehr
4. Wie schwierig ist es für Sie Ihre Erektion für die Dauer des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	Extrem schwierig	Sehr schwierig	schwierig	Etwas schwieriger	Nicht schwierig
5. Wie oft empfanden Sie eine sexuelle Befriedigung beim Versuch eines Geschlechtsverkehrs?	Nie/selten	Gelegentlich (weniger als die Hälfte)	Manchmal (ungefähr die Hälfte)	Oft (deutlich mehr als die Hälfte)	Meistens mehr
Punkte	1	2	3	4	5

Zur Auswertung der Fragen in Tabelle „IIEF-5 Fragebogen“ gelten die Punktwerte in Tabelle „Interpretation der im IIEF-5 erreichten Punkte bezogen auf das Vorliegen einer erektilen Dysfunktion“.

Interpretation der im IIEF-5 erreichten Punkte bezogen auf das Vorliegen einer erektilen Dysfunktion (mod. n. [138] zit. n. [10], [93])

Gesamtpunktzahl aus den Fragen 1-5	Punktzahl (gesamt)	Interpretation der erektilen Dysfunktion (ED)
Frage 1: -----	5-7	Schwere ED
Frage 2: -----	8-11	Mittelschwere ED
Frage 3: -----	12-16	Leichte bis mittelschwere ED
Frage 4: -----	17-21	Leichte ED
Frage 5: -----	22-25	Keine ED

Anhang 3: Durchführung und Methodik der autonomen Funktionstests zur Diagnostik einer KADN

(siehe Kapitel 3 Basisdiagnostik und Kapitel 4 Weiterführende Diagnostik und wichtige Differenzialdiagnosen)

Voraussetzungen

Um aussagekräftige Testergebnisse zu erhalten, sollten folgende Empfehlungen berücksichtigt werden (mod. n. [117; 158]):

- informierter Patient;
- entspannte Atmosphäre (ruhiger, abgeschirmter Raum);
- vorher ausreichende Ruhephase im Liegen (> 10 min);
- Durchführung morgens nüchtern;
- Ausschluss einer Hypoglykämie;
- Nahrungskarenz, zumindest 8 Stunden und wenn möglich, Vermeidung störender Medikamente unter Berücksichtigung der Halbwertszeit;
- Karenz für Alkohol und Nikotin: etwa 12 Stunden;
- Ausschluss starker körperlicher oder emotionaler Belastung: etwa 24 Stunden;
- Ausschluss anderer akuter Erkrankungen und
- Ausschluss einer Stoffwechsellage (konstante Hyperglykämie über 250 mg/dl, Ketose, Ketoazidose: etwa 1 Woche).

Die HRV-Untersuchungen können bei nachfolgenden Erkrankungen oder Einnahme von Medikamenten falsch negative Ergebnisse zeigen:

- Koronare Herzkrankheit;
- Myokardinfarkt in den letzten 14 Monaten;
- Herzinsuffizienz;
- Kardiomyopathie;
- Arterielle Hypertonie;
- Alkoholismus, schwere Lebererkrankungen;
- Niereninsuffizienz;
- Trizyklische Antidepressiva, Antiarrhythmika, Clonidin [153; 542] ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker und Digitalis können zu einer Steigerung der HRV und damit zu falsch positiven Ergebnissen führen [117].

Durchführung (mod. n. [10])

Herzfrequenzvariabilität (HRV) unter tiefer Respiration

Der liegende Proband atmet mit einer Frequenz von sechs Atemzügen pro Minute, da Gesunde bei dieser Frequenz die maximale HRV zeigen. Die Dauer der Inspirationsintervalle beträgt sechs Sekunden, die der Expirationsintervalle vier Sekunden. In dem Atemzyklus mit dem visuell (mittels EKG-Streifen) oder automatisch (mittels Software) erkennbaren maximalen Unterschied der RR-Intervalle werden das längste R-R-Intervall während der Expiration (R-R_{max}) und das kürzeste R-R-Intervall während der Inspiration (R-R_{min}) ermittelt. Sodann berechnet man den Quotienten (RR_{max})/(R-R_{min}) als sog. E/I-Quotienten ([543; 544] zit. n. [10]). Die Beurteilung des Ergebnisses soll anhand der Normgrenzwerte in Tabelle „Untere Normgrenzwerte“ erfolgen.

Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Ruhe (Standardanalyse)

Die HRV wird am liegenden, in Ruhe atmenden Probanden über 5 Minuten gemessen [164]. Dazu wird aus 150 artefaktfreien aufeinanderfolgenden RR-Intervallen die Herzfrequenz und als Index zur Erfassung der vagalen Funktion der Variationskoeffizient (VK) der RR-Intervalle berechnet (Standardanalyse).

Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Ruhe (Spektralanalyse)

Als Parameter der Spektralanalyse (Messung über 5 Minuten) werden unter Verwendung der Fast-Fourier-Transformation Integrale innerhalb von drei Frequenzbändern kalkuliert: VLF- (= very low frequency-) Band: 0,003

bis 0,04 Hz; LF- (= low frequency-) Band: 0,04 bis 0,15 Hz; HF- (= high frequency-) Band: 0,15 bis 0,4 Hz. Dabei bildet das VLF-Band überwiegend den Sympathikus, das LF-Band den Sympathikus und Parasympathikus und das HF-Band überwiegend den Parasympathikus ab.

Maximum/Minimum-30:15-Quotient

Unter EKG-Dokumentation erhebt sich der bislang liegende Proband und stellt sich neben die Untersuchungsliege. Die Aufzeichnung beginnt mit dem Moment des aktiven Aufstehens. Beim Gesunden tritt das kürzeste R-R-Intervall nach dem Aufstehen um den 15. Herzschlag interindividuell innerhalb der Schläge 5 bis 25 auf. Das längste R-R-Intervall ist um den 30. Schlag innerhalb der Schläge 20 bis 40 zu erwarten. Als Testparameter wird der Maximum/Minimum-30:15-Quotient folglich definiert als das längste R-R-Intervall zwischen Schlag 20 und 40, geteilt durch das kürzeste R-R-Intervall zwischen Schlag 5 und 25 nach dem Aufstehen. Der von Ewing und Clarke 1982 [152] vorgeschlagene numerisch exakte 30:15-Quotient kann nicht empfohlen werden, weil er aufgrund der geschilderten physiologischen Streuung die Reflexantwort nicht korrekt erfassen kann ([545] zit. n. [10]).

Valsalva-Manöver

Der Proband bläst sitzend in ein mit einem Manometer verbundenes Mundstück. Es ist ein konstanter Druck von 40 mmHg über 15 Sekunden aufrecht zu erhalten. Die Aufzeichnung der R-R-Intervalle erfolgt während des Manövers sowie im Anschluss über 15 Sekunden. Der Valsalva-Quotient wird berechnet, indem man das längste R-R-Intervall während der dem Pressversuch folgenden 15 Sekunden durch das kürzeste R-R-Intervall während des Manövers teilt [152].

Aufgrund der potentiellen Gefahr der Auslösung von Netzhaut- bzw. Glaskörperblutungen soll das Valsalva-Manöver bei Patienten mit proliferativer Retinopathie nicht durchgeführt werden.

Orthostase-Test

Zunächst wird der Blutdruck zweimal innerhalb einer Minute im Liegen gemessen, anschließend direkt nach aktivem Aufstehen und danach alle 30 Sekunden über drei Minuten. Man definiert die systolische Blutdruckänderung als Differenz zwischen dem letzten Wert vor dem Aufstehen und dem niedrigsten Wert nach dem Aufstehen.

Auswertung

Die Normgrenzwerte der Basis- und weiterführenden Diagnostik mit einem Elektrokardiogramm sowie der weiterführenden Diagnostik mit einem gebräuchlichen computergestützten System sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst (siehe Tabelle „Untere Normgrenzwerte“).

Zum Teil werden bei den Normalwerten geschlechtsspezifische signifikante Unterschiede (z. B. bei bestimmten Altersgruppen bei den HF- und LF-Bändern) gefunden [164].

Untere Normgrenzwerte der altersabhängigen kardiovaskulären autonomen Funktionstests (Neurodiag II Software-Programm) bei 309 Probanden (151 Männer, 158 Frauen) im Alter von 18-77 Jahren.

Die angegebenen Werte repräsentieren die 2,5 Percentile (in Anlehnung an [164]).

