

Aus der klinischen Abteilung des
Deutschen Diabetes Zentrums Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. Scherbaum

**Effektive Behandlung der symptomatischen diabetischen
Polyneuropathie durch hochfrequente externe Muskelstimulation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Lars Reichstein

2006

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf“

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Martin

Korreferent: Hemmer

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. Einleitung</u>	
1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen	5
1.2. Einteilung und Klinik der diabetischen Polyneuropathie	6
1.3. Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie	8
1.4. Therapie der diabetischen Polyneuropathie	
1.4.1. Allgemeine und medikamentöse Therapieverfahren	11
1.4.2. Physikalische Therapieverfahren	13
1.4.3. Hochfrequente externe elektrische Nervenstimulation	15
1.5. Ziel der Studie	16
<u>2. Material und Methodik</u>	
2.1. Patientenaufnahmekriterien	17
2.2. Studienablauf	17
2.3. Behandlungsdurchführung	22
2.4. Statistik	24
<u>3. Ergebnisse</u>	
3.1. Patientencharakteristik	25
3.2. Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Therapien	27
3.3. allgemeine Ergebnisse	27
3.4. Analysen der Therapieresponder	29
3.5. Analysen der Untergruppen	
3.5.1. Einzelanalyse der HF-Gruppe mit schmerzhafter Polyneuropathie (HF; schmerzhaft)	33
3.5.2. Einzelanalyse der HF-Gruppe mit schmerzloser Polyneuropathie (HF; schmerzlos)	37
3.5.3. Einzelanalyse der TENS-Gruppe mit schmerzhafter Polyneuropathie (TENS; schmerzhaft)	39
3.5.4. Einzelanalyse der TENS-Gruppe mit schmerzloser Polyneuropathie (TENS; schmerzlos)	42

	Seite
<u>4. Diskussion</u>	
4.1. Mögliche Erklärungsansätze für die hochfrequente externe Muskelstimulation (HF)	45
4.2. Wirkmodelle der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS)	46
4.3. Gemeinsamkeiten der HF- und TENS-Therapie	48
4.4. Limitation der Studie	52
4.5. Zusammenfassung und Ausblick	53
<u>5. Anhang</u>	
5.1. Abkürzungsverzeichnis	54
5.2. Danksagung	55
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	56

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit steigender Inzidenz weltweit, mehr als 171 Millionen Menschen sind bisher erkrankt, und die Zahl der Diabetiker wird bis zum Jahr 2030 laut World Health Organisation (WHO) auf ca. 350 Millionen ansteigen(1-6). Das Risiko im Laufe des Lebens an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken beträgt laut Narayan et al. für Frauen 39% und für Männer 33% (7).

Neben einer hohen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem (8-12) tritt eine Vielzahl von Folgeerkrankungen im Verlauf des Diabetes mellitus auf, der die Lebensqualität und Lebenserwartung erheblich einschränken kann.

Mögliche Folgen sind vaskuläre Schäden, im Sinne einer Mikro- und Makroangiopathie, die z.B. in eine periphere arterielle Verschlusskrankheit mit folgender Gangrän und resultierender Amputation münden können. Durch Endothelschädigungen von Hirnarterien kann es zu ischämischen Hirninsulten kommen. Aufgrund der Mikroangiopathie kommt es bei ca. 90% der Typ 1 und bei ca. 25% der Typ 2 Diabetiker nach ungefähr 15 Jahren zu einer Retinopathie, die eine der häufigsten Ursachen für eine Erblindung in Europa darstellt. Durch Glomerulosklerose, Arteriosklerose und rezidivierende Harnwegsinfekte leiden eine Vielzahl von Diabetikern an einer chronischen Nephropathie, die zu Dialysepflichtigkeit führen kann.

Abhängig von Diabetesdauer und Stoffwechseleinstellung kommt es zu Schäden des autonomen, vegetativen und peripheren Nervensystems, wobei die periphere diabetische Polyneuropathie am häufigsten auftritt. Die Prävalenz der diabetischen Polyneuropathie schwankt je nach Studie zwischen 28% und bis zu 66% (13-17). Dabei nimmt die Prävalenz von 5% bei den 20-29 Jährigen auf über 44% bei den 70-79 Jährigen zu. Die diabetische Polyneuropathie ist aber auch an die Dauer der Erkrankung gekoppelt, so kommt sie bei Patienten, die weniger als fünf Jahre erkrankt sind, bei nur ca.21% vor. Nach mehr als zehn Jahren sind hingegen schon mehr als 36% an einer diabetischen Polyneuropathie erkrankt (16). Nimmt man die von der WHO angegebenen Zahlen zur Grundlage, leiden momentan rund 85 Millionen Menschen weltweit an einer durch Diabetes mellitus verursachten Polyneuropathie. Den Prognosen zu Folge wird sich diese Zahl bis zum Jahr 2030 auf ca. 170 Millionen Menschen verdoppeln.

Eine weitere schwerwiegende und für die Patienten sehr belastende Spätfolge des Diabetes mellitus stellt das diabetische Fußsyndrom dar. Es ist gekennzeichnet durch lang anhaltende Infektionen, häufig mit schlecht heilenden Ulzerationen der unteren Extremität, die häufig nur schwierig zu therapieren sind. Nicht selten bleibt als letzter Therapieansatz die chirurgische

Sanierung der Wunde bzw. die Amputation der erkrankten Extremität. Ätiologisch ist das diabetische Fußsyndrom bedingt durch eine Kombination aus mikro-/ makroangiopathischen Durchblutungsstörungen und einer herabgesetzten Sensibilität, bedingt durch die diabetische Polyneuropathie. Letztere hat zur Folge, dass kleinere Verletzungen und Druckstellen nicht mehr bewusst wahrgenommen werden, und dadurch Keimen Eintrittspforten eröffnet werden. Diese werden häufig durch therapieresistente Keime besiedelt (18;19).

1.2. Einteilung und Klinik der diabetischen Polyneuropathie

Die Definition der diabetischen Polyneuropathie ist nicht eindeutig festgelegt. Folgende einfache Beschreibung stellten Boulton et al. auf, „ eine diabetische Neuropathie ist das Vorhandensein von Symptomen oder Zeichen einer Dysfunktion eines peripheren Nerven bei Personen mit Diabetes mellitus, nachdem andere Gründe dafür ausgeschlossen wurden“ (20) . Eine detailliertere Definition wurde auf der San Antonio Consensus Conference beschlossen, „ Diabetische Neuropathy ist ein deskriptiver Begriff, der eine Störung, symptomatisch oder asymptomatisch, beschreibt, die im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus auftritt ohne andere Gründe für eine Polyneuropathie. Diese neuropathischen Störungen können im somatischen und/ oder im autonomen Anteilen des peripheren Nervensystems auftreten.“ (21). Die Abklärung anderer Ursachen für eine Polyneuropathie ist immens wichtig, da bis zu zehn Prozent der peripheren Polyneuropathien bei Diabetikern auf andere nicht diabetische Ursachen zurückzuführen sind (22).

Eine diabetische Polyneuropathie kann nicht ohne eine genaue klinische Untersuchung und eine detaillierte Anamnese diagnostiziert werden. Ein Fehlen von neuropathischen Symptomen kann nicht mit dem Nicht-Vorhandensein einer Polyneuropathie gleichgesetzt werden, da häufig asymptomatische Krankheitsverläufe vorkommen. Die Diagnose sollte nicht anhand eines einzigen Symptoms gestellt werden, als Minimum gelten zwei Abnormitäten, wobei eine davon durch quantitative oder elektrophysiologische Tests bestätigt werden sollte .

In der Literatur werden bis zu 16 verschiedene diabetische Polyneuropathien unterschieden (23). Die Einteilung der diabetischen Polyneuropathie ist nicht einheitlich. Je nach Autor und Region werden die diabetischen Polyneuropathien nach klinischen Symptomen, nach zugrundeliegender Ätiologie oder nach topographischen Gesichtspunkten eingeteilt. Die Klassifikation unter klinischen Aspekten hat sich dabei am ehesten bewährt und wird am häufigsten benutzt (13;23;24).

Eine häufig angewendete Einteilung hat P.K.Thomas etabliert, die folgende acht Neuropathietypen beschreibt. Die hyperglykämische Neuropathy, die bei schlecht eingestellten oder bei neu diagnostizierten Diabetes mellitus unter Umständen auch mit Ketoazidose auftritt. Klinisch leiden diese Patienten unter kribbelnden Parästhesien, Schmerzen und Hyperästhesien. Eine längerfristige Einstellung auf normoglykämische Werte kann zu einer Rückbildung der Symptome führen.

Zu den generalisierten symmetrischen Polyneuropathien zählt P.K.Thomas die sensorische/sensomotorische, akut sensorische und die autonome Polyneuropathie. Die häufigste Form der diabetischen Polyneuropathien ist die distal sensorische oder auch sensomotorische Polyneuropathy. Sie tritt entweder klinisch asymptomatisch im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung auf oder bietet eine Vielzahl verschiedenster Symptome, wobei Schmerz, Brennen, Kribbeln und Sensibilitätsverlust am häufigsten sind. Diese Form betrifft vor allem die untere Extremität symmetrisch und führt durch die mangelnde Schmerzwahrnehmung häufig zu chronischen Ulzerationen. Die distal sensorische Polyneuropathie wird noch in schmerzhaft und schmerzlos unterteilt. Einige Autoren bezeichnen schmerzhaft als positives und schmerzlos als negatives Symptom. Diese Einteilung erfolgt anhand der Klinik des Patienten. Symptome einer schmerzhaften distalen sensomotorischen Polyneuropathie sind brennender, scharfer, messerähnlicher, pochender, ziehender, abschnürender Schmerz, Kälteempfindung und Allodynie. Die Ätiologie der Schmerzen ist dabei vielfältig. Aktivierung freier Schmerzendigungen, Schäden an A δ - und C-Fasern, axonale Degeneration/Atrophie aber auch axonale Regeneration, veränderter Blutfluss in der Peripherie und Veränderungen im Transmittersystem des zentralen Nervensystems spielen eine Rolle in der Genese des polyneuropathischen Schmerzes (25).

Die nicht schmerzhaft bzw. schmerzlose Form zeigt als Symptome Gefühl des Eingeschlafenseins, des dem Körper Fremdseins, Taubheitsgefühl und Kribbeln (26).

Die akute schmerzhaft diabetische Neuropathie ist eine Unterform der distal sensorischen Polyneuropathie und nimmt einen akuten bis subakuten Verlauf mit starken brennenden Schmerzen an den unteren Extremitäten. Die Haut zeigt häufig Hyperästhesien bei Berührung. Weitere autonome Dysfunktionen, wie erectile Dysfunktion, können auftreten.

Eine sehr vielfältige Symptomatik, z.B. orthostatische Dysregulation, Gastroparese oder Blasenentleerungsstörungen kann die autonome Polyneuropathie zeigen. Meist sind Typ I Diabetiker nach langjähriger Erkrankung betroffen. Eine Therapie führt nur selten zu einer Restitutio ad integrum (17).

Die zweite große Gruppe der Neuropathien sind die fokalen und multifokalen diabetischen Neuropathien. Bei diesen kommt es zu einzelnen isolierten oder multiplen isolierten Läsionen eines oder mehrerer peripherer Nerven. Diese Gruppe wird noch in drei weitere Subgruppen nach betroffenem Nervengebiet eingeteilt, den kranialen Neuropathien, den thorakolumbalen Radikuloneuropathien und den Nervenstamm-Neuropathien.

