

Aus der Medizinischen Klinik - Innenstadt  
Klinikum der Ludwig–Maximilians–Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

Kutane Mikrozirkulation bei Typ 1 diabetischen Patienten vor und nach Pankreas-  
und Nierentransplantation

Kardiale autonome Neuropathie bei Typ 1 diabetischen Patienten vor und nach  
Pankreas- und Nierentransplantation

Dissertation  
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
An der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Stefan Dachauer  
aus  
Bad Aibling  
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Landgraf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Krombach

Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: \_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2007

„Aus der Zusammenarbeit der Vielen  
wächst der Wissenstand“

Aristoteles

## **Meinen Eltern**

---

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	6
<b>1.1</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	6
<b>1.2</b>	<b>Diabetische Folgeerkrankungen</b>	7
1.2.1	Diabetische Makroangiopathie	8
1.2.1.1	Epidemiologie und Klinik	8
1.2.1.2	Pathogenese	9
1.2.2	Diabetische Mikroangiopathie	11
1.2.3	Diabetische Polyneuropathie	12
1.2.3.1	Epidemiologie und Klinik	12
1.2.3.2	Pathogenese	14
1.2.4	Kutane Mikrozirkulationsstörungen	15
1.2.4.1	Neuropathische Genesen des diabetischen Fußsyndroms	17
1.2.4.2	Ischämische Genesen des diabetischen Fußsyndroms	19
<b>1.3</b>	<b>Die Pankreastransplantation</b>	20
<b>1.4</b>	<b>Ziel der Studie</b>	23
<b>2</b>	<b>Patienten und Methodik</b>	24
<b>2.1</b>	<b>Patienten und Probandenkollektiv</b>	24
<b>2.2</b>	<b>Untersuchungsmethoden</b>	36
2.2.1	Transkutane Sauerstoffdruckmessung	37
2.2.2	Kardiale autonome Neuropathie	40
2.2.3	Statistische Auswertung	42

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	43
<b>3.1</b>	<b>Transkutane Sauerstoffdruckmessung</b>	43
<b>3.2</b>	<b>Untersuchung auf kardiale autonome Neuropathie</b>	49
3.3	Korrelationen zwischen klinischen Parametern und Messergebnissen	55
3.3.1	Korrelationen zwischen klinischen Parametern und Messergebnissen der tcpO <sub>2</sub> -Messung	55
3.3.2	Korrelationen zwischen klinischen Parametern und Messergebnissen bezüglich kardialer autonomer Neuropathie	58
3.3.3	Korrelationen zwischen Messergebnissen der kardialen autonomen Neuropathie und Messwerten der transkutanen Sauerstoffdruckmessung	61
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	69
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	71
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	86
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	89
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	91

---

# 1. Einleitung

---

## 1.1 Diabetes mellitus

Bereits im frühen Altertum wurde eine Krankheit beschrieben, die mit einem vermehrten Harnfluss einherging. Aretaios von Kappadokien berichtet in seinen medizinischen Beobachtungen über ein „Zerfließen des Fleisches und der Glieder zu Urin“.

Verfolgt man den Ursprung des Begriffes Diabetes mellitus, so bedeutet er etwa „honigsüße Harnruhr“ (106).

Diese Erkrankung wird als sehr selten vorkommend bezeichnet und namentlich erstmals im zweiten Jahrhundert vor Christus genannt (106).

Nach systematischen Bevölkerungsuntersuchungen lässt sich heute bei weitem nicht mehr von einer seltenen Krankheit sprechen. In Deutschland liegt die Zahl der betroffenen Personen zwischen 4% und 7% der Gesamtbevölkerung (54, 56, 58), was absolut etwa 5,75 Millionen Erkrankten entspricht. Ähnlich hoch liegt die Häufigkeit des Diabetes mellitus in den USA mit durchschnittlich 5% (50). Hinzu kommt die geschätzte Prävalenz nicht diagnostizierter Diabetespatienten mit einer Häufigkeit von ca. 8%, die auch für Europa Geltung haben dürfte (55).

Im Vergleich zu einer Erhebung mit ähnlicher Methodik im Jahr 1988 bedeutet dies einen Anstieg von 43%.

Studien von H. King zufolge wird sich die Zahl der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen weltweit noch deutlich erhöhen – in Industrienationen stärker als in Entwicklungsländern (72).

War um die Jahrhundertwende (19./20. Jhdt.) die Lebenserwartung des Diabetikers beschränkt durch die diabetische Ketoazidose und somit dem Coma diabeticum (34), so hat sich diese Situation durch die Entdeckung des Insulins durch Banting und Best im Jahre 1922 vollkommen geändert.

Erst durch Zuführung des die Blutglukose regulierenden Hormons, konnte die Lebenserwartung deutlich verbessert werden. Hierdurch konnten sich nun die zuvor beinahe unbekanntes Spät komplikationen vermehrt manifestieren. Heute wird die Lebenserwartung und vor allem auch die Lebensqualität des Diabetikers maßgeblich durch vaskuläre Erkrankungen bestimmt (8).

Auf Grund der weltweit steigenden Anzahl der Erkrankten, der deutlich gestiegenen Lebenserwartung und der damit verbundenen Zunahme der diabetischen Spät komplikationen ergibt sich hieraus eine enorme volkswirtschaftliche Bedeutung.

Im Jahre 1998 betragen die Kosten für die Behandlung diabeteskranker Patienten in Deutschland etwa 15 Mrd. EURO (57). Davon waren etwa 50% für die stationäre Versorgung aufzuwenden. Umgerechnet auf jeden einzelnen Patienten bedeutet dies im Durchschnitt eine Aufwendung von 380 EURO für ambulante Betreuung, 750 EURO für Medikation und etwa 1400 EURO für die Behandlung im Krankenhaus. Hinzu kommen Kosten für Kuraufenthalte, Verbandsmaterial und die regelmäßige Kontrolle der Blutzuckereinstellung (126).

Trotz der enormen Verbesserung in der medizinischen Versorgung erreichen dennoch nur 16% der Menschen mit Diabetes mellitus ein normales Lebensalter (7).

## **1.2 Diabetische Folgeerkrankungen**

Die bei länger bestehendem Diabetes mellitus auftretenden Folgeerkrankungen sind ein in ihrer Ausprägung sehr unterschiedliches, komplexes Krankheitsbild, das in seiner Summierung auch als diabetisches Spätsyndrom bezeichnet wird. Hierbei unterscheidet man die diabetische Makroangiopathie mit den Manifestationsorten der Koronargefäße, Zerebralgefäße und peripheren Arterien von der diabetischen Mikroangiopathie mit Schädigung der kleinen Gefäße und Kapillaren, sowie die diabetische Neuropathie mit Befall des somatischen und autonomen Nervensystems.



Im Weiteren werden die Folgeerkrankungen im Hinblick auf Epidemiologie, Klinik und Pathogenese kurz beleuchtet. Hierzu sei allerdings anzumerken, dass die unterschiedlichen Krankheitsbilder nur zum besseren Verständnis isoliert betrachtet werden. Beim Erkrankten treten meist mehrere Störungen auf, und diese in unterschiedlichen Ausprägungsformen.

Eine ausführliche Betrachtung erfährt das Kapitel der diabetischen Mikroangiopathie, insbesondere der Beine, sowie die diabetische Polyneuropathie.

### **1.2.1 Diabetische Makroangiopathie**

#### 1.2.1.1 Epidemiologie und Klinik

Die Makroangiopathie als häufige Folgeerkrankung eines Diabetes mellitus ist zwar nicht spezifisch für diese Erkrankung - im Gegensatz zur Mikroangiopathie - sie stellt jedoch die wichtigste Ursache für die gesteigerte Gesamtmortalität des Diabetikers dar (129). Auch weist sie im Unterschied zum Nichtdiabetiker einige Besonderheiten auf, wie zum Beispiel eine raschere Progression sowie früherer Krankheitseintritt, vermehrte Lokalisation an der unteren Extremität mit diffusem Verteilungsmuster und Befall des Plantarbogens (86).

Bei etwa 20% der an Diabetes mellitus erkrankten Personen konnte eine Makroangiopathie nachgewiesen werden (8).

Das Vorliegen einer Makroangiopathie an den Extremitäten, bedeutet gleichzeitig eine Reduktion der Lebenserwartung der Patienten. Dies ist auf den Generalisationsgrad der atherosklerotischen Veränderungen zurückzuführen (10).

Die meisten Patienten versterben an den Folgen der koronaren oder zerebralen Atherosklerose im Rahmen eines Myokardinfarktes oder apoplektischen Insultes (10).

Histopathologisch unterscheiden sich die atherosklerotischen Veränderungen beim Diabetiker nicht von den Veränderungen beim Nichtdiabetiker. Das Verteilungsmuster jedoch ist unterschiedlich (86).

Die Plaques finden sich beim Erkrankten vermehrt multisegmental, bilateral und distal unter Miteinbezug der tibialen und peronealen Gefäße. Es zeigt sich auch, dass die Makroangiopathie in dieser Gruppe rascher voranschreitet, was sicherlich einen Grund für die höhere Sterblichkeit durch einen Myokardinfarkt darstellt. Diese ist bei diabetischen Patienten ab dem vierzigsten Lebensjahr etwa fünfmal höher als bei Nichtdiabetikern (10).

Ein drei bis vierfach erhöhtes Risiko einen apoplektischen Insult zu erleiden ist auf Grund der zerebralen Atherosklerose gegeben (77).

Durch den Befall der distalen Gefäße der unteren Extremität erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit auf das mindestens fünffache, die Ausbildung einer Gangrän des Fußes sogar auf das zwanzig- bis fünfzigfache (111).

Bei einem großen Teil der Diabetiker kann zudem eine sklerosierende Mediaverkalkung Typ Mönckeberg diagnostiziert werden, welche aber auf die nutritive Versorgung der Haut mit Sauerstoff offenbar keinen negativen Einfluss zu haben scheint (25).

#### 1.2.1.2 Pathogenese

Die beim Diabetiker beobachtete Atherosklerose ist ein multifaktorielles Geschehen, dessen Einzelkomponenten interagieren. Insgesamt wird vor allem einer gestörten Endothelfunktion, im Sinne eines Ungleichgewichtes zwischen pro- und antikoagulatorischen Fähigkeiten des Endothels und einer gesteigerten Plättchenaktivität große Bedeutung beigemessen.

Wie beim Nichtdiabetiker steht am Anfang der Atherosklerose eine Verletzung des Gefäßendothels, welche durch den Einfluss der Risikofaktoren Hyperlipidämie oder vor allem auch durch die Hypertonie gesetzt werden. Thrombozyten lagern sich dabei an das subendotheliale Gewebe an und setzen Wachstumsfaktoren frei. Hierzu gehört vor allem der platelet derived growth factor, kurz PDGF, der die

glatten Muskelzellen der Media zur Proliferation bringt und das Einwandern von Monozyten in die Intima bewirkt. Steht nun noch ein ausreichendes Angebot an Lipoproteinen zur Verfügung kommt es zur Ausbildung von Schaumzellen, die im weiteren Verlauf die Grundlage einer atherosklerotischen Plaque bilden (86).

Zusätzlich ist die Plasmakonzentration des Von-Willebrand-Faktors gesteigert und die fibrinolytische Aktivität durch erhöhte Plasminogenaktivatorinhibitor-Konzentration gesenkt.

Der Ablauf wird durch verschiedene Besonderheiten in der Stoffwechsellage des Diabetes mellitus beeinflusst. Sie sind im Folgenden kurz beschrieben:

#### -Lipoproteinstoffwechsel

Im Vergleich zum Nichtdiabetiker ist das Verhältnis der einzelnen Lipoproteinfraktionen bei der diabetischen Hyperlipoproteinämie verändert. Die HDL, also die Lipoproteine hoher Dichte, sind relativ vermindert, wogegen die VLDL und LDL deutlich erhöht sind. In diesem Zusammenhang ist die Aktivität der Lipoproteinlipase vermindert (86). Zudem wird das LDL nichtenzymatisch glykiert, was zur starken Cholesterinspeicherung in Makrophagen führt (107).

#### -Hyperinsulinämie

Erhöhte Insulinspiegel führen zu einer vermehrten Lipidinfiltration des Endothels und zu verstärkter Proliferation glatter Muskelzellen, was die Entstehung atherosklerotischer Plaques begünstigt (114).

#### -Endotheliale Dysfunktion

Bei Diabetikern ist die Prostazyklinsynthese des Endothels vermindert, die Thromboxansynthese hingegen erhöht. Zusammen mit der gesteigerten Plättchenaktivität führt dies zu einer gesteigerten Thrombozytenaggregation am Endothel (84).

#### -Nichtenzymatische Glykierung

Das Eingehen einer Verbindung der Aldehydgruppe eines Zuckers mit der Aminogruppe eines Proteins nennt man nichtenzymatische Glykierung. Hierbei entstehen so genannte Schiff'sche Basen. Diese relativ instabile Stoffgruppe wird über mehrere Zwischenstufen zu irreversiblen Strukturen, so genannten AGEs, verbunden. Heute geht man davon aus, dass die fortgeschrittenen Glykierung einer der bedeutendsten Faktoren für die Initiierung der Atherogenese ist (88, 21).

### **1.2.2 Diabetische Mikroangiopathie**

Von der diabetischen Mikroangiopathie in erster Linie betroffen sind die kleinen Gefäße, deren Aufgabe es ist, die umliegenden Gewebe durch den Transport von Sauerstoff, Nähr- und Baustoffen zu versorgen und den Abtransport anfallender Metabolite sicherzustellen.

Charakterisiert ist die Veränderung der diabetischen Mikroangiopathie durch eine Verdickung der Basalmembranen und eine Proliferation der Endothelzellen. Hier finden sich vor allem Störungen in einer Vielzahl von biochemischen Stoffwechselwegen (29). So ist auch ersichtlich, dass der vaskuläre Schaden und seine Gewebsreaktion am größten in den Geweben ist, die metabolisch am aktivsten sind (Retina), bzw. in Geweben, in denen beschädigte Blutgefäße nicht ersetzt werden können (Nierenglomeruli) (2).

Tooke (122) unterscheidet ein durch Normalisierung der Blutglukosewerte weitgehend reversibles Anfangsstadium von einem fortgeschrittenem Stadium, in dem es zu oben genannten strukturellen Veränderungen gekommen ist, die nur mehr bedingt eine restitutio ad integrum ermöglichen.

Je nach Dauer der Diabeteserkrankung kommt es zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Mikroangiopathie (127). Manifestationsorte sind vor allem die Niere und das Auge, aber auch Haut, Nerven, Muskulatur, Fettgewebe, Plazenta und das Skelettsystem werden betroffen.

Für die vorliegende Arbeit entscheidend sind die Aspekte der Mikrozirkulationsstörungen an der Haut, insbesondere der unteren Extremität. Dies wird im Kapitel kutane Mikrozirkulationsstörungen eingehend beschrieben.

### **1.2.3 Diabetische Polyneuropathie**

#### 1.2.3.1 Epidemiologie und Klinik

Wie bedeutend die Neuropathie im Krankheitsbild des Diabetes mellitus ist, zeigt eine Krankheitsbeschreibung des Wissenschaftlers Rollo aus dem Jahre 1798, in der der Diabetes als eine Erkrankung des Nervensystems bezeichnet wird (101).

Definiert wird sie heute als eine systemische periphere Nervenaffektion mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen (20).

Die häufigste Neuropathie ist die diabetische Neuropathie (27). Nach Studien von Bruyn und Garland sind je nach Einteilung zwischen 10% und 90% aller Diabetiker betroffen (125). Diese breite Streuung bezeichnet aber bereits die Schwierigkeit einer differenzierten Klassifikation und Einteilung.

Hier erscheint die Systematik von Thomas eine akzeptable Lösung zu bieten (121). Dabei werden symmetrische und asymmetrische Polyneuropathien unterschieden. Zu den seltenen asymmetrischen Neuropathien gehören die Störungen und Ausfälle einzelner peripherer Nerven, bestimmte Hirnnervenläsionen, die Mononeuropathia multiplex und die diabetische Amyotrophie. Die in ihrer Erscheinung deutlich häufigeren symmetrischen Neuropathien sind die sensomotorischen und die autonomen Neuropathien.

Briesenick unterscheidet hier die symmetrischen Polyneuropathien von den fokalen und multifokalen Neuropathien und den Mischformen. Zu den symmetrischen zählt er die sensiblen/sensomotorischen, die autonomen und die symmetrisch proximalen. Die Gruppe der fokalen und multifokalen Neuropathien gehören die kranialen, d.h. die Hirnnerven betreffende, die Mononeuropathien des Stammes und die asymmetrisch proximale Neuropathie (20).

Bei der sensomotorischen Polyneuropathie, der häufigsten Form, handelt es sich vor allem um Reflex- und Sensibilitätsstörungen. Die Ausprägung beginnt in den distalen Anteilen der Extremitäten und breitet sich strumpf- bzw. handschuhförmig nach proximal hin aus. Die Patienten leiden an Parästhesien und Dysästhesien wie „burning feet and hands“, sowie neuropathischen Schmerzen (115, 109). Das Ausmaß der Erkrankung kann mittels standardisierter Scores, einer ausführlichen Anamnese und einer körperlichen, wie technischen Untersuchung evaluiert werden.

Des Weiteren ist die Temperatur- und Schmerzwahrnehmung vermindert, was vor allem die Füße des Diabetikers anfällig für Bagateltraumen, wie sie z.B. bei der Nagelpflege entstehen, macht. Auf Grund der erhöhten Infektanfälligkeit führt dies leicht zu Infektionen im Wundbereich mit ihren weitreichenden Folgen. Rund 70% aller Patienten, die sich einer Fußamputation unterziehen müssen, sind Diabetiker. 10% der an Diabetes erkrankten Menschen müssen mit einer Amputation im Verlauf ihrer Krankheit rechnen. Rund 28.000 Amputationen der distalen Gliedmaßen werden aus diesem Grund jährlich in Deutschland durchgeführt (57). Etwa ein Viertel aller stationär behandelten Diabetiker werden wegen Fußproblemen behandelt. Ebenso ein Viertel der Kosten verursacht die therapeutische Bemühung um den diabetischen Fuß (123), etwa 4 Mrd. Euro im Jahr - allein in Deutschland (57).

Während früher die autonome Neuropathie als eine seltene Komplikation im Krankheitsbild des Diabetes angesehen wurde, so kann man heute von einer Prävalenz von etwa 40% ausgehen (96). Die Bedeutung liegt aber nicht nur in der Häufigkeit des Auftretens der autonomen Neuropathie, sondern auch wegen der die Lebenserwartung einschränkenden Rolle. Mit bis zu 20% höherer Mortalität im Zeitraum von zehn Jahren im Vergleich zum Nichtdiabetiker ist nach einer Studie von Haffner zu rechnen (49).

Prinzipiell kann die autonome Neuropathie an allen autonom innervierten Organsystemen vorkommen.

Am Herzen kann sie zu einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität und durch den Befall nozizeptiver Afferenzen bei einer kardialen Hypoxie zu einem stummen Infarkt führen. Durch die relative Frequenzstarre kommt es zur Ruhetachykardie (39). Bei fortgeschrittenen Stadien finden sich zudem orthostatische Dysregulationen mit Abfall des Blutdrucks und fehlendem kompensatorischem Herzfrequenzanstieg. Dies kommt durch einen reduzierten Sympathikustonus am Herzen und verminderter Autoregulationsfähigkeit der Gefäße zustande (22).

Gastrointestinal kann die autonome Neuropathie durch eine eingeschränkte Motilität zu Magenentleerungsstörungen führen. Hieraus resultiert neben einem für den Patienten oft beträchtlichen Leidensdruck, ein postprandial verzögerter Blutglukoseanstieg mit entsprechender Schwierigkeit der Einstellung der Insulintherapie (67, 48).

Im Bereich der diabetischen Enteropathie kann es zu Obstipation, Diarrhoe und Stuhlinkontinenz kommen (37).