Alter	15 J	20 J	25 J	30 J	35 J	40 J	45 J	50 J	55 J	60 J	65 J
HRV (Ruhe) VK (%)											
Männer	3,32	3,05	2,80	2,58	2,37	2,18	2,00	1,88	1,69	1,55	1,43
Frauen	2,78	2,57	2,38	2,20	2,04	1,88	1,74	1,61	1,49	1,38	1,28
Spektralanalyse VLF-Band (0,003-0,04 msec²)											
Männer	244	219	197	176	158	142	128	114	103	92	83
Frauen	296	260	228	200	176	154	135	119	104	92	81
LF-Band (0,04-0,15 msec²)											
Männer	362	300	249	207	172	142	118	98	81	68	56
Frauen	230	193	161	135	113	94	79	66	55	46	39
HF-Band (0,15-0,4 msec²)											
Männer	236	185	145	113	89	69	54	42	33	26	20
Frauen	194	154	122	97	77	62	49	39	31	25	20
HRV (tiefe Respiration) VK (%)											
Männer	6,34	5,61	4,97	4,40	3,89	3,44	3,05	2,70	2,39	2,11	1,87
Frauen	5,92	5,35	4,83	4,36	3,94	3,56	3,21	2,90	2,62	2,37	2,14
E/I-Quotient											
Männer	1,129	1,125	1,121	1,118	1,114	1,111	1,107	1,104	1,101	1,098	1,095
Frauen	1,117	1,113	1,110	1,107	1,104	1,102	1,099	1,096	1,094	1,091	1,089
Max./Min.-30:15-Quotient											
Männer	1,107	1,105	1,103	1,101	1,099	1,097	1,096	1,094	1,092	1,091	1,089
Frauen	1,104	1,102	1,101	1,099	1,098	1,096	1,095	1,093	1,092	1,090	1,089
Valsalva-Quotient*											
Männer/ Frauen	1,23	1,22	1,22	1,21	1,20	1,19	1,19	1,18	1,17	1,17	1,16

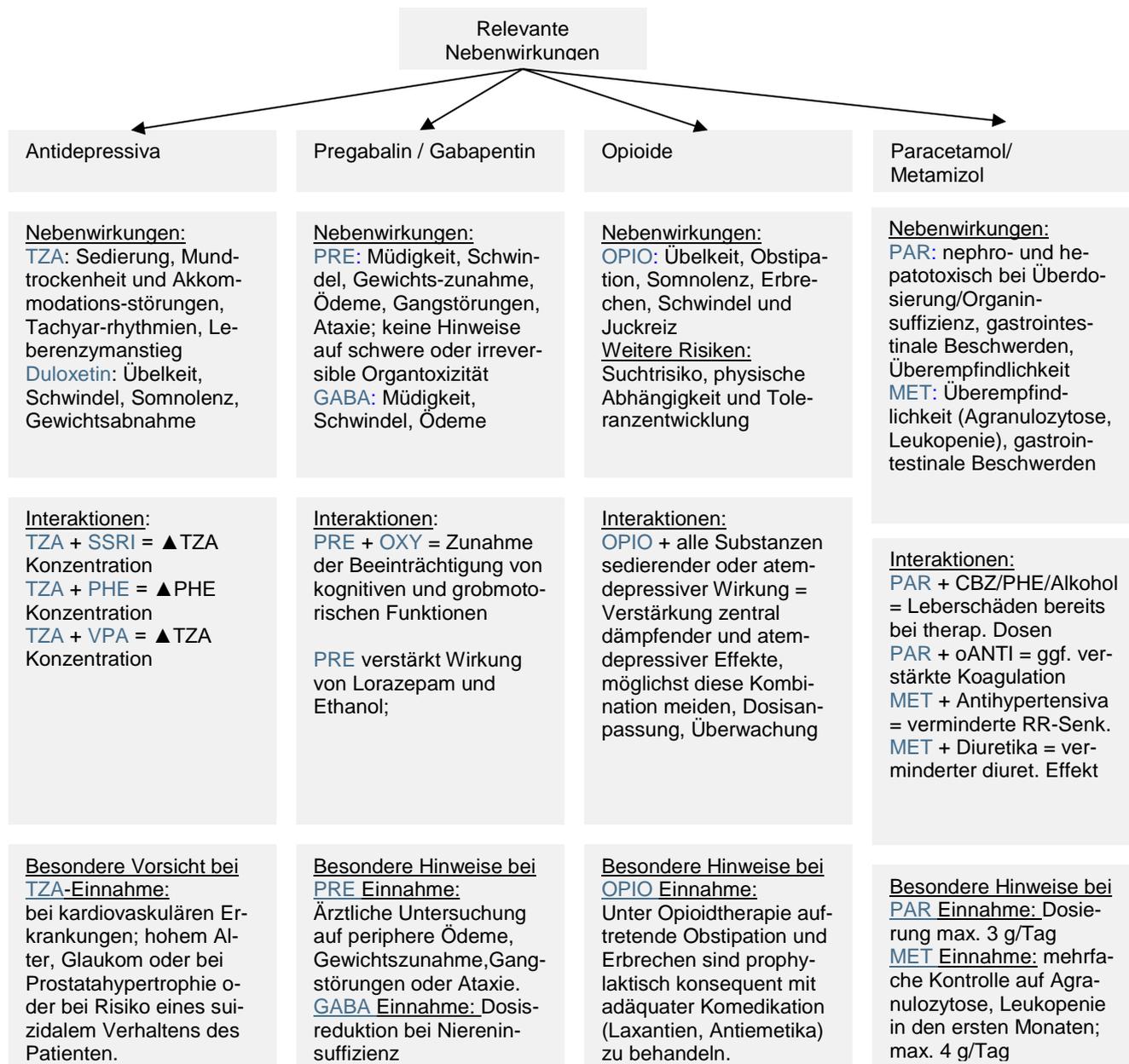
* ProSciCard I System in Anlehnung an [545]

Normgrenzwerte für den Valsalva-Quotienten und den Orthostase-Test

Valsalva-Quotient (in Anlehnung an [13])	
Normal	Quotient aus längstem (nach dem Pressversuch) und kürzestem (während des Pressversuchs von 15 Sekunden) RR-Intervall > 1,2 (Normalwert)
Orthostase-Test (in Anlehnung an [13])	
Normal	Blutdruckabfall (gemessen über 3 Minuten nach dem Aufstehen) < 10 mmHg
Grenzwertig	Blutdruckabfall 10-29 mmHg
Pathologisch	Blutdruckabfall ≥ 30 mmHg

Anhang 4: Allgemeine Risiken einer medikamentösen Schmerztherapie (mod. n. [1])

(siehe Kapitel 6.1 Spezifische therapeutische Maßnahmen bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie)



Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie bei neuropathischem Schmerz (mod. n. [1]):

Legende: CBZ = Carbamazepin; LMT = Lamotrigin; MET = Metamizol, oANTI = orale Antikoagulantien, OPIO = Opioide, OXY = Oxycodon, OXZ = Oxcarbazepin, PAR = Paracetamol, PHE = Phenytoin, PRE = Pregabalin, RIF = Rifampicin, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer; SSRI: Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer; TPM = Topiramat; TZA = trizyklische Antidepressiva; VPA = Valproinsäure; ▲ bedeutet Anstieg.

Anhang 5: Zwei-Fragen-Test

(siehe Kapitel 7 Psychosoziale Aspekte und Komorbidität und 8 Rehabilitation und Schulung)

Zwei-Fragen-Test [421]:

1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?
2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Auswertung:

Werden beide Fragen mit „Nein“ beantwortet, ist eine depressive Störung unwahrscheinlich [421]. Werden eine oder beide Fragen mit „Ja“ beantwortet, ist die Erfassung der formalen Diagnosekriterien durch weitere Fragen erforderlich, da nur durch die explizite Erhebung aller relevanten Haupt- und Nebensymptome eine adäquate Diagnosestellung nach ICD-10 möglich ist. Dies geschieht in aller Regel über eine fundierte Exploration des Patienten im Gespräch. Für weitere Informationen wird auf die S3-LL/NVL „Unipolare Depression“ verwiesen [423].

Anhang 6: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998)

(siehe Kapitel 7 Psychosoziale Aspekte und Komorbidität)

WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden [546]

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

Auswertung:

Punktberechnung:

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

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

Literatur

1. Zin CS, Nissen LM, Smith MT, et al. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs* 2008;22(5):417-42
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18399710>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/methodik/mr-aufkl-4-version-1.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000061
3. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002;96(Suppl III):3-60
<http://www.leitlinien.de/mbd/edocs/pdf/literatur/europaratmethd.pdf>.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997;94(33):A-2154-5.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2004 [cited: 2012 Mai 31]. Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/methoden.pdf
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. *Dtsch Arztebl* 1999;96(33):A-2105-6.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2005. 2005 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2005;99(8):468-519.
9. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, et al. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). *Qual Saf Health Care* 2004;13(6):455-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708>.
10. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. *Dt. Diabetes-Ges.*; 2004.
11. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042772>.
12. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193625>.
13. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793206>.
14. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001.
15. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 3.00, Stand Januar 2009. 2009 [cited: 2012 Mai 31]. Available from: http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publikationen/allgemein_report.pdf
16. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, et al. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2005;99(1):7-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804124>.
17. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". Berlin: DGRh; 2004.
18. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. *Ann Intern Med* 2008;148(7):563-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378955>.
19. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18(3):167-76
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766601>.

20. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2016 Jan 04]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>
21. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498496>.
22. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
24. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
25. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998;2(3):i-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
26. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, et al. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. *Intensivmed Notfallmed* 2000;37 Suppl. 2:30.
27. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553-79 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716821>.
28. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27(6):1458-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161806>.
29. Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and Hypoglycemic Neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 1219-50.
30. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15(6):508-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632127>.
31. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. 2006 [cited: 2014 Okt 31]. Available from: <http://www.fusskomplikationen.versorgungsleitlinien.de>
32. Haslbeck M. Autonome Neuropathien beim Diabetes mellitus: Diagnostik--Therapie--Risiken. *Z Gesamte Inn Med* 1993;48(3):162-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8475641>.
33. Ziegler D, Gries F. Diabetische Neuropathie: Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. *Dtsch Arztebl* 1996;93(11):A-680-4.
34. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, et al. Social status and the quality of care for adult people with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus--a population-based study. *Diabetologia* 1998;41(10):1139-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9794099>.
35. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31(3):464-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039804>.
36. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36(2):150-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458529>.
37. Ziegler D. Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Nutr Metab* 1994;7:342-8.
38. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39(11):1377-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933008>.
39. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43(4):817-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8469345>.
40. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacon Multicenter Study Group. *Diabete Metab* 1993;19(1 Pt 2):143-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8314418>.
41. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973: Part 2. *Diabetes Care* 1978;1(4):252-63.
42. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973: Part 1. *Diabetes Care* 1978;1(3):168-88.
43. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52(12):2867-73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633845>.

44. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1229-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494278>.
45. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60(1):108-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525727>.
46. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *QJM* 1998;91(11):733-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024935>.
47. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, et al. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve* 1996;19(8):1009-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8756167>.
48. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998;41(11):1253-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9833930>.
49. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 1995;18(2):216-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7729300>.
50. Bild DE, Selby JV, Sincock P, et al. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention*. *Diabetes Care* 1989;12(1):24-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2714164>.
51. Trautner C, Haastert B, Giani G, et al. Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 1996;19(9):1006-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8875099>.
52. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, et al. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 1993;16(1):16-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8422771>.
53. Most RS, Sincock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983;6(1):87-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6839926>.
54. Trautner C, Standl E, Haastert B, et al. Geschätzte Anzahl von Amputationen in Deutschland. *Diabet Stoffw* 1997;6:199-202.
55. Standl E, Mendler G, Zimmermann R, et al. Zur Amputationshäufigkeit von Diabetikern in Deutschland (Ergebnisse einer Erhebung in zwei Landkreisen). *Diabet Stoffw* 1996;5(5):29-32.
56. Lluch I, Hernandez A, Real JT, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42(1):35-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884031>.
57. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41(4):416-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562345>.
58. Töyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, et al. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996;45(3):308-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8593935>.
59. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86(3):309-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922439>.
60. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism* 2003;52(7):815-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12870154>.
61. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38(11):1456-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2620781>.
62. Gottsater A, Ahmed M, Fernlund P, et al. Autonomic neuropathy in Type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabet Med* 1999;16(1):49-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229293>.
63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765>.
64. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, et al. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes Care* 2001;24(6):1108-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375379>.
65. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, et al. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 2000;23(9):1381-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10977037>.
66. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001;24(10):1793-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574444>.

67. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26(6):1895-901
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766130>.
68. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58(2):131-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12213355>.
69. Whang W, Bigger JT, Jr. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003;92(3):247-51
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888125>.
70. Ko SH, Song KH, Park SA, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med* 2008;25(10):1171-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046195>.
71. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007;356(8):820-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314341>.
72. Wilm S, Helmert U. The prevalence of fullness, heartburn and nausea among persons with and without diabetes mellitus in Germany. *Z Gastroenterol* 2006;44(5):373-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16688653>.
73. Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, et al. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal tract. *Curr Diab Rep* 2006;6(6):417-23
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118223>.
74. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, et al. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycaemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):604-11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11922554>.
75. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127(5):1589-91
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15521025>.
76. Jones KL, Russo A, Stevens JE, et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(7):1264-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423513>.
77. Malagelada JR. Diabetic gastroparesis. *Semin Gastrointest Dis* 1995;6(4):181-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8528642>.
78. Jones MP. Access options for withdrawn motility-modifying agents. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2184-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358230>.
79. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, et al. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999;22(3):503-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097936>.
80. Jung HK, Choung RS, Locke GR, III, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009;136(4):1225-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249393>.
81. Lipp RW, Schnedl WJ, Hammer HF, et al. Evidence of accelerated gastric emptying in longstanding diabetic patients after ingestion of a semisolid meal. *J Nucl Med* 1997;38(5):814-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9170452>.
82. Icks A, Haastert B, Giani G, et al. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 2001;39(10):823-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605150>.
83. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(10):1056-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589378>.
84. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 Suppl 6:vi1-28
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951527>.
85. Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A, et al. Real-time sonography for screening of gallbladder motility in diabetic patients: relation to autonomic and peripheral neuropathy. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24(1-2):73-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743537>.
86. Sun WM, Katsinelos P, Horowitz M, et al. Disturbances in anorectal function in patients with diabetes mellitus and faecal incontinence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(10):1007-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8930568>.
87. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995;153(2):342-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815578>.
88. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163(2):460-3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647654>.
89. Enzlin P, Mathieu C, Van den BA, et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care* 2002;25(4):672-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919123>.
90. Enzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. *Diabet Med* 1998;15(10):809-15
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796879>.

91. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991;40(2):223-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991573>.
92. Heller SR, Macdonald IA, Herbert M, et al. Influence of sympathetic nervous system on hypoglycaemic warning symptoms. *Lancet* 1987;2(8555):359-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2886822>.
93. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, et al. Diabetische Neuropathie. DDG Praxis-Leitlinie. Aktualisierung 05/2007. *Diabetologie* 2008;3(Suppl 2):S134-40.
94. Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, et al. Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1990;7(8):711-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2147633>.
95. Page MM, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;1(8054):14-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/74496>.
96. Isotani H, Fukumoto Y, Kitaoka H, et al. Oval pupil in patients with diabetes mellitus: examination by measurement of the dark-adapted pupillary area and pupillary light reflex. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;29(1):43-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8593758>.
97. Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1986;3(1):38-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2951133>.
98. Smith SA, Smith SE. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1983;24(5):330-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6873511>.
99. Smith SA, Smith SE. Pupil function: tests and disorders. *Auton Failure* 1999;592.
100. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29(2):340-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443884>.
101. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):341-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673800>.
102. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992;15(7):908-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1516513>.
103. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, et al. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999;22(7):1036-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388963>.
104. Kumar S, Fernando DJ, Veves A, et al. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13(1-2):63-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1773715>.
105. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, et al. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000;23(5):606-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834417>.
106. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. *Diabetes Care* 2000;23(7):984-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895851>.
107. Hiltz MJ, Axelrod FB, Hermann K, et al. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. *J Neurol Sci* 1998;159(2):219-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9741411>.
108. Claus D, Carvalho VP, Neundorfer B, et al. Zur Untersuchung des Vibrationsempfindens. Normalbefunde und methodologische Aspekte. *Nervenarzt* 1988;59(3):138-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3374714>.
109. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005;28(11):2722-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249546>.
110. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27(8):1954-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277423>.
111. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>.
112. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie KHK. 2006 [cited: 2012 Mär 30]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk>
113. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47(1):37-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660219>.

114. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79(2):134-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193011>.
115. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33(10):2285-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876709>.
116. Strian F, Haslbeck M. Neurologische Erkrankungen. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, editors. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2004. p. 550-76.
117. Ziegler D, Gries FA. Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie. *Diabet Stoffw* 1994;3:22-31.
118. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(1):69-78 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247746>.
119. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49(193):95-108 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7433630>.
120. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, et al. RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 1975;37(8):882-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1191450>.
121. Watkins PJ, Mackay JD. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 2):304-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7356218>.
122. Mankovsky BN, Piolot R, Mankovsky OL, et al. Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabet Med* 2003;20(2):119-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12581263>.
123. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabet Rev* 1999;7:342-57.
124. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001;161(16):1989-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525701>.
125. Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol* 1994;32(11):637-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7886972>.
126. Talley NJ, Young L, Bytzer P, et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):71-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11197290>.
127. Spangeus A, El-Salhy M, Suhr O, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(12):1196-202 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636066>.
128. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, et al. Impaired gastric emptying and altered intragastric meal distribution in diabetes mellitus related to autonomic neuropathy? *Dig Dis Sci* 2003;48(6):1027-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12822859>.
129. Haslbeck M. Klinik der diabetischen Neuropathien. In: Federlin K, editor. *Pathophysiologie diabetischer Folgeerkrankungen*. Hoechst: Aktuelles Wissen; 1998. p. 108-21.
130. Haslbeck M. Behandlung der diabetischen Gastroparese. *Z Gastroenterol* 1990;28 Suppl 1:39-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2192506>.
131. Bittinger M, Barnert J, Wienbeck M. Autonomic dysfunction and the gastrointestinal tract. *Clin Auton Res* 1999;9(2):75-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225611>.
132. Wienbeck M. Gastrointestinale Motilitätsstörungen und Diabetes mellitus. *Ernährungsumschau* 1996;43:S38-9.
133. Rosztoczy A, Roka R, Varkonyi TT, et al. Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z Gastroenterol* 2004;42(11):1295-300 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558439>.
134. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2324-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16181387>.
135. Malfertheiner P, Holtmann G, Peitz U, et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zur Behandlung der Dyspepsie. *Z Gastroenterol* 2001;39(11):937-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11778153>.
136. Watanabe T, Miyagawa I. Characteristics of detrusor contractility during micturition in diabetics. *Neurourol Urodyn* 1999;18(3):163-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10338436>.
137. Goldstraw MA, Kirby MG, Bhardwa J, et al. Diabetes and the urologist: a growing problem. *BJU Int* 2007;99(3):513-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17176296>.

138. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11(6):319-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637462>.
139. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129(3):256-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451879>.
140. Scherens A, Rolke R. Quantitative sensorische Testung (QST). In: Diener HC, Maier C, editors. *Die Schmerztherapie: Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien*. 3rd ed. München: Urban und Fischer; 2008. p. 44-50.
141. Cheliout-Heraut F, Zrek N, Khemliche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies. *Joint Bone Spine* 2005;72(5):412-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214074>.
142. Backonja MM, Walk D, Edwards RR, et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin J Pain* 2009;25(7):641-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692807>.
143. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353(9168):1959-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371588>.
144. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20298428>.
145. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72(2):177-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056667>.
146. Maier C, Baron R, Tolle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;150(3):439-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627413>.
147. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3):231-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697110>.
148. Klein CM, Dyck PJ. Skin biopsy for peripheral neuropathy: is it better to punch or to blister? *Neurology* 2009;72(14):1200-1 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349598>.
149. Scherens A, Maier C, Haussleiter IS, et al. Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: Comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain* 2009;13(7):711-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789872>.
150. Neundörfer B, Claus D, Luft D. Klinik und Therapie der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie. *Dtsch Arztebl* 1996;93(23):A1529-A1532.
151. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8(5):491-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053936>.
152. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6346):916-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6811067>.
153. Genovely H, Pfeifer MA. RR-variation: the autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988;4(3):255-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3293950>.
154. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, et al. Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989;12(6):399-408 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2731459>.
155. Weinberg CR, Pfeifer MA. An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics* 1984;40(3):855-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6518250>.
156. Schnell O, Stenner T, Standl E, et al. Zum diagnostischen Wert des frequenzkorrigierten QT-Intervalls bei langjährigem Typ-I-Diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121(25-26):819-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665827>.
157. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;23(2):241-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10868838>.
158. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737210>.
159. Pourmoghaddas A, Hekmatnia A. The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 2003;249(1-2):125-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12956407>.
160. Claus D, Meudt O, Rozeik C, et al. Prospective investigation of autonomic cardiac neuropathy in diabetes mellitus. *Clin Auton Res* 2002;12(5):373-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12420082>.