Bei der kranialen Neuropathie sind klassischerweise einer oder mehrere der äußeren Augenmuskeln, die vom dritten Hirnnerven innerviert werden, betroffen. Es kommt zu anfänglichen Schmerzen, Muskellähmungen und Pupillenmotilitätsstörungen. In selten Fällen ist der siebte Hirnnerv erkrankt, so dass es bei den betroffenen Patienten zu Gesichtsschmerzen und Gesichtsmuskellähmungen kommt. Zusammenfassend muß man aber erwähnen, dass diese Nervenläsionen äußerst selten sind, und die Assoziation mit einem Diabetes mellitus nicht immer zu stellen ist.

Patienten mit einer thorakolumbalen Radikuloneuropathie weisen fokale sensorische Symptome wie Schmerz, kutane Hyperästhesien und Sensibilitätsverlust im Innervationsgebietes einer Nervenwurzel oder auch eines Interkostalnerven auf. Es kann zudem auch zu Muskelschwächen im betroffenen Innervationsgebiet kommen. Die Symptome können akut oder subakut auftreten und bilden sich meist im Laufe von Monaten zurück.

Die hypoglykämische Neuropathie kann nach rezidivierenden Phasen einer Hypoglykämie auftreten. Diese Form der diabetischen Polyneuropathie ist äußerst selten und tritt gehäuft bei Patienten mit einem Insulinom auf. Historische Bedeutung hat die hypoglykämische Neuropathie bei Behandlung psychiatrischer Patienten mit Insulin-Schock-Therapie. Klinisch zeigt die hypoglykämische Neuropathie Muskelatrophien der kleinen Handmuskeln und sensorische Defizite (13;23;27;28).

1.3. Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie

Die Ätiologie der diabetischen Polyneuropathie ist noch nicht vollständig geklärt, doch gibt es eine Vielzahl möglicher und teilweise bewiesener daran beteiligter Mechanismen. Neuere Studien an Tieren und in vitro haben gezeigt, dass die Pathogenese der diabetischen Neuropathie nicht auf einzelne Faktoren zurückzuführen ist, sondern vielmehr multifaktoriell bedingt ist, da diese Faktoren nicht selten untereinander interagieren und sich beeinflussen (13;29-31).

Der essentielle Ätiologiefaktor der diabetischen Polyneuropathie ist die chronische Hyperglykämie (13;32). Diese stößt eine Vielzahl verschiedenster Pathomechanismen an, die bei der Entstehung der diabetischen Polyneuropathie eine Hauptrolle spielen.

Bei Patienten mit chronischer Hyperglykämie kommt es zu einem gesteigerten Umsatz im Polyol-Stoffwechsel. Hohe Glucosespiegel fördern dabei die Umwandlung von Glucose, durch die Aldosereduktase, zu Sorbitol, das dann selbst durch die Sorbitoldehydrogenase zu Fructose umgewandelt wird (33). Sorbitol, als eine osmotisch wirksame Substanz, vermindert die Konzentration der Osmolyte Myo-Inositol und Taurin in der Zelle. Verminderte Taurinspiegel, die zelluläre Antioxidantien und Bestandteile der Regeneration in Nervenzellen sind, führen zu Zellschäden. Eine Abnahme von Myo-Inositol hingegen führt zu einer daraus resultierenden Verminderung der Diacylglycerolkonzentration, die wiederum zu einer Abnahme der Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität führt (33;34). Dies hat eine verringerte Nervenleitgeschwindigkeit zur Folge (35-37). Die Na^+/K^+ -ATPase wird aber auch noch durch andere Faktoren, wie vasoaktive Prostaglandine oder Acetyl-L-Carnitine, beeinflusst, die bei Diabetikern ebenfalls gestört sein können. Nicht nur durch verminderte Taurinspiegel, sondern auch durch die Oxidation von NADPH zu NADP^+ , das bei der Bildung von Sorbitol aus Glucose chemisch umgebildet wird, kommt es zu einer Verringerung des antioxidativen Potentials der Nervenzelle. NADPH wird im Polyol-Stoffwechsel bei hohen Glucosespiegeln vermehrt verbraucht und steht dann nicht der Regeneration des reduzierten Glutathions in die oxidierte Form zur Verfügung, das ebenfalls ein zelluläres Antioxidant darstellt (30;38;39).

Einen weiteren Pathomechanismus für die langfristige Entstehung einer diabetischen Polyneuropathie ist die nichtenzymatische Glykosylierung (40;41). Monosaccharide verbinden sich dabei mit einer freien Aminogruppe eines Proteins oder eines anderen zellulären Moleküls. Durch weitere chemische Umbauvorgänge entstehen daraus irreversible Glykosylierungs-Endprodukte (IGE). Diese stellen an sich für die Zelle einen oxidativen Streß dar, führen aber auch durch Akkumulation in Nervenzell- und Myelinschichten eines peripheren Nerven zu direkten Schäden (41;42). Makrophagen können durch IGE's, die als Antigen fungieren, aktiviert werden und führen durch Phagozytose zum Aufbrechen der Myelinschicht oder gar zu einer kompletten Demyelinisierung des Nerven. Dies kann im schlimmsten Fall zu einem Absterben der ganzen Nervenzelle führen (43).

Durch Glykosylierung von Zytoskelettproteinen wie Tubulin, Neurofilamenten oder Aktin, kommt es zu Störungen des axonalen Transportes von z.B. Nährstoffen und/ oder Strukturproteinen. Dieser Umstand kann in Atrophie oder gar vollständiger Nervenzelldegeneration enden (43;44). Eine mangelnde Regenerationsfähigkeit der Nervenzelle ist vor allem durch eine Glykosylierung der Extrazellulärmatrix bedingt (45).

Fettsäuren sind besonders vulnerabel für Peroxidation durch oxidativen Streß. Diese können wiederum eine autokatalytische Kettenreaktion auslösen, die weitere Fettsäuren peroxidiert. Die Folge dieser Mechanismen sind Veränderungen der Zellmembran, die zu einem überwiegenden Anteil aus Fettsäuren besteht. In Nervenzellen führt dies zu einer Degeneration oder Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit (39).

Oxidativer Streß führt auch zu vaskulären Schäden und Atherosklerose, die eine mangelnde vaskuläre Reagibilität und daraus resultierend einen ungenügenden Blutfluß sowie eine mangelnde Oxygenierung der Nervenzellen zur Folge haben. Zudem steigern freie Sauerstoffradikale, die auf DNA einwirken können, die Genexpression von Endothelin 1, das ein potenter Vasokonstriktor ist und somit die Durchblutung noch weiter herabsetzt (46).

Patienten mit einer diabetischen Polyneuropathie weisen eine Verringerung neurotropher Faktoren auf, die die Expression von verschiedenen Proteinen in der Nervenzelle regulieren. Zu den neurotrophen Faktoren zählen der „nerve growth factor“ (NGF), Neurothrophin 3 und Neurothrophin 4/5, die für die Aufrechterhaltung bestimmter Nervenzellen zuständig sind (47). Der NGF wird in Haut- und Muskelzellen produziert und gelangt retrograd in verschiedene Nervenzellen, in denen er mit Insulin und dem „insulin like growth factor 1“ (IGF-1) zusammen die Produktion von Neurofilamenten fördert, die den Hauptbestandteil eines Axons darstellen (48). Hieraus resultiert bei Mangel an NGF die charakteristische axonale Atrophie der diabetischen Polyneuropathie.

Insulin, IGF-1 und C-Peptid besitzen neuroprotektive Effekte für einen peripheren Nerven. Der IGF-1 wird zu großen Anteilen in Hepatozyten und geringgradig auch in peripheren Schwann-Zellen produziert. Beide Konzentrationen fallen bei Diabetikern stark ab, so dass die Nervenzelle Schädigungen stärker ausgesetzt ist (49;50). Hierin liegt auch ein Erklärungsansatz, warum Typ 1 Diabetiker häufig stärker und früher von einer diabetischen Polyneuropathie betroffen sind, da ihnen die neuroprotektiven Faktoren wie Insulin und IGF-1 nahezu fehlen (22).

Zusammenfassend besteht die Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie aus einer Vielzahl von Einzelfaktoren wie oben beschrieben, die in Kombination nach einer gewissen Erkrankungsdauer zu den charakteristischen Veränderungen an Nervenzellen führen und die typischen klinischen Erscheinungsbilder bedingen. Einer der Hauptfaktoren besteht in der mangelnden Fähigkeit der Zelle oxidativen Streß zu neutralisieren, der entweder durch biochemische Vorgänge vermehrt entsteht, oder durch Veränderungen im Entgiftungssystem der Zelle nicht adäquat abgebaut werden kann. Diese Faktoren führen zu der klassischen

Demyelinisierung des peripheren Nervensystems und im weiteren Verlauf auch zum kompletten Untergang von peripheren Nervenzellen (13;23;24;29;39).

Viele Fragen bei der Entstehung der diabetischen Polyneuropathie sind aber bisher noch unbeantwortet geblieben und bedürfen noch weiterer Forschung um vor allem die Prävention und Therapie dieses Krankheitsbildes zu verstehen und weiter zu verbessern.

1.4. Therapie der diabetischen Polyneuropathie

1.4.1. Allgemeine und medikamentöse Therapieverfahren der diabetischen Polyneuropathie

Diabetes Mellitus ist der häufigste Grund für eine Polyneuropathie und führt häufig zu einer immensen Beeinträchtigung der Lebensqualität, aber auch zu Verkürzung der Lebenserwartung. Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer diabetischen Polyneuropathie ist die chronische Hyperglykämie, deswegen ist es so überaus wichtig Diabetiker auf normoglykämische Blutzuckerspiegel intensiv einzustellen. Dies ist neben Einstellung der Blutfett- und Blutdruckwerte eine der wenigen präventiven Maßnahmen, die das Auftreten der diabetischen Polyneuropathie verzögern oder sogar verhindern kann. Der HbA_{1c} sollte möglichst konstant bei 6,5 bis 7,5 % liegen (51-54).

Da es für die diabetische Polyneuropathie zur Zeit kaum kausale Therapieansätze gibt, bzw. die Effektivität kausaler Behandlungsansätze noch nicht eindeutig belegt wurde, beschränken sich die therapeutischen Maßnahmen auf den Versuch die Symptome vorwiegend durch Medikamente zu lindern.

Einfache Möglichkeiten sind z.B. das Benutzen eines Bettdeckengestells, das die Bettdecke von der Haut weghält und somit die Allodynie abschwächt. Patienten mit diabetischer Polyneuropathie sollten unbedingt weiches Schuhwerk tragen, das zu keinen Druckstellen führt und das Auftreten von schmerzlosen diabetischen Ulzerationen und daraus resultierenden Infektionen verhindern kann.

Diese einfachen Methoden der Therapie sind jedoch meist nur adjuvant. Die medikamentöse Therapie steht immer noch im Vordergrund der Polyneuropathiebehandlung, vor allem der schmerzhaften Polyneuropathie. Es kommen viele verschiedene Medikamentengruppen dabei zum Einsatz, die aber mit Vorsicht anzuwenden sind, da sie eine Vielzahl von Nebenwirkungen aufweisen können.

Trizyklische Antidepressiva, wie z.B. Amitriptylin oder Imipramin, sind häufig eingesetzte Medikamente zur Behandlung der schmerzhaften Polyneuropathie. Als Wirkmechanismus wird die Hemmung des Noradrenalin- und Serotoninuptakes angenommen. Dadurch kommt es zu einem Anstieg dieser Neurotransmitter an Synapsen schmerzregulierender zentraler

Systeme. Diese Medikamente wirken auch am NMDA-Rezeptor antagonistisch, der für die Modulation von Hyperästhesien und Allodynie zuständig ist. Bei ca. einem Drittel der mit trizyklischen Antidepressiva behandelten Patienten kommt es aber zu so schweren Nebenwirkungen, dass die Therapie mit diesen Wirkstoffen abgebrochen werden muß. Typische Nebenwirkungen sind anticholinerge Effekte wie trockener Mund, kardiale Arrhythmien, Sedierung, Harnverhalt und Obstipation (55;56).