Des Weiteren können Beeinträchtigungen der Thermoregulation, Störungen im Urogenitalsystem, bei der Hormonsekretion, im Respirationssystem und bei der Vasomotorenfunktion auftreten (93, 23, 73)

#### 1.2.3.2 Pathogenese

Über den genauen Entstehungsmechanismus der diabetischen Polyneuropathie finden sich in der Literatur nach wie vor unterschiedliche Theorien (20). Hier werden verschiedene Modelle diskutiert, wie zum Beispiel Störungen im Metabolismus der essentiellen Fettsäuren, Akkumulation von Sorbitol bzw. Fructose im Bereich der peripheren Nervenfasern oder aber auch Mikrozirkulationsstörungen im Bereich der die Nerven versorgenden Gefäße mit Ischämie und Bildung freier Radikale (14). Eine weitere Hypothese beschäftigt sich mit der endoneuralen Hypoxie als Ursache der Nervenschädigung (47).

Erkennbare pathologische Veränderungen bestehen in Nervenfaser- und Markscheidenschwund mit Abnahme der Anzahl der myelinisierten Fasern (47).

Als diagnostische Verfahren und zur Bestimmung der Ausprägung der diabetischen Polyneuropathie findet man eine Vielzahl an unterschiedlichen Meßmethoden. Abgesehen von einer ausführlichen Anamnese wird im Bereich der sensomotorischen Polyneuropathie die Oberflächensensibilität, das Vibrationsempfinden, die Spitz-Stumpf-Diskrimination, der Reflexstatus und die Temperaturwahrnehmung überprüft. Zusätzlich können mit einem etwas invasiveren Verfahren die Nervenleitgeschwindigkeiten und distalen Latenzen der sensiblen und motorischen Fasern bestimmt werden.

Zur Diagnosefindung im Bereich der autonomen Neuropathie zählt in erster Linie eine eingehende Krankengeschichte, die Auskunft über Störungen des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitalsystems, der orthostatischen Regulation, der Thermoregulation, der Hypoglykämiewahrnehmung und weiterer Organsysteme gibt.

Die häufigste und bestbeschriebene Methode bezieht sich auf ein Verfahren, bei dem die Herzfrequenzvariabilität mittels definierter Stimuli anhand Computergestützter EKG-Analyse ermittelt wird. Dies wird unter dem Punkt „Methodik“ noch ausführlich dargestellt.

#### **1.2.4 Kutane Mikrozirkulationsstörungen**

Die Hauptmerkmale der gestörten Mikrozirkulation an der Haut beim Diabetiker bestehen vor allem in einem erhöhten Ruheblutfluss und in einer deutlich reduzierten Fähigkeit der Reagibilität der kleinen Gefäße bei Zustandsveränderungen des Gewebes. Morphologische und physiologische Veränderungen wie die Verdickung der Basalmembranen, erhöhte Permeabilität und reduzierte Sauerstoffdiffusion, sind weitere Merkmale.

Die periphere vasomotorische Regulation erfolgt ausschließlich durch sympathische adrenerge Nervenfasern. Fasern, die an der Haut aktiv zu einer Vasodilatation führen gibt es nicht. In der Literatur sind eine Vielzahl von Theorien der Entstehung der mikrozirkulatorischen Störungen der Haut beschrieben. Diese seien im Folgenden vorgestellt.



Beim Capillary-Steal-Phänomen geht man von einer Denervierung sympathischer Fasern der Peripherie aus, was zur veränderten Fortleitung der elektrischen Impulse führt, wodurch die arteriovenösen Shunts im Bereich der Hautgefäße dilatieren und so der Gesamtblutfluss gesteigert wird ( 18, 104, 32).

Ebenso wird als Ursache der Blutflusserhöhung ein thermoregulatorischer Effekt auf der Grundlage des verstärkten Metabolismus beim Diabetiker diskutiert (108). Dies zusammen führt nun zum überwärmten Fuß des Diabetikers.

Durch die Erweiterung der AV-Shunts nimmt man an, dass hierdurch dem Endstromgebiet der kleinsten Kapillaren Volumen entzogen wird und es somit zu einem reduzierten nutritiven Blutfluss im Sinne einer verminderten Hautperfusion kommt (108).

Im Gegensatz hierzu geht Belcaro (9) davon aus, dass der erhöhte Gesamtblutfluss der Peripherie zu einer Kompression der nutritiven Gefäße und somit zu einer reduzierten Durchblutung der Haut führt. Andere Wissenschaftler stärken diese These und führen bekannte Pathomechanismen der Niere an. So postuliert Rendell (99), dass ähnlich der Nephropathie bei den Hautkapillaren die kleinsten Gefäße am deutlichsten von den Veränderungen wie Druckanstieg und Mikroangiopathie betroffen sind.

Orientiert man sich an den Arbeiten von Tooke, so ist der Kernpunkt der hämodynamischen Hypothese ein verringerter prä- kombiniert mit einem erhöhten postkapillärem Widerstand (122, 102). Dieser führt zu einem allgemein erhöhten kapillären Druck, der im Verlauf eine mikrovaskuläre Dilatation bei Diabetikern nach sich zieht. Als Ursache dieser Veränderung im Mikrozirkulationsfluss bei Diabetikern ist außer der Hyperglykämie eine Reihe weitere Stoffwechselveränderungen zu nennen. So vergrößert sich zum Beispiel das Plasmavolumen durch eine vermehrte Wasserbindung, das Plasmanin hingegen ist erniedrigt. Die Prostaglandinproduktion ist gesteigert, die Reaktion auf Katecholamine jedoch vermindert. Dies alles führt, zusätzlich zur Gewebhypoxie auf Grund des Insulinmangels, zur mikrovaskulären Dilatation (131).

Diese Luxusperfusion hat zu Beginn der Mikroangiopathie durch den erhöhten kapillären Druck eine vermehrte Kapillarperfusion zur Folge. Hier beginnt nun das Problem der Endothelschädigung, was im weiteren Verlauf zu Basalmembranverdickungen und Gefäßsklerose mit all ihren Auswirkungen führt.

Zudem kommt es durch den gesteigerten kapillären Druck zu einer vermehrten Permeabilität und Hyperfiltration für Makromoleküle. Dies führt wiederum zu einem Umbau der Gefäßwand. Als Resultat findet sich eine Gefäßstruktur, die die Fähigkeit zur Autoregulation weitgehend verloren hat (8).

Diese Mechanismen haben zur Folge, dass die vaskuläre Funktion eingeschränkt ist und die Haut minderperfundierte wird. Die bereits beschriebenen Aufgaben der Mikrozirkulation der Haut (Nährstoff- und Sauerstoffversorgung, Abtransport von Stoffwechselprodukten, Wärmeregulation) können somit nur eingeschränkt vollzogen werden. Dies begünstigt zum Beispiel die Entstehung eines diabetischen Fußsyndroms.

#### 1.2.4.1 Neuropathische Genese des diabetischen Fußsyndroms

Diese Erscheinungsform ist etwa dreimal so häufig wie die rein ischämische Genese, die unter 1.2.4.2 genauer beschrieben wird. Bei einem Teil der Fälle handelt es sich um eine Mischform, die in ihrer Ausprägung und dem Erscheinungsbild äußerst unterschiedlich sein kann. Auf Grund der unterschiedlichen Pathomechanismen wird hier zwischen neuropathischem und ischämischem Fuß unterschieden.

Der typische neuropathische Fuß ist trocken, warm, gefühl- und schmerzlos. Der Befall dicker myelinisierter Fasern führt zu einer Schwäche der Fußmuskulatur, was letztlich zu Gewölbeveränderungen und Zehendeformitäten führt. Daraus resultiert eine Umverteilung der Belastungszonen des Fußes. Die vermehrte Belastung der Metatarsalköpfchen geschieht zu Gunsten der Zehen und der Ferse. Durch diese unphysiologische Gewichtsverteilung kommt es vermehrt zu Ulzerationen, dem so genannten Malum perforans (92, 76, 105).

Sind autonome Nervenfasern betroffen, führt dies wegen der Degeneration postganglionärer sympathischer cholinergischer Axone zur Anhidrose. Dies ist ein häufig schon früh beim Diabetiker auftretendes Syndrom mit einer daraus resultierenden Bildung von Rhagaden mit einer entsprechenden Anfälligkeit für Infektionen (46, 103, 90).

Sind dünne Nervenfasern befallen führt dies mit fortschreitender Progredienz zu einem Verlust der Temperatur-, Berührungs- und Schmerzempfindung. Die Problematik besteht darin, dass mechanische oder thermische Traumen oft unbemerkt entstehen (47).

Es ist also bereits an dieser Stelle zu erkennen, dass viele Faktoren zusammenspielen und das Krankheitsbild des diabetischen Fußsyndroms in der Regel ein komplexes, multifaktorielles, nicht auf einen einzigen Pathomechanismus eingrenzbares Leiden darstellt.

Auch die Mönckeberg'sche Mediasklerose kann man in den Symptomenkreis der autonomen Neuropathie einreihen (116, 60). Hierbei handelt es sich um eine ausgeprägte Gefäßstarre, deren Auswirkungen auf die Regulation des Kapillartonus jedoch noch nicht eindeutig geklärt zu sein scheint.

Eine Manifestation des neuropathischen Fußes ist beispielsweise die Neuroosteoarthropathie, der so genannte Charcot-Fuß. Hierbei handelt es sich um eine Destruktion der Knochenarchitektur im Fußbereich infolge der autonom gestörten Vasomotorik, ausgelöst durch die progrediente Denervierung. Das klinische Bild zeigt sich in Form von Osteolysen, Frakturen und Gelenkdeformitäten.

Eine weitere Komplikation stellt das neuropathische Ödem dar. Die Bedeutung wird in der Literatur unterschiedlich gewichtet. Beim Gesunden versacken beim Aufstehen etwa 800 ml Blut in die unteren Extremitäten (103). Hierdurch wird ein venoarterieller Reflex aktiviert, der zu einer Zunahme des peripheren Widerstandes als gegenregulatorischem Mechanismus führt. Da die nervale Funktion beim Diabetiker gestört ist, ist somit auch diese Reaktion beeinträchtigt. Dies führt zum einen zu einem vermehrten peripheren Ruheblutfluss, wie es im vorangegangenen Kapitel bereits erwähnt wurde, zum anderen aber, zusätzlich zur erhöhten Permeabilität der Gefäßwand, zu einem Abpressen von Flüssigkeit ins Gewebe und somit zur Ödembildung (113). Auch dies stellt einen beschleunigenden Faktor der diabetischen Fußläsionen dar.

#### 1.2.4.2 Ischämische Genese des diabetischen Fußsyndroms

Pathogenetisch kommt es durch die diabetische Angiopathie zum diabetischen Fußsyndrom. Der genaue Entstehungsmechanismus der Atherosklerose wurde bereits im Kapitel 1.2.1.2 kurz dargestellt. Zudem wird als auslösender Faktor die diabetische Mikroangiopathie angeführt, bei der es durch Endothelproliferation zu Stenosen im Bereich des Kapillarstromgebietes kommt und somit zu nicht perfundierten Gewebzonen. Die peripheren Pulse bleiben hierbei jedoch erhalten (119, 124). Allerdings konnte in histologischen Untersuchungen an Fußamputaten kein signifikanter Unterschied zwischen diabetischen Patienten und solchen Patienten gefunden werden, die eine Gliedmaße aus anderer Ursache verloren (62). Auch die Funktionsstörungen der Mikrozirkulation zeigten kaum Korrelationen zur veränderten Struktur der Kapillaren (68), wie zum Beispiel der Gefäßwandverdickung.

Sicherlich ist die Einteilung des diabetischen Fußsyndroms nach ihrer „neuropathischen“ bzw. „ischämischen“ Genese nur aus Verständnisgründen sinnvoll. Die Wirklichkeit besteht häufig aus einer Kombination dieser Entstehungsmechanismen.

### **1.3 Die Pankreastransplantation**

Bereits im Dezember 1966 wurde in den USA die erste Pankreastransplantation durch William D. Kelly und Richard C. Lillehei durchgeführt. Damals wurde operationstechnisch das gesamte Pankreas mit Duodenum und einer anhängenden Niere dem Empfänger eingepflanzt (71, 70).

Ziel war es, trotz möglichst optimaler Insulintherapie, die doch bestehenden, mitunter starken Schwankungen im Kohlehydratstoffwechsel zu beseitigen. Nur durch eine normoglykämische Stoffwechsellage scheint die Entwicklung der diabetischen Spätkomplikationen vermeidbar zu sein.

Am 9. August 1979 wurde die erste Pankreastransplantation in Deutschland, im Klinikum Großhadern, durchgeführt. Bis zum Jahre 2005 wurden weltweit mehr als 20.000 Patienten auf diese Weise operiert (95).

In Deutschland wird im Allgemeinen die simultane Transplantation von Niere und Pankreas vollzogen. Hauptindikation hierfür ist die terminale oder präterminale Niereninsuffizienz beim Typ 1 diabetischen Patienten (41, 78). Selten wird das Pankreas allein transplantiert.

Die Einjahrestransplantat- Überlebensrate liegt derzeit bei 80% bis 90%, das Fünfjahresüberleben bei knapp 50%, somit hat sich die Erfolgsquote seit Beginn dieser Therapieoption erheblich verbessert.

### **Auswirkungen einer Pankreastransplantation auf diabetische Folgeerkrankungen**

Da auch mit einer intensivierten Insulintherapie, sowie mit der Verwendung einer Insulinpumpe nur annähernd normoglykämische Blutzuckerwerte erreicht werden können und somit die diabetischen Spätkomplikationen zwar verzögert, nicht aber in ihrem Auftreten vermindert oder völlig vermieden werden können, hofft man durch eine Pankreastransplantation dieses Ziel zu erreichen. Dabei soll durch eine dauerhafte Normoglykämie ein Rückgang der eingetretenen Schäden erreicht,

oder zumindest eine weitere Progredienz verhindert werden. Ob dies allein jedoch ausreicht ist in der Literatur umstritten diskutiert (64, 79).

Einige deutliche Ergebnisse sollen im Weiteren kurz vorgestellt werden.

Die Überlebensrate einer Niere ist bei simultaner Pankreas- und Nierentransplantation besser als bei einer solitären Nierentransplantation (79). Ein Grund hierfür dürfte die weiterhin bestehende hyperglykämie Stoffwechsellage mit ihrem Einfluss auf mikroangiopathische Veränderungen, im Besonderen der diabetischen Nephropathie sein. Der zeitliche Verlauf der Entstehung und die Progredienz einer Nephropathie hängen von der Qualität der Stoffwechseleinstellung ab (16, 15). Andererseits weiß man auch, dass sich Veränderungen einer diabetischen Nephropathie, bei Transplantation eines an Diabetes erkrankten Spenders zu einem nicht-diabetischen Empfänger, zurückbilden kann (6).

Ähnlich sieht es hier bei der diabetischen Retinopathie aus. Auch hier ist die Hyperglykämie als Ursache der Veränderungen anzusehen (69), aber trotz einer Normalisierung der Stoffwechsellage nach Transplantation, kommt es bei fortgeschrittener Schädigung nicht eindeutig zu einer Befundbesserung, weil ab einem bestimmten Grad der Veränderungen, diese nicht rückbildungsfähig sind, so zum Beispiel zerstörte Zellen der Netzhaut, die nicht ersetzt werden können (75). Man beschreibt dies mit dem „point of no return“.

Im Bereich der peripheren Polyneuropathie finden sich in der Literatur positive Effekte im Rahmen der Transplantation. So stellt Navarro fest, dass nach einer längeren Normalisierung der Blutglukose sowohl die motorischen wie sensorischen Nerven, ebenso die autonomen Leitungsbahnen teilweise signifikant bessere Scores in den Kontrolluntersuchungen aufwiesen, bzw. eine Progression verlangsamt oder gestoppt werden konnte (90).

Als objektiv messbar findet sich zum einen die Zunahme der peripheren Nervenleitgeschwindigkeit (53, 89). Andererseits gaben die Patienten auch eine subjektive Besserung der Symptomatik an (97).

Der Einfluss auf die Mikrozirkulation wird im Rahmen der eigenen Untersuchungen im Kapitel 3 und 4 ausführlich besprochen. In der Literatur finden sich eine Reihe an Untersuchungen mit Anzeichen einer Befundbesserung (64, 89, 5, 4, 26).

Es gibt hier jedoch widersprüchliche Meinungen über den Einfluss der simultanen Pankreas- und Nierentransplantation auf den Verlauf einer autonomen Polyneuropathie. Während einige Autoren keinerlei Besserung finden konnten (53, 128), beobachteten andere einen positiven Effekt (31). Nusser zum Beispiel konnte bei Kontrolluntersuchungen ein Jahr nach Transplantation zwar keinen Rückgang der Symptomatik, jedoch auch keine Progression der kardialen autonomen Neuropathie nachweisen (31, 94). Eigene Resultate dieser Untersuchungen werden im Kapitel 3 und 4 mit den gewonnenen Ergebnissen vorgestellt.

Zum subjektiven Befinden wurden im Rahmen einer Lebensqualitätsstudie Patienten mit simultaner Pankreas- und Nierentransplantation befragt, sowie Patienten, die nur nierentransplantiert waren (97). So beurteilten beide die Lebensqualität als höher nach der Transplantation, wobei dies bei der Gruppe der Doppeltransplantierten etwas deutlicher war. Die Abhängigkeit von einer Dialysepflicht und kontrollierten Flüssigkeitszufuhr ist hier anscheinend der belastendere Faktor als die Kontrolle und Einstellung des Blutglukosespiegels.

Auf Grund der meist sehr spät stattfindenden Transplantation, d.h. wenn sich bereits multiple Spät komplikationen manifestiert haben oder diese sogar weit fortgeschritten sind, ist der Effekt einer normoglykämischen Stoffwechsellage mit Besserung der Symptomatik oft erst nach Jahren sichtbar (89, 118) oder die Schäden sind bereits irreversibel (64, 4, 3).

Zudem wirken verschiedene Medikamente, insbesondere Immunsuppressiva, nephrotoxisch.

Wann der beste Zeitpunkt einer simultanen Pankreas- und Nierentransplantation ist, um den größtmöglichen Erfolg zu erzielen, dürfte sicherlich erst durch eine Reihe weiterer Studien zu ermitteln sein.

## **1.4 Ziel der Studie**

Das Ziel dieser prospektiven Studie war, festzustellen, inwieweit sich die Mikroangiopathie der peripheren Hautgefäße bei Typ 1 Diabetikern, bei einer Langzeitglukosenormalisierung, durch simultane Pankreas- und Nierentransplantation, verändert. Hierzu wurde eine Gruppe mit erfolgreich simultan transplantierten Patienten mit einer Gruppe von nur Nierentransplantierten Typ-1-Diabetikern und einer Gruppe im Stadium der Transplantationsvorbereitung, verglichen. Des Weiteren wurde als Kontrolle ein Kollektiv aus stoffwechsel- und gefäßgesunden Probanden untersucht.

Mit denselben Patienten und Kontrollpersonen wurde zudem eine Herzfrequenzanalyse unter standardisierten und in der Literatur festgelegten Untersuchungsbedingungen durchgeführt und mit bereits erhobenen Daten verglichen. Der Abstand der beiden Messungen betrug im Schnitt 32 Monate. Inwieweit hier eine Veränderung im Verlauf festzustellen war, war ein weiteres Ziel der Studie.



---

## **2. Patienten und Methodik**

---

### **2.1 Patienten und Probandenkollektiv**

Für die Teilnahme an der Studie wurden primär alle Typ 1 Diabetiker des Transplantationszentrums München Großhadern in Betracht gezogen, die simultan nieren- und pankreastransplantiert waren oder auf der jeweiligen Warteliste standen und in der Medizinischen Klinik Innenstadt des Klinikums der Universität München betreut wurden.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit im Stadium III oder IV nach Fontaine, sowie Personen mit Fußulzera oder diabetischer Gangrän, Fußödemen oder Entzündungen am Bein. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein aktueller Blutglukosewert von über 250 mg/dl, unmittelbar vor der Untersuchung.

Des Weiteren konnten Patienten mit einer Mönckeberg'schen Mediasklerose der Unterschenkelgefäße nicht an der transkutanen Sauerstoffdruckmessung teilnehmen, da hier eine arterielle Okklusion mittels Blutdruckmanschette auch mit sehr hohen Drücken nicht möglich ist und zudem nicht geklärt ist, inwiefern durch starke Kompression die Blutzirkulation in den Hautkapillaren beeinflusst wird.

Bei allen teilnehmenden Patienten wurde vor der Versuchsreihe eine signifikante Makroangiopathie der peripheren Gefäße durch eine Doppler-Duplex-Untersuchung ausgeschlossen.