161. Ziegler D, Rathmann W. Neue Aspekte zur kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie. *Diabet Stoffw* 1994;3:410-6.
162. American Diabetes Association (ADA), American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11(7):592-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3060328>.
163. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992;9(9):806-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1473320>.
164. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001;11(2):99-108 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11570610>.
165. Tschöpe D, Standl E. Diabetes mellitus und Herz. *Diabetologie* 2008;3(Suppl 2):S151-4.
166. Lawal A, Barboi A, Krasnow A, et al. Rapid gastric emptying is more common than gastroparesis in patients with autonomic dysfunction. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):618-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100966>.
167. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, et al. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131(2):390-401 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890592>.
168. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295(13):1566-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595759>.
169. Güllüer S, Yilmaz S, Karakan T. Evaluation of gallbladder volume and motility in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients using real-time ultrasonography. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(4):288-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506384>.
170. Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36(2):130-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15002821>.
171. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1996;41(11):2222-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8943976>.
172. Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol* 2007;45(9):971-1001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874360>.
173. Ricci JA, Siddique R, Stewart WF, et al. Upper gastrointestinal symptoms in a U.S. national sample of adults with diabetes. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(2):152-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720112>.
174. Ascaso JF, Herreros B, Sanchiz V, et al. Oesophageal motility disorders in type 1 diabetes mellitus and their relation to cardiovascular autonomic neuropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18(9):813-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918760>.
175. Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, et al. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008;14(5):709-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205259>.
176. Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, et al. Gastroesophageale Refluxkrankheit - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005;43(2):163-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700206>.
177. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32(3):151-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2753246>.
178. Jermendy G, Fornet B, Koltai MZ, et al. Correlation between oesophageal dysmotility and cardiovascular autonomic dysfunction in diabetic patients without gastrointestinal symptoms of autonomic neuropathy. *Diabetes Res* 1991;16(4):193-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1802487>.
179. Keshavarzian A, Iber FL, Nasrallah S. Radionuclide esophageal emptying and manometric studies in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987;82(7):625-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3605023>.
180. Loo FD, Dodds WJ, Soergel KH, et al. Multiphased esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology* 1985;88(2):485-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965338>.
181. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128(1):207-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15633137>.
182. Keller J, van dV, I, Pehl C, et al. Durchführung und Interpretation der Ösophagusmanometrie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaften für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), für

- Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). *Z Gastroenterol* 2009;47(9):830-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750432>.
183. Pehl C, Keller J, Merio R, et al. 24-Stunden-Ösophagus-pH-Metrie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Arbeitsgruppe für gastrointestinale Funktionsstörungen und Funktionsdiagnostik der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. *Z Gastroenterol* 2003;41(6):545-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12806540>.
184. Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(4):264-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017667>.
185. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):753-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18028513>.
186. Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104(6):1640-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8500721>.
187. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour MA, et al. [13C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 1996;39(7):823-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817107>.
188. Lee JS, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al. Toward office-based measurement of gastric emptying in symptomatic diabetics using [13C]octanoic acid breath test. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2751-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11051344>.
189. Keller J, Franke A, Storr M, et al. Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik - Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2005;43(9):1071-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142616>.
190. Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests -- Eine Metaanalyse. *Z Gastroenterol* 2004;42(10):1117-28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508057>.
191. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98(3):378-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6402969>.
192. Hammer J, Howell S, Bytzer P, et al. Symptom clustering in subjects with and without diabetes mellitus: a population-based study of 15,000 Australian adults. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):391-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591060>.
193. Battle WM, Snape WJ, Jr., Alavi A, et al. Colonic dysfunction in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980;79(6):1217-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7439629>.
194. Keller J, Layer P. Die chronische intestinale Pseudoobstruktion: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2002;40(2):85-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857104>.
195. Stanghellini V, Cogliandro RF, de GR, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19(6):440-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564625>.
196. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1679-87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288121>.
197. Pehl C, Enck P, Franke A, et al. Empfehlungen zur Anorektalen Manometrie im Erwachsenenalter. *Z Gastroenterol* 2007;45(5):397-417 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503320>.
198. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut* 1969;10(10):842-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5350110>.
199. Lundin E, Graf W, Garske U, et al. Segmental colonic transit studies: comparison of a radiological and a scintigraphic method. *Colorectal Dis* 2007;9(4):344-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17432988>.
200. Pinna Pintor M, Zara GP, Falletto E, et al. Pudental neuropathy in diabetic patients with faecal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 1994;9(2):105-9.
201. Bielefeldt K, Enck P, Wienbeck M. Diagnosis and treatment of fecal incontinence. *Dig Dis* 1990;8(3):179-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2186883>.
202. Law PJ, Kamm MA, Bartram CI. Anal endosonography in the investigation of faecal incontinence. *Br J Surg* 1991;78(3):312-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2021846>.
203. Rentsch M, Paetzel C, Lenhart M, et al. Dynamic magnetic resonance imaging defecography: a diagnostic alternative in the assessment of pelvic floor disorders in proctology. *Dis Colon Rectum* 2001;44(7):999-1007 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11496081>.
204. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998;21(11):1973-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802753>.

205. Rance J, Phillips C, Davies S, et al. How much of a priority is treating erectile dysfunction? A study of patients' perceptions. *Diabet Med* 2003;20(3):205-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12675664>.
206. Wespes E, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. 2009 [cited: 2010 Feb 23]. Available from: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Male_Sexual_Dysf.pdf
207. Stief C, Thon W, Truss M, et al. Blasenfunktionsstörungen und erektile Dysfunktion bei Diabetes mellitus. *Dtsch Arztebl* 1996;(33):A-2082-6.
208. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT 1993). *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922>.
209. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008;57(4):995-1001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223010>.
210. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>.
211. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>.
212. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765963>.
213. ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus (ACCORD). *N Engl J Med* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228404>.
214. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32(1):187-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092168>.
215. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256393>.
216. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092145>, DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
217. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119(22):2886-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470886>.
218. Van Den Eeden SK, Sarma AV, Rutledge BN, et al. Effect of intensive glycemic control and diabetes complications on lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care* 2009;32(4):664-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171725>.
219. Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Autorisierte deutsche Version nach: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG). (Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14(2004) 373-394). *Diabet Stoffw* 2005;14:75-94 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Ernaehrung_2005.pdf.
220. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-S61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118286>.
221. Howorka K, Pumprla J, Haber P, et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997;34(1):206-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217892>.
222. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095934>.
223. Friessem CH, Willweber-Strumpf A, Zenz MW. Chronic pain in primary care. German figures from 1991 and 2006. *BMC Public Health* 2009;9:299 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689810>.
224. Ziegler D. Periphere Neuropathie bei Diabetes. *Diabetologe* 2008;4(4):295-306 <http://dx.doi.org/10.1007/s11428-008-0276-x>, DOI: 10.1007/s11428-008-0276-x.

225. Diener HC, Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2008.
226. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1153-69 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038030>.
227. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335(7610):87-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562735>.
228. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2(7889):1127-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4139420>.
229. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005454.
230. Berger A, Dukes E, Edelsberg J, et al. Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2007;23(3):251-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314585>.
231. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108(1):2-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11059434>.
232. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007115 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821395>.
233. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6(5):346-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16266355>.
234. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116(1-2):109-18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927394>.
235. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67(8):1411-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060567>.
236. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29 Suppl:2536-46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164920>.
237. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208243>.
238. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, et al. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed* 2007;9(2):36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955091>.
239. Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139(2):275-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547727>.
240. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110(3):697-706 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288411>.
241. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1284-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707430>.
242. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5(4):215-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4902717>.
243. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974;48(20):869-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4597907>.
244. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128(1-2):169-79 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161535>.
245. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57(3):505-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502921>.
246. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006;113(6):395-404 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674606>.
247. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9(5):543-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139183>.
248. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, et al. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114(3):177-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911345>.

249. Atli A, Dogra S. Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pain Med* 2005;6(3):225-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972086>.
250. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005452 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034978>.
251. Sandercock D, Cramer M, Wu J, et al. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32(2):e20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171730>.
252. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361(20):1963-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907043>.
253. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007076 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588419>.
254. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31(7):1448-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356405>.
255. Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005;6(9):696-704 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129370>.
256. Vo T, Rice AS, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? *Pain* 2009;143(3):169-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362418>.
257. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leberschäden unter Flupirtin. *Dtsch Arztebl* 2007;104(46):A-3200.
258. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). 2009 [cited: 2012 Mär 30]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/041-003.html>
259. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856016>.
260. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105(1-2):71-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499422>.
261. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654955>.
262. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12(6):804-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262450>.
263. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27(1):151-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162697>.
264. Diener HC, Maier C. Die Schmerztherapie: Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien. 3rd ed. München: Urban und Fischer; 2008.
265. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21(2):114-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984445>.
266. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11):2365-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065669>.
267. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004573 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646107>.
268. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328(7446):991 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033881>.
269. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(7):1663-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485723>.
270. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009;25(7):1677-87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480610>.
271. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374(9697):1252-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796802>.
272. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain* 2008;24(8):731-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806539>.

273. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et al. Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2009;4(S2):S150-S156.
274. Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, et al. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998;21(8):1322-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9702441>.
275. Forst T, Nguyen M, Forst S, et al. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(3):163-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334794>.
276. Julka IS, Alvaro M, Kumar D. Beneficial effects of electrical stimulation on neuropathic symptoms in diabetes patients. *J Foot Ankle Surg* 1998;37(3):191-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9638542>.
277. Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, et al. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 2005;48(5):824-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15830180>.
278. Humpert PM, Morcos M, Oikonomou D, et al. External electric muscle stimulation improves burning sensations and sleeping disturbances in patients with type 2 diabetes and symptomatic neuropathy. *Pain Med* 2009;10(2):413-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207234>.
279. Bosi E, Conti M, Vermigli C, et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005;48(5):817-23
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15834546>.
280. Jiang H, Shi K, Li X, et al. Clinical study on the wrist-ankle acupuncture treatment for 30 cases of diabetic peripheral neuritis. *J Tradit Chin Med* 2006;26(1):8-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705843>.
281. Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39(2):115-21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597381>.
282. Chaudhry V, Russell J, Belzberg A. Decompressive surgery of lower limbs for symmetrical diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006152
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646138>.
283. Aronson D. Pharmacologic modulation of autonomic tone: implications for the diabetic patient. *Diabetologia* 1997;40(4):476-81
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112027>.
284. Kawano Y, Makino Y, Okuda N, et al. Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Blood Press Monit* 2000;5(3):181-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915232>.
285. Frey AW, Muller C, Dambacher M, et al. Erhöhung der vagalen Aktivität nach Gabe des Kalziumantagonisten Diltiazem bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiol* 1995;84(2):105-11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717013>.
286. Lazzeri C, La VG, Mannelli M, et al. Effects of clonidine on power spectral analysis of heart rate variability in mild essential hypertension. *J Auton Nerv Syst* 1998;74(2-3):152-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915631>.
287. Girgis I, Chakko S, de ME, et al. Effect of clonidine on heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82(3):335-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9708663>.
288. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care* 1997;20(3):369-73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051389>.
289. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, et al. Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6):1052-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11382659>.
290. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20(3):355-61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051387>.
291. Ebbelohj E, Poulsen PL, Hansen KW, et al. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in Type I diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia* 2002;45(7):965-75
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12136395>.
292. Ondocin PT, Narsipur SS. Influence of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment on cardiac autonomic modulation in patients receiving haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2006;11(6):497-501
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17199786>.
293. Ozdemir M, Arslan U, Turkoglu S, et al. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007;13(10):812-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068613>.

294. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23(6):1251-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894902>.
295. Marthol H, Hilz MJ, Dütsch M, et al. Klinik, Diagnostik und Therapie der autonomen Neuropathien - Klinische Symptomatik mit großer Bandbreite. *Kliniker* 2007;36(5):279-85.
296. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115(3):387-97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242296>.
297. Ziegler D, Hilz M. Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie. *Diabetologe* 2006;2:139-48.
298. Burgstaller M, Barthel S, Kasper H. Diabetische Gastroparese und Cholezystopathie. Sonographische Diagnostik nach Multikomponentenmahlzeiten. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117(49):1868-73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1459014>.
299. Hahm JS, Park JY, Park KG, et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2391-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931423>.
300. Folwaczny C, Wawarta R, Otto B, et al. Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy controls compared with long-term type-1 diabetes mellitus under optimal glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111(4):223-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12845561>.
301. Mercado U, Arroyo de Anda R, Avendano L, et al. Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5):685-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173247>.
302. Grande L, Lacima G, Ros E, et al. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on esophageal peristalsis and esophageal acid clearance in reflux esophagitis. A randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci* 1992;37(4):583-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1551349>.
303. Maddern GJ, Horowitz M, Jamieson GG. The effect of domperidone on oesophageal emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19(4):441-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3994893>.
304. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects. 2013 [cited: 2016 Jun 21]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metoclopramide_31/WC500146610.pdf
305. European Medicines Agency (EMA). Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. 2014 [cited: 2016 Jun 21]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/European_Commission_final_decision/WC500172573.pdf
306. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Domperidon: Neue Empfehlungen zur Minimierung kardialer Risiken. 2014 [cited: 2016 Jun 21]. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-domperidon.pdf?__blob=publicationFile&v=3
307. Rote Liste Service. Domperidon AbZ 10 mg Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2016 Jun 21].
308. Rote Liste Service. Paspertin® Filmtabletten. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2014 [cited: 2016 Jun 21].
309. Cattau EL, Jr., Castell DO, Johnson DA, et al. Diltiazem therapy for symptoms associated with nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol* 1991;86(3):272-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998307>.
310. Richter JE, Dalton CB, Bradley LA, et al. Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with the nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 1987;93(1):21-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3582908>.
311. Richter JE, Spurling TJ, Cordova CM, et al. Effects of oral calcium blocker, diltiazem, on esophageal contractions. Studies in volunteers and patients with nutcracker esophagus. *Dig Dis Sci* 1984;29(7):649-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6734370>.
312. Gelfond M, Rozen P, Keren S, et al. Effect of nitrates on LOS pressure in achalasia: a potential therapeutic aid. *Gut* 1981;22(4):312-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7239323>.
313. Orlando RC, Bozyski EM. Clinical and manometric effects of nitroglycerin in diffuse esophageal spasm. *N Engl J Med* 1973;289(1):23-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4196712>.
314. Davies HA, Lewis MJ, Rhodes J, et al. Trial of nifedipine for prevention of oesophageal spasm. *Digestion* 1987;36(2):81-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3569678>.
315. Tutuian R, Castell DO. Esophageal motility disorders (distal esophageal spasm, nutcracker esophagus, and hypertensive lower esophageal sphincter): modern management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9(4):283-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16836947>.
316. Jahr C, Keller J, Fibbe C, et al. 14.1 Motilitätsstörungen des Ösophagus. In: Layer P, Rosien U, editors. *Praktische Gastroenterologie*. 3rd ed. München: Urban und Fischer; 2008. p. 615-9.

317. Weytjens C, Keymeulen B, Van HC, et al. Rapid gastric emptying of a liquid meal in long-term Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15(12):1022-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868975>.
318. Lipp RW, Schnedl WJ, Hammer HF, et al. Effects of postprandial walking on delayed gastric emptying and intragastric meal distribution in longstanding diabetics. *Am J Gastroenterol* 2000;95(2):419-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685744>.
319. Ishii M, Nakamura T, Kasai F, et al. Erythromycin derivative improves gastric emptying and insulin requirement in diabetic patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997;20(7):1134-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203450>.
320. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. *Dt. Diabetes-Ges.*; 2002.
321. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(7):726-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18524689>.
322. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, et al. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999;60(5):422-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473966>.
323. Farup CE, Leidy NK, Murray M, et al. Effect of domperidone on the health-related quality of life of patients with symptoms of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1998;21(10):1699-706 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773734>.
324. Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, et al. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. DOM-USA-5 Study Group. *Clin Ther* 1998;20(3):438-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663360>.
325. Sewell DD, Jeste DV. Metoclopramide-associated tardive dyskinesia. An analysis of 67 cases. *Arch Fam Med* 1992;1(2):271-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1341603>.
326. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 1999;33(4):429-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332535>.
327. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26(19):2007-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888497>.
328. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):259-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591038>.
329. Talley NJ, Verlinden M, Snape W, et al. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(12):1653-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121915>.
330. McCallum RW, Cynshi O. Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis - a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(8):1121-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894654>.
331. FriedenberG FK, Palit A, Parkman HP, et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 2008;103(2):416-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18070232>.
332. Pasricha PJ. Beyond gastric emptying: a "toxic" lesson about gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(2):424-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289204>.
333. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1251-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944739>.
334. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, et al. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care* 2004;27(10):2341-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451898>.
335. Bromer MQ, FriedenberG F, Miller LS, et al. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2005;61(7):833-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933684>.
336. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, et al. Effect of high-frequency gastric electrical stimulation on gastric myoelectric activity in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(2):205-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086874>.
337. Abell T, Lou J, Tabbaa M, et al. Gastric electrical stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(4):277-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12903891>.
338. Abell T, McCallum R, Hocking M, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125(2):421-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12891544>.
339. McCallum RW, Chen JD, Lin Z, et al. Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Gastroenterology* 1998;114(3):456-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9496935>.
340. Gourcerol G, Leblanc I, Leroi AM, et al. Gastric electrical stimulation in medically refractory nausea and vomiting. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(1):29-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206074>.