Die Therapie mit Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) hat sich nach bisheriger Studienlage für die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie nur als bedingt geeignet gezeigt, da es zu schweren Nebenwirkungen wie vermehrtem Auftreten von oberen gastrointestinalen Blutungen gekommen ist, bei nur geringer Symptomverbesserung der neuropathischen Beschwerden(57;58).

Weit besser verträglich sind hingegen Antikonvulsiva, die schon seit Jahren ein fester Bestandteil der Polyneuropathithherapie sind. Gabapentin ist eine häufig verwendete Substanz, die strukturell der γ -Aminobuttersäure (GABA) ähnelt und über ihre membranstabilisierende Wirkung zu einer Linderung der schmerzhaften Polyneuropathie führt. Antikonvulsiva besitzen weitaus weniger unerwünschte Nebenwirkungen als trizyklische Antidepressiva. Selten treten Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Fußödeme auf (59;60).

Zur Behandlung starker neuropathischer Schmerzen werden Opioidanalgetika eingesetzt, wobei Tramadol am häufigsten verwendet wird, da es zwar zentral den Schmerz hemmt, dabei aber nur schwach sedierend wirkt. Limitierend ist das typische Nebenwirkungsprofil der Opiate mit Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Atemdepression und Bradykardie. Deswegen sollte die Opioidanalgetikatherapie nur bei Versagen anderen Therapieversuche eingesetzt werden.

Die Therapie mit Antiarrhythmika, wie z.B. Lidocain, hat sich aufgrund notwendiger engmaschiger elektrokardiographischer Kontrollen, wegen der potentiell proarrhythmogenen Wirkung, nicht bewährt (61-63).

In den letzten Jahren wurde intensiv an neuen kausalen Therapeutika geforscht. Einige werden sogar schon zur Therapie der diabetischen Polyneuropathie eingesetzt, zu diesen zählen die Aldose-Reduktase-Inhibitoren. Diese blockieren das Schlüsselenzym des Polyolstoffwechsels, der eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie spielt. Sie sind in Deutschland zur Zeit zur Therapie der Polyneuropathie noch nicht zugelassen.

Mikrovaskuläre Veränderungen an den Vasa nervorum und ein reduzierter endoneuraler Blutfluß mit folgender Hypoxie sind bedeutende Faktoren in der Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie. Ein theoretischer Therapieansatz besteht darin, durch Vasodilatoren die verminderte Durchblutung wieder zu verbessern. ACE-Hemmer scheinen, gerade bei milder Polyneuropathie zu einer Verbesserung zu führen. Gleichzeitig besteht eine nephroprotektive Wirkung, die ebenfalls bei Diabetikern erwünscht ist um einer diabetischen Nephropathie, die unbehandelt häufig zu Dialysepflichtigkeit führt, vorzubeugen (13;26;31).

Zur Verbesserung des oxidativen Stresses der Zelle, der einer der Hauptätiologien für eine diabetische Polyneuropathie darstellt, werden den Patienten Antioxidantien verabreicht. Seit Jahren schon erzielt die Therapie mit α -Liponsäure gute Ergebnisse. Groß angelegte Studien haben die Effizienz dieser Behandlung mehrfach bestätigt. Unter dieser Therapie kommt es nicht nur zur Linderung der Symptomatik, sondern auch zu einem möglichen Progredienzstop der Erkrankung bei guter Verträglichkeit der Substanzen (64-67).

Weitere Substanzgruppen wie Neurotrophine, Glykosylierungs-Inhibitoren, PKC-Inhibitoren oder C-Peptide sind zur Zeit in Erprobung, zeigen aber teilweise viel versprechende Ergebnisse. Weitere groß angelegte Studien müssen die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe noch zeigen bzw. bestätigen.

Adjuvant zu der medikamentösen Therapie werden häufig topische und physikalische Maßnahmen angewandt.

Topisch werden Capsaicin und Nitrate angewandt. Capsaicin, ein Alkaloid aus rotem Pfeffer, entleert die Substanz P-Speicher an der eingeübten Stelle und vermindert lokal chemisch induzierten Schmerz. Die Anwendung beschränkt sich jedoch auf regional begrenzte Schmerzen, für disseminierte polyneuropathische Symptome ist diese Therapie nicht geeignet (68;69) . Häufig auftretende Hautirritationen und starkes Brennen der Haut limitieren zudem den Einsatz.

Vielversprechend scheint hingegen die Therapie mit lokal aufgetragenen Nitraten. Isosorbiddinitrat als Spray angewandt, zeigte gute Erfolge in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen und Parästhesien nicht nur an der aufgetragenen Stelle, sondern auch eine Reduktion der Symptome an weiter entfernten Bereichen (70;71).

1.4.2. Physikalische Therapieverfahren der diabetischen Polyneuropathie

Zu den physikalischen Therapien zählen die Akupunktur, die direkte Rückenmarksstimulation, die „low intense laser therapy“ (72) und die Transkutane Elektrische Nerven Stimulation (TENS).

Durch die Anwendung von Akupunktur lässt sich die Symptomatik der Polyneuropathie positiv beeinflussen und führt häufig zu einer Reduktion oder einem Absetzen einer symptomatischen Medikation. Die Behandlung muß regelmäßig wiederholt werden, zeigt aber keine relevanten Nebenwirkungen und ist dadurch eine lohnende Alternative zu einer nebenwirkungsreichen Medikamentenbehandlung (73).

Bei der direkten Rückenmarksstimulation wird eine Sonde chirurgisch in den Epiduralraum auf Höhe L₁/ L₂ des Patienten eingebracht. Das andere Ende wird subkutan zur rechten Flanke geführt und dort an einen elektrischen Nervenstimulator angeschlossen, der in einer subkutanen Tasche befestigt wird. Die regelmäßig abgegebenen Impulse des Nervenstimulators erregen direkt absteigende schmerzmodulierende Fasern und führen auf diesem Wege wahrscheinlich zu einer Schmerzreduktion. Dies Verfahren sollte nur ausnahmsweise nach Versagen der konventionellen Therapien angewandt werden, da es einen chirurgischen Eingriff erfordert und zu schweren Komplikationen, wie z.B. Meningomyelitiden, führen kann (74).

Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) ist eine etablierte Methodik in der Behandlung von Schmerzen. Auch bei der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie kommt dies Verfahren zum Einsatz. Man unterscheidet dabei zwischen einer niederfrequenten, mit einem Frequenzbereich von zwei bis zehn Hertz, und einer hochfrequenten Therapie, mit zehn bis hundert Hertz. Bei diesen verschiedenen Formen kommt es zu unterschiedlichen Wirkmechanismen, die zu einer Reduktion der Symptomatik bei Polyneuropathiepatienten führen. Die niederfrequente Behandlung erlangt ihre Wirksamkeit über Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren, wohingegen δ - und κ -Opioidrezeptoren durch die hochfrequente Therapie stimuliert werden. Beide werden auf Rückenmarksebene erregt (75). Patienten, die gut auf Opioidanalgetika reagieren, sprechen meist auch gut auf diese Form der Behandlung an und können die Dosis von Analgetika verringern oder sogar ganz absetzen. Es gibt je nach Anwendungsgebiet auch die Möglichkeit zu einer kombinierten Therapie aus nieder- und hochfrequenter Stimulation. Die transkutane elektrische Nervenstimulation ist eine sehr nebenwirkungsarme und sehr gut verträgliche Methode zur Behandlung einer Polyneuropathie. Selten kommt es zu Hautreizungen an den Elektrodenstellen oder zu Muskelschmerzen. Als Kontraindikationen gelten Schwangerschaft im ersten Trimenon, Patienten mit Herzschrittmachern/ internen Defibrillatoren oder mit schweren Herzrhythmusstörungen (76;77).

Ein weiteres neues physikalisches Therapieverfahren zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie ist die frequenzmodulierte elektromagnetische Nervenstimulation. Bosi et al.

zeigten in einer doppelblinden randomisierten Studie erstmalig, dass es unter einer elektromagnetischen Nervenstimulation zu einer signifikanten Symptomreduktion der diabetischen Polyneuropathie gekommen ist. Der Wirkmechanismus dieses Verfahrens ist noch unbekannt, es wird aber vermutet, dass es unter der Therapie zu einer Ausschüttung vasoaktiver Stoffe kommt, die eine erhöhte Nervendurchblutung zur Folge hat (78). Dies muß jedoch in weiterführenden Studien noch weiter untersucht werden.

1.4.3 Hochfrequente externe elektrische Muskelstimulation

In der von uns durchgeführten Studie kommt eine hochfrequente externe elektrische Muskelstimulation (HF) zum Einsatz im Vergleich zu der transkutanen elektrischen Nervenstimulation bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie.

Die HF-Therapie ist eine Weiterentwicklung der klassischen Elektrotherapie und stimuliert nicht nur Nerven und Muskeln, wie die transkutane elektrische Nervenstimulation, sondern beeinflusst primär die Stoffwechselfvorgänge innerhalb der Zelle. Das HF-Verfahren arbeitet mit einer periodisch steigenden und sinkenden Frequenz zwischen 4096 und 32768 Hertz, wobei bis zu 5000 mWatt in den Körper eingebracht werden. Durch diese Frequenzmodulation geraten alle geladenen Teilchen innerhalb des Körpers in Schwingung, wobei niedrige Frequenzen große Moleküle und hohe Frequenzen kleine Moleküle schwingen lassen. Die Schwingungen im Gewebe führen zu einer Verteilung und einem Abtransport von Schmerz- und Entzündungsmediatoren, sowie von Nähr- und Schlackenstoffen. Zudem kommt es zu einer Vermehrung und Vergrößerung von Mitochondrien in der Zelle und somit zu einer verbesserten und schnelleren Energieversorgung. Die Hochfrequenztherapie wird bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie HWS-/ BWS-/ LWS-Syndrom, Schmerzen nach Operationen oder bei der Behandlung offener Wunden eingesetzt. Die Verträglichkeit dieser Behandlung ist sehr gut und zeigt kaum Nebenwirkungen, zudem wird sie als äußerst angenehm empfunden. Es werden gelegentlich Hautrötungen an den Elektrodenstellen oder Muskelkater ähnliche Schmerzen angegeben, die aber schnell rückläufig sind. Bei lokalen bakteriellen Infektionen, bei Schwangerschaft oder bei Trägern von Herzschrittmachern oder internen Defibrillatoren darf die Hochtontherapie nicht angewendet werden.

1.5. Ziel der Studie

Beim Einsatz der hochfrequenten elektrischen Muskelstimulation (HF) im Deutschen Diabetes Forschungszentrum, als alternative Möglichkeit die Stoffwechseleinstellung durch Muskelaktivität zu beeinflussen, berichteten einige Patienten, dass es unter der Therapie zu einer Reduzierung vorhandener neuropathischer Symptome gekommen sei. Aufgrund dieser Beobachtungen war das Ziel die Durchführung einer randomisierten Pilotstudie zum Vergleich der Effekte der HF-Therapie im Gegensatz zu der TENS-Therapie bezogen auf die Symptomatik von Patienten mit diabetischer Polyneuropathie.

2. Patienten und Methodik

Um die von den Patienten berichtete Reaktion ihrer neuropathischen Beschwerden auf die hochfrequente externe Muskelstimulation zu überprüfen, wurde eine randomisierte Studie im Vergleich zu dem etablierten TENS-Verfahren durchgeführt (79).