Alle Kontrollpersonen und Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis zu diesen nichtinvasiven Untersuchungen.

In der Längsschnittstudie wurden insgesamt 53 Typ 1 diabetische Patienten untersucht. Diese wurden in drei Gruppen unterteilt, wobei in Gruppe 1 Patienten waren, die sowohl zum Zeitpunkt der ersten Messung als auch zur zweiten Untersuchung jeweils erfolgreich nieren- und pankreastransplantiert waren (n=29). Die durchschnittliche Zeitspanne zur Transplantation betrug hier 50 Monate. Darunter benötigten fünf zwischenzeitlich eine zweite Transplantation von Niere

und Pankreas.

Die Patienten der Gruppe 2 hatten zur ersten und zweiten Messung jeweils nur ein funktionierendes Nierentransplantat (n=12). Zwei Patienten benötigten eine zweite Transplantation der Niere. Die Zeitspanne zur Transplantation war mit 70 Monaten im Mittel etwas länger als bei Gruppe 1.

In Gruppe 3 (n=12) waren Patienten zur Transplantationsvorbereitung und nach erfolgreicher Nieren- und Pankreastransplantation. Auch hier benötigten zwei Patienten eine zweite Transplantation. Insgesamt betrug die Dauer seit Transplantation 27 Monate.

33 stoffwechselgesunde Probanden im Alter zwischen 22 und 62 Jahren dienten als Kontrollgruppe.

Leider konnten nicht alle Kontrollpersonen aus der ersten Messung erreicht werden.

Der Abstand zwischen den beiden Messungen lag über alle Gruppen bei durchschnittlich 32 Monaten.

Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters. Auch die Geschlechterverteilung war über alle vier Gruppen weitgehend gleichmäßig.

Die Einzelheiten des Versuchsaufbaus und der Messablauf sind im Kapitel Untersuchungsmethoden eingehend dargestellt.

Einen Überblick über die wichtigsten klinischen Daten zum Zeitpunkt der ersten

Messung gibt die Tabelle 1.

	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=12)	Gruppe 3 (n=12)	Kontrolle (n=14)
Geschlecht (m/w)	12/17	6/6	6/6	7/7
Alter (Jahre)	38,3±7,6 (25-63)	36,2±8,1 (30-56)	40,0±7,7 (29-57)	35,5±14,8 (23-62)
Diabetesdauer (Jahre)	27,4±6,6	23,8±7,2	25,8±5,9	_____
Dialyse (Monate)	34,7±23,2	26,4±18,7	40,5±26,3	_____
RR syst. (mmHg)	146±18,2 <sup>a</sup>	140±23,4 <sup>b</sup>	163±16,5 <sup>c</sup>	127±17,2
RR diast. (mmHg)	85,7±11,6 <sup>d</sup>	81,3±12,2	83,2±11,7	72,3±12,5
Puls (Schläge/min)	73,1±11,1 <sup>c</sup>	77,1±13,0 <sup>b</sup>	83,0±14,3 <sup>b</sup>	65,2±13,1
Cholesterin ges. (mg/dl)	229±46,6 <sup>d</sup>	220±41,8	253±56,5 <sup>b</sup>	211±33,7
HDL-Chol. (mg/dl)	62,3±19,0 <sup>e</sup>	73,8±22,9 <sup>d</sup>	54,8±22,2	58,5±11,4
LDL-Chol. (mg/dl)	134±36,0	132±40,0	143±29,4 <sup>d</sup>	120±40,6
Triglyzeride (mg/dl)	143±63,7	138±47,3	237±148 <sup>adf</sup>	155±119,5
Blutglukose nüchtern (mg/dl)	105±20,3 <sup>ag</sup>	127±43,2 <sup>cg</sup>	177±17,3 <sup>b</sup>	92,1±12,7
HbA1c (%)	6,1±1,3 <sup>abh</sup>	7,9±1,3 <sup>eb</sup>	9,1±1,2 <sup>b</sup>	4,3±0,9
Serumkreatinin (mg/dl)	1,6±0,5 <sup>dg</sup>	1,5±0,8 <sup>dg</sup>	7,0±1,6 <sup>g</sup>	0,9±0,3

Alle Werte sind als MW±SD angegeben oder als absolute und relative Häufigkeiten je Gruppe.

a: p < 0,05 vs Gr2	b: p < 0,001 vs K	c: p < 0,01 vs K	d: p < 0,05 vs K
e: p < 0,05 vs Gr3	f: p < 0,05 vs Gr1	g: p < 0,001 vs Gr3	h: p < 0,01 vs Gr3

Tabelle 1: Klinische Daten zum Zeitpunkt der ersten Messung

Signifikante Unterschiede fanden sich bei einer Reihe von Parametern zwischen

den Patientengruppen und der Kontrollgruppe.

Erwartungsgemäß bestanden signifikante Unterschiede zwischen den bereits transplantierten Patienten und Patienten vor Transplantation in Bezug auf Blutglukose und Kreatinin.

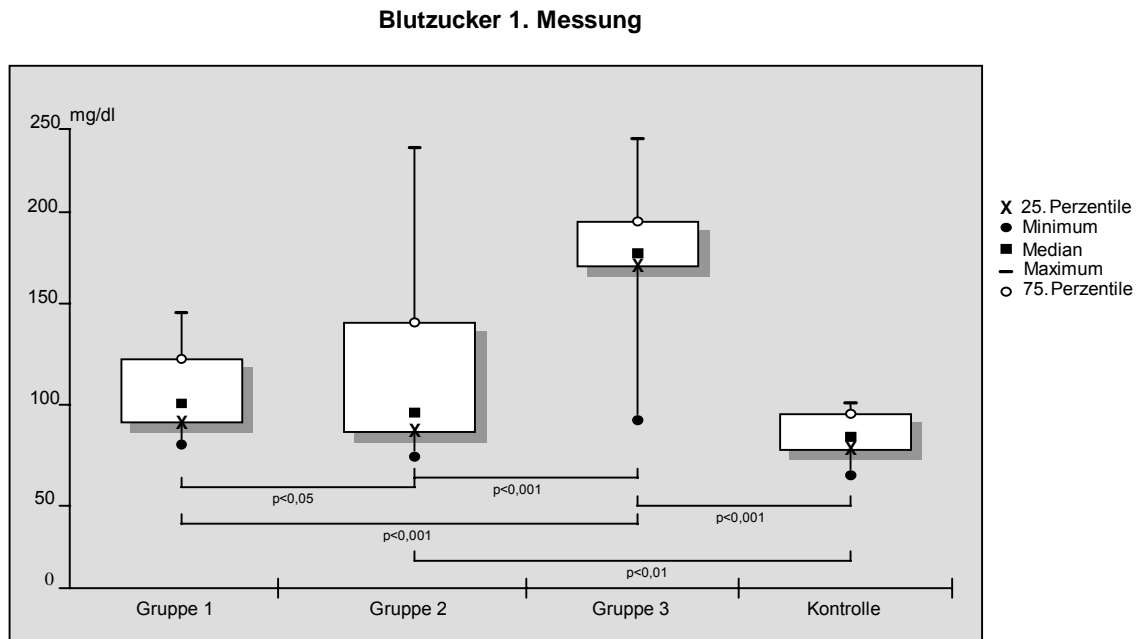


Abbildung 1: Die Blutglukosewerte zur 1. Messung im Gruppenvergleich

In der graphischen Darstellung (Abb. 1) zeigt sich sehr deutlich die hyperglykämische Stoffwechsellage in Gruppe 3 - der Patienten vor Transplantation. Signifikante Unterschiede finden sich zur Kontrolle, aber auch zu den zwei anderen Gruppen. Die angegebenen Messdaten sind als Mittelwerte aufgezeigt.

Entsprechend ähnlich stellt sich die Situation beim glykosylierten Hämoglobin dar,

wie es in Abbildung 2 veranschaulicht wird.

Die einzelnen Zahlenwerte sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

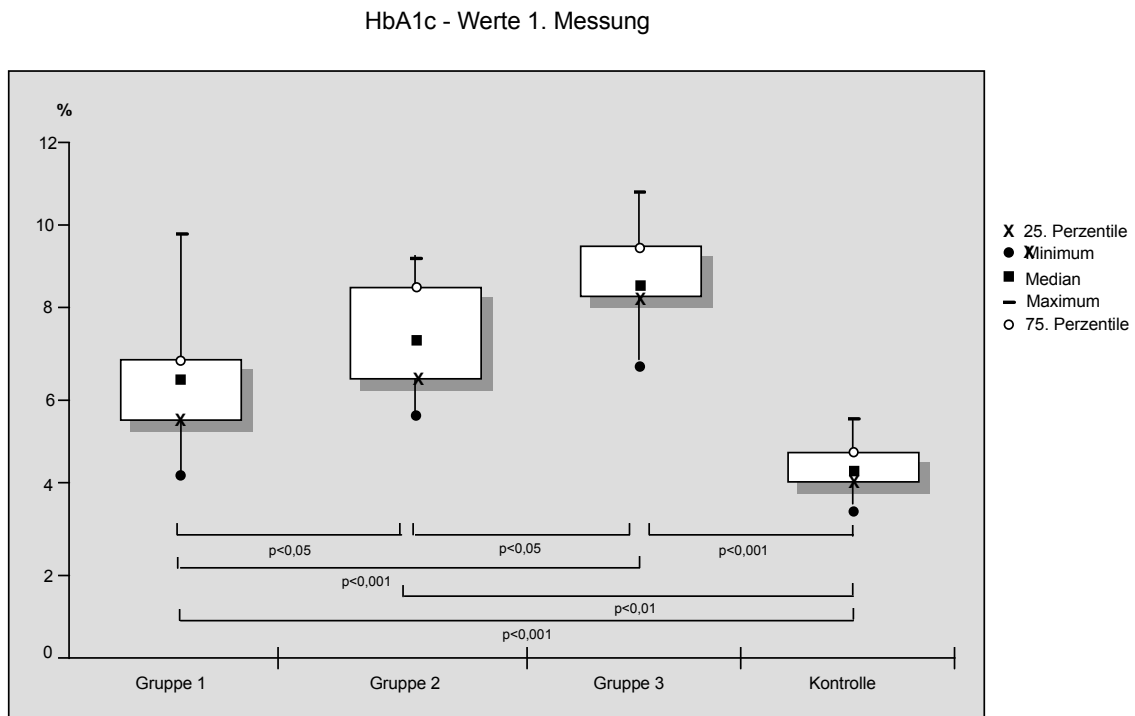


Abbildung 2: Gruppenvergleich der HbA1c - Werte zur 1. Messung

Zur zweiten Messung erhobene Daten sind in Tabelle 2 dargestellt.

	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=12)	Gruppe 3 (n=12)	Kontrolle (n=33)
Geschlecht (m/w)	12/17	6/6	6/6	16/17
Alter (Jahre)	41,7±7,7	39,3±8,7	43,8±8,5	36,5±12,8
Diabetesdauer (Jahre)	30,8±6,5	26,9±7,6	29,6±6,1	—
Dialysedauer (Monate)	37,8±15,1	26,6±22,5	40,5±26,3	—
Zeit seit Transplantation (Monate)	49,7±44,6	70,5±50,7	27,4±17,6	—
RR syst. (mmHg)	146±19,5 <sup>a</sup>	135±11,5 <sup>a</sup>	141±24,2 <sup>a</sup>	122±12,9
RR diast. (mmHg)	86,6±13,7 <sup>a</sup>	84,7±12,5 <sup>a</sup>	83,3±14,6 <sup>a</sup>	77,5±10,4
Puls (Schläge/min)	70,5±9,4 <sup>a</sup>	73,1±10,0 <sup>a</sup>	70,0±8,5 <sup>a</sup>	65,9±10,1
Cholesterin ges. (mg/dl)	212±46,2	214±30,5	254±18,1 <sup>abc</sup>	208±39,5
HDL-Chol. (mg/dl)	70,1±21,3	70,6±25,4	59,6±22,4	59,5±13,9
LDL-Chol. (mg/dl)	117±28,2	119±46,9	154±19,2 <sup>abc</sup>	118±36,6
Triglyzeride (mg/dl)	111±28,1	105±53,2	179±104,1 <sup>abd</sup>	151±111,5
Blutglukose nüchtern (mg/dl)	95,0±20,5	120±57,0 <sup>ab</sup>	113±44,8 <sup>b</sup>	90,1±10,2
HbA1c (%)	4,9±1,0	6,3±1,3 <sup>ab</sup>	5,0±0,9	4,2±0,8
Serumkreatinin (mg/dl)	1,6±0,7	2,3±2,1	1,4±0,2	0,9±0,2

Alle Werte sind als MW±SD angegeben oder als absolute und relative Häufigkeiten je Gruppe.

a: p < 0,05 vs K    b: p < 0,05 vs Gr1    c: p < 0,05 vs Gr2    d: p < 0,001 vs Gr2

f: p < 0,001 vs K

*Tabelle 2: Klinische Daten zum Zeitpunkt der zweiten Messung*

In Tabelle 2 zeigen sich weitgehend normalisierte Blutglukosewerte über alle drei

Patientengruppen. Auffallend jedoch sind die signifikanten Unterschiede im Bereich der Blutfette. Es sind besonders die Patienten vor Transplantation, deren Triglyceride, das Gesamtcholesterin und die Cholesterindifferenzierung ungünstig ausfallen. Am besten sind die Werte der bereits transplantierten Patienten, die sogar die Messergebnisse der Kontrollgruppe übertreffen.

Wie die verschiedenen Laborparameter mit den Messergebnissen der Versuchsreihe untereinander korrelieren ist ausführlich im Kapitel Ergebnisse ausgeführt.

HbA1c - Werte 2. Messung

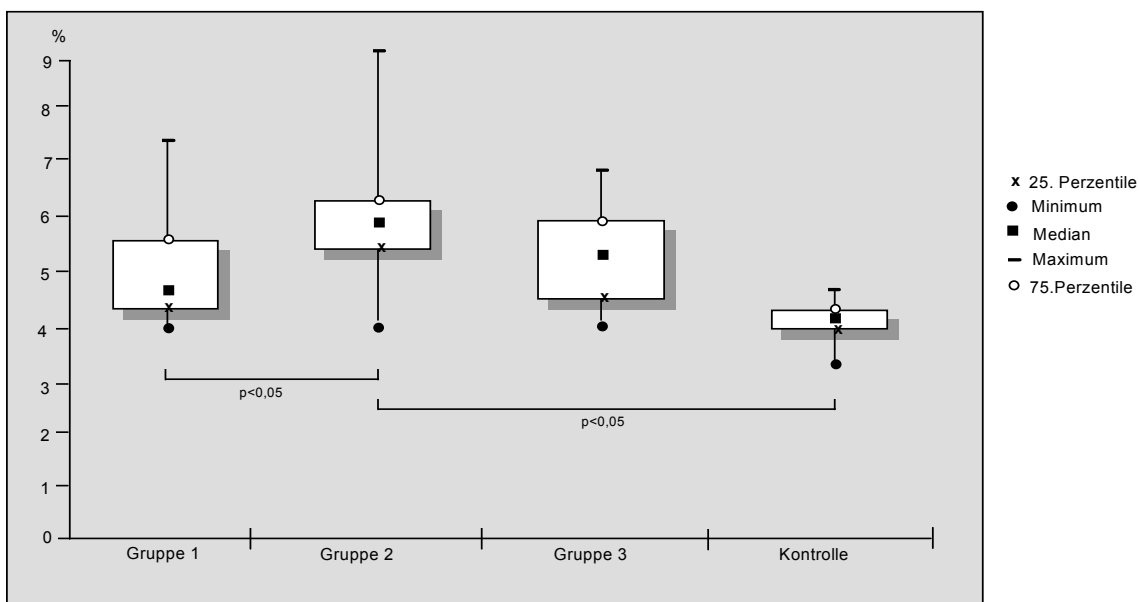


Abbildung 3: Gruppenvergleich der HbA1c - Werte zur 2. Messung

Kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Gruppe 3 und den Vergleichsgruppen zum Zeitpunkt der zweiten Messung findet sich beim glykolisierten Hämoglobin, wie in der graphischen Darstellung ersichtlich.

Tabelle 3 stellt noch eine Reihe weiterer Parameter vor, die für die Charakterisierung der Patienten und für die Untersuchung relevant sind.

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrolle
----------	----------	----------	-----------

	(n=29)	(n=12)	(n=12)	(n=33)
Mediasklerose (dopplersonographisch)	15 (52%)	2 (16%)	6 (50%)	_____
Periphere Neuropathie (anamnestisch+klinisch)	13 (44%)	8 (66%)	6 (50%)	_____
Koronare Herzerkrankung (anamnestisch+klinisch)	3 (10%)	3 (25%)	1 (8%)	0
Stummer Herzinfarkt	1 (3%)	1 (8%)	0	0
Apoplex	4 (14%)	0	1 (8%)	0
Retinopathie	22 (75%)	7 (58%)	8 (66%)	_____
Body-mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	22,4±2,8	22,1±3,1	22,1±1,6	23,3±3,0
Hämoglobin (g/dl)	12,8±1,5 <sup>ab</sup>	12,9±1,1 <sup>ab</sup>	14,9±0,6	14,7±1,3
Hämatokrit (%)	39,0±4,5 <sup>cd</sup>	38,9±7,7 <sup>cd</sup>	46,0±6,0	43,3±3,1
Erythrozyten x 10 <sup>3</sup> /μl	4,1±0,6 <sup>ab</sup>	4,1±0,8 <sup>ab</sup>	4,8±0,5	4,7±0,4
Thrombozyten x 10 <sup>3</sup> /μl	299±81,7 <sup>a</sup>	330±103,6 <sup>a</sup>	282±103,5	245,1±55,4
MCV (μm <sup>3</sup> )	96,7±7,1 <sup>a</sup>	94,0±5,4	95,8±5,8	91,4±4,5
Fibrinogen (mg/dl)	299±57 <sup>bef</sup>	291±114,9 <sup>bf</sup>	356±84,3 <sup>f</sup>	244±74,8
Eiweiß gesamt (g/dl)	7,5±0,5	7,7±0,8	7,6±0,3	7,9±0,5
Serum-Albumin (g/dl)	4,5±0,3 <sup>a</sup>	4,6±0,5	4,7±0,3	5,1±0,3
Fruktosamin (μmol/l)	238±38,2 <sup>e</sup>	298±48,8 <sup>bcg</sup>	238±45,5	216±22,7
Mikroalbuminurie (21-200mg/l)	9 (31%)	5 (42%)	_____	7 (21%)
Makroalbuminurie (>200mg/l)	0	1 (8%)	_____	0
Raucher	10 (34%)	2 (17%)	5 (42%)	11 (33%)

Alle Werte sind als MW±SD angegeben oder als absolute und relative Häufigkeiten je Gruppe.

a: p < 0,05 vs K    b: p < 0,05 vs Gr3    c: p < 0,001 vs K    d: p < 0,001 vs Gr3

e: p < 0,05 vs Gr2    f: p < 0,01 vs K    g: p < 0,05 vs Gr1

Tabelle 3: Ergänzende Werte zum Zeitpunkt der zweiten Messung



Die anamnestische Erhebung erfolgte mittels Anamnesebogen, der im Anhang dieser Arbeit mit aufgeführt ist.

Die Laborparameter wurden am Tag der Messung abgenommen.

Es finden sich bei einer Reihe von Parametern signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe, beispielsweise bei den korpuskularen Blutbestandteilen, dem Fruktosamin und dem Fibrinogen.

Besondere Bedeutung hat in der Untersuchung das Fibrinogen mit seiner engen Verknüpfung zur Blutviskosität.

Als Nichtraucher wurden diejenigen Patienten angenommen, die noch nie rauchten oder die mindestens zehn Jahre nicht mehr geraucht hatten.

Eine Mikroalbuminurie wurde definitionsgemäß bei Werten zwischen 20 und 200 mg/l angenommen; folgend eine Makroalbuminurie bei Werten über 200 mg/l.

Die Abbildung 4 stellt die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Fibrinogen vor.