341. O'Grady G, Egbuji JU, Du P, et al. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg* 2009;33(8):1693-701 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506941>.
342. Lin Z, Sarosiek I, Forster J, et al. Symptom responses, long-term outcomes and adverse events beyond 3 years of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18(1):18-27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371079>.
343. Lin Z, McElhinney C, Sarosiek I, et al. Chronic gastric electrical stimulation for gastroparesis reduces the use of prokinetic and/or antiemetic medications and the need for hospitalizations. *Dig Dis Sci* 2005;50(7):1328-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047482>.
344. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2122-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14572555>.
345. Schiller LR, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. Studies of the antidiarrheal action of clonidine. Effects on motility and intestinal absorption. *Gastroenterology* 1985;89(5):982-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4043678>.
346. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 1985;102(2):197-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3966758>.
347. Keller J, Layer P, Rosien U. Bakterielle Fehlbesiedlung. In: Layer P, Rosien U, (eds.), editors. *Praktische Gastroenterologie*. 3rd ed. München: Urban und Fischer; 2008. p. 246-7.
348. Keller J, Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6(5):369-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954143>.
349. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(4):319-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276275>.
350. Attar A, Lemann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44(2):226-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895382>.
351. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(3):245-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984370>.
352. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003460 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846668>.
353. Andresen V, Keller J, Layer P. Funktionelle Obstipation. In: Layer P, Rosien U, (eds.), editors. *Praktische Gastroenterologie*. 3rd ed. München: Urban und Fischer; 2008. p. 664-7.
354. Tack J, van OM, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58(3):357-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987031>.
355. Mehta R, John A, Nair P, et al. Factors predicting successful outcome following neostigmine therapy in acute colonic pseudo-obstruction: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(2):459-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16509875>.
356. Sgouros SN, Vlachogiannakos J, Vassiliadis K, et al. Effect of polyethylene glycol electrolyte balanced solution on patients with acute colonic pseudo obstruction after resolution of colonic dilation: a prospective, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55(5):638-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306137>.
357. Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence and constipation in adults: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):155-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314865>.
358. Kunikata S, Park YC, Kurita T, et al. [Clinical study of the timed voiding schedule for urinary incontinence in demented elders]. *Hinyokika Kyo* 1993;39(7):625-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8362681>.
359. Burgio KL, Goode PS, Locher JL, et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(18):2293-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12425706>.
360. Arruda RM, Castro RA, Sousa GC, et al. Prospective randomized comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(8):1055-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330483>.
361. Barrett DM. The effect of oral bethanechol chloride on voiding in female patients with excessive residual urine: a randomized double-blind study. *J Urol* 1981;126(5):640-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6117662>.
362. Finkbeiner AE. Is bethanechol chloride clinically effective in promoting bladder emptying? A literature review. *J Urol* 1985;134(3):443-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2863391>.

363. Bougas DA, Mitsogiannis IC, Mitropoulos DN, et al. Clinical efficacy of distigmine bromide in the treatment of patients with underactive detrusor. *Int Urol Nephrol* 2004;36(4):507-12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15787326>.
364. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, et al. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int* 2007;99(4):749-52
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233798>.
365. Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, et al. Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int J Urol* 2004;11(2):88-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706012>.
366. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, et al. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163(6):1725-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799169>.
367. Bozlu M, Ulusoy E, Cayan S, et al. A comparison of four different alpha1-blockers in benign prostatic hyperplasia patients with and without diabetes. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(5):391-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764250>.
368. Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, et al. Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction: a stratified analysis. *Urology* 1997;49(2):197-205
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9037281>.
369. Gerstenberg TC, Lykkegaard NM, Lindenberg J. Spastic striated external sphincter syndrome imitating recurrent urinary tract infection in females. Effect of long-term alpha-adrenergic blockade with phenoxybenzamine. *Eur Urol* 1983;9(2):87-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6852089>.
370. Lose G, Lindholm P. Prophylactic phenoxybenzamine in the prevention of postoperative retention of urine after vaginal repair: a prospective randomized double-blind trial. *Int J Gynaecol Obstet* 1985;23(4):315-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2866119>.
371. Pischedda A, Pirozzi FF, Madonia M, et al. Use of alpha1-blockers in female functional bladder neck obstruction. *Urol Int* 2005;74(3):256-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812214>.
372. Venable DD. The effect of metoclopramide treatment on diabetic cystoparesis. *JAMA* 1988;259(22):3269
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2897479>.
373. Nestler JE, Stratton MA, Hakim CA. Effect of metoclopramide on diabetic neurogenic bladder. *Clin Pharm* 1983;2(1):83-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6883935>.
374. Abrams P, Schafer W, Tammela TL, et al. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol* 1999;161(5):1513-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210385>.
375. Polat O, Ozbey I, Gul O, et al. Pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia: inhibitor of 5 alpha-reductase. *Int Urol Nephrol* 1997;29(3):323-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9285305>.
376. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU). Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS). 2009 [cited: 2010 Mar 30]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/043-034.htm>
377. Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1334-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145414>.
378. Grigoleit U, Pannek J, Stohrer M. Der intermittierende Einmalkatheterismus. *Urologe A* 2006;45(2):175-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437247>.
379. Ku JH, Choi WJ, Lee KY, et al. Complications of the upper urinary tract in patients with spinal cord injury: a long-term follow-up study. *Urol Res* 2005;33(6):435-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317536>.
380. Piechota HJ, Pannek J. Katheterdrainage des Harntrakts. Stand der Technik und Perspektiven. *Urologe A* 2003;42(8):1060-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513230>.
381. 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(2):210-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551422>.
382. Daniels DH, Powell CR, Braasch MR, et al. Sacral neuromodulation in diabetic patients: Success and complications in the treatment of voiding dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2009;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760757>.
383. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347(20):1576-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12432044>.
384. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), et al. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010 [cited: 2011 Apr 06]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf

385. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):707-17
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378931>.
386. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines 2009. 2009 [cited: 2009 Jun 08]. Available from:
http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Urological_Infections.pdf
387. Buvat J, van AH, Schmitt H, et al. Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: Scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European countries. *J Sex Med* 2006;3(3):512-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681477>.
388. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002187 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253475>.
389. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008;25(2):138-46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18290855>.
390. Perimenis P, Konstantinopoulos A, Perimeni PP, et al. Long-term treatment with intracavernosal injections in diabetic men with erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2006;8(2):219-24
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491275>.
391. Tsai YS, Lin JS, Lin YM. Safety and efficacy of alprostadil sterile powder (S. Po., CAVERJECT) in diabetic patients with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2000;38(2):177-83
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895010>.
392. Chew KK, Stuckey BG, Earle CM, et al. Penile fibrosis in intracavernosal prostaglandin E1 injection therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1997;9(4):225-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442421>.
393. Raina R, Lakin MM, Thukral M, et al. Long-term efficacy and compliance of intracorporeal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res* 2003;15(5):318-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562131>.
394. Alexandre B, Lemaire A, Desvaux P, et al. Intracavernous injections of prostaglandin E1 for erectile dysfunction: patient satisfaction and quality of sex life on long-term treatment. *J Sex Med* 2007;4(2):426-31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367438>.
395. Khan MA, Raistrick M, Mikhailidis DP, et al. MUSE: clinical experience. *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):64-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12017211>.
396. Jaffe JS, Antell MR, Greenstein M, et al. Use of intraurethral alprostadil in patients not responding to sildenafil citrate. *Urology* 2004;63(5):951-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134987>.
397. Dutta TC, Eid JF. Vacuum constriction devices for erectile dysfunction: a long-term, prospective study of patients with mild, moderate, and severe dysfunction. *Urology* 1999;54(5):891-3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565753>.
398. Israilov S, Shmueli J, Niv E, et al. Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 2005;17(5):431-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889124>.
399. Chiang HS, Cho SL, Lin YC, et al. Testosterone gel monotherapy improves sexual function of hypogonadal men mainly through restoring erection: evaluation by IIEF score. *Urology* 2009;73(4):762-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118875>.
400. Corona G, Petrone L, Fisher AD, et al. Six-month administration of 1% testosterone gel is able to restore erectile function in hypogonadal patients with erectile dysfunction. *Arch Ital Urol Androl* 2008;80(3):103-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009866>.
401. Paasch U, Glander HJ, Stolzenburg JU. Andrologische Testosteronersatztherapie. *Urologe A* 2009;48(1):79-87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156339>.
402. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003;6(2):94-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898793>.
403. Cakan M, Demirel F, Karabacak O, et al. Risk factors for penile prosthetic infection. *Int Urol Nephrol* 2003;35(2):209-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072498>.
404. Blanchard-Dauphin A, Rigot JM, Thevenon A. [Treatment of ejaculation disorders by midodrine (Gutron) per os. Retrospective study of about 16 subjects]. *Ann Readapt Med Phys* 2005;48(1):34-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15664682>.
405. Arafa M, El TO. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med* 2008;5(1):194-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433085>.
406. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069-78
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375373>.

407. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med* 2005;22(3):293-300 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717877>.
408. Härter M, Baumeister H, Bengel J. Psychische Störungen bei Patienten mit einer somatischen Erkrankung aus der medizinischen Rehabilitation. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, editors. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Berlin: Springer; 2007. p. 55-70.
409. Zhang X, Norris SL, Gregg EW, et al. Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):652-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781954>.
410. Katon WJ, Rutter C, Simon G, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(11):2668-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249537>.
411. Rubin RR, Ciechanowski P, Egede LE, et al. Recognizing and treating depression in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2004;4(2):119-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035972>.
412. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in Adults with Diabetes. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1997;2(1):15-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320439>.
413. Peyrot M, Rubin RR. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care* 1999;22(3):448-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097927>.
414. Kruse J, Petrak F, Herpertz S, et al. Diabetes mellitus und Depression - eine lebensbedrohliche Interaktion. *Z Psychosom Med Psychother* 2006;52(3):289-309 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156601>.
415. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63(4):619-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11485116>.
416. Pouwer F, Beekman AT, Nijpels G, et al. Rates and risks for co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes mellitus: results from a community-based study. *Diabetologia* 2003;46(7):892-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819896>.
417. Ismail K, Winkley K, Stahl D, et al. A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer: the role of depression on mortality. *Diabetes Care* 2007;30(6):1473-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363754>.
418. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care* 2005;28(10):2378-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186266>.
419. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, et al. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia* 2009;52(7):1265-73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399473>.
420. Chyun DA, Melkus GD, Katten DM, et al. The association of psychological factors, physical activity, neuropathy, and quality of life in type 2 diabetes. *Biol Res Nurs* 2006;7(4):279-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581898>.
421. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12(7):439-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229283>.
422. World Health Organization (WHO). WHO (Fünf) - Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998). 1998 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: http://www.cure4you.dk/354/WHO-5_German.pdf
423. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2009 [cited: 2014 Okt 31]. Available from: <http://www.depression.versorgungsleitlinien.de/>
424. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, et al. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain* 2008; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782673>.
425. Veves A, Webster L, Chen TF, et al. Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combined clinic. *Diabet Med* 1995;12(1):77-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7712710>.
426. Esposito K, Ciotola M, Marfella R, et al. Sexual dysfunction in women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28(3):756 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735227>.
427. Enzlin P, Mathieu C, Van den BA, et al. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2):409-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547871>.
428. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006;22(8):681-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988563>.
429. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, et al. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006;7(12):892-900 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157775>.
430. Meltzer-Brody S, Golden RN, Seidler S, et al. Chronische Schmerzsyndrome und begleitende affektive Störungen. In: Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al, editors. *Depressionen und bipolare Erkrankungen in der psychiatrischen und allgemeinärztlichen Praxis. Ein Leitfaden*. Berlin: ABW Wissenschaftsverl.; 2007. p. 583-603.

431. Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, et al. Health-related quality of life of diabetic foot ulcer patients and their caregivers. *Diabetologia* 2005;48(9):1906-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15995846>.
432. Panzram G, Zabel-Langhennig R. Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia* 1981;20(6):587-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7262474>.
433. Schneider H, Lischinski M, Jutzi E. Survival time after onset of diabetes: 29-year follow-up mortality study in a diabetes cohort from a rural district. *Diabete Metab* 1993;19(1 Pt 2):152-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8314419>.
434. Willrich A, Pinzur M, McNeil M, et al. Health related quality of life, cognitive function, and depression in diabetic patients with foot ulcer or amputation. A preliminary study. *Foot Ankle Int* 2005;26(2):128-34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737254>.
435. Ribu L, Hanestad BR, Moum T, et al. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. *Qual Life Res* 2007;16(2):179-89 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091370>.
436. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19 Suppl 1:S2-S8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12577252>.
437. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther* 2005;7(3):497-508 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929681>.
438. van Schie CH. Neuropathy: mobility and quality of life. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 Suppl 1:S45-S51
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18351588>.
439. Lewko J, Politynska B, Kochanowicz J, et al. Quality of life and its relationship to the degree of illness acceptance in patients with diabetes and peripheral diabetic neuropathy. *Adv Med Sci* 2007;52 Suppl 1:144-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18229653>.
440. Currie CJ, Poole CD, Woehl A, et al. The health-related utility and health-related quality of life of hospital-treated subjects with type 1 or type 2 diabetes with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabetologia* 2006;49(10):2272-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16944094>.
441. Risse A. Phänomenologische und psychopathologische Aspekte in der Diabetologie. Berlin: DeGruyter; 1998.
442. Risse A. Besonderheiten von Patienten mit diabetischem Fussyndrom und ihren Therapeuten. *Internist (Berl)* 1999;40(10):1051-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541633>.
443. Risse A. Anthropologische Bedeutung der Polyneuropathien für Patienten und Versorgung - neopänomenologischer Beitrag. *Diabetolge* 2006;(2):125-31.
444. Schmitz H. Der Leib im Spiegel der Kunst. System der Philosophie, Band II, 2. Teil. Bonn: 1966.
445. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. Langfassung. Version 2.4. Mainz: Kirchheim; 2008 Available from: <http://www.netzhautkomplkationen.versorgungsleitlinien.de>.
446. Ruhland JL, Shields RK. The effects of a home exercise program on impairment and health-related quality of life in persons with chronic peripheral neuropathies. *Physical Therapy* 1997;77(10):1026-39
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327818>.
447. Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, et al. The development and validation of a neuropathy- and foot ulcer-specific quality of life instrument. *Diabetes Care* 2003;26(9):2549-55
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12941717>.
448. Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(Suppl 1):S13-S18
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150807>.
449. Schuntermann M. Grundsatzpapier der Rentenversicherung zur Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO). *Deutsche Rentenversicherung* 2003;1-2:52-9.
450. Rentsch HP, Bucher P, Dommen-Nyffeler C. Umsetzung der »International Classification of Functioning, Disability and Health« (ICF) in die Alltagspraxis der Neurorehabilitation. *Neurol Rehabil* 2001;7(4):171-8.
451. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, et al. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(6):1543-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161759>.
452. Volpato S, Blaum C, Resnick H, et al. Comorbidities and impairments explaining the association between diabetes and lower extremity disability: The Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 2002;25(4):678-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919124>.
453. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care* 2005;28(10):2541-2
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186295>.

454. Cavanagh PR, Derr JA, Ulbrecht JS, et al. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992;9(5):469-74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1611836>.
455. Cavanagh PR, Simoneau GG, Ulbrecht JS. Ulceration, unsteadiness, and uncertainty: the biomechanical consequences of diabetes mellitus. *J Biomech* 1993;26 Suppl 1:23-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8505350>.
456. Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Lanshammar H, et al. Gait abnormalities in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20(12):1904-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9405916>.
457. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S54-S57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9285500>.
458. Deck R, Mittag O, Hüppe A. Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe (IMET) – Erste Ergebnisse eines ICF-orientierten Assessment-Instruments. *Prax Klin Verhaltensmed Rehab* 2007;76:113-20.
459. Raspe H, Zillessen E. Medizinische Rehabilitation bei Kranken mit einem Diabetes mellitus Typ 2- Hinweise für Ärzte zur Indikationsstellung (im Kontext strukturierter Behandlungsprogramme). *Rehabilitation (Stuttg)* 2003;42(2):124-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12701005>.
460. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch (SGB) Neuntes Buch (IX) Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 5 G v. 22.12.2008 I 2959. 2008 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/sgb_9/index.html
461. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, et al. PHQ-D - Gesundheitsfragebogen für Patienten. Karlsruhe: Pfizer; 2001.
462. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999;282(18):1737-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568646>.
463. Hautzinger M, Bailer M. Die Allgemeine Depressionsskala. Weinheim: Beltz; 2005.
464. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006;20(4):216-23
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798472>.
465. Fisher MA, Langbein WE, Collins EG, et al. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(1):23-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375878>.
466. White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003904 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495069>.
467. American College of Sports Medicine (ACSM). ACSM's guidelines for Exercise Testing and prescription. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
468. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002968 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855995>.
469. Tessier D, Menard J, Fulop T, et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31(2):121-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090907>.
470. Praet SF, Jonkers RA, Schep G, et al. Long-standing, insulin-treated type 2 diabetes patients with complications respond well to short-term resistance and interval exercise training. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):163-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230822>.
471. Bennett SE, Karnes JL. Neurological Disabilities. Assessment and Treatment. Philadelphia: Lippincott; 1998.
472. Welter FL, Haan JJ. Neurologische Krankheitsbilder und ihre Rehabilitationsmöglichkeiten. In: Welter FL, Schönle PW, editors. *Neurologische Rehabilitation*. Stuttgart: Gustav Fischer; 1997. p. S42-79.
473. Magnusson SP. Passive properties of human skeletal muscle during stretch maneuvers. A review. *Scand J Med Sci Sports* 1998;8(2):65-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564710>.
474. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen. 3. Auflage. 2007 [cited: 2013 Aug 07]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Kreuzschmerz.pdf#page=1&view=fitB>
475. Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain* 1992;49(2):221-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1535122>.
476. Pflingsten M, Hildebrandt J. Behandlung von chronischen Rückenschmerzen durch intensive Aktivierung - eine 10 Jahresstudie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(9):580-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577358>.
477. Corriveau H, Prince F, Hebert R, et al. Evaluation of postural stability in elderly with diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000;23(8):1187-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10937520>.
478. Richardson JK, Sandman D, Vela S. A focused exercise regimen improves clinical measures of balance in patients with peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(2):205-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239311>.