2.1. Patientenaufnahmekriterien

Zur wissenschaftlichen Klärung des Nutzens einer hochfrequenten Muskelstimulation zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie wurden Patienten mit folgenden Einschlusskriterien in diese Studie aufgenommen. Die Patienten, Frauen und Männer, mussten an einer schmerzhaften oder schmerzlosen diabetischen Polyneuropathie erkrankt sein, durften nicht älter als 80 Jahre sein, und der HbA_{1c} durfte zudem nicht mehr als elf Prozent betragen.

Ausgeschlossen von der Studie wurden hingegen Patienten, die unter einer speziellen pharmakologischen Therapie der diabetischen Polyneuropathie wie z.B. α -Liponsäure, Trizyklischen Antidepressiva oder Antikonvulsiva standen. Vorhandensein einer Polyneuropathie nicht diabetischer Genese oder Erkrankung an einem Malignom führten ebenso zu einem Ausschluss, wie auch ischämisch bedingte Amputationen an der unteren Extremität.

Auf Grund der Applikation von Stromimpulsen durch das TENS- und HF-Verfahren durften Patienten mit Herzschrittmachern oder internen Defibrillatoren nicht behandelt werden.

2.2. Studienablauf

Nachdem die Patienten über Durchführung dieser Studie informiert worden waren und ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, nahmen 41 erwachsene Patienten an dieser Untersuchung teil.

Vor Behandlungsbeginn wurde bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese erhoben. Diese umfasste neben Alter, Größe, body mass index (BMI) und Geschlecht auch eine Erfassung von Laborparametern. Zur Beurteilung der allgemeinen Stoffwechsellage wurden Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, GOT, GPT und HbA_{1c}, zur Beurteilung der Nierenfunktion Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Bei der Erhebung der Vorerkrankungen bzw. Voroperationen wurde noch eine explizite Diabetes mellitus-Anamnese erhoben, die den Typ des Diabetes mellitus, die Dauer der Diabeteserkrankung, Art der bisherigen Diabetesbehandlung und Vorliegen einer Mikroalbuminurie, einer diabetischen Retinopathie

und einer arteriellen Hypertonie umfasste. Durch eine Medikationserhebung, vor allem der antidiabetischen, wurde die Anamnese abgeschlossen.

Danach wurde eine orientierende neurologische Untersuchung der unteren Extremität vorgenommen. Diese bestand aus Prüfung der Beinmuskulatur an Ober- und Unterschenkel, an Fuß und Zehen. Zudem wurde die Berührungs-/ Schmerz- und Lageempfindung am Zehengrundgelenk, die mit 0= keine Defizite bis 3= schwerste Defizite/aufgehobene Funktion bewertet wurde, getestet. Des weiteren wurde die Vibrationswahrnehmung mit einer Stimmgabel am Zehengrundgelenk und am Innenknöchel bestimmt. Testung des Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexes mit einem Reflexhammer, sowie Erhebung des Pulsstatus der A.tibialis post. und A.dorsalis pedis schlossen die Untersuchung ab (Abbildung.1).

Abbildung 1:

Neurologischer Untersuchungsbogen der Studie

Pat.Nr.:

Datum:

Untersuchungsbogen

	Struktur/ Funktion	Test, bzw. pathologischer Befund	rechts links	
Untere Extremität	1. Hüftbeuger (M.iliopsoas)	Hüftbeugung gegen Widerstand		
	2. Hüftstrecker (Gluteus max.)	Hüftbeugung gegen Widerstand		
	3. Kniebeuger (Biceps fem.)	Kniebeugung gegen Widerstand		
	4. Kniestrecker (Quadrizeps)	Kniestreckung gegen Widerstand		
	5. Fußheber (M.tib.ant.)	Dorsalexthktion gegen Widerstand		
	6. Fußsenker (Triceps surae)	Plantarextension gegen Widerstand		
	7. Zehensenker	Zehensenkung gegen Widerstand		
	8. Zehenheber	Zehenhebung gegen Widerstand		

	Struktur/ Funktion	Test, bzw. pathologischer Befund	rechts links	
Sensibilität am Zehengrundgelenk	9. Berührungsempfindung	Berührung mit Wattestäbchen Referenzpunkt: Innenseite Oberschenkel		
	10. Schmerzempfindung	Nadelstiche, Unterscheidung spitz/stumpf, Intensität? Referenzpunkt: Innenseite Oberschenkel		
	11. Vibrationsempfindung	Stimmgabeltest, Demonstration am Handgelenk angegeben in x/8	/8	/8
	12. Lageempfindung	Auf-/Abbewegung des Zehengrundgelenkes bei seitlicher Fixierung		

	Struktur/ Funktion	Test, bzw. pathologischer Befund	rechts links	
Innenknöchel	13. Vibrationsempfindung	Stimmgabeltest, Demonstration am Handgelenk angegeben in x/8	/8	/8
Großzehgelenk	14. Temperaturempfindung	mehrmalig Kalt-/Warmreiz randomisiert geben 0=sicheres Erkennen, 1=Nichterkennen, Erraten		
Fußrücken	15. Temperaturempfindung	mehrmalig Kalt-/Warmreiz randomisiert geben 0=sicheres Erkennen, 1=Nichterkennen, Erraten		

	Struktur/ Funktion	Test, bzw. pathologischer Befund	rechts links	
Reflexe	16. Patellarsehnenreflex			
	17. Achillessehnenreflex			

	Struktur/ Funktion	Test, bzw. pathologischer Befund	rechts links	
Pulsstatus	18. A.tibialis post.	0=deutlich tastbar, 1=abgeschwächt, 3=nicht tastbar		
	19. A.dorsalis pedis	0=deutlich tastbar, 1=abgeschwächt, 3=nicht tastbar		

Bewertung: 0 - keine Defizite
1 - milde Defizite
2 - schwere Defizite
3 - schwerste Defizite/fehlende Funktion

Mit den Ergebnissen des neurologischen Untersuchungsbogens und standartisierten Fragen nach Empfindungsstörungen, Zeitpunkt der Beschwerden und Möglichkeit der Beschwerdeverminderung wurde der Neuropathy Symptom Score (NSS) (80) (81) und der Neuropathy Disability Score (NDS) erhoben (Abb.2).

Abb.2:

Neuropathy Symptom Score (NSS) und Neuropathy Disability Score (NDS) Erhebungsbogen

Neuropathy Symptom Score (NSS)

PatNr.:
Datum:

		aktueller Score
Brennen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln	2	
Ermüdung, Krämpfe oder Schmerzen	1	
Lokalisation der Beschwerden:		
Füße	2	
Waden	1	
andere	0	
Zeitpunkt der Beschwerden:		
nur nachts	2	
Tag und Nacht	1	
nur tagsüber	0	
Aufwachen wegen der Beschwerden	1	
Verminderung der Beschwerden durch:		
Gehen	2	
Stehen	1	
Sitzen oder Liegen	0	
leichte Symptome 3-4 mäßige Symptome 5-6 schwere Symptome 7-9		gesamt:

Neuropathy Disability Score (NDS)

		aktueller Score
Achillessehnenreflex:		
unauffällig	0	
abgeschwächt	1	
fehlend	2	
Vibrationsempfindung:		
Schmerzempfindung:		
Temperaturempfindung:		
unauffällig	0	
abgeschwächt oder fehlend	1	
leichte Defizite 3-5 mäßige Defizite 6-8 schwere Defizite 9-10		gesamt:

Zur Qualifizierung und Quantifizierung der subjektiven Ausgangssituation der neuropathischen Symptome füllten die Probanden vor der ersten Behandlung, direkt nach der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung zwei Fragebögen aus, einen Eingangsfragebogen und einen Symptomfragebogen. Der Eingangsfragebogen ermittelte die Häufigkeit neuropathischer Symptome im täglichen Leben, mit einer Skala von 1= nie bis 5= immer.

Der Symptomfragebogen hingegen bestimmte die subjektive Intensität der Beschwerden Kribbeln, Brennen, Schmerz und Taubheitsgefühl mittels einer horizontalen visuellen Analogskala von 1 bis 10, wobei 1 keinen Symptomen und 10 sehr starken Symptomen entspricht (Abb.3). Dieser wurde erstmals im Rahmen der Anamnese von den Patienten ausgefüllt. An den darauffolgenden drei Tagen wurde die Behandlung mit dem jeweiligen Gerät durchgeführt. Zur Beurteilung des Symptomverlaufes unter der Therapie erhielten die Patienten den gleichen Symptomfragebogen immer am darauffolgenden Morgen. Diese wurden auch noch an den zwei folgenden Tagen von den Patienten ausgefüllt um den posttherapeutischen Verlauf der Symptome zu beobachten.

Eine Änderung von mindestens drei linearen Skalenstufen im Symptomfragebogen wurde als Symptomverbesserung gewertet. Als Responder, auf die jeweilige Therapieform, wurde definiert, wer in mindestens einem seiner durch den Symptomfragebogen erhobenen Beschwerden einen Symptomverbesserung von mindestens drei Skalenstufen aufwies.

Abb.3:

Symptomfragebogen

Pat.Nr.:
Datum:

Symptomfragebogen

Bitte kreuzen Sie das **zutreffende** an!

1) **Kribbelt** es
im Fuß

Kein
Kribbeln

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Sehr
starkes
Kribbeln

2) **Brennt** es
im Fuß

Kein
Brennen

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Sehr
starkes
Brennen

3) **Schmerzt** es
im Fuß

Keine
Schmerzen

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Sehr starke
Schmerzen

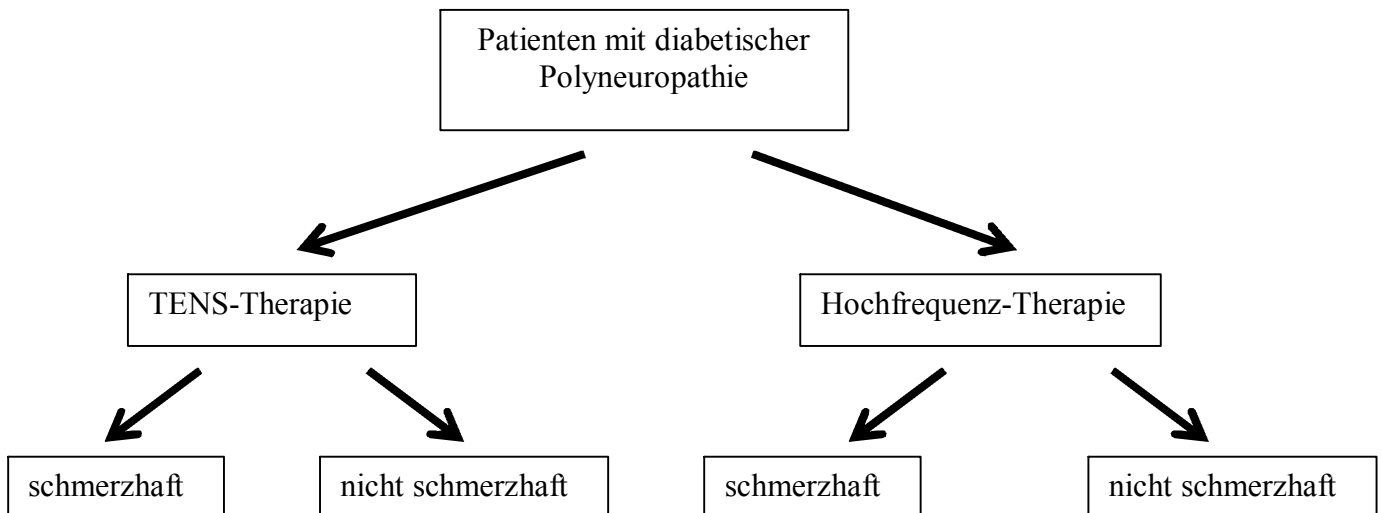
4) Haben Sie ein **Taubheitsgefühl**
im Fuß