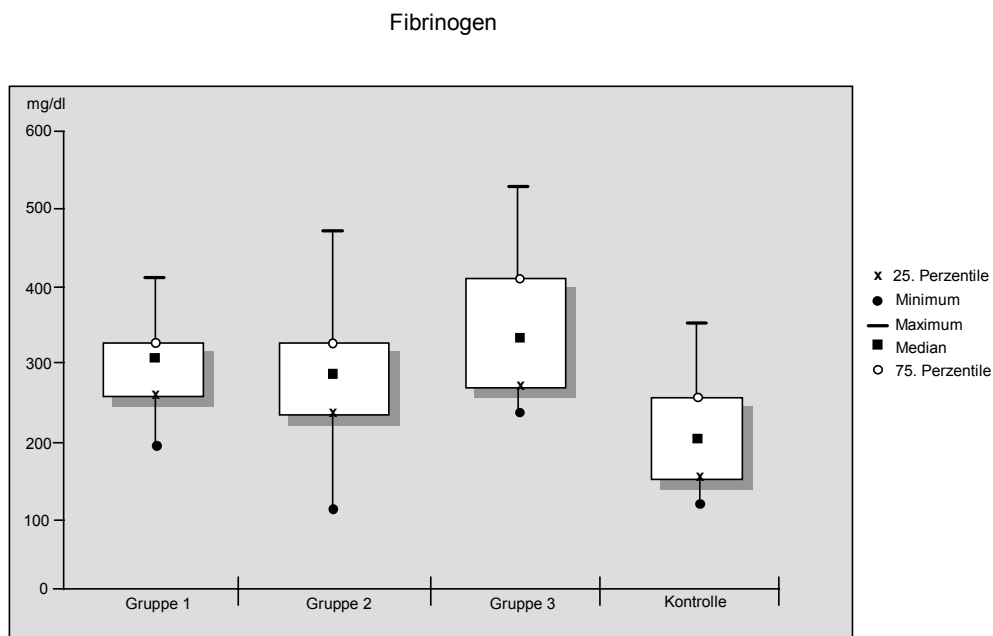


Abbildung 4: Gruppenvergleich Fibrinogen zum Zeitpunkt der zweiten Messung

In den folgenden Darstellungen werden die einzelnen Parameter zwischen der ersten und der zweiten Messung zur besseren Veranschaulichung direkt verglichen. Danach folgt eine graphische Gegenüberstellung der signifikanten Unterschiede. Zunächst folgt die Gruppe, die zu beiden Datenerhebungen bereits erfolgreich Niere und Pankreas transplantiert war (Gruppe 1).

	1. Messung	2. Messung
Alter (Jahre)	38,3±7,6	41,7±7,7
Diabetesdauer (Jahre)	27,4±6,6	30,8±6,5
Dialysedauer (Monate)	34,7±23,2	37,8±15,1
RR syst. (mmHg)	146±18,2	146±19,5
RR diast. (mmHg)	85,7±11,6	86,6±13,7
Puls (Schläge/min)	73,1±11,1	70,5±9,4
Cholesterin ges. (mg/dl)	229±46,4	212±46,2
HDL-Chol. (mg/dl)	62,3±19,0	70,1±21,3
LDL-Chol. (mg/dl)	134±36,0	117±28,2
Triglyzeride (mg/dl)	143±63,7	111±28,1
Blutglukose nüchtern (mg/dl)	105,7±20,3	95,0±20,5
HbA1c (%)	6,1±1,3	4,9±1,0
Serumkreatinin (mg/dl)	1,6±0,5	1,6±0,7

Angaben in MW±SD

*Tabelle 4: Die erhobenen Parameter im zeitlichen Vergleich (Gruppe 1)*

Signifikante Unterschiede fanden sich hier bei keinem der gemessenen Parameter. Die Blutdruckwerte, die Blutfette und das Serumkreatinin blieben annähernd auf dem Niveau der Erstmessung. Eine eindeutige Tendenz besteht

beim HbA1c-Wert, ohne jedoch statistisch signifikant zu werden.

Die Tabelle 5 verdeutlicht die zeitlichen Veränderungen in Gruppe 2 (jeweils mit einer intakten Spenderniere).

	1. Messung	2. Messung
Alter	36,2±8,1	39,3±8,7
Diabetesdauer (Jahre)	23,8±7,2	26,9±7,6
Dialysedauer (Monate)	26,4±18,7	27,6±22,5
RR syst. (mmHg)	140±23,3	135±11,5
RR diast. (mmHg)	81,3±12,2	84,7±12,5
Puls (Schläge/min)	77,1±13,0	73,1±10,0
Cholesterin ges. (mg/dl)	220±41,8	214±30,5
HDL-Chol. (mg/dl)	73,8±22,9	70,6±25,4
LDL-Chol. (mg/dl)	132±40,0	119±46,9
Triglyzeride (mg/dl)	138±47,3	105±53,2
Blutglukose nüchtern (mg/dl)	127±43,2	120±57,0
HbA1c (%)	7,9±1,3	6,3±1,3
Serumkreatinin (mg/dl)	1,5±0,8	1,8±1,1

Angaben in MW±SD

*Tabelle 5: Gegenüberstellung der erhobenen Parameter im zeitlichen Vergleich (Gruppe 2)*

Auch hier konnte keine statistische Signifikanz der intraindividuellen Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Messung gefunden werden.

Die Dialysedauer differiert zwischen den beiden Messungen, da zwei Patienten sich einer erneuten Transplantation unterziehen mussten.



## **2.2 Untersuchungsmethoden**

Die erhobenen Daten wurden in Anlehnung an die Studien von Breuer et al. (19) berechnet, wie sie in der Arbeit von Gfesser et al. (44) aufgegriffen und verwandt wurden.

Alle teilnehmenden Personen wurden vor Beginn der Messung mit Hilfe eines detaillierten Fragebogens im Hinblick auf Klinik und Anamnese auf ihre grundsätzliche Eignung zur Aufnahme in diese Studie untersucht. Dieser ist im Anhang dieser Arbeit zu finden.

Folgende Untersuchungen erfolgten bei allen Patienten:

1. Die transkutane Sauerstoffdruckmessung erfolgte in genauer Reproduktion zur Datenerhebung von Gfesser et al. (44).
2. Bei allen Personen wurde mittels einer automatischen Herzfrequenzanalyse der Nachweis einer kardialen autonomen Neuropathie geführt, bzw. ausgeschlossen.
3. Zum Ausschluss einer Mönckeberg'schen Mediasklerose der Unterschenkelgefäße wurde jeder Patient vor der Versuchsreihe einer Doppler-Duplex-Sonographie unterzogen. Das Probandenkollektiv blieb hier ausgenommen.
4. Eine neurologische Beurteilung der Patienten erfolgte im Rahmen des Anamnesebogens (siehe Anhang), sowie mittels Stimmgabelversuch.
5. Es wurde ein Schellongtest durchgeführt.
6. Des Weiteren wurden eine Reihe an Blut- und Urinparametern erhoben.

Im Folgenden werden die Versuchsabläufe eingehend erläutert.

### **2.2.1 Transkutane Sauerstoffdruckmessung**

Die Messungen wurden bei einer konstanten Raumtemperatur von 22,0° bis 23,5° Celsius vorgenommen, nachdem sich alle Personen an Umgebung und Temperatur über mindestens 20 Minuten akklimatisiert hatten. Um eine ruhige und entspannte Atmosphäre zu schaffen, wurden Störungen von außen vermieden.

Als Messgerät wurde ein Micro Gas 7640 der Firma Kontron, Eching, Deutschland, verwandt. Die Messsondentemperatur wurde bei konstant 44°C gehalten, da hier die Korrelation zwischen arteriellem und kutanem Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) am günstigsten ist (74).

Der für die Aufzeichnung benutzte Schreiber stammte von der Firma Hoffmann-La-Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland. Es konnte der Papiervorschub von 0,1 cm/min bis zu 10 cm/min variabel eingestellt werden.

Funktionsprinzip:

Die Durchblutung der Haut lässt sich in zwei unterschiedliche Systeme einteilen. Zum einen in den so genannten nutritiven Blutfluss, der sich direkt unter der Epidermis befindet und für die Ernährung und somit auch für die Wundheilung verantwortlich ist. Dieser Teil der Blutversorgung macht etwa 10% des Gesamtflusses aus (100). Der andere Teil, etwa 90%, befindet sich im subpapillären Gefäßplexus und wird nichtnutritiver Blutfluss genannt. Er ist vor allem für die Thermoregulation verantwortlich (63, 36, 85).

Die in dieser Messreihe verwandte Elektrode ermittelt den Sauerstoffgehalt in einer Gewebetiefe von 50 bis 100  $\mu\text{m}$ . Mit Hilfe der transkutanen Sauerstoffdruckmessung wird somit selektiv der nutritive Blutfluss bestimmt (13).

Das hier angewandte Prinzip der  $pO_2$ -Messung basiert auf der elektrochemischen Reduktion von Sauerstoff an einer Edelmetallkathode, die mit einer sauerstoffdurchlässigen Membran überzogen ist. Die zentrale Edelmetallkathode ist gegen eine Ag/AgCl-Anode negativ polarisiert. Durch die bestehende negative Vorspannung wird der gesamte auftreffende Sauerstoff reduziert, so dass jede

Änderung des Reduktionsstroms proportional zur veränderten O<sub>2</sub>-Diffusion angesehen werden kann.

Durch das bei konstant 44°C arterialisierte oberflächliche Hautgewebe, korreliert der kutane pO<sub>2</sub> mit dem arteriellen pO<sub>2</sub> nahezu im Verhältnis eins zu eins (74). Die Einheit wird in mmHg angegeben.

An jedem Messtag wurde das Gerät auf den jeweiligen Sauerstoffdruck der Umgebungsluft geeicht. Die genauen Daten stammten vom Deutschen Wetterdienst in München, 500 m über NN, der Höhe des Klinikum Innenstadt. Der durchschnittliche Luftdruck lag bei 963hPa. Auch hier gab es keine signifikanten Abweichungen.

### **Ablauf der Messung**

Alle Patienten und Probanden wurden angehalten, mindestens zwölf Stunden vor der Untersuchung keinen Alkohol mehr zu sich zu nehmen. Des Weiteren sollte zwei Stunden vor den Tests auf Nikotin, Kaffee und feste Nahrung verzichtet werden. Die Medikation wurde wie gewohnt eingenommen.

Die Personen wurden gebeten sich entspannt auf eine Liege zu legen und beide Beine zu entkleiden

Jeder Schritt der Messreihe wurde genau erläutert, um so eine möglichst angenehme Untersuchungssituation zu schaffen.

Die Position der Sonde ergab sich der Reproduzierbarkeit halber nach Studien von Dodd et al. und Gaylarde et al (42, 30) an der Dorsalseite des Fußes, proximal nahe der Basis der zweiten Zehe. Diese Stelle wurde gründlich mit Alkohol gereinigt und falls nötig rasiert. Zudem wurde die genaue Lokalisation dokumentiert.

Die Elektrode selbst wurde mittels eines doppelseitigen Kleberinges befestigt. Ein spezielles Kontaktgel verband dabei die Haut des Untersuchten mit der Elektrodenmembran.

Gemessen wurde in aller Regel am rechten Fuß, da bei der üblichen Operationstechnik die Transplantatnieren in das linke Becken verpflanzt und somit an die linken Iliakalgefäße angeschlossen wird. Durch die hohe Perfusion der Niere könnte somit ein gegenüber Gesunden veränderter Blutfluss in der linken

unteren Extremität nicht ausgeschlossen werden (Steal-Phänomen) und ein genauer Vergleich der erhobenen Daten wäre somit nicht möglich.

Als erstes wurde nun die konstant auf 44°C erwärmte Sonde auf die Haut aufgebracht und gewartet, bis sich der tcpO<sub>2</sub>-Wert stabilisiert hatte, das heißt bis die lokale Arterialisierung abgeschlossen war. Dies war im Mittel nach etwa 15 Minuten der Fall. Der Papiervorschub des Schreibers war dabei auf 1 cm pro Minute eingestellt. Der hier ermittelte Ruhewert wurde notiert und auf dem Ausdruckstreifen markiert. Dann wurde der Patient auf der Untersuchungsfläche gesichert und mittels der Kippvorrichtung in die Vertikale gebracht. Er wurde gebeten, den mit der Messsonde versehenen Fuß möglichst wenig zu belasten, um unnötige Muskelkontraktionen zu vermeiden.

Wiederum wurde die Stabilisierung des Wertes abgewartet und auf dem Schreiberabzug angezeichnet.

Mit der Sonde weiterhin am Fuß wurde die Testperson in die horizontale Lage zurückgekippt. Auch hier wurde gewartet, bis sich der Ausgangswert wieder eingestellt hatte. Nun wurde knapp unterhalb des Kniegelenkes eine Blutdruckmanschette angelegt und auf einen Druck von 250 mmHg aufgepumpt. Durch die so erzielte arterielle Okklusion fielen die tcpO<sub>2</sub>-Werte in der Regel rasch ab und erreichten Werte bis unter 5 mmHg (Ischämie). Die Okklusion wurde für drei Minuten belassen und dann rasch beseitigt. Um die zu erfassenden Werte genauer ablesen zu können wurde der Papiervorschub mit dem Lösen der Blutdruckmanschette auf 6 cm/min erhöht.

Die während der Untersuchung zu bestimmenden Werte waren folgende:

Der Ruhewert im Liegen (F44), der prozentuale Anstieg (Auf%) und die Geschwindigkeit des tcpO<sub>2</sub>-Anstiegs bis zum Erreichen von 50% der Amplitude zwischen dem initialen Wert in der Horizontalen und dem Maximalwert im Stehen (Auf dp<sub>50</sub>/dt), die nach dem Lösen der Blutdruckmanschette bis zum Anstieg des tcpO<sub>2</sub> verstreichende Zeit (Anflutung) und die Geschwindigkeit des Anstiegs bis zur Hälfte der Amplitude nach Lösen der Okklusion (dp<sub>50</sub>/dt post okkl).

Die Berechnung erfolgte in Anlehnung an die von Breuer et al. beschriebene Methode (19).



### **2.2.2 Kardiale autonome Neuropathie**

Zur Erfassung der Herzfrequenzvariabilität wurde ein Gerät des Typs Cardisuny 501SA der Fukuda Corporation, Tokyo, Japan, verwandt. Ein Rechner des Typs MZ 800 der Firma Sharp war so programmiert, dass er die R-Zacken des angeschlossenen EKG-Gerätes aufzeichnete und die einzelnen R-R-Abstände berechnen konnte. Mit Hilfe eines Plotters der Firma Sharp konnten die erfassten Daten und Kurvenverläufe der einzelnen Tests ausgedruckt werden.

Die Erhebung der Daten erfolgte etwa zwanzig Minuten in Ruhe. Es wurde auf eine entspannte Atmosphäre ohne Störungen von außen Wert gelegt.

Zur Bestimmung der autonomen kardialen Neuropathie wurden insgesamt vier Tests durchgeführt.

#### Ruheatmung

In entspannter Lage wurde die Herzfrequenz über einen Zeitraum von fünf Minuten festgehalten. Der Patient wurde angehalten über diesen Zeitraum sich möglichst nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Es wurde die Herzfrequenzvariabilität im Liegen in Ruhe gemessen, die mittlere Herzfrequenz pro Minute ermittelt und der Variationskoeffizient berechnet.

#### Tiefer Atemzug

Der Proband wurde aufgefordert, in einem festgelegten und auf dem Monitor angezeigten Rhythmus zu atmen. Die vorgegebene Atemfrequenz betrug sechs Atemzüge pro Minute, mit jeweils fünf Sekunden Inspiration und fünf Sekunden Expiration, wobei möglichst tief geatmet werden sollte. Bei sehbehinderten oder blinden Patienten wurde der Rhythmus akustisch vorgegeben. Die Dauer dieser Messung betrug zwei Minuten.

Der Computer erfasste nun aus dem abgeleiteten EKG eine R-R-Verlaufskurve. Aus den Mittelwerten der R-R-Abstands-Maxima während der Expiration und der

R-R-Abstands-Minima während der Inspiration wurde der so genannte „Expirations/Inspirations-Quotient“ (E/I-Quotient) berechnet.

#### Valsalva Provokationstest

Beim Pressdruckmanöver nach Valsalva pustet der Patient für 15 Sekunden konstant über einen Schlauch mit einem Druck von 40 mmHg in ein Manometer. Hierbei sitzt der Patient auf der Liege. Das EKG zeichnet nach Beendigung des Pressdruckmanövers für weitere 15 Sekunden den Verlauf der Herzfrequenz auf. Berechnet wurde der Valsalva-Quotient aus dem maximalen R-R-Abstand nach dem Test und dem kürzesten R-R-Abstand während der Provokation.

Eine Laserkoagulation der Netzhaut musste mindestens drei Monate zurückliegen, sonst wurde der Patient von der Untersuchung ausgeschlossen.

#### Ewing Test

Hier wird der Patient aus der Ruhelage mittels Kipptisch in die vertikale Position gebracht. Dabei kommt es zu einer Verschiebung von etwa 500 bis 800 ml des intravasalen Volumens zugunsten der unteren Extremitäten (110). Der venöse Rückstrom zum Herzen nimmt ab und somit auch das Schlagvolumen. Durch den verminderten Druck auf die Barorezeptoren nimmt autoregulatorisch die sympathische Aktivität zu und die Herzfrequenz steigt.

Bei diesem Test wird nun der so genannte Accelerationsindex bestimmt, mit dem man die Funktionsfähigkeit dieses physiologischen Ablaufs bestimmen kann. Man bildet einen Quotienten aus dem maximalen R-R-Abstand im Liegen und dem minimalen R-R-Abstand nach dem Aufkippen.

Dieser Index ist wie auch der E/I-Quotient altersabhängig und korreliert am besten von allen angegebenen Tests mit der autonomen Neuropathie (117).

Nach dem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz kommt es durch steigende Parasympathikusaktivität wieder zu einer Frequenzabnahme (133).

### **2.2.3 Statistische Auswertung**

Alle Messergebnisse wurden in den Tabellen und Abbildungen als Mittelwerte  $\pm$  SD (Standardabweichung) angegeben.

Zur Berechnung der statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurde die Kruskal-Wallis-Analyse herangezogen. Ebenso wurde dieser Test bei allen Längsschnittuntersuchungen verwandt.

Mit Hilfe der Rankvarianz nach Kruskal wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen den unterschiedlichen Laborparametern und den erhobenen Messergebnissen bestimmt.

Eine statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angenommen.

---

## 3. Ergebnisse

---

### 3.1 Transkutane Sauerstoffmessung

Die einzelnen Mittelwerte der gemessenen Parameter zum Zeitpunkt der ersten Messung sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Statistisch signifikante Unterschiede finden sich nur im Bereich der Anflutungszeit und der Reperfusionsgeschwindigkeit.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrolle
F44 (mmHg)	58,13±10,67	63,25±10,82	55,81±13,47	58,71±7,63
AUFDP50 (mmHg/sec.)	0,34±0,23	0,31±0,16	0,26±0,13	0,38±0,16
AUF% (%)	23,87±12,16	20,37±9,48	23,61±17,71	27,11±12,99
ANFLUT (sec.)	13,82±10,64 <sup>a</sup>	14,75±7,92 <sup>b</sup>	29,09±20,23	17,35±11,26 <sup>b</sup>
DP50OKKL (mmHg/sec.)	0,81±0,74 <sup>b</sup>	0,61±0,29 <sup>c</sup>	0,42±0,34	0,69±0,30 <sup>c</sup>

Alle Werte sind als MW±SD angegeben

---

a: p < 0,001 vs Gr3    b: p < 0,01 vs Gr3    c: p < 0,05 vs Gr3

*Tabelle 7: Messergebnisse zum Zeitpunkt der ersten Messung*

Die Anflutungszeit, die die Dauer zwischen dem Lösen der Okklusionsmanschette und dem Beginn der Reperfusion widerspiegelt, war in Gruppe 3, d. h. bei dialysepflichtigen Patienten, signifikant höher als in allen anderen Gruppen (p < 0,001, bzw. p < 0,01).

Die bereits transplantierten Patienten der Gruppe 1 und 2 zeigten einen schnelleren Reperfusionsebeginn als die Kontrollgruppe.

Die Geschwindigkeit des Anstiegs bis zur Hälfte der Amplitude nach Lösen der

Okklusion war bei den doppeltransplantierten Patienten der Gruppe 1 am geringsten (siehe Abbildung Nr. 5).