479. Hale SA, Hertel J, Olmsted-Kramer LC. The effect of a 4-week comprehensive rehabilitation program on postural control and lower extremity function in individuals with chronic ankle instability. *J Orthop Sports Phys Ther* 2007;37(6):303-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612356>.
480. Yavuzer G, Yetkin I, Toruner FB, et al. Gait deviations of patients with diabetes mellitus: looking beyond peripheral neuropathy. *Eura Medicophys* 2006;42(2):127-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767059>.
481. Orr R, Tsang T, Lam P, et al. Mobility impairment in type 2 diabetes: association with muscle power and effect of Tai Chi intervention. *Diabetes Care* 2006;29(9):2120-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16936164>.
482. Westlake KP, Wu Y, Culham EG. Sensory-specific balance training in older adults: effect on position, movement, and velocity sense at the ankle. *Physical Therapy* 2007;87(5):560-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405803>.
483. Matjacic Z, Zupan A. Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy. *Disabil Rehabil* 2006;28(23):1455-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166808>.
484. Wade DT. *Measurement in neurological rehabilitation*. Oxford: Oxford Univ. Pr.; 1992.
485. Barnett A, Smith B, Lord SR, et al. Community-based group exercise improves balance and reduces falls in at-risk older people: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2003;32(4):407-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12851185>.
486. Hu MH, Woollacott MH. Multisensory training of standing balance in older adults: I. Postural stability and one-leg stance balance. *J Gerontol* 1994;49(2):M52-M61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126353>.
487. Hu MH, Woollacott MH. Multisensory training of standing balance in older adults: II. Kinematic and electromyographic postural responses. *J Gerontol* 1994;49(2):M62-M71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126354>.
488. Orr R, Raymond J, Fiatarone SM. Efficacy of progressive resistance training on balance performance in older adults : a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Med* 2008;38(4):317-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348591>.
489. Pohl M, Werner C, Holzgraefe M, et al. Repetitive locomotor training and physiotherapy improve walking and basic activities of daily living after stroke: a single-blind, randomized multicentre trial (DEutsche GANtrainerStudie, DEGAS). *Clin Rehabil* 2007;21(1):17-27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213237>.
490. Eich HJ, Mach H, Werner C, et al. Aerobic treadmill plus Bobath walking training improves walking in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18(6):640-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15473116>.
491. Ezzo J, Donner T, Nickols D, et al. Is Massage Useful in the Management of Diabetes? A Systematic Review. *Diabetes Spectrum* 2001;14(4):218-24, DOI: 10.2337/diaspect.14.4.218.
492. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997;20(11):1702-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353612>.
493. Petrofsky JS, Lohman E, III, Lee S, et al. The influence of alterations in room temperature on skin blood flow during contrast baths in patients with diabetes. *Med Sci Monit* 2006;12(7):CR290-CR295 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810134>.
494. Brown SA. Effects of educational interventions in diabetes care: a meta-analysis of findings. *Nurs Res* 1988;37(4):223-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3293025>.
495. Macedo LG, Maher CG, Latimer J, et al. Motor control exercise for persistent, nonspecific low back pain: a systematic review. *Physical Therapy* 2009;89(1):9-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056854>.
496. Van Geffen JA, Dijkstra PU, Hof AL, et al. Effect of flat insoles with different Shore A values on posture stability in diabetic neuropathy. *Prosthet Orthot Int* 2007;31(3):228-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979009>.
497. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Langfassung. Version 2.6. Mainz: Kirchheim; 2008 Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/pdf/nvl_t2dfuss_lang.pdf.
498. Haslbeck M. A5: Funktionsprüfungen des visceralen autonomen Nervensystems. In: Dichgans J, Diener H, Felgenhauer K, et al, editors. *Neurologie* 2000. Stuttgart: Thieme; 2000. p. 1-12.
499. Köster T, Fehr M, Slesina W. Zur Eingliederung von Rehabilitanden in das Erwerbsleben nach Umschulung in Berufsförderungswerken - ein Prognosemodell. *Rehabilitation (Stuttg)* 2007;46(5):258-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955393>.
500. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Sozialmedizinische Begutachtung. 2010 [cited: 2011 Apr 06]. Available from: <http://www.deutsche->

- rentenversicherung.de/SharedDocs/de/Navigation/Service/Zielgruppen/Sozialmedizin_Forschung/sozialmedizin/begutachtung_node.html
501. Dörfler H, Haslbeck M. Diabetes mellitus. In: Dörfler H, Eisenmenger W, Lippert HD, editors. Medizinisches Gutachten. Berlin: Springer; 2008. p. 460-72.
 502. Lang CJG. Peripheres Nervensystem. In: Dörfler H, Eisenmenger W, Lippert HD, editors. Medizinisches Gutachten. Berlin: Springer; 2008. p. 340-59.
 503. Rinnert K. Diabetes und Arbeit. In: Letzel S, Nowak D, editors. Handbuch der Arbeitsmedizin. Landsberg: ecomed; 2008.
 504. DCCT 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(14):977-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922>.
 505. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;70(4):591-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2929996>.
 506. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(2):240-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654040>.
 507. El-Menyar AA. Dysrhythmia and electrocardiographic changes in diabetes mellitus: pathophysiology and impact on the incidence of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(8):580-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858235>.
 508. Jermendy G, Toth L, Voros P, et al. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991;46(2):189-200 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2048366>.
 509. Kurashige S, Takakura K, Mizogami M. Repeated sudden falls in heart rate in a diabetic patient during sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 2008;22(2):167-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500615>.
 510. Mustonen J, Uusitupa M, Lansimies E, et al. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease. *J Intern Med* 1992;232(1):65-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640194>.
 511. DeVon HA, Penckofer S, Larimer K. The association of diabetes and older age with the absence of chest pain during acute coronary syndromes. *West J Nurs Res* 2008;30(1):130-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182562>.
 512. Low PA, Walsh JC, Huang CY, et al. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1975;98(3):341-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/810214>.
 513. Knüttgen D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy: abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 1990;68(23):1168-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2280579>.
 514. Knüttgen D, Büttner-Belz U, Gernot A, et al. Instabiles Blutdruckverhalten während der Narkose bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1990;25(4):256-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2221299>.
 515. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, et al. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994;80(2):326-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8311315>.
 516. Linstedt U, Jaeger H, Petry A. Die Neuropathie des autonomen Nervensystems. Ein zusätzliches Narkoserisiko beim Diabetes mellitus. *Anaesthesist* 1993;42(8):521-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8368473>.
 517. Abrahm DR, Hollingsworth PJ, Smith CB, et al. Decreased alpha 2-adrenergic receptors on platelet membranes from diabetic patients with autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(4):906-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3018030>.
 518. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI. Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(4):658-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3081568>.
 519. Keller T, Hader C, De ZJ, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5(Pt 1):313-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18204141>.
 520. Ishihara H, Singh H, Giesecke AH. Relationship between diabetic autonomic neuropathy and gastric contents. *Anesth Analg* 1994;78(5):943-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8160995>.
 521. Mulhall BP, O'Fearghail M. Diabetic gastroparesis. Case report and review of the literature. *Anaesthesia* 1984;39(5):468-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6731776>.
 522. Jorgensen BG, Holm HE. Anaesthetic implications of long term diabetic complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(4):560-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7676799>.
 523. Cavallo-Perin P, Aimo G, Mazzillo A, et al. Gastric emptying of liquids and solids evaluated by acetaminophen test in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1991;13(5-6):205-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1819847>.

524. Knüttgen D, Burgwinkel W, Nieden KZ, et al. Limited applicability of the DATEX Reloxograph in diabetics with peripheral polyneuropathy. *Int J Clin Monit Comput* 1996;13(1):21-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738596>.
525. Campbell LV, Kraegen EW, Lazarus L. Defective blood glucose counter-regulation in diabetics is a selective form of autonomic neuropathy. *Br Med J* 1977;2(6101):1527-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/589316>.
526. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, et al. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 2000;92(5):1311-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10781276>.
527. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Leitlinie zur anästhesiologischen Voruntersuchung. *Anaesthesiol Intensivmed* 1998;39:204-5.
528. Spies CD, Breuer JP, Gust R, et al. Präoperative Nahrungskarenz. Ein update. *Anaesthesist* 2003;52(11):1039-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14992092>.
529. Beske F, Katalinic A, Peters E, et al. Morbiditätsprognose 2050. Ausgewählte Krankheiten für Deutschland, Brandenburg und Schleswig-Holstein. Kiel: Schmidt & Klaunig; 2009 (Schriftenreihe / Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel; 114).
530. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Qualitätsbericht 2004. Düsseldorf: KVNO; 2004.
531. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Qualitätsbericht 2007. Düsseldorf: KVNO; 2007.
532. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. 20. RSA-ÄndV vom 23. Juni 2009. 2009 [cited: 2011 Aug 04]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/62-492-353/2009-07-01-RSAV20.pdf>
533. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. 2006 [cited: 2014 Okt 31]. Available from: <http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de>
534. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung. 2010 [cited: 2014 Okt 31]. Available from: <http://www.DM-nierenerkrankungen.versorgungsleitlinien.de>
535. BKK Bundesverband. Sozialversicherungsgesetze 2011. Kompaktausgabe. SGB IV, V, IX, XI und Verträge. Stand: 1. Januar 2011. Essen: CW Haarfeld; 2007.
536. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. 20. RSA-ÄndV vom 23.06.2009. 2009 [cited: 2013 Aug 12]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/62-492-352/2009-07-01-RSAV20.pdf>
537. Gerlach FM, Beyer M, Saal K, et al. Neue Perspektiven in der allgemeinmedizinischen Versorgung chronisch Kranker - Wider die Dominanz des Dringlichen. Teil 2: Chronic Care-Modell und Case Management als Grundlagen einer zukunftsorientierten hausärztlichen Versorgung. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2006;100(5):345-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955620>.
538. Gerlach FM, Beyer M, Muth C, et al. Neue Perspektiven in der allgemeinmedizinischen Versorgung chronisch Kranker - Wider die Dominanz des Dringlichen. Teil 1: Chronische Erkrankungen als Herausforderung für die hausärztliche Versorgungspraxis. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2006;100(5):335-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955619>.
539. AOK-Bundesverband. Was sind Qualitätsindikatoren? In: AOK-Bundesverband, editor. Qualitätsindikatoren der AOK für Arztnetze. Bonn: 2002. p. 10-9.
540. Altenhofen L, Blumenstock G, Diel F, et al. Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2009 (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000174.
541. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA* 1988;260(12):1743-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3045356>.
542. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59(4):256-62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3812275>.
543. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6355):1599-601
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6814668>.
544. Sundkvist G, Almer L, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979;1(6168):924-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/435883>.
545. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 1992;9(2):166-75
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1563252>.

546. WHO Collaborating Centre in Mental Health. WHO (Fünf) - Fragebogen zum Wohlbefinden (Version 1998). 1998 [cited: 2011 Aug 18]. Available from: http://www.cure4you.dk/354/WHO-5_German.pdf