Kein
Taubheitsgefühl

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Sehr starkes
Taubheitsgefühl

Die Teilnehmer wurden auf die beiden zu vergleichenden Behandlungsformen, Hochfrequenztherapie und TENS, randomisiert, die wiederum in schmerzhaft und schmerzlos eingeteilt wurde, so dass vier Behandlungsgruppen entstanden:

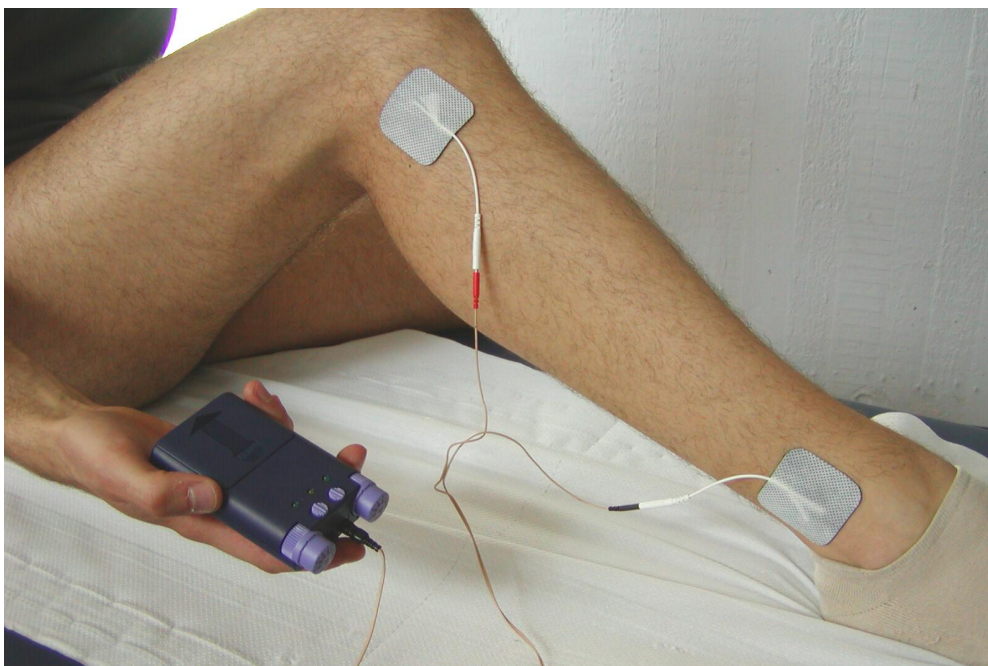


2.3. Behandlungsdurchführung

Jeder Patient wurde an drei aufeinander folgenden Tagen für jeweils 30 Minuten zum gleichem Zeitpunkt an den unteren Extremitäten behandelt. In der TENS-Behandlungsgruppe wurden die wiederverwendbaren Klebelektroden, mit einer Größe von 5 x 5cm, an den Unterschenkeln, wie in Abb.4A gezeigt, positioniert. Zuvor erfolgte eine Reinigung der Haut mit handelsüblichen Desinfektionsspray.

Abb.4A:

Positionierung der TENS-Klebelektroden an der unteren Extremität

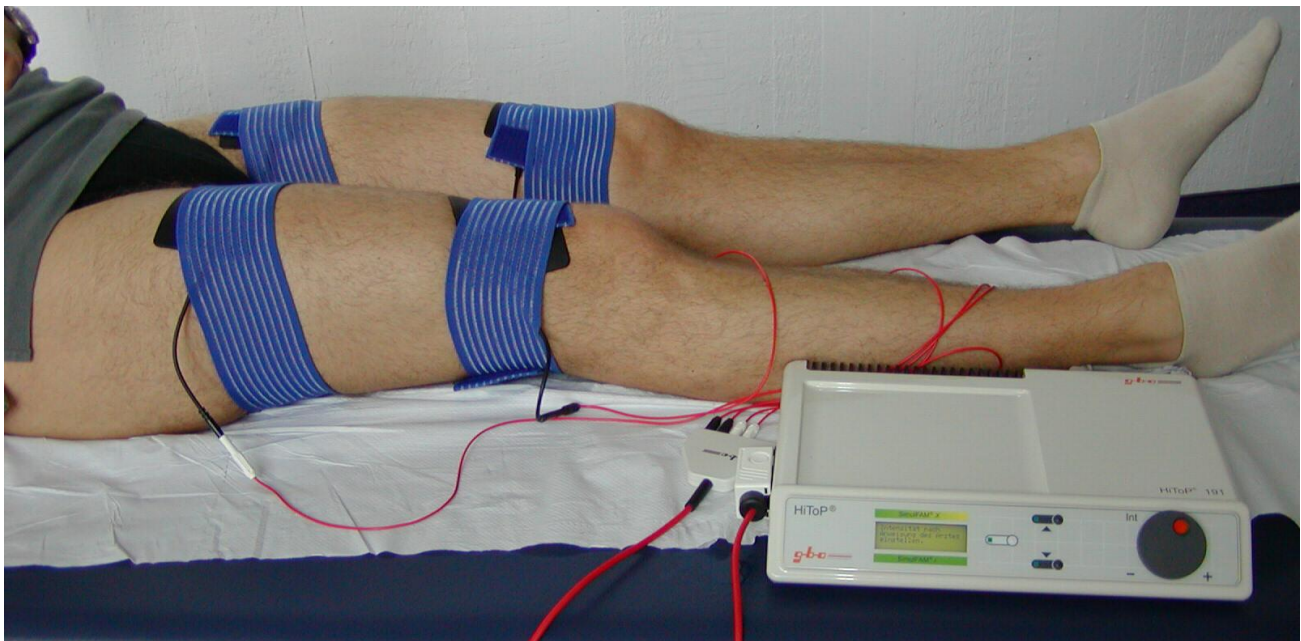


Die Transkutane Elektrische Nerven Stimulation (TENS) wurde mit einem tragbaren, batteriebetriebenen H-Wellen Gerät (Dumo 2.4., CEFAR, MedicalAB, Lund, Schweden) durchgeführt, das eine biphasisch exponentiell abnehmende Wellenform, mit einer Impulslänge von 4ms, eine Stromstärke von $\leq 35\text{mA}$, eine Stromspannung von $\leq 35\text{V}$ und eine Frequenz bis zu 180 Hz produziert. Die Intensität der Stromstärke wurde individuell von den Patienten zwischen 20-30mA auf ein für sie angenehmes Level eingestellt. Es wurde den Patienten erlaubt, während der Behandlung die Intensität weiter zu verändern bzw. zu erhöhen, da viele Patienten über einen Gewöhnungseffekt berichteten, der als nicht mehr merkbare Stimulation an den behandelten Extremitäten empfunden wurde.

Die Leitgummielektroden der Hochfrequenztherapie (HF) , mit einer Größe von 8 x 12 cm, wurden an den Oberschenkelmuskeln, wie in Abb.4B gezeigt, angelegt. Zur Verbesserung der Impulsübertragung von den Elektroden auf die Muskulatur wurden sie vor Anlage mit handelsüblichem Kontaktspray benetzt und jeweils durch Elastikband mit Klettverschluß fixiert. Zudem wurde die Haut mit einem Desinfektionsspray vorher gereinigt.

Abb.4B:

Positionierung der HF-Elektroden an den Oberschenkeln



Die externe hochfrequente Muskelstimulation (HF) wurde durch ein nicht tragbares Netzstrom betriebenes Gerät (HiTop®181-H, gbo Gerätebau, Rimbach, Deutschland) erzeugt, das Impulse mit einer Stromstärke $\leq 350\text{mA}$, eine Stromspannung $\leq 70\text{V}$ und eine Frequenz produziert, die innerhalb von 3 Sekunden von 4096 Hz auf 32768 Hz ansteigt, diese für drei Sekunden konstant hält und dann wieder auf 4096 Hz verringert. Die Stromstärke wurde von jedem Patienten auf ein für ihn angenehmes Level eingestellt ohne Parästhesien oder Schmerz hervorzurufen. Auch den Patienten der HF-Therapiegruppe wurde es erlaubt bei Gewöhnungserscheinungen die Intensität der Impulse individuell zu steigern.

2.4. Statistik

Alle Patientendaten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung oder als Prozent dargestellt. Die Responderanalysen wurden mit dem χ^2 -Test, Unterschiede im TSS wurden mit dem T-Test (zweiseitig) errechnet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Statistische Analysen wurden mit dem GraphPadPrism-Programm (GraphPadPrism Version 3.0, San Diego, CA, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

An dieser Studie nahmen 41 Probanden teil, wobei 21 in die TENS-Behandlungsgruppe und 20 in die HF-Behandlungsgruppe randomisiert wurden..

Die Auswertung der Anamnesebögen und der Laborparameter zeigten (Tab.1), dass sich die Patienten innerhalb der TENS-Gruppe im Alter kaum unterschieden. Das Durchschnittsalter aller 21 TENS Probanden betrug 57,7 Jahre, das der elf Probanden mit schmerzloser Polyneuropathie (PNP) 59,4 Jahre, und das der restlichen zehn Probanden mit schmerzhafter Polyneuropathie 56,5 Jahre. Dahingegen lag das Durchschnittsalter aller 20 HF-Patienten ca. 7 Jahre signifikant ($p < 0,05$) höher mit 64,2 Jahren. Die zehn Patienten der schmerzlosen Polyneuropathiegruppe waren durchschnittlich 63,1 Jahre und die zehn Patienten der schmerzhaften Polyneuropathiegruppe durchschnittlich 65,3 Jahre alt.

Die mittlere Diabetesdauer in der TENS-Gruppe betrug 12,98 Jahre, wobei es deutliche Unterschiede zwischen der schmerzlosen PNP-Gruppe mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 18 Jahren und der schmerzhaften PNP-Gruppe mit im Schnitt nur 6,8 Jahren Diabetes mellitus gab. Die Patienten der HF-Gruppe zeigten kaum Unterschiede in der Länge ihrer Diabeteserkrankung. Die Diabetesdauer der schmerzlosen und schmerzhaften PNP-Gruppe war annähernd gleich. Die durchschnittliche Diabetesdauer aller 20 Patienten der HF-Gruppe betrug 13,7 Jahre.

Hinsichtlich der Verteilung des Diabetestyps, der Geschlechterverteilung, Art der Diabetestherapie und des body mass index zeigten sich sowohl innerhalb der TENS- und HF-Gruppen, als auch zwischen diesen beiden keine signifikanten Unterschiede.

Der Neuropathy Symptom Score (NSS) der gesamten TENS-Gruppe und auch der schmerzlosen und schmerzhaften Untergruppen betrug durchschnittlich jeweils 6,55. Bei der gesamten HF-Gruppe lag dieser mit 7,05 höher als in der gesamten TENS-Gruppe. Die zehn Patienten der HF-Gruppe mit schmerzloser PNP wiesen einen NSS von durchschnittlich 6,2 auf, wohingegen die zehn Patienten mit schmerzhafter PNP einen Wert von 7,9 aufwiesen. Signifikantere Differenzen zwischen den beiden Therapieformen zeigte der Neuropathy Disability Score (NDS) . Der Mittelwert des NDS betrug in der gesamten TENS Gruppe 5,48 , in der gesamten HF-Gruppe hingegen 7,35. Vergleicht man die Patienten mit schmerzhafter PNP aus der TENS-Gruppe mit denen aus der HF-Gruppe so ergibt sich, dass der NDS in der TENS-Untergruppe mit einem Wert von 4,4 signifikant, mit $p < 0,05$, niedriger ist als der der HF-Untergruppe mit einem Wert von 7,6. Zusammenfassend aus den Analysen des NSS und

NDS wird deutlich, dass vor allem die Patienten der HF-Gruppe mit schmerzhafter PNP stärker ausgeprägte Polyneuropathiesymptome aufwiesen als die der TENS-Gruppe.