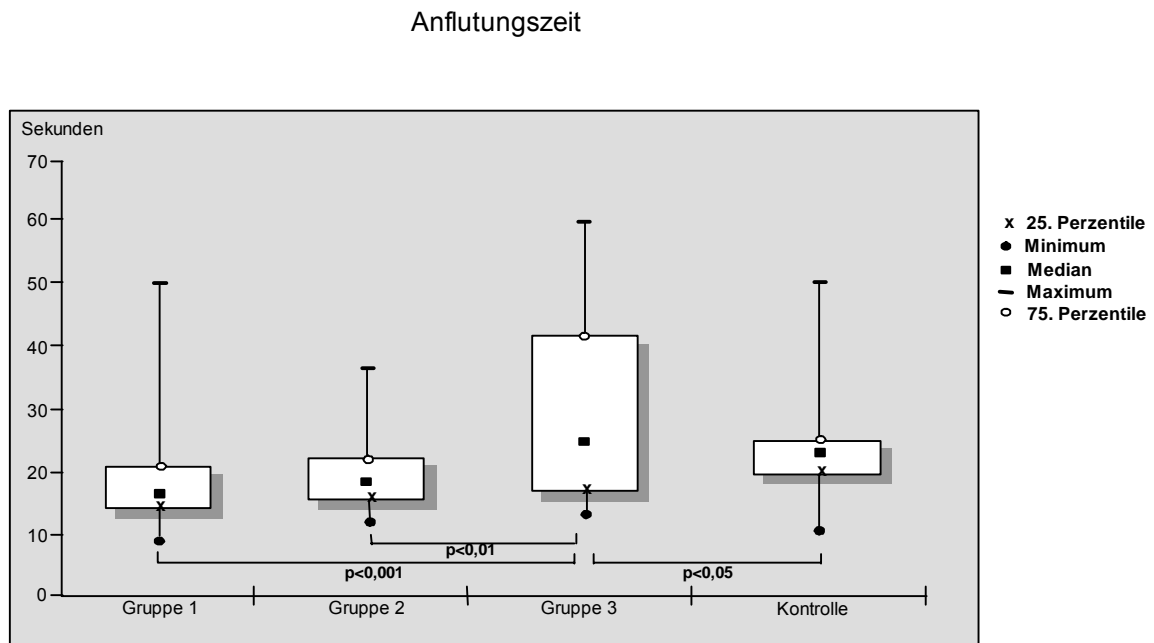


Abbildung 5: Reperfusionsbeginn nach Lösen der Okklusion. Daten der 1. Messung

Die Abbildung 5 veranschaulicht die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Anflutungszeit. Es zeigt sich eine breite Streuung zwischen den Patienten der Gruppe 3. Die transplantierten Patienten der Gruppen 1 und 2 sind statistisch signifikant den Werten der Kontrolle angenähert, im Sinne einer ähnlich langen Anflutungszeit.

Die zum Zeitpunkt der zweiten Messung erhobenen Messdaten sind in der Tabelle 8 dargestellt.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrolle
F44 (mmHg)	51,85±12,50	50,25±7,81	53,81±11,88	56,69±8,92
AUFDP50 (mmHg/sec.)	0,41±0,33	0,42±0,19	0,39±0,32	0,41±0,35
AUF% (%)	32,21±20,49	29,97±13,84	26,01±24,97	27,51±14,87
ANFLUT (sec.)	16,31±6,23	18,00±10,63 <sup>a</sup>	14,70±3,74	19,62±8,18 <sup>a</sup>
DP50OKKL (mmHg/sec.)	0,85±0,77 <sup>b</sup>	0,57±0,24 <sup>c</sup>	0,60±0,26 <sup>c</sup>	0,71±0,28

Alle Werte sind als MW±SD angegeben

a: p < 0,01 vs Gr3    b: p < 0,01 vs Gr2    c: p < 0,05 vs Gr1

Tabelle 8: tcpO<sub>2</sub>-Messergebnisse zum Zeitpunkt der zweiten Messung

Keine statistische Signifikanz zeigt der Ruheblutfluss, der prozentuale Anstieg (AUF%), sowie die Geschwindigkeit des tcpO<sub>2</sub>-Anstiegs.

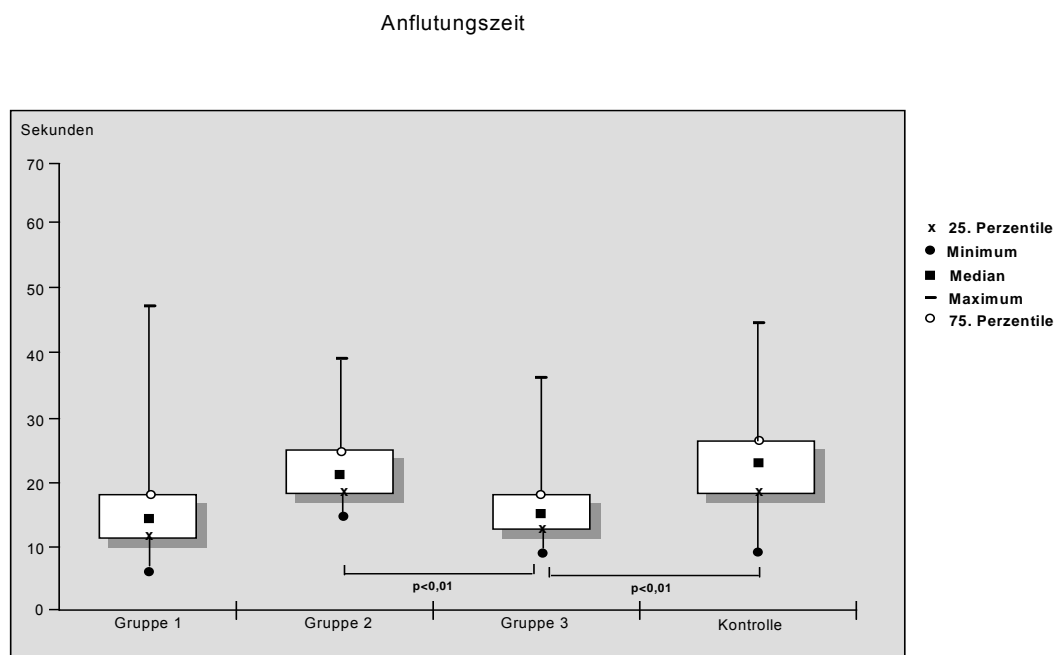


Abbildung 6: Reperfusionsbeginn nach Lösen der Okklusion: Daten der 2. Messung.

Deutlich sieht man die Veränderung der Anflutungszeit hin zu einem rascheren Reperfusionbeginn in Gruppe 3 zum Zeitpunkt der zweiten Messung. Diese ist mit 14,7 Sekunden im Mittel statistisch signifikant kürzer als in allen anderen Gruppen.

Um die Messergebnisse der einzelnen Gruppen im zeitlichen Vergleich besser erfassen zu können, sind die Daten der jeweiligen Gruppe in eine Tabelle als Gegenüberstellung von erster und zweiter Messung zusammengefasst. Der durchschnittliche Abstand zwischen erster und zweiter Datenerhebung lag mit 43 Monaten über allen Gruppen gleich verteilt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied findet sich beim Ruheblutfluss, sowie beim prozentualen Anstieg, hin zu den Messwerten der Kontrollgruppe.

	1. Messung	2. Messung
F44 (mmHg)	58,13±10,67 <sup>a</sup>	51,85±12,50
AUFDP50 (mmHg/sec.)	0,34±0,23 <sup>a</sup>	0,41±0,33
AUF% (%)	23,87±12,16 <sup>a</sup>	32,21±20,49
ANFLUT (sec.)	13,82±10,64	16,31±6,23
DP50OKKL (mmHg/sec.)	0,81±0,74	0,85±0,77

Alle Werte sind als MW±SD angegeben

a:  $p < 0,05$  vs 2. Messung

Tabelle 9: Vergleich **Gruppe 1**: 1. und 2. Messung

In Tabelle 10 sind die Veränderungen der Gruppe 2 dargestellt.

Der Ruheblutfluss ist zum Zeitpunkt der ersten Messung noch statistisch signifikant erhöht zur Kontrollgruppe, während er zur zweiten Messung tendenziell

erniedrigt erscheint.

	1. Messung	2. Messung
F44 (mmHg)	63,25±10,82 <sup>a</sup>	50,25±7,81
AUFDP50 (mmHg/sec.)	0,31±0,16 <sup>a</sup>	0,42±0,19
AUF% (%)	20,37±9,48	29,97±13,84
ANFLUT (sec.)	14,75±7,92	18,00±10,63
DP50OKKL (mmHg/sec.)	0,61±0,29	0,57±0,24

Alle Werte sind als MW±SD angegeben

a:  $p < 0,05$  vs 2.Messung

*Tabelle 10: Vergleich **Gruppe 2**: 1. und 2. Messung*

Veränderungen finden sich zudem beim prozentualen Anstieg, sowie bei der Anflutungsdauer. Diese weisen jedoch keine statistische Signifikanz auf.

Unterschiede der beiden Messreihen der Gruppe 3 sind in Tabelle 11 gegenübergestellt.

	1. Messung	2. Messung
F44 (mmHg)	55,81±13,47	53,81±11,88
AUFDP50 (mmHg/sec.)	0,26±0,13 <sup>a</sup>	0,39±0,32
AUF% (%)	23,61±17,71	26,01±24,97
ANFLUT (sec.)	29,09±20,23 <sup>a</sup>	14,70±3,74
DP50OKKL (mmHg/sec.)	0,42±0,34 <sup>a</sup>	0,60±0,26

Alle Werte sind als MW±SD angegeben

a:  $p < 0,05$  vs 2. Messung

*Tabelle 11: Vergleich **Gruppe 3**: 1. und 2. Messung*

Eine überraschend starke Veränderung ergibt sich in der Gruppe 3. Diese waren



zum Zeitpunkt der ersten Messung noch in Transplantationsvorbereitung, zur zweiten Messung erfolgreich niere- und pankreastransplantiert. Bleibt der Ruheblutfluss im Liegen, die Geschwindigkeit und die Größe des Anstiegs im Stehen beinahe konstant, so verkürzt sich die Anflutungszeit, also die Dauer nach Lösen der Blutdruckmanschette bis zum Beginn der Reperfusion von 29 auf knapp 15 Sekunden. Zudem zeigt die Geschwindigkeit des Anstiegs bis zur Hälfte der Amplitude nach Lösen der Okklusion einen erheblichen Anstieg.

Bei der Kontrollgruppe zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung mit nahezu konstanten Werten ohne jede statistische Signifikanz der Unterschiede, wie es die Tabelle 12 veranschaulicht.

	1. Messung	2. Messung
F44 (mmHg)	58,71±7,63	56,69±8,92
AUFDP50 (mmHg/sec.)	0,38±0,16	0,41±0,35
AUF% (%)	27,11±12,99	27,51±14,87
ANFLUT (sec.)	17,35±11,26	19,62±8,18
DP50OKKL (mmHg/sec.)	0,69±0,30	0,71±0,28

Alle Werte sind als MW±SD angegeben

Tabelle 12: Vergleich **Kontrollgruppe**: 1. und 2. Messung

### 3.2 Untersuchungen auf kardiale autonome Neuropathie

Die am liegenden Patienten ermittelte Ruhefrequenz zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied aller Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe. Am deutlichsten mit  $p < 0,01$  war dies zwischen den noch nicht transplantierten Patienten und den gesunden Probanden.

Hochsignifikant unterschied sich die Herzfrequenzvariabilität mit  $p < 0,001$  zwischen allen Patientengruppen und der Kontrollgruppe in Bezug auf den Variationskoeffizienten.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrolle
Ruhefr. (Schläge/min)	75,8±13,49 <sup>a</sup>	75,43±7,50 <sup>a</sup>	80,64±9,65 <sup>b</sup>	69,73±8,65
Variationskoeffizient	1,94±1,18 <sup>b</sup>	1,64±0,53 <sup>d</sup>	1,41±1,02 <sup>d</sup>	2,51±1,93
E/I-Quotient	1,11±1,79	1,06±2,70 <sup>a</sup>	1,14±1,20	1,17±1,13
Valsalva-Quotient	1,26±0,28 <sup>ac</sup>	1,31±0,81 <sup>e</sup>	1,16±0,12 <sup>b</sup>	1,34±0,97
Ewing-Quotient	1,08±0,13	1,05±0,34 <sup>a</sup>	1,05±0,87 <sup>a</sup>	1,11±0,69

Alle Werte als MW±SD angegeben

a:  $p < 0,05$  vs K    b:  $p < 0,01$  vs K    c:  $p < 0,05$  vs Gr3    d:  $p < 0,001$  vs K    e:  $p < 0,01$  vs Gr3

*Tabelle 13: Messergebnisse bezüglich kardialer autonomer Neuropathie zum Zeitpunkt der ersten Messung*

Die Ruhefrequenz liegt auch bei der zweiten Messung in Gruppe 3 signifikant höher. Eine tendenzielle Annäherung an die Werte der Gesunden wird hier zwar in allen Gruppen deutlich, eine statistische Signifikanz lässt sich jedoch in keinem Fall nachweisen.

Ebenso zeigt sich ein Unterschied im Bereich des Variationskoeffizienten. Dieser lag zur ersten Messung noch mit  $p < 0,001$  im Vergleich aller Gruppen zur Kontrollgruppe deutlich niedriger. Bei der Zweitmessung zeigt sich zwar weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied, die Tendenz geht jedoch über allen Gruppen hin zu Werten der Kontrolle, d.h. die Variationsbreite wird größer.

Zur zweiten Messung konnten folgende Parameter erhoben werden.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrolle
Ruhefre. (Schläge/min)	72,23±8,51	72,55±9,39	74,49±9,81 <sup>a</sup>	68,12±8,95
Variationskoeffizient	2,36±2,01 <sup>a</sup>	2,10±1,38 <sup>a</sup>	2,25±2,01 <sup>a</sup>	2,61±2,10
E/I-Quotient	1,12±1,78	1,10±0,11	1,09±1,83 <sup>a</sup>	1,19±1,47
Valsalva-Quotient	1,30±0,63	1,25±1,63	1,18±0,12 <sup>bcd</sup>	1,31±1,02
Ewing-Quotient	1,07±0,82 <sup>a</sup>	1,05±0,25 <sup>a</sup>	1,03±0,22 <sup>b</sup>	1,12±0,64

Alle Werte als MW±SD angegeben

a: p < 0,05 vs K    b: p < 0,01 vs K    c: p < 0,01 vs Gr1    d: p < 0,05 vs Gr2

*Tabelle 14: Messergebnisse in Bezug auf autonome Neuropathie zum Zeitpunkt der zweiten Messung*

Weiterhin hochsignifikant unterschiedlich stellt sich die Gruppe 3 gegenüber der Kontrolle im Valsalva-Quotienten dar. Aber auch zur Gruppe 1 und 2 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied, wenngleich sich eine Verbesserung abzuzeichnen scheint.

Zur weiteren Veranschaulichung sind die Messungen der einzelnen Gruppen im zeitlichen Vergleich gegenübergestellt. Der Abstand der Messungen lag dabei im Mittel bei 43 Monaten.

	1. Messung	2. Messung
--	------------	------------

Ruhefrequenz (Schläge/min)	75,8±13,49 <sup>a</sup>	71,23±8,51
Variationskoeffizient	1,94±1,18 <sup>b</sup>	2,36±2,01
E/I-Quotient	1,11±1,79	1,12±1,78
Valsalva-Quotient	1,26±0,28 <sup>a</sup>	1,30±0,63
Ewing-Quotient	1,08±0,13	1,07±0,82

Alle Werte als MW±SD angegeben

a:  $p < 0,05$     b:  $p < 0,01$

Tabelle 15: Vergleich **Gruppe 1**: 1. und 2. Messung

In der Abbildung 7 wird graphisch der Unterschied der beiden Messreihen in Bezug auf die Ruhfrequenz der Gruppe 1 dargestellt.

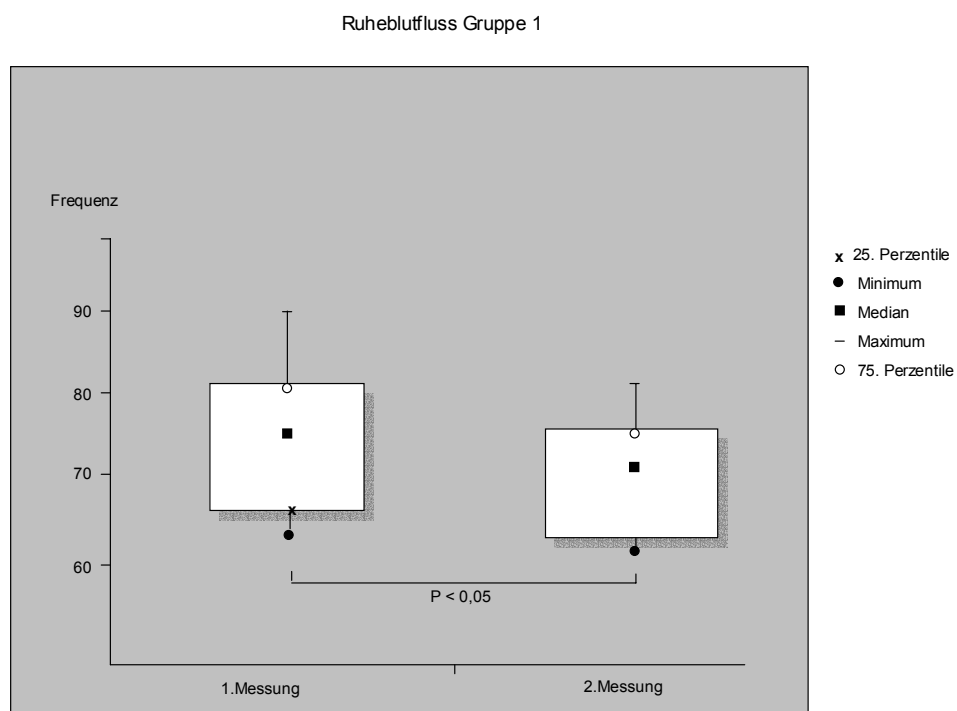


Abbildung 7: Vergleich Ruhfrequenz Gruppe 1: 1. und 2. Messung

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich im zeitlichen Verlauf in der

Ruhefrequenz, die sich tendenziell den Werten der Kontrollgruppe annähert. Eine ähnliche Verbesserung ist im Bereich des Valsalva-Quotienten und des Variationskoeffizienten erkennbar, wie in Tabelle 15 dargestellt. Letzterer zeigt auch im Vergleich der beiden Messungen der Gruppe 2 eine statistisch signifikante Änderung, hin zu Werten der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 16).

	1. Messung	2. Messung
Ruhefrequenz (Schläge/min)	75,43±7,50	72,55±9,39
Variationskoeffizient	1,64±0,53 <sup>a</sup>	2,10±1,38
E/I-Quotient	1,06±2,70	1,10±0,11
Valsalva-Quotient	1,31±0,81	1,25±1,63
Ewing-Quotient	1,05±0,34	1,05±0,25

Alle Werte als MW±SD angegeben

a:  $p < 0,05$

Tabelle 16: Vergleich **Gruppe 2**: 1. und 2. Messung

In der Gegenüberstellung der Tabelle 16 sieht man eine Annäherung der Ruhefrequenz an die gemessenen Werte der Kontrollgruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied ist jedoch zu dieser nicht gegeben.

Eine statistisch signifikante Wertung findet man beim Variationskoeffizienten, im Sinne einer verbesserten Herzfrequenzvariabilität, wie sie bei der gesunden Kontrollgruppe noch deutlicher zu finden ist.

Die übrigen Messparameter zeigen zwar Veränderungen im Verlauf, diese jedoch statistische Signifikanz.

Statistisch signifikant ist der Unterschied mit  $p < 0,05$  bei der Datenerhebung der Gruppe 3 bezüglich der Ruhefrequenz.

Dies wird in Abbildung 8 ersichtlich.