Die Betrachtung der Laborparameter ergab keinen Unterschied zwischen der TENS- und HF-Gruppe und zwischen ihren Untergruppen für HbA1c, Cholesterin, HDL, LDL, GOT, GPT und das Kreatinin. Die Mittelwerte der Triglyceride sind in der gesamten TENS-Gruppe mit einem Wert von 259,45 deutlich höher als in der HF-Gruppe mit einem Wert von 164,53. Die deutlichsten Unterschiede der Triglyceride weisen die Patienten mit schmerzloser PNP auf mit einem Wert von 339,45 in der TENS-Gruppe im Vergleich zu der HF-Gruppe mit einem Wert von 182,78.

Tab.1:

Anamnestische Daten und Laborparameter der Probanden

A)Anamnestische Ausgangsdaten	TENS			HF		
	gesamt	schmerzlos	schmerzhaft	gesamt	schmerzlos	schmerzhaft
	(n=21)	(n=11)	(n=10)	(n=20)	(n=10)	(n=10)
Alter(Jahre)	57,79 ±12,52	59,45 ±10,85	56,56 ±14,84	64,2 ±12,69	63,1 ±13,84	65,3 ±12,07
Diabetesdauer	12,98 ±9,58	18 ±9,19	6,78 ±5,89	13,7 ±11,5	15 ±10,89	13,9 ±12,3
Diabetestyp Typ 2 / Typ 1 (n)	85,71%/14,2 9% (18/3)	81,8%/18,2% (9/2)	90% / 10% (9/1)	80% / 20% (16/4)	70% / 30% (7/3)	90% / 10% (9/1)
W/M (n)	52,39%/47,6 2% (11/10)	36,4%/63,6% (4/7)	70% / 30% (7/3)	40% / 60% (8/12)	40% / 60% (4/6)	40% / 60% (4/6)
Form der Diabetestherapie Insulin/OAD (n)	85,71%/14,2 9% (18/3)	81,8%/18,2% (9/2)	90% / 10% (9/1)	85% /15% (17/3)	90% / 10% (9/1)	80% / 20% (8/2)
BMI	28,05 ±5,82	28,91 ±5,41	27 ±6,44	29,53 ±5,93	29,78 ±4,79	29,5 ±7,97
NSS	6,55 ±1,32	6,55 ±1,29	6,55 ±1,42	7,05 ±1,28	6,2 ±1,14	7,9 ±0,74
NDS	5,48 ±3,22	6,27 ±3,38	4,4 ±3,2	7,35 ±1,57	7,1 ±1,91	7,6 ±1,24
B)Laborparameter						
HbA1c	9,33 ±1,58	9,98 ±1,30	8,52 ±1,58	9,33 ±2,38	9,62 ±2,17	9,33 ±2,81
Triglyceride	259,45 ±380,69	339,45 ±505,37	161,67 ±73,44	164,53 ±111,07	182,78 ±150,67	148,1 ±62,12
Cholesterin	229,45 ±75,78	236,73 ±98,72	220,56 ±44,97	216,53 ±38,26	213 ±46,6	219,7 ±31,21
HDL	43,9 ±14,39	43 ±15,67	45 ±13,5	49,41 ±14,05	44,38 ±14,86	53 ±12,39
LDL	140,55 ±44,76	136,36 ±50,62	145,67 ±38,74	141,82 ±33,91	144,38 ±43,31	139,56 ±25,41
GOT	24,5 ±12,96	28,09 ±15,84	20,11 ±6,79	25,74 ±13,06	22,4 ±10,3	30,88 ±14,73
GPT	27,8 ±15,35	30,54 ±19,51	24,44 ±7,8	25,74 ±13,35	24,5 ±13,24	28,88 ±14
Kreatinin	0,73 ±0,15	0,75 ±0,18	0,71 ±0,12	0,81 ±0,25	0,79 ±0,17	0,83 ±0,34
Harnstoff	36,2 ±11,39	37,64 ±12,86	34,44 ±8,89	41,05 ±12,09	41,1 ±14,52	40,89 ±10,47

Mittelwerte ± SD

3.2. Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Therapien

Beide Formen der Behandlung wurden sehr gut vertragen und zeigten keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen. Die meisten Patienten empfanden sowohl die TENS-, als auch die HF-Behandlung als äußerst angenehm und entspannend, so dass sich viele unter der Behandlung entspannten und sogar einschliessen.

Nur ein einziger Patient berichtete über leichte muskuläre Schmerzen nach der ersten HF-Behandlung in den Beinen, die sich aber nach einigen Stunden vollständig zurückbildeten und traten nach der zweiten Behandlung nicht erneut auf.

3.3 allgemeine Ergebnisse

Ein Erfolg der TENS- bzw. HF-Therapie lag vor, wenn die Probanden im Symptomfragebogen (Abb.3) eine Verbesserung mindestens eines ihrer vorliegenden Symptome um mindestens drei Skalenstufen angaben. Dazu wurde der erste Fragebogen, der am Tag vor der ersten Behandlung von den Probanden ausgefüllt wurde, mit dem letzten Fragebogen, der am zweiten Tag nach der letzten Behandlung ausgefüllt wurde, verglichen und die Differenz zwischen den Ausgangswerten und Endwerten gebildet.

Eine Symptomverbesserung in der TENS-Gruppe zeigten 7 von 21 Patienten, das einer Erfolgsrate von 33% entspricht, wohingegen in der HF-Gruppe 16 von 20 Patienten, eine Erfolgsrate von 80%, über eine Verbesserung berichteten (Abb.5A). Dies entspricht einer signifikant, mit $p < 0,05$, stärkeren Symptomreduktion durch die HF-Therapie als durch die TENS-Therapie. Auch die Analyse der einzelnen Untergruppen zeigten ein deutliche Überlegenheit der HF-Therapie. Die sieben Patienten der HF-Gruppe, die an einer schmerzlosen PNP litten profitierten zu 100% von der Behandlung, wohingegen in der entsprechenden TENS-Gruppe nur 4 von 9 von einer Symptomverbesserung berichteten, das nur einem Erfolg bei 44% der Probanden entsprach (Abb.5a). Ähnlich eindeutig stellten sich die Ergebnisse in den Gruppen mit schmerzhafter PNP dar. Die HF-Therapie führte in dieser bei 9 von 13 Patienten zu einem Erfolg, was eine Erfolgsrate von 69% widerspiegelt. Mit einer Verbesserung der Symptome bei nur 25% der Probanden, 3 von 12, wies die TENS-Therapie ein signifikant, $p < 0,05$, schlechteres Ergebnis auf.

Abbildung 5b zeigt in welchen Symptomen die Patienten der jeweiligen Gruppen eine Symptomreduktion von mindestens drei Skalenstufen aufwiesen. Hervorzuheben ist, dass drei Patienten aus der HF-Gruppe mit schmerzhafter PNP über eine Verbesserung in drei verschiedenen Symptomen und zwei andere sogar in vier verschiedenen Symptomen

berichteten. In der entsprechenden TENS-Gruppe konnte nur ein einziger Patient über eine Symptomreduktion in drei verschiedenen Symptomen berichten. Interessanterweise wurde bei allen sieben Patienten mit schmerzloser PNP der HF-Gruppe das Symptom Taubheit verbessert, wobei drei von ihnen zusätzlich einen Rückgang des Symptoms Kribbeln zeigten. Beide Behandlungsverfahren zeigten eine deutliche Reduktion des Total Symptom Scores (TSS) (82) während des Behandlungszeitraumes. Jedoch zeigte sich auch hier, dass die HF-Therapie zu einer stärkeren Reduktion des TSS-Wertes von 7.0 ± 3.6 auf 4.6 ± 3.4 , mit $p < 0.005$ führte, als die TENS-Behandlung mit einem Rückgang des Wertes von 6.6 ± 3.2 auf 5.4 ± 3.8 , mit $p < 0.05$ (Abb5c).

Abb.5:

Behandlungsergebnisse der TENS- und HF-Therapie für die Gesamt- und Untergruppen (a) und individuelle Verteilung der verschiedenen Symptomverbesserungen. Statistische Unterschiede wurden berechnet mit χ^2 test.

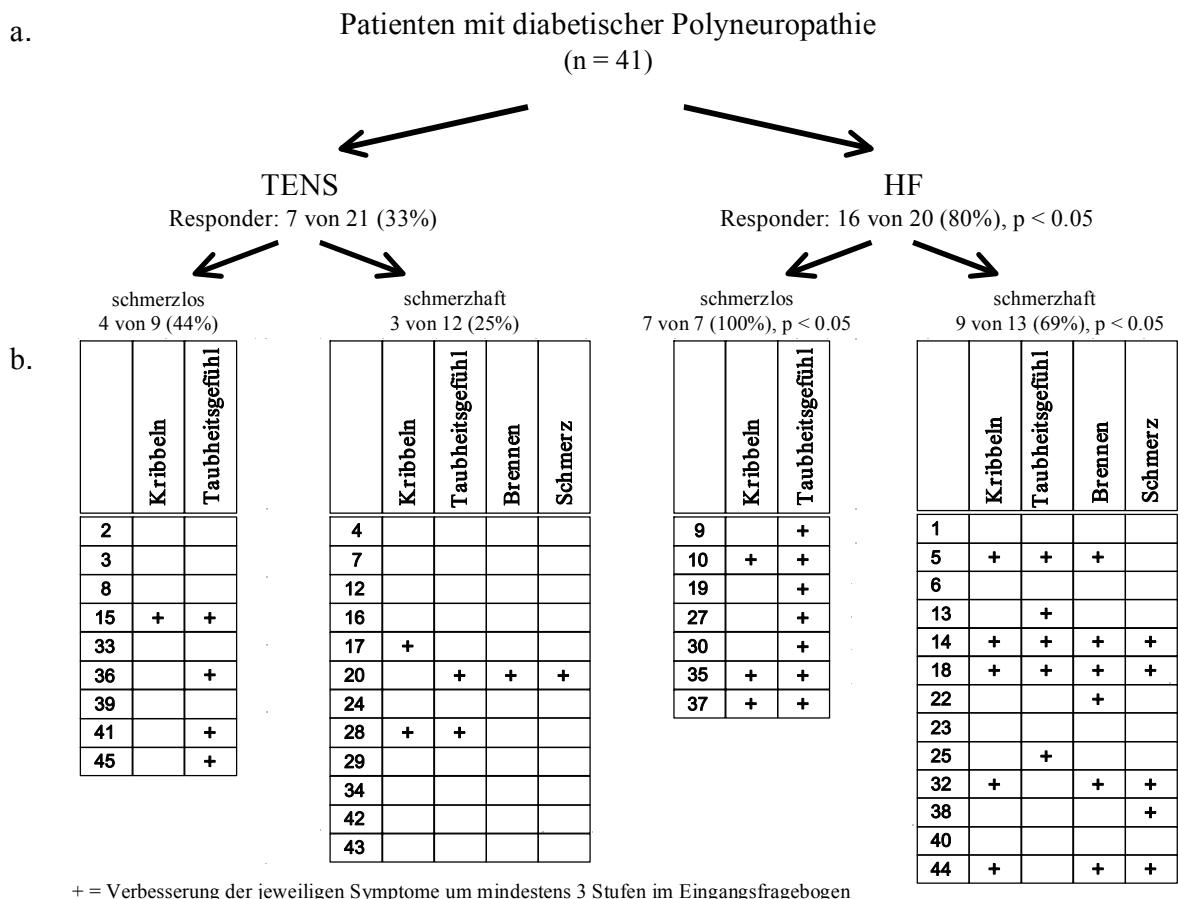
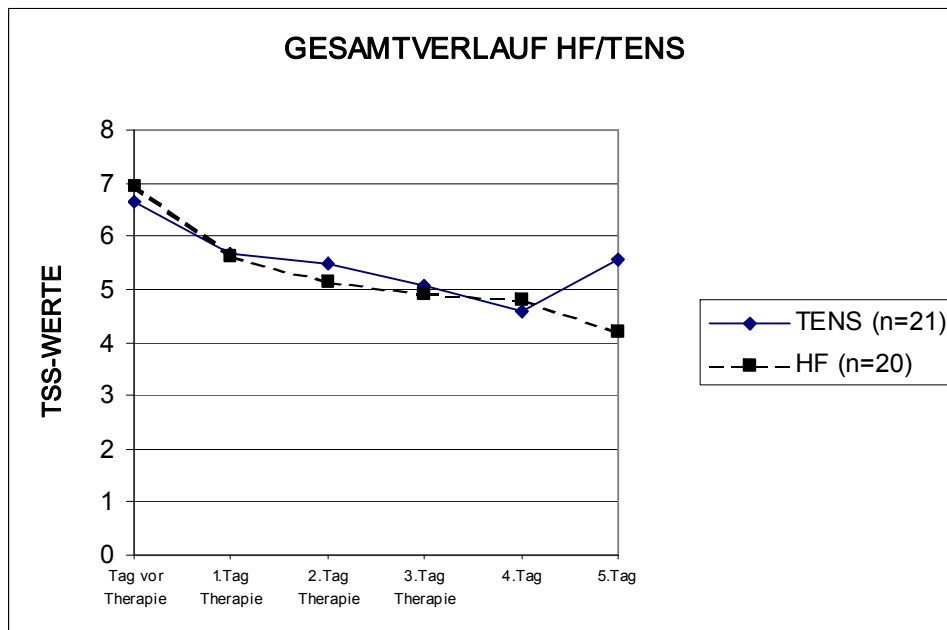


Abb.5c:

Verlauf des Total Symptom Scores (TSS) unter Therapie bei der HF- und TENS-Gruppe.



3.4 Analysen der Therapieresponder

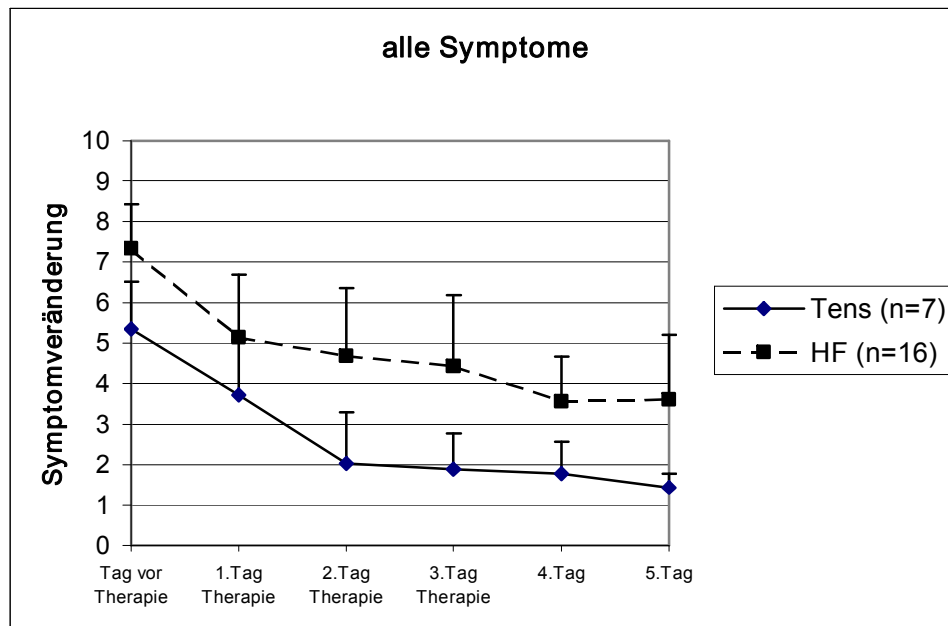
Als Therapieresponder wurden diejenigen Patienten definiert, die im Symptomfragebogen mindestens eine Verbesserung von drei Skalenstufen in mindestens einem Symptom angaben. Analysen der Responder in beiden Gruppen zeigten keinen quantitativen Unterschied in der Ausprägung der Symptomverbesserungen (Abb.5B, Abb.6). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die zusammengefassten Mittelwerte aller erfassten Symptome bei den Respondern in der HF-Gruppe signifikant von $7,3 \pm 0,6$ auf $3,6 \pm 0,6$ ($p < 0,005$) und in der mit TENS behandelten Gruppe von $5,4 \pm 0,6$ auf $1,9 \pm 0,4$ ($p < 0,005$) abnahmen (Abb.6).

Die Symptomverbesserung wurde von den Patienten unmittelbar nach der ersten Behandlung festgestellt, die an den folgenden Tagen noch weiterhin zunahm. Auch noch zwei Tage nach der letzten Behandlung wurde eine zunehmende Symptomreduktion dokumentiert.

Einige Tage später jedoch berichteten einige Patienten wieder über eine Zunahme ihrer durch die Therapie gebesserten Symptome, die durch erneute Therapie mit der jeweiligen Behandlungsform wieder gelindert werden konnten.

Abb.6:

Verlauf der Symptome, zusammengefasst aus den Mittelwerten von Kribbeln, Brennen, Schmerz und Taubheit, bei den Respondern der HF- und TENS-Gruppe. Werte sind Mittelwerte mit Standardabweichung.



Die Ergebnisse der Responder ergaben, dass beide Verfahren, wenn ein Patient auf die jeweilige Behandlung ansprach, in etwa gleich effizient wirkten und zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden führten, jedoch wirkte das HF-Verfahren sehr viel häufiger (7a-d).

Vor allem bei Patienten mit Kribbeln (Abb.7a) und Taubheitsgefühl (Abb.7b) als Symptom der diabetischen Polyneuropathie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Bei Kribbeln führte die Behandlung mit dem HF-Gerät bei acht Patienten zu einer Reduzierung des Symptoms von einem Wert von 6,7 auf 2,8. In der TENS-Gruppe profitierten hingegen nur drei Patienten von einem Rückgang des Kribbelns von 5,7 auf 1,7 (Abb.7a). Die Patienten mit dem Symptom Taubheitsgefühl zeigten einen fast kongruenten Verlauf unter beiden Therapieformen. Beide Gruppen starteten in diesem Symptom vor der Therapie mit einem Ausgangswert von ca. 6,5 und beendeten diese Studie mit einem Wert von ca. 1,8, jedoch profitierten nur sechs Patienten von der TENS-Behandlung im Gegensatz zu zwölf Patienten durch die HF-Behandlung (Abb.7b).

Signifikante Unterschiede traten jedoch bei den Symptomkomplexen des Brennens (Abb.7c) und des Schmerzens (Abb.7d) auf. Die Ausgangsmittelwerte dieser Symptome waren bei den Probanden der HF-Gruppe deutlich höher. Bei den sechs Patienten mit Brennen bewirkte das HF-Verfahren eine Reduktion von 7,5 auf 4,3, wohingegen die drei Patienten des TENS-

Verfahrens einen Abfall von 4 auf 1,3 berichteten (Abb.7c). Das Symptom Schmerz wurde bei fünf Probanden durch die HF-Behandlung von 8,8 auf 5,5 und durch TENS nur bei einem einzigen Patienten von 5 auf 1 gesenkt (Abb.7d).

Abb.7a:

Verlauf des Symptoms Kribbeln unter HF- und TENS-Therapie bei den Respondern. Angegebene Werte sind Mittelwerte.

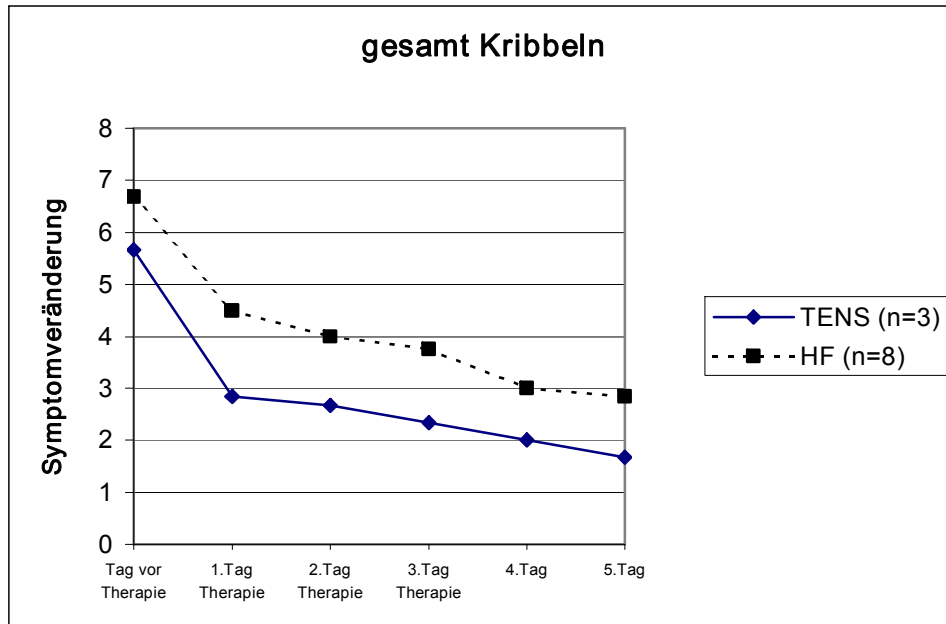


Abb.7b:

Verlauf des Symptoms Taubheitsgefühl unter HF- und TENS-Therapie bei den Respondern. Angegebene Werte sind Mittelwerte.

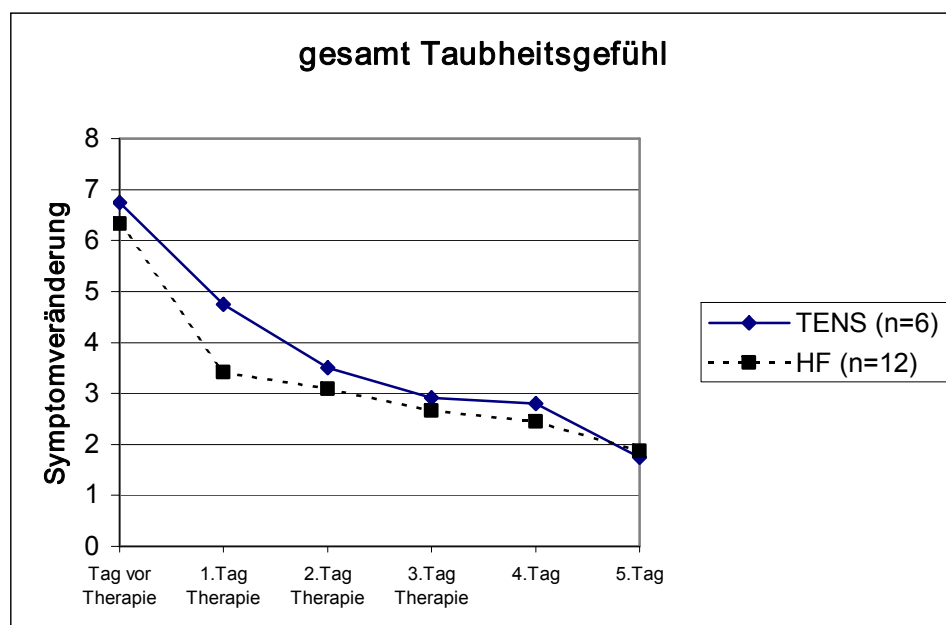


Abb.7c:

Verlauf des Symptoms Brennen unter HF- und TENS-Therapie bei den Respondern. Angegebene Werte sind Mittelwerte.