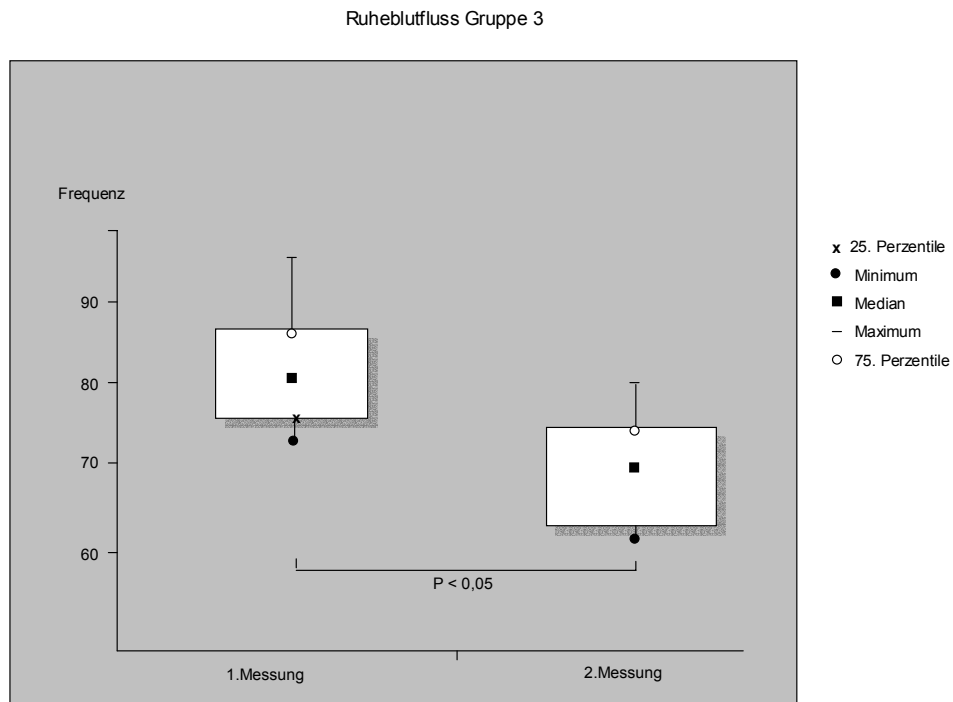


Abbildung 8: Vergleich Ruhfrequenz Gruppe 3: 1. und 2. Messung

Eindeutig eine Verbesserung konnte bei der Gruppe 3 gezeigt werden. So ist bei der zweiten Datenerfassung zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe gegeben, die Werte jedoch deutlich angenähert an die Normwerte.

In der Tabelle 17 sind die Zahlenwerte nochmals zusammengefasst.

---

	1. Messung	2. Messung
--	------------	------------

---

Ruhefrequenz (Schläge/min)	80,64±9,65 <sup>a</sup>	74,49±9,81
Variationskoeffizient	1,41±1,02 <sup>b</sup>	2,25±2,01
E/I-Quotient	1,14±1,20	1,09±1,83
Valsalva-Quotient	1,16±0,12	1,18±0,12
Ewing-Quotient	1,05±0,87	1,03±0,22

---

Alle Werte als MW±SD angegeben

---

a: p < 0,05    b: p < 0,01

---

*Tabelle 17: Vergleich **Gruppe 3**: 1. und 2. Messung*

Am deutlichsten zeigt sich eine Veränderung beim Variationskoeffizienten. Waren die Patienten zur ersten Messung noch in Transplantationsvorbereitung, so waren sie zum Zeitpunkt der zweiten Messung erfolgreich niere- und pankreastransplantiert.

Die Kontrollgruppe zeigt nahezu konstante Messwerte ohne statistisch signifikante Änderungen, wie sie in der Tabelle 18 zusammengefasst sind.

	Kontrolle	Kontrolle
Ruhefr. (Schläge/min)	69,73±8,65	68,12±8,95
Variationskoeffizient	2,51±1,93	2,61±2,10
E/I-Quotient	1,17±1,13	1,19±1,47
Valsalva-Quotient	1,34±0,97	1,31±1,02
Ewing-Quotient	1,11±0,69	1,12±0,64

---

Alle Werte als MW±SD angegeben

*Tabelle 18: Vergleich **Kontrollgruppe**: 1. und 2. Messung*

### **3.3 Korrelationen zwischen klinischen Parametern und Messergebnissen**

#### **3.3.1 Korrelationen zwischen klinischen Parametern und Messergebnissen der tcpO<sub>2</sub>-Messung**

Besonders häufig korrelierte die Rauchdauer, die Rauchmenge oder überhaupt die Tatsache des Rauchens mit den Messparametern der tcpO<sub>2</sub>-Messreihe. Bei den übrigen Parametern fand sich eine Reihe von signifikanten Korrelationen, zum Beispiel zwischen HbA1c und der Herzfrequenz der autonomen Neuropathie, sowie dem Serumalbumin und dem Ruheblutfluss bzw. der Anflutungszeit der tcpO<sub>2</sub>-Messung.

In den Tabellen 19 mit 28 sind die genauen Werte der Korrelationskoeffizienten mit r und den dazugehörigen Signifikanzen mit p zusammengefasst.

Die Rauchmenge, durchgemachte cerebrale Insulte sowie einige Laborparameter, wie etwa das Serumalbumin, weisen statistische Signifikanzen mit dem Ruheblutfluss auf (siehe Tabelle 19).

	r=	p<
Rauchmenge	-0,197	0,05
Puls	0,231	0,05
Erythrocyten	0,210	0,05
Leukocyten	-0,305	0,01
Albumin	0,262	0,05
HDL-Cholesterin	0,356	0,01

*Tabelle 19: Korrelation mit Ruheblutfluss (F44)*

Auch zur Geschwindigkeit des Blutflussanstiegs nach dreiminütiger Okklusion bis



zur Hälfte der Ausgangsamplitude weisen verschiedene Parameter statistische Signifikanzen auf, wie in folgender Aufreihung deutlich. Hervorzuheben ist besonders der Hämatokrit als Parameter, der die Blutflusseigenschaften beeinflusst.

	r=	p<
Raucher	0,198	0,05
Retinopathie	0,231	0,05
RR diastolisch	0,321	0,05
Hämoglobin	0,214	0,05
Hämatokrit	0,201	0,05

*Tabelle 20: Korrelation mit der Geschwindigkeit des Blutflussanstiegs (AUFDP50)*

Auch hier besteht wiederum eine Korrelation mit der Tatsache des Rauchverhaltens. Von Bedeutung dürfte die Signifikanz des Hämokrits sein, ähnlich dem Albumin beim Ruheblutfluss.

	r=	p<
Raucher	0,263	0,05
Orthostase	-0,322	0,01
RR systolisch	-0,397	0,001
RR diastolisch	-0,355	0,001
Dialysedauer	-0,196	0,05

*Tabelle 21: Korrelation mit dem prozentualen Blutflussanstieg nach Okklusion (AUFPROZ)*  
Der prozentuale Anstieg des Blutflusses nach Okklusion zeigt statistisch hohe

Signifikanzen vor allem mit Blutdruckparametern, aber auch mit orthostatischer Dysregulation.

Im Bereich der Anflutungsdauer korreliert eine Reihe von Blutparametern, wie auch wiederum die Zeit des Tabakkonsums. Von besonderer Bedeutung könnte die Korrelation mit Albumin, vor allem aber mit Fibrinogen sein, das für die Blutviskosität mitverantwortlich zeichnet. Ebenso Einfluss auf Blutflussqualität findet sich im Hämatokrit wieder.

	r=	p<
Rauchdauer	0,412	0,01
Blutzucker kapillär	0,231	0,05
Fußtemperatur	-0,342	0,01
RR diastolisch	0,525	0,05
Hämatokrit	-0,234	0,05
Erythrocyten	-0,197	0,05
MCHC	0,203	0,05
Fibrinogen	-0,291	0,01
Albumin	-0,197	0,05

*Tabelle 22: Korrelation mit der Dauer bis der Anflutung (ANFLUT)*

Tabelle 23 zeigt Korrelationskoeffizienten zur Anstiegsgeschwindigkeit nach Lösen

der Okklusion. Hier finden sich Widererwarten keine Signifikanzen zu Blutbestandteilen, die Einfluss auf die Fließeigenschaften haben könnten.

	r=	p<
Gastropathie	0,416	0,05
RR diastolisch	0,318	0,01
Alter	-0,197	0,05

*Tabelle 23: Korrelation zur Anstiegsgeschwindigkeit des Blutflusses (DP50OKKL)*

### **3.3.2 Korrelation zwischen klinischen Parametern und Messergebnissen bezüglich kardialer autonomer Neuropathie**

Über allen Messparametern finden sich Korrelationen zu Blutbestandteilen. Ein gleichmäßiges Verteilungsmuster lässt sich aber nicht erkennen. Insgesamt erscheint die Summe der Signifikanzen breit gestreut.

Die Tabelle 24 stellt die statistischen Signifikanzen einzelner Laborparameter mit der Ruhepulsfrequenz der kardialen autonomen Neuropathiemessung dar.

	r=	p<
Thrombocyten	-0,204	0,05
Triglyceride	-0,243	0,05
HbA1c	0,198	0,05
Mikroalbuminurie	-0,248	0,05

*Tabelle 24: Korrelation mit Herzfrequenz (HEARTRATE)*

Die Korrelationskoeffizienten zur Variabilität der Herzfrequenz zeigt Tabelle 25. Ob

die positive Raucheranamnese durch Gefäßschäden hier Einfluss nimmt oder die Tatsache der Folgeerkrankungen des Diabetes bleibt hier ungeklärt.

	r=	p<
Gesamteiweis	-0,237	0,05
Mikroalbuminurie	0,318	0,01
Raucher	0,346	0,05

*Tabelle 25: Korrelation mit Herzfrequenzvariabilität (VARIATION)*

Beim tiefen Atemzug fanden sich folgende statistische Signifikanzen (siehe Tabelle 26).

	r=	p<
Raucher	-0,343	0,01
Fußtemperatur	-0,264	0,05
Fruktosamin	0,260	0,01

*Tabelle 26: Korrelation mit der Atemabhängigkeit (TIEFER ATEM)*

Bei der Messung der kardialen autonomen Neuropathie findet sich eine Korrelation mit der Fußtemperatur und auch der Tatsache des Rauchens. Anders als bei der transkutanen Sauerstoffdruckmessung, bei der durch die vorgeheizte Messelektrode der Einfluss der Fußtemperatur ausgeschaltet wurde.

Die erhobenen Messwerte durch den Valsalvatest ergaben die in Tabelle 27 zusammengefassten Korrelationskoeffizienten mit ihren statistischen

Signifikanzen.

	r=	p<
Body-mass-Index	0,273	0,01
HDL-Cholesterin	0,412	0,001
Dialysedauer	0,272	0,05
Stummer Infarkt	0,342	0,01

*Tabelle 27: Korrelation mit Atempressversuch (VALSALVA)*

Über den Ewingtest konnten die in Tabelle 28 gezeigten statistischen Signifikanzen beobachtet werden. Auch hier ist der Zusammenhang zum Rauchverhalten nachgewiesen.

	r=	p<
Rauchdauer	0,365	0,05
Raumtemperatur	-0,221	0,05
RR diastolisch	-0,482	0,05
MCV	0,235	0,05
LDL-Cholesterin	0,261	0,01

*Tabelle 28: Korrelation mit Kipptischversuch (EWING)*

### **3.3.3 Korrelation zwischen Messergebnissen der kardialen autonomen Neuropathie und Messwerten der transkutanen Sauerstoffdruckmessung**

Nur einige statistisch signifikante Korrelationen zwischen den Messwerten der transkutanen Sauerstoffdruckmessung und der kardialen autonomen Neuropathie konnten nachgewiesen werden, wie sie in folgenden Tabellen aufgeführt sind. Auffällig ist hierbei, dass jeweils der prozentuale Anstieg nach Okklusion signifikant korreliert.

	r=	p<
AUFPROZ	0,24	0,05

*Tabelle 29: Korrelation mit Herzfrequenz (HEARTRATE)*

	r=	p<
AUFPROZ	-0,31	0,05
ANFLUT	-0,23	0,05

*Tabelle 30: Korrelation mit der Herzfrequenzvariabilität (VARIATION)*

	r=	p<
F44	0,26	0,05
AUFPROZ	-0,21	0,05

*Tabelle 31: Korrelation mit tiefem Atemzug (TIEFER ATEM)*

---

## 4. Diskussion

---

Im Rahmen der Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen kommt es bei einem Teil der Patienten zu peripheren Mikrozirkulationsstörungen. Sie resultieren vor allem aus zwei pathogenethischen Mechanismen: der diabetischen Angiopathie und der diabetischen Neuropathie, die zur Nephropathie, Retinopathie und Polyneuropathie mit all ihren Erscheinungsformen führen.

Der Entstehungsmechanismus ist dabei multifaktoriell und bis zum heutigen Zeitpunkt nur ansatzweise geklärt. Hypothesen der Genese wurden im Einleitungsteil der Arbeit kurz diskutiert.

Bei langfristiger Normalisierung der Stoffwechsellage kann die Entstehung von diabetischen Folgeerkrankungen deutlich verzögert werden. Dies wurde im Rahmen von Langzeitbeobachtungen, beispielsweise in der DCCT-Studie, eindeutig nachgewiesen (120, 43).

Es sollte nun in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob sich durch langfristige Normoglykämie durch simultane Pankreas- und Nierentransplantation, Veränderungen der Mikrozirkulation nachweisen lassen. Als Basis der Untersuchungsreihe diene die Arbeit von Gfesser mit ihren methodischen Vorarbeiten, welche an Studien von Breuer et al. angelehnt war (44, 19).

Zur Bestimmung des nutritiven Blutflusses wurde als Maß der transkutane Sauerstoffdruck der Hautoberfläche gemessen. Bei einer gewählten Elektrodentemperatur von 44°C können durch die so erzeugte lokale Hyperämie intraindividuelle Schwankungen des Blutflusses weitgehend vermieden werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen (33). Insgesamt wurde besonderer Wert auf Standardisierbarkeit und Reproduzierbarkeit der einzelnen Messwerte gelegt.

Gaylarde et al. und Breuer et al. berichten in ihren Studien von einem signifikant niedrigeren tcpO<sub>2</sub>-Wert bei diabetischen Patienten ohne AVK im Vergleich zu Nichtdiabetikern, was auf Veränderungen, die eine Verminderung des nutritiven Kapillarflusses hindeuten, gesehen wurde. Gemessen wurde hier der Ruheblutfluss am liegenden Patienten (42, 19).

In der vorliegenden Untersuchung konnten diese Befunde nicht bestätigt werden. Die Ruheblutflusswerte der einzelnen Gruppen unterschieden sich weder zum Zeitpunkt der ersten Messung, noch zur zweiten Datenerhebung signifikant von der Kontrollgruppe, wobei im Schnitt die Messungen 32 Monate auseinander lagen.

Auffällig war, dass der tcpO<sub>2</sub>-Wert bei allen untersuchten Personen im zeitlichen Verlauf abnahm. Statistisch signifikant war diese Veränderung bei den Gruppen 1 und 2, d.h. bei den erfolgreich doppelt transplantierten Patienten und denjenigen mit nur einer intakten Transplantatniere. Bei den Patienten, die zur ersten Messung in Transplantationsvorbereitung waren und zum Zeitpunkt der zweiten Messung erfolgreich nieren- und pankreastransplantiert waren, zeigte sich eine leichte, nicht signifikante Abnahme, ähnlich wie in der Kontrollgruppe.

Wider Erwarten hatten die Patienten mit lediglich funktionierendem Nierentransplantat zur ersten Untersuchung den höchsten Ruheblutfluss, obwohl keine statistisch signifikanten Korrelationen zur Diabetesdauer, zur Dialysedauer und zur Zeit seit der Transplantation innerhalb der einzelnen Gruppen bestanden. In der Literatur konnte hier keine eindeutige Bestätigung gefunden werden.

In einer parallel durchgeführten Untersuchung mittels Laser-Doppler (31) wurde gezeigt, dass der Ruheblutfluss am Fuß, der hier dem nicht-nutritiven Fluss entspricht, beim Diabetiker deutlich höher als beim Gesunden ist, was sich klinisch unter anderem an einem überwärmten Fuß bemerkbar macht (11). Aber auch hier zeigen sich große intraindividuelle Unterschiede. Hinzu kommt, dass es in Bereichen mit wenigen arteriovenösen Shunts zu einer gewissen Wärmeakkumulation des venösen Schenkels und somit zur erhöhten Hauttemperatur kommt, was einen falsch hohen Blutfluss vorspiegelt (17).

Unsere Daten erhoben am liegenden Patienten sprechen gegen eine periphere Ischämie des Fußes des Diabetikers, wie es unter anderem auch von Gilbey et al.



beschrieben wird (45).

Um über eine funktionelle Verbesserung der Blutflusssituation am Bein eine Aussage machen zu können, ist es wichtig, nicht nur isoliert die Blutflusswerte in Ruhe, sondern die Messung von Funktionstesten, unter denen sich eine mögliche Insuffizienz des Gefäßsystems bzw. der Regulationsmechanismen bei Belastung zeigt, zu erheben. Diese physiologischen Stimuli wurden bereits in einer Reihe von Studien untersucht (83, 112).

Als indirektes Maß für den maximalen peripheren Blutfluss wurden nach Aussagen von Breuer et al. beschriebene Parameter nach dreiminütiger Okklusion im Bereich der Wade, bestimmt. Hiermit wurde die myogene Reaktionsfähigkeit der Arteriolen unmittelbar nach einem arteriellen Durchblutungsstopp überprüft (61, 40). Je länger eine Okklusion besteht, desto größer die Menge der Stoffwechselmetabolite, die wiederum Einfluss auf die Gefäßpermeabilität und Durchblutung haben. In einer Reihe von Vorversuchen wurden Okklusionszeiten zwischen 45 und 300 Sekunden getestet (31).

In unserer Versuchsreihe zeigt sich, dass es im Rahmen der Anflutungszeit der transkutanen Sauerstoffdruckmessung einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der noch in Transplantationsvorbereitung befindlichen Patienten und den übrigen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe gibt. Hier zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer optimierten Blutglukoseeinstellung und der Reaktionsfähigkeit der kleinen Gefäße, wie in der DCCT-Studie für die Retinopathie eindrücklich beschrieben (120). Eine genaue Aussage, welchen Einfluss die Dauer der optimierten Stoffwechsellage bewirkt, konnte bei der bestehenden Schwankungsbreite und der niedrigen Patientenzahl nicht gemacht werden.

Jörneskog (66) stellte bei Blutflussmessungen mittels Laser-Doppler an Arm und Finger bei erfolgreich doppeltransplantierten Diabetikern fest, dass sich eine Reihe der erhobenen Parameter verbessern, beispielsweise der Ruheblutfluss, andere wiederum nicht. Zu erklären versucht sie diese Tatsache mit trotz normalisierter Stoffwechsellage fortschreitenden strukturellen Veränderungen an den Gefäßwänden, die zu einer weiteren Einschränkung der Mikrozirkulation führen.

So zeigt sich auch in der vorliegenden Untersuchung, dass bei der Messung des Ruheblutflusses die Gruppe mit funktionierender Niere (Gruppe 2) im zeitlichen Verlauf am meisten profitiert, die Gruppe vor Transplantation (Gruppe 3) jedoch nicht. Einzuwenden wäre hier der kürzere zeitliche Abstand.

Studien von Lauritzen, von Dahl-Jorgensen, sowie Fioretto deuten darauf hin, dass mindestens zwei Jahre eine normoglykämie Stoffwechsellage bestehen muss, um sichtbare positive Effekte an Niere und Netzhaut nachweisen zu können (28, 38, 81).

In der vorliegenden Arbeit war ein zeitlicher Abstand der einzelnen Messungen von durchschnittlich 32 Monaten gegeben. Ob eine längere optimierte Stoffwechsellage zu eindeutigeren Ergebnissen führen würde, muss geklärt werden.

Darüber hinaus ist der Grad der bereits bestehenden Schädigung der einzelnen Organsysteme sicherlich bedeutend für die Verbesserung durch eine Normalisierung der Blutglukosewerte (65, 80).

Im zeitlichen Vergleich zeigt sich eine Zunahme der Durchblutung der Haut an den genannten Messpunkten, die bei den jeweils erfolgreich Doppeltransplantierten eine statistische Signifikanz erreicht. Bei den zwei anderen Patientengruppen lässt sich lediglich eine nicht signifikante Zunahme beobachten. Somit könnte man folgern, dass es trotz optimierter Blutglukoseeinstellung zu einer weiteren Verschlechterung der Regulation kommt.

Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, dass die Geschwindigkeit der Durchblutungszunahme nach Okklusion bei allen Patientengruppen sich im zeitlichen Vergleich statistisch signifikant erweist. Sie nähert sich bei allen Gruppen zur zweiten Messung den Werten der Kontrollgruppe an. Geht man davon aus, dass die Parameter der Kontrolle als Normwerte angesehen werden können, so wäre hier eine Verbesserung nach längerer normoglykämie Stoffwechsellage gegeben.

Während Gfesser in seiner Arbeit (44) keine signifikanten Unterschiede im Bereich der einzelnen Messparameter zwischen der Gruppe der sich in Transplantationsvorbereitung befindlichen Patienten und der bereits erfolgreich

doppeltransplantierten Diabetikern feststellen konnte, so ist nun in der Gruppe der initial noch nicht transplantierten Diabetiker und zum Zeitpunkt der zweiten Messung doppeltransplantierten Patienten, zumindest bei der Anflutungszeit eine statistisch signifikante Veränderung zu belegen. Die durchschnittliche Zeit der Anflutung, das heißt die Dauer nach Lösen der Okklusion bis zum Beginn der Reperfusion, reduziert sich erheblich. Nimmt man hier auch die Messergebnisse der Kontrollgruppe als Normwertbereich an, so zeigt sich sogar eine deutliche Unterschreitung dieser Werte.

Eine weitere Verbesserungstendenz zeigt auch die postokklusionäre Geschwindigkeit des Anstiegs des Blutflusses im Rahmen der Reperfusion. Während zwischen Gruppe I und II kaum Veränderungen zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten bestehen, so ist in beiden Gruppen eine Annäherung an die Kontrollgruppe statistisch signifikant nachzuweisen. Aber auch hier liegen bislang keine Vergleichsdaten vor.

Postuliert Gfesser in seiner Arbeit (44), dass das vaskuläre System unter der lokalen Hyperämie nicht nur passiv reagiert und dass man Rückschlüsse auf einen gestörten venoarteriolen Reflex ziehen könnte, so kann man diese Daten durch unsere Erhebung erhärten.

Zudem zeigt sich deutlich, dass sehr wohl die Dauer einer Blutglukosenormalisierung Einfluss auf die weitere Entwicklung von Folgeschäden hat. Dies ist in Langzeitstudien wie der DCCT eindeutig belegt (120).

Im Rahmen der kardialen autonomen Neuropathie lassen sich ebenso Verbesserungstendenzen eruieren.

Die autonome diabetische Neuropathie ist neben der sensomotorischen diabetischen Neuropathie die häufigste Form der Neuropathie. Da es sich hierbei um klinisch sehr bedeutsame Krankheitsformen mit einer prognostischen Konsequenz für Lebensqualität und Lebenserwartung handelt, war es wichtig, die Auswirkungen einer Langzeitblutglukosenormalisierung durch simultane Pankreas- und Nierentransplantation auf die autonome Neuropathie anhand bestimmter etablierter Parameter zu analysieren. Hier wurde insbesondere durch spezifizierte Stimuli die Herzfrequenzvariabilität ermittelt und somit die vagale Funktion am Herzen überprüft (82). Die spezielle Vorgehensweise wurde in der Literatur beschrieben.

Mit der Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität und des Maximum-Minimum-Quotienten wird vor allem der parasympathische Anteil des autonomen Nervensystems untersucht. Beim Orthostasetest zusammengefasst im Ewing-Quotient wird die sympathische Innervierung beleuchtet. Das Valsalva-Manöver beschreibt beide Anteile gleich (51).

Beim Aufrichten vom Liegen in eine senkrechte Position versackt auf Grund der Gravitation eine bestimmte Menge Blut in die untere Körperhälfte. Dies hat zur Folge, dass der Druck in den Gefäßen ansteigt (11, 130). Um dieser orthostatischen Veränderung entgegen zu wirken und eine ausreichende cerebrale Versorgung aufrecht zu erhalten, kommt es zu einer Vasokonstriktion der präkappilären Arteriolen (24). Dieser so genannte venoarterioläre Reflex des sympathischen Nervensystems, der als lokal-sympathischer Axonreflex gilt (11), führt zu einer Zunahme des peripheren Widerstands (59), um einen weiteren Blutdruckabfall zu verhindern. Zudem nimmt auf Grund des verminderten Rückflusses zum Herzen die Sympathikusaktivität zu und die Herzfrequenz steigt an (117, 52).

In unserer Versuchsanordnung mittels Kipptisch wurde dieser Regelkreislauf überprüft.

Insbesondere bei Patienten mit diabetischer Neuropathie sind Regulationsstörungen im Zusammenhang mit dem venoarteriolären Reflex bekannt. So beschreibt Rayman et al. und Belcaro et al. einen Anstieg des

peripheren Blutflusses beim Aufstehen (98, 12).

Zum Zeitpunkt der ersten Messung finden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und der Probandengruppe. So war die Ruhefrequenz in allen Patientenkollektiven höher als bei der Kontrollgruppe. Ebenso war die Variationsbreite, gemessen im Variationskoeffizienten und der Valsalva-Quotient kleiner als bei der Kontrolle. Der Verlauf dieser Folgeerkrankungen des Diabetes hängt nun entscheidend von der Güte der langfristigen Stoffwechseleinstellung ab (92).

Dahl-Jorgensen beschreibt in seiner Arbeit (28), dass bei einer langfristig gut eingestellten Stoffwechsellage die Folgeerkrankungen in ihrer Progredienz stagnieren oder sich sogar Verbesserungen erreichen lassen.

Zum Zeitpunkt der zweiten Messung zeigt sich eine zwar nicht statistisch signifikante Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität, eine Tendenz hin zu den Werten der Kontrollgruppe ist aber über alle Gruppen zu ersehen. Ebenso stellt sich dies bei der Ruhefrequenz dar. Somit können unsere erhobenen Daten die Studien Dahl-Jorgensens erhärten oder zumindest in diese Richtung weisen.

Ob nun eine längere Normoglykämie hier weitere Verbesserungen brächte oder andere Messverfahren hier genauere Daten liefern könnten, müsste weiter geklärt werden.

In dieser Studie nicht berücksichtigt ist der Einfluss kardial wirksamer Medikamente, welche regulär vor der Datenerhebung eingenommen wurden.

Wenn auch nicht bei allen erhobenen Parametern eine Verbesserung im Sinne einer Annäherung an die Werte der Kontrollpersonen gezeigt werden konnte, so scheint die simultane Transplantation von Pankreas und Niere doch eine Möglichkeit zu sein, diabetische Folgeerkrankungen wenn nicht zu vermeiden, so wenigstens begrenzen zu helfen.

---

## 5. Zusammenfassung

---

Das Ziel dieser prospektiven Studie war, Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation beim Typ-1-Diabetiker nach erfolgreicher simultaner Pankreas- und Nierentransplantation aufzuzeigen. Zudem sollte der Einfluss der normoglykämien Stoffwechsellage auf die kardiale autonome Neuropathie untersucht werden.

Mittels einer transkutanen Sauerstoffdruckmessung am Fußrücken wurde die Mikrozirkulation der Haut unter Ruhebedingungen, sowie unter bestimmten Provokationstests erfasst.

Die Erfassung der autonomen kardialen Neuropathie erfolgte durch eine etablierte automatische Herzfrequenzanalyse.

Insgesamt wurden 53 Typ 1 diabetische Patienten untersucht.

Unterteilt waren sie in drei Gruppen: 29 Patienten, die zur ersten und zweiten Messung erfolgreich Pankreas- und Nierentransplantiert waren, 12 Patienten, die zu beiden Datenerhebungen nur eine funktionstüchtige Transplantatniere besaßen und 12 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der ersten Messung noch in Transplantationsvorbereitung befanden, zur zweiten Messung jedoch erfolgreich doppeltransplantiert waren.

Im Bereich der Anflutungszeit nach Okklusion zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Mikrozirkulation nach erfolgreicher simultaner Pankreas- und Nierentransplantation. Bei den übrigen erhobenen Parametern der transkutanen Sauerstoffdruckmessung ließ sich teilweise eine Tendenz zur Verbesserung entnehmen, statistisch signifikant war diese jedoch nicht.

Bei der kardialen autonomen Neuropathie zeigen die Ruhefrequenz sowie der Variationskoeffizient der Erstmessung über allen Gruppen eine statistische Signifikanz zur Kontrollgruppe, bei der Zweitmessung besteht jedoch die Tendenz zur Annäherung an die Werte der Kontrolle, d.h. die Ruhefrequenz wird langsamer und die Variationsbreite größer.

Insgesamt lässt die vorliegende Studie den Schluss zu, dass sich sowohl im Bereich der Mikrozirkulation, wie bei der kardialen autonomen Neuropathie, durch eine simultane Pankreas- und Nierentransplantation, Verbesserungen oder zumindest eine Stagnation der Folgeerkrankungen erreichen lässt.

---

## 6. Literaturverzeichnis

---

- 1 Aabech J, Jensen FB, Utzon NP, Eickhoff JH, Paaske WP (1988). Effect of electrode temperature on orthostatic changes in forefoot transcutaneous oxygen tension. Scand J Clin Lab Invest 48: 475-480
- 2 Abendroth D, Illner WD, Landgraf R, Land W (1988). Pancreas transplantation: Curative therapeutic approach to diabetic microangiopathy. Transplant Proc 20, 469-470
- 3 Abendroth D, Illner WD, Landgraf R, Land W (1990). A different clinical course of IDDM patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation and kidney grafting alone. Transplant Proc 22: 1579
- 4 Abendroth D, Schmand J, Landgraf R, Illner WD, Land W (1991). Diabetic microangiopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreatic and kidney or solitary kidney transplantation. Diabetologia 34 (suppl): 131-134
- 5 Abendroth D, Sunder-Plassmann L (1987). Changes of diabetic microangiopathy after pancreas transplantation. Transplant Proc 19: 3886-3887
- 6 Abouna GM, Kremer GD, Daddah SK, Al-Adnani MS, Kumar SA, Kusma G (1983). Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non diabetic recipients. Lancet II: 1274-1276
- 7 Aus „Der Internist“, Band 45, Heft 7, Juli 2004; Pharma report: Diabetes mellitus Typ 2: 849-850
- 8 Balzer K, Heidrich M (1999). Diabetische Gangrän am Fuß, Der Chirurg,



- 9 Belcaro G, Cesarone MR, Sanctis de MT, Incandela L, Laurora G, Fevrier B, Wargon C, Gregoris de P (1995). Laser Doppler and transcutaneous oximetry: modern investigations to assess drug efficacy in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc Clin Exp* 15: 45-49
- 10 Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, de Sanctis MT, Incandela L (1995). Microcirculation in high perfusion microangiopathy. *J Cardiovasc Surg* 36:393-398
- 11 Belcaro G, Nicolaidis AN (1991). The venoarteriolar response in diabetics. *Angiology* 42 (10): 827-835
- 12 Belcaro G, Vasdekis S, Rulo A, Nicolaidis AN (1989). Evaluation of skin blood flow and venoarteriolar response in patients with diabetes and peripheral vascular disease by laser-doppler-flowmetry. *Angiology* 40: 953-957
- 13 Beran AV, Tolle CD, Huxtable RF (1981). Cutaneous blood flow and its relationship to transcutaneous O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> measurements. *Crit Care Med* 9: 736-741
- 14 Berek K, Luef G, Grubwieser G, Aichner F (1994). Neurologische Manifestationen des Diabetes mellitus: Ein Überblick. *Wien, Klein Wochenschr* 106: 128-135
- 15 Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW (1989). The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allograft in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 321: 80-85
- 16 Bohmann SO, Tyden G, Wilczek H, Lundgren G, Jaremko G, Gunnarsson R,

- Östman J, Groth CG (1985). Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. *Diabetes* 34: 306-308
- 17 Bornmyr S, Svensson H, Lilja B, Sundkvist G (1997). Skin temperature changes and changes in skin blood flow monitored with laser Doppler flowmetry and imaging: A methodological study in normal humans. *Clin Physiol* 17: 71-81
- 18 Boulton AJM, Armstrong DG (2003). Trials in neuropathic diabetes foot ulceration. *Diabetes Care* 26: 2689-2690
- 19 Breuer HW, Breuer J, Berger M (1988). Transcutaneous oxygen pressure measurements in type 1 diabetic patients for early detection of functional diabetic microangiopathy. *Eur J Clin Invest* 18: 454-459
- 20 Briesenick C (2002). Diabetische Polyneuropathie. [www.briesenick.de/Diabetes](http://www.briesenick.de/Diabetes)
- 21 Brownlee M, Vlassara H, Cerami A (1985). Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density-lipoprotein. *Diabetes* 34: 938-941
- 22 Bruna J, Navarro X (2005). Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Rev Neurol* 40: 102-110
- 23 Buck AC, Reed PI, Siadig YK, Chisholm GD, Fraser TR (1976). Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes. *Diabetologia* 12: 251-258
- 24 Cacciatori V, Dellera A, Bellavere F, Bongiovanni LG, Teatini F, Gemma ML, Muggeo M (1997). Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients. *Am J Med* 102: 365-370
- 25 Chantelau E, Ma XY, Herrnberger C, Dohmen P, Trappe P, Baba T (1990).

Effect of medical arterial calcification on O<sub>2</sub>-supply to exercising diabetic feet.  
Diabetes 39: 938-941

- 26 Cheung ATW, Cox KL, Ahlfors CE, Bry WI (1993). Reversal of microangiopathy in long-term diabetic patients after successful simultaneous pancreas-kidney transplants. *Transplant Proc* 25: 1310-1313
- 27 Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönken PH (2000). Showing neuropathy is related to increase mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 53: 519-523
- 28 Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, Aagenaes O (1986). Effect of normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: The Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293 (6556): 1195-1199
- 29 Dinh T, Veves A (2005). Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm Des* 11: 2277-2278
- 30 Dodd HJ, Gaylarde PM, Sarkany I (1985). Skin oxygen tension in venous insufficiency of the lower leg, *JR Soc Med* 78: 373-376
- 31 Eberl N, Piehlmeier W, Dachauer S, König A, Land W, Landgraf R (2005). Blood flow in the skin of type 1 diabetic patients before and after combined pancreas/kidney transplantation. *Diabetes Metab Res Rev. Diabetes Metab Res Rev* 21(6): 525-532
- 32 Edmonds ME, Nicholaides K, Watkins PJ (1986). Autonomic neuropathy and diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetic Med* 3: 56-59
- 33 Eickhoff JH, Jacobsen E (1980). Correlation of transcutaneous oxygen tension to blood flow in heated skin. *Scand J Clin Lab Invest* 40: 761-765

- 34 Entmacher PS, Krall LP, Kranczer SN (1985). Diabetes mortality from vital statistics. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS (eds.) Joslin's Diabetes mell.. 12th ed., Lea and Febinger; Philadelphia, pp. 278-297
- 35 Ewing DJ et Clark BF (1982). Diagnosis and Management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285 (6346): 916-918
- 36 Fegrell B (1995). Advances in microcirculation network evaluation: An update. *Int J Microcirc* 15 (suppl 1): 34-40
- 37 Feldman M, Schiller CR (1983). Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 98: 378-384
- 38 Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW (1993). Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 342: 1193-1196
- 39 Flynn AC, Jelinek HF, Smith M (2005). Heart rate variability analysis: a useful assessment tool for diabetes associated cardiac dysfunction in rural and remote areas. *Aust J Rural Health*: 77-82
- 40 Franzeck UK, Stengele B, Panradl U, Wahl P, Tillmanns H (1990). Cutaneous reactive hyperemia in short-term and long-term type 1 diabetes - continuous monitoring by a combined laser Doppler and transcutaneous oxygen probe. *VASA* 19: 8-15
- 41 Freise CE, Narumi S, Stock PG, Melzer JS (1999). Simultaneous pancreas-kidney transplantation. An overview of indications, complications and outcomes. *West J Med* 170: 11-18
- 42 Gaylarde PM, Fonseca VA, Llewellyn G, Sarkany I, Thomas PK, Dandona P (1988). Transcutaneous oxygen tension in legs and feet of diabetic patients. *Diabetes* 37: 714-716

- 43 Genuth S (2006). Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 12: 34-41
- 44 Gfesser M, Nusser J, Müller-Felber W, Abendroth D, Land W, Landgraf R (1993). Cross-sectional study of peripheral microcirculation in diabetic patients with microangiopathy: influence of pancreatic and kidney transplantation. *Acta Diabetol* 30: 79-84
- 45 Gilbey SG, Walters H, Edmonds ME, Archer AG, Watkins PJ, Parsons V, Grenfell A (1989). Vascular calcification, autonomic neuropathy and peripheral blood flow in patients with diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 6: 37-42
- 46 Goodman JI (1966). Diabetic anhydrosis. *Am J Med* 41: 831-835
- 47 Greene DA, Sima AAF, Pfeifer MA (1990). Neuropathie. In: Mogensen CE, Standl E (Hrsg.), *Spätkomplikationen des Diabetes mellitus*; Walter de Gruyter, Berlin, S. 103-165
- 48 Hackelsberger N, Renner R, Piwernetz K, Gerhards W, Hepp KD (1989). Postprandiale Blutglukose-Latenz als Ausdruck der diabetischen Gastroparese bei Typ-1-Diabetes. *Akt Endokr Stoffw* 10: 93
- 49 Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234
- 50 Harris M, Hadden WC, Knowles WC, Bennet PH (1987). Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the United States population aged 20-74 years. *Diabetes* 36: 523-534

- 51 Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D (2002). Deutsche Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie: Diagnose und Therapie der autonomen diabetischen Neuropathie. 1-58
- 52 Hassan AAK, Tooke JE (1988). Effect of changes in local skin temperature on postural vasoconstriction in man. Clin Sci 74: 201-206
- 53 Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el Gebely S, Gaber AO (1994). Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. Transplantation 27: 816-822
- 54 Hauner H (1998). Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. Dtsch Med Wschr 123: 777-782
- 55 Hauner H, Köster I, Ferber L (2003). Ergebnisse der Bevölkerungsstudie in der Region Augsburg zur Häufigkeit des unentdeckten Diabetes mellitus. Download: [www.diabetesstiftung.de](http://www.diabetesstiftung.de)
- 56 Hauner H, von Ferber L, Köster I (1992). Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. Sekundärdatenanalyse einer repräsentativen Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund. Dtsch Med Wschr 117: 645-650
- 57 Heller G, Gunster C, Swart E (2005). The frequency of lower limb amputations in Germany. Dtsch Med Wochenschr. 130: 1689-1690
- 58 Helmert U, Janka HU, Strube H (1994). Epidemiologische Befunde zur Häufigkeit des Diabetes mellitus in der Bundesrepublik Deutschland 1984 bis 1991. Diab. Stoffw. 3: 271-277
- 59 Henriksen O (1976). Local reflex in microcirculation in human subcutaneous tissue. Acta Physiol Scand 97: 447-456

- 60 Hirschl M, Francesconi M, Hirschl MM (1991). Moenckeberg media sclerosis: clinical aspects in diabetic patients. *Vasa* 20: 216-212
- 61 Houben AJ, Schaper NC, Slaaf DW, Tangelder GJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC (1992). Skin blood cell flux in insulin-dependent diabetic subjects in relation to retinopathy or incipient nephropathy. *Eur J Clin Invest* 22: 67-72
- 62 Ibeling M, Chantelau E (1991). Gibt es eine „diabetische Mikroangiopathie“ im diabetischen Fuß? *Akt Endo Stoffw* 12: 153
- 63 Jörneskog G, Fagrell B (1996). Discrepancy in skin capillary circulation between fingers and toes in patient with type 1 diabetes. *Int J Microcirc* 16: 313-319
- 64 Jörneskog G, Östergren J (1990). Does combined kidney and pancreas transplantation reverse functional diabetic microangiopathy? *Transplant Int* 3: 167-170
- 65 Jörneskog G, Östergren J, Tyden G, Bolinder J, Fagrell B (1990). Does combined kidney and pancreas transplantation reverse functional diabetic microangiopathy? *Transplant Int* 3: 167-170
- 66 Jörneskog G, Tyden G (1991). Skin microvascular reactivity in fingers of diabetic patients after combined kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia* 34 (suppl): S135-137
- 67 Kassander P (1958). Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 48: 797-812
- 68 Katz MA, Mc Cuskey P, Beggs JL, Johnson PC, Gaines JA (1989). Relationship between microvascular function and capillary structure in diabetic and nondiabetic human skin. *Diabetes* 38: 1245-1250
- 69 Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH (2005). Disordered eating

behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ.* 31: 572-583

- 70 Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK (1968). Renal and pancreas allotransplantation in treatment of diabetic nephropathy in man. In: *Advance in transplantation*, Dausset J, Hamburger J, Mathe G, pp. 699-707, Munksgaard, Copenhagen.
- 71 Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezaki Y, Goetz FC (1967). Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61: 827-837
- 72 King H, Aubert RE, Herman WH (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes care* 2(9): 1414-1431
- 73 Kolodny RC (1971). Sexual dysfunction in diabetic females. *Diabetes* 20: 557-559
- 74 Kontron Instruments, Micro Gas 7640, Bedienungsanleitung, empfohlene Sensortemperatur für die pO<sub>2</sub> Überwachung
- 75 Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, Bartos V, Lanska V (2000). Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 9: 903-908
- 76 Kreyden OP, Hafner J, Burg G, Nestle FO (2001). Case report on therapy with granulocyte stimulating factor in diabetic foot. *Hautarzt* 52: 327-330
- 77 Kuller L (1999). Stroke and Diabetes. *Diabetes in America* 2nd: 449-456
- 78 Land W, Illner WD, Theodorakis J, Mojto J, Scheurer R, Landgraf R (1996). Typ-I-Diabetes: Heilung durch Pankreastransplantation. *Der Bay Int* 16: 14-24



- 79 Landgraf R (2002). Pankreastransplantation, Inselzell-, Stammzell- und Gentherapie: Stand und Perspektiven. Presseinformation zur 37. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) in Dresden. [www. diabetes-deutschland.de](http://www.diabetes-deutschland.de)
- 80 Landgraf R, Abendroth D, Land W, Bolinder J (eds.) (1991). Secondary complications and quality of life after successful pancreatic transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34 (suppl. 1): 1-159
- 81 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T (1985). Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 34 (suppl 3): 74-79
- 82 Lechner A, Habener JF (2003). DECODE-Study, Populationsbezogene europäische Studie über Alter, BMI, Glukosetoleranz. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E259-266
- 83 Marum van RJ, Kruit A, Meyer JH, Faes TJC, Bertelsmann FW, Schneider H, Ribbe MW (1990). Microcirculatory blood flow responses to pressure application in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 33: A164
- 84 Mayfield RK, Halushka PV, Wohltmann HJ, Lopes-Virella M, Chambers JK, Loadholt CB, Colwell JA (1985). Platelet function during continuous insulin infusion treatment in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 34: 1127-1133
- 85 Meyer MF, Schatz H (1998). Influence of metabolic control and duration of disease on microvascular dysfunction in diabetes assessed by laser Doppler anemometry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 395-403
- 86 Minar E (2001). Periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Antibiotika Monitor* 1/02/01. [www.ahc-net.at/0001/antibiotika\\_monitor/12\\_01/12\\_01\\_05.htm](http://www.ahc-net.at/0001/antibiotika_monitor/12_01/12_01_05.htm)

- 87 Möller A, Haslbeck M (1986). Trophische Störungen. In: Strian F, Haslbeck M, Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus; Springer Verlag, Berlin, S. 153-170
- 88 Monnier VM, Kohn RR, Cerami A (1984). Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci USA 81: 583-587
- 89 Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J, Abendroth D, Illner WD, Land W (1993). Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. Diabetes 42: 1482-1486
- 90 Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR (1997). Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. Ann Neurol 42: 727-736
- 91 Netten PM, Wollersheim H (1996). Skin microcirculation of the foot in diabetic neuropathy. Clin Sci 91: 559-565
- 92 Nokleby K, Berg TJ (2005). Diabetic neuropathy – a clinical review. Tidsskr Nor Laegeforen 125: 1646-1649
- 93 Nusser J, Meyer M, Huber RM, Scheuer R, Landgraf R (1989). Pulmonale Beteiligung bei diabetischer autonomer Neuropathie. Akt Endo Stoffw 10: 116
- 94 Nusser J, Scheuer R, Abendroth D, Illner WD, Land W, Landgraf R (1991). Effect of pancreatic and/or renal transplantation on diabetic autonomic neuropathy. Diabetologia 34 (suppl 1): 118-120
- 95 Pankreastransplantation und kombinierte Pankreas- Nieren- Transplantation. Artikel des Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Bonn; 03.12.2005
- 96 Philips JC, Marchand M, Scheen AJ (2005). Diabetic cardiac autonomic neuropathy. Rev Med Liege 60: 498-504

- 97 Piehlmeier W, Bullinger M, Nusser J, König A, Illner WD, Abendroth D, Land W, Landgraf R (1991). Quality of life in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients prior and after pancreas and kidney transplantation in relation to organ function. *Diabetologia* 34 (suppl 1): 150-157
- 98 Rayman G, Hasan A, Tooke JE (1986). Blood flow of the foot related to posture in diabetes mellitus. *Br Med J* 292: 87-90
- 99 Rendell M, Bamisedun O (1992). Diabetic cutaneous microangiopathy. *Am J Med* 93: 611-618
- 100 Rendell M, Bergmann T (1989). Microvascular blood flow, volume and velocity measured by laser doppler techniques in IDDM. *Diabetes* 38: 819-824
- 101 Rollo J (1798). *Cases of the Diabetes Mellitus*, 2nd edn. London: Dilly
- 102 Sandemann DD, Shore AC, Tooke JE (1992). Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med* 327: 760-764
- 103 Santjohanser B, Renner R, Hepp KD (1991). Einfluss von Diabetesdauer und autonomer Neuropathie auf die Schweißproduktion von Typ-1-diabetischen Patienten. *Akt Endo Stoffw* 12:148
- 104 Scarpello JHB, Martin TRP, Ward JD (1980). Ultrasound measurements of pulse-wave velocity in the peripheral arteries of diabetic subjects. *Clin Sci* 58: 53-57
- 105 Scheuer R, Nusser J, Landgraf R (1988). Computerized pedography: a tool for early detection of diabetic foot lesions. *Diabetologia* 31: 540
- 106 Schipperges H (1990). *Geschichte der Medizin in Schlaglichtern*. Meyers

Lexikonverlag; Mannheim, Wien, Zürich

- 107 Seviour PW, Teal TK, Richmond W, Erkelens RS (1988). Serum lipids, lipoproteins and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetics: a possible new approach to prevention Diabetic. Med 5: 161
- 108 Shami SK, Chittenden SJ (1991). Microangiopathy in diabetes mellitus: II features, complications and investigation. Diabetes Res 17: 157-168
- 109 Simon E, Eaton M et al. (2001). Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. Lancet 358: 35-36
- 110 Sjöstrand T (1953). Volume and distribution of blood and their significance in regulating circulation. Physiol Rev 33: 202
- 111 Standl E, Stiegler H, Janka HU, Mehnert H (1990). Erkrankungen zerebraler und peripherer Gefäße unter besonderer Berücksichtigung des diabetischen Fußes. In: Mogensen CE, Standl E (Hrsg.), Spätkomplikationen des Diabetes mellitus; Walter de Gruyter, Berlin, S. 187-220
- 112 Stevens MJ, Edmonds ME, Watkins PJ (1990). Abnormal vascular responses in the diabetic foot are a result of neuropathy and not microangiopathy. Diabetologia 33: A 168
- 113 Stiegler H (2004). Diabetic foot syndrome. Herz 29: 104-115
- 114 Stout RW (1987). Insulin and atheroma - an update. Lancet 1: 1077-1079
- 115 Strain W, Chaturvedi N, Leggetter S, Nihoyannopoulos P, Rajkumar C, Bulpitt C, Shore AC (2005). Ethnic differences in skin microvascular function and their relation to cardiac target-organ damage. Journal of Hypertension 23(1): 133-140
- 116 Sucker C, Lanzer P (2000). Arteriosclerosis and media sclerosis. A comparison

of 2 calcifying vascular diseases. *Med Klin (Munich)* 95: 207-210

- 117 Sundkvist G, Lilja B (1985). Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: A follow-up-study. *Diabetes care* 8: 129-133
- 118 Sutherland DER (1992). Effect of pancreas transplants on secondary complications of diabetes: Review of observations at a single institution. *Transplant Proc* 24: 859-860
- 119 Teodorescu VJ, Chen C, Morrissey N, Faries PL, Marin ML, Hollier LH (2004). Detailed protocol of ischemia and the use of noninvasive vascular laboratory testing in diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 187: 75S-80S
- 120 The DCCT study (2000), Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 342: 381-389
- 121 Thomas PK, Eliasson SG (1984). Diabetic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. *Peripheral neuropathy*. Vol. 2. W.B. Saunders, pp. 1773-1810
- 122 Tooke JE (1995). Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes* 44: 721-726
- 123 Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M (1996). Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 19: 1006-1009
- 124 Tseng CH (2003). Pulse pressure as a risk factor for peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens* 25: 475-485
- 125 Vinik AI (1999). Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr*

- 126 Wagenpfeil S, Neiss A, Gortz A, Reitberger U, Stammer H, Spannheimer A, Liebl A (2002). Bootstrap confidence intervals for costs-of-illness of type 2 diabetes mellitus in Germany. *Value Health* 5: 397-403
- 127 Watkins PJ, Greenfell A, Edmonds M (1987). Diabetic complications of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 4: 293-296
- 128 Wilczek H, Solders G, Gunnarsson R, Tyden G, Persson A (1987). Effect of successful combined pancreatic and renal transplantation on advanced diabetic neuropathy: A one-year follow-up study. *Transplant Proc* 19: 2327-2328
- 129 Wingard DL, Barrett-Connor E (1995). Heart disease and diabetes. In: *Diabetes in America*, Harris M.I. ed., National Institutes of Health, Washington (NIH Publication No. 95-1468), 429-48
- 130 Yosipovitch G, Schneiderman J, van Dijk DJ, Chetrit A, Milo G, Boner G (1996). Impairment of the postural venoarteriolar response in young type 1 diabetic patients. A study by laser Doppler flowmetry. *Angiology* 47: 687-691
- 131 Zatz R, Brenner B (1986). Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med* 80: 443-453
- 132 Ziegler D (1999). Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetic Reviews* 7: 342-357
- 133 Ziegler D (2002). Diabetic autonomic neuropathy. Cardiac sympathetic "dysinnervation", QT interval prolongation, and mortality. *Clin Auton Res.* 12: 349-352
- 134 Ziegler D, Gries FA (1994). Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 3: 22-31

---

## 7. Danksagung

---

Am Ende einer Arbeit, die einen Menschen auf vielfältige Weise begleiten kann, bleibt mir die Möglichkeit ein paar eigene Gedanken niederzuschreiben. So habe ich hier nun den Raum, all jenen, die mich auf diesem Weg unterstützt haben, einfach mal „Danke“ zu sagen. Dies hört sich zwar nach den üblichen allgemeinen Worthülsen an und jeder wird sich denken an welcher Stelle wohl „Er“ oder „Sie“ genannt sein wird, oder ob vielleicht irgend jemand vergessen wurde, aber ohne ein kollegiales Miteinander und ohne ein gutes Arbeitsklima ist es sicherlich nur schwer möglich eine Doktorarbeit auf die Beine zu stellen, zumal die Zeitspanne meiner Arbeit - sicherlich auch teilweise durch mich verschuldet - etwas aus dem Rahmen gefallen ist.

Zudem stellen sich bei einer klinisch-experimentellen Arbeit regelmäßig Schwierigkeiten ein, mit denen man zu Beginn nicht gerechnet hat und diese zu bewältigen eine immer wiederkehrende Geduldprobe aber auch lehrreiche Erfahrung darstellt. Wie oft sind Patienten nicht zur Messung erschienen oder haben sich Besprechungen im Sande verlaufen, sind Daten nur mühsam zu erheben gewesen oder Räumlichkeiten belegt. Und plötzlich fehlte ein wichtiges Messinstrument: der Laser-Doppler - gestohlen!

So denke ich sind die folgenden Zeilen doch mehr als leere Worte, vielmehr sollen sie Ausdruck meiner echten Anerkennung sein.

So möchte ich meinen besonderen Dank Herrn Professor Dr. med. Rüdiger Landgraf aussprechen, der mir das Thema der Arbeit überlassen hat und durch Anregungen aber vor allem durch die Korrektur erst diesen Erfolg ermöglichte. Ich habe ihn als einen äußerst kollegialen, fleißigen aber besonders doch immer mit Humor ausgestatteten Menschen kennen und schätzen gelernt. Er war stets sehr bemüht ein wenig gute Stimmung in den oft doch sehr anstrengenden und

ausgefüllten Klinikalltag zu bringen.

Ganz besonders aber möchte ich Herrn Dr. med. Wolfgang Piehlmeier danken. Er hat durch seine stets ruhige und besonnene Art die gesamte Zeitspanne hindurch mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Für seine ausgesprochene Geduld bereits in der Einarbeitungsphase, seinen Tipps und Ratschlägen, war er mir ein wirklich vorbildlicher Betreuer. Ich möchte Dir lieber Wolfgang auf Deinem ganzen weiteren beruflichen wie privaten Weg alles Gute wünschen. Mit Deinen nunmehr vier Kindern ist Dir ein abwechslungsreicher aber auch sicherlich turbulenter Alltag gesichert.

Ein herzliches Dankeschön auch an Frau Christine Grünfeldt und Frau Katharina Aimer - die guten Seelen des Labors - , die mir bei der Einbestellung der Patienten, sowie mit nützlichen Tipps bei der Recherche von Befunden behilflich waren. Zudem waren sie immer für einen kleinen privaten Plausch gern zur Stelle. An dieser Stelle sei auch allen weiteren Mitarbeitern dieser „wunderbaren Kellerräume“ gedankt, die zu erwähnen diesen Rahmen hier sprengen würde.

Ein Buch mit sieben Siegeln stellt für wohl die meisten Mediziner die Erstellung einer aussagefähigen Statistik dar. Welchen Test man für welche Berechnungen benötigt, um am Ende zu einem sinnvollen Resultat zu gelangen war natürlich auch für mich nur schwer überschaubar. Hier war Herr PD Dr. med. August König und seine Mitarbeiterin Frau Hana Beranek eine geeignete Anlaufstelle.

Nach persönlichen Verdächtigungen, der Abnahme von Fingerabdrücken und weiteren kriminalistischen Untersuchungen, gelang es doch noch unser verschwundenes Messinstrument nach vier bangen Monaten wiederzuerlangen. An dieser Stelle ein Dankeschön an Frau Etter von der Kriminalpolizei München.

Mit ganz besonderem Dank aber darf ich meine Kollegin Frau Dr. med. Nicola Eberl hervorheben, die mit mir zum einen den methodisch-praktischen Teil der Arbeit gemeinsam erstellte, zum anderen aber, mich auch längst nach Abschluss ihrer eigenen Dissertation, mit dem ein oder anderen Tritt - symbolisch gesprochen - immer wieder aufmunterte und bis zum Schluss begleitete. Ich habe



in ihr nicht nur eine äußerst gewissenhafte Medizinerin kennen gelernt, sondern eine Ärztin mit allen positiven menschlichen Charakterzügen, Einfühlungsvermögen und Humor.

Liebe Niki ich danke Dir für Deine Freundschaft und hoffe, dass wir weiterhin so toll zusammenhalten.

Steigert sich die Wertigkeit einer Danksagung zum Ende hin oder gilt dies in umgekehrter Reihenfolge? Ich glaube, dass nur durch ein Team eine solche Arbeit möglich ist und somit jedem einzelnen mein aufrichtiger Dank gebührt. Ohne die Hilfe und die angenehme Arbeitsatmosphäre in diesem Labor und ohne einen gewissen Draht zueinander wäre die Zeit sicherlich um vieles schwerer gewesen.

Aber ein spezieller und besonders emotionaler Dank sei hier noch an zwei weitere Personen gerichtet - meinen Eltern. Sie haben mir nicht nur das Studium ermöglicht und mit viel nervlichen Strapazen verfolgt, sondern auch mit äußerster Geduld den Abschluss dieser Arbeit erwartet. Ich glaube es ist nur mehr als fair, ihnen dieses Werk zu widmen.

## Diabeteszentrum

Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt, Universität München

---

### Kardiale autonome Neuropathie und Mikrozirkulation

Name: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

Datum der Untersuchung: \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Untersucher: \_\_\_\_\_

Rauchen: Nein Ja Früher, bis \_\_\_\_\_ wie lange? \_\_\_\_\_ wieviel tgl? \_\_\_\_\_

Letzte Mahlzeit: \_\_\_\_\_ zuletzt geraucht: \_\_\_\_\_

Letzter Kaffee / Schwarztee: \_\_\_\_\_ letzter Alkohol: \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ Gewicht: \_\_\_\_\_

Diabetes seit: \_\_\_\_\_

Blutzucker aktuell: \_\_\_\_\_ mg/dl

Insulintherapie: keine Pumpe intensiviert konventionell IE/Tag: \_\_\_\_\_

Dialyse von bis: \_\_\_\_\_

Begleiterkrankungen: \_\_\_\_\_

Medikamente: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Transplantation:  Nein  Ja: Erste Tx: \_\_\_\_\_ am \_\_\_\_\_  
(Organe) (Datum)

Zweite Tx: \_\_\_\_\_ am \_\_\_\_\_  
(Organe) (Datum)

Dritte Tx: \_\_\_\_\_ am \_\_\_\_\_  
(Organe) (Datum)

Abstoßung des ersten Pankreastransplantates: \_\_\_\_\_ Abst. des zweiten: \_\_\_\_\_  
(Datum) (Datum)

Abstoßung des ersten Nierentransplantates: \_\_\_\_\_ Abst. des zweiten: \_\_\_\_\_  
(Datum) (Datum)

Koronare Herzerkrankung	Nein	Ja	Unbekannt
Stummer Herzinfarkt	Nein	Ja	Unbekannt
Apoplex	Nein	Ja	Unbekannt
Symptome für pAVK	Nein	Ja	
Periphere Pulse tastbar	Nein	Ja	
Retinopathie	Nein	Ja	Unbekannt

Periphere Neuropathie	Nein	Ja	Unbekannt
Derzeit Fußgeschwüre	Nein	Ja	Ort: _____
Früher Fußgeschwüre	Nein	Ja	Ort: _____

Die Angaben über die Symptome beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Bitte stets Häufigkeit und Schweregrad ankreuzen:

	Häufigkeit	Schweregrad
	1 = gar nicht 2 = selten 3 = gelegentlich 4 = oft 5 = immer	1 = schwach 2 = mittel 3 = stark 4 = sehr stark
Orthostase-Syndrom	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Dysphagie (flüssig / fest)	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Gastroparese	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Meteorismus	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Stuhlfrequenz _____ pro Woche (Laxantien / keine Laxantien)		
Obstipation	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Diarrhoe (tags / nachts)	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Stuhlinkontinenz	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Miktionen/24 Std.: _____, davon nachts: _____ Trinkmenge/Tag: _____		
Harninkontinenz	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Gefühl von Restharn	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Erektionsstörungen (ohne Libidoverlust)	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Menstruationsstörungen (prim. Amenorrhoe / sek. Amen. / Menopause)	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Hitzestau	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Nächtliches Schwitzen ohne Anlaß	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Gustatorisches Schwitzen	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Hypoglykämien nach Transplantation	1 2 3 4 5	1 2 3 4
Symptom erst bei BZ von _____ mg/dl		

---

## 9. Lebenslauf

Name: Stefan Dachauer

Geburtsdatum: 23.01.1971

Geburtsort: Bad Aibling

Eltern: Hans Dachauer, Dipl. Betriebswirt i.R.  
Renate Dachauer, geb. Baumgart, i.R.

Geschwister: Andreas Dachauer, Dipl. Verwaltungswirt  
Markus Dachauer, Holztechniker  
Matthias Dachauer, Dipl. Betriebswirt

Juni 1991 Allgemeine Hochschulreife Finsterwalder-Gymnasium Rosenheim

November 1991 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1998-1999 Praktisches Jahr in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin und Urologie

November 1999 III. Staatsexamen

2000-2002 Arzt im Praktikum und Assistent im KH Bogenhausen, Abteilung für Chirurgie (Viszeral-, Gefäß-, Unfallchirurgie, Notfallambulanz, Notarztstätigkeit)

Seit 2003 Assistent im Rotkreuzklinikum München, Abteilung für Innere Medizin II (Prof. Dr. med. O.-A. Müller)