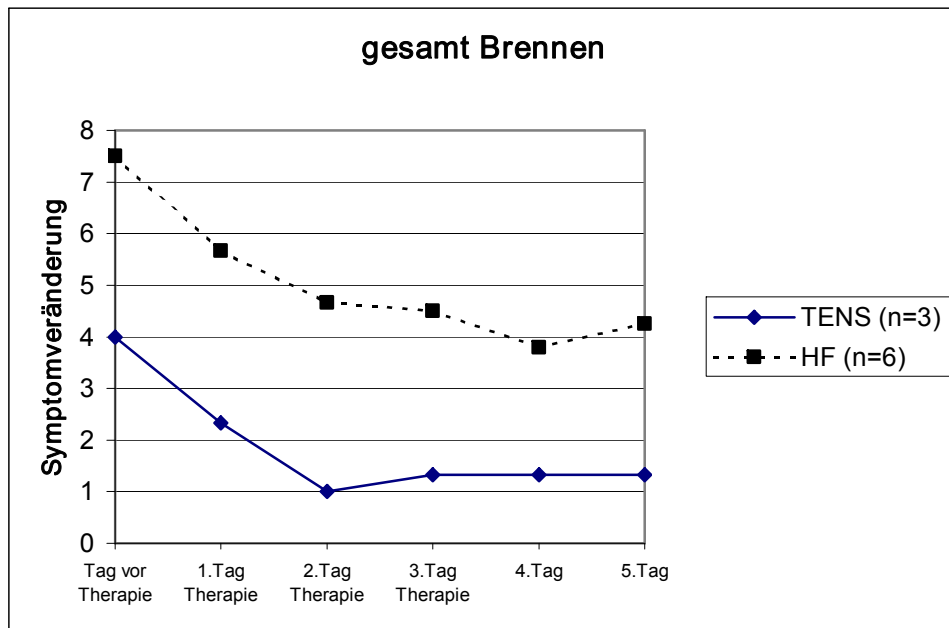
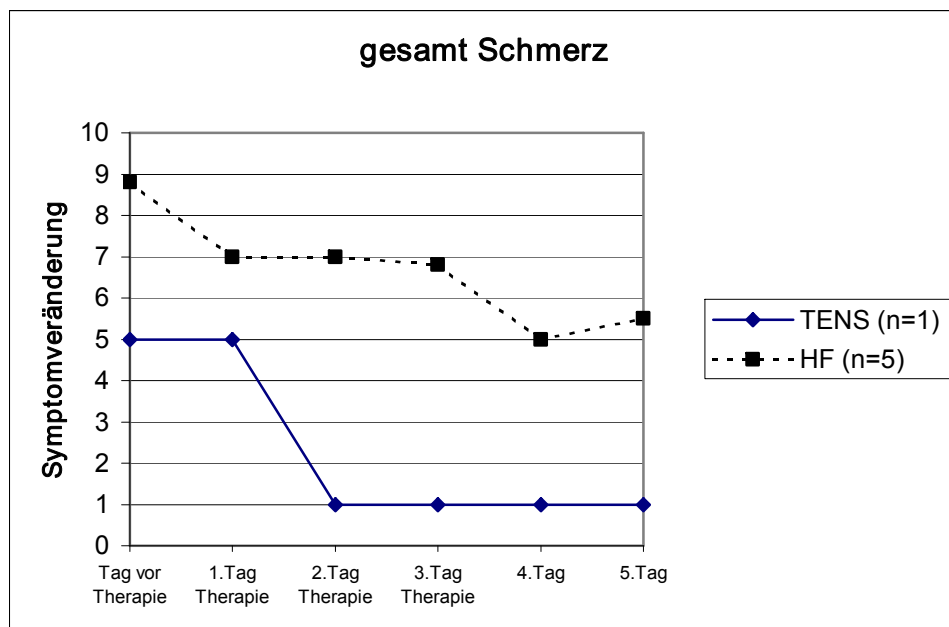


Abb.7d:

Verlauf des Symptoms Schmerz unter HF- und TENS-Therapie bei den Respondern. Angegebene Werte sind Mittelwerte.



3.5. Analysen der Untergruppen

3.5.1. Einzelanalyse der HF-Gruppe mit schmerzhafter Polyneuropathie (HF; schmerzhaft)

Die Betrachtung der neun Responder dieser Gruppe mit 13 Probanden ergab, dass zwei Patienten, Patient.14 und 18, in jeweils vier von ihnen angegebenen Symptomen eine deutliche Verbesserung der Symptome von mind. drei Skalenstufen feststellten. Patient 14 reagierte am stärksten positiv in den Symptomen Kribbeln und Schmerz mit jeweils einem Rückgang der Werte von 8 auf 3 (Abb.8a), wohingegen Patient 18 unter der HF-Therapie die ausgeprägteste Linderung seiner Beschwerden beim Kribbeln, von 8 auf 2, berichtete (Abb.8b).

Die Patienten Nr. 5, 32 und 44 gaben in jeweils drei Symptomen eine Besserung im Behandlungsintervall an (Abb.8c-e). Patient 5 in Brennen, Taubheit und Kribbeln, wobei Taubheit den deutlichsten Rückgang von 5 auf 1 Symptomstufen zeigte (Abb.8c). Kribbeln, Brennen und Schmerz bei Patient 32 und 44, mit stärkster Verbesserung bei Patient 32 im Symptom Brennen mit Rückgang von 10 auf 5 Skalenstufen (Abb.8d), wohingegen Patient 44 einen nahezu gleichförmigen Rückgang in allen drei Symptomen angab (Abb.8e).

Einen Rückgang in lediglich nur einem Symptom zeigten Patienten 13 in Taubheit von 7 auf 1 (Abb.8f), Patient 22 in Brennen von 6 auf 3 (Abb.8g), Patient 25 in Taubheit von 8 auf 5 (Abb.8h) und Patient 38 in Schmerz von 6 auf 2 Skalenstufen (Abb.8i).

Abbildung 8:

Verlauf der vorhandenen Symptome unter HF-Therapie. Die Reihenfolge der Grafiken entspricht der Darstellung im Text.

Abb.8a:

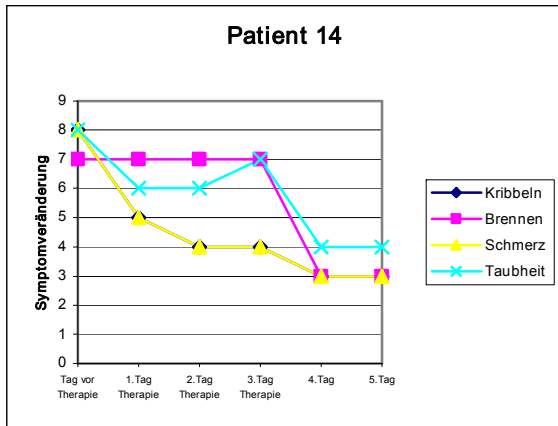


Abb.8b:

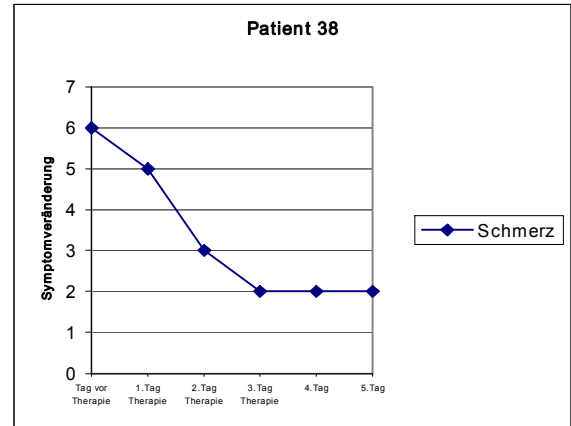


Abb.8c:

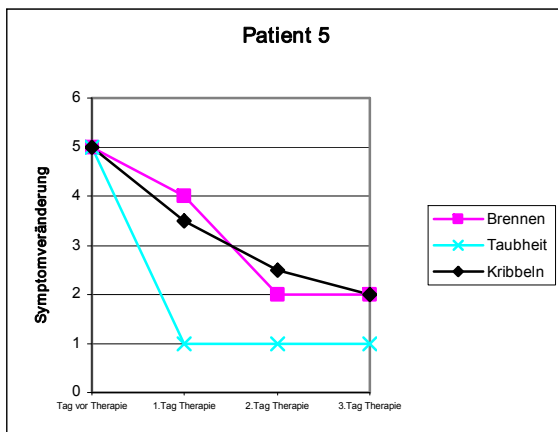


Abb.8d:

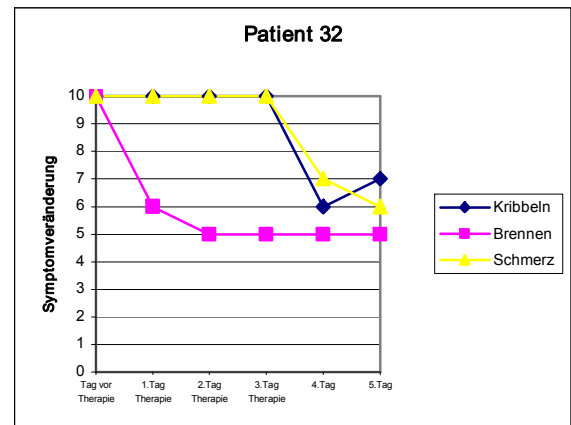


Abb.8e:

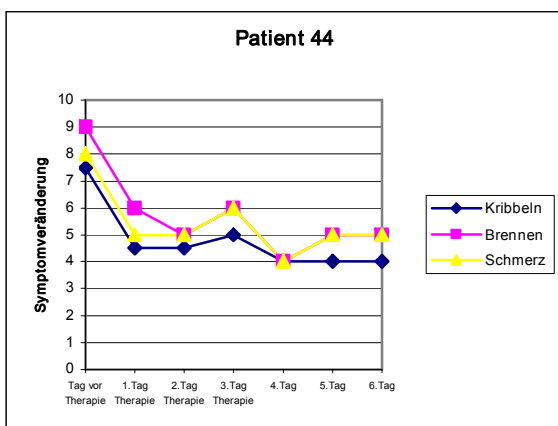


Abb.8f:

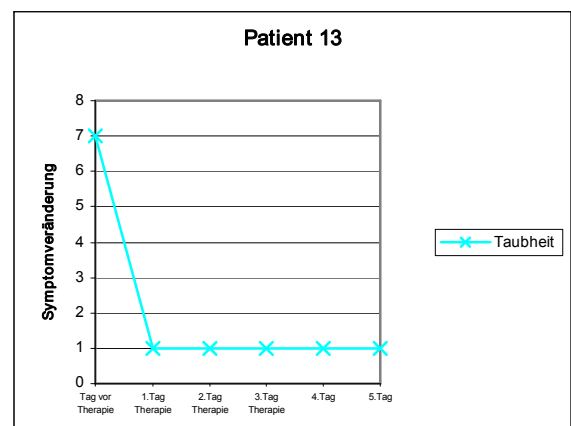


Abb.8g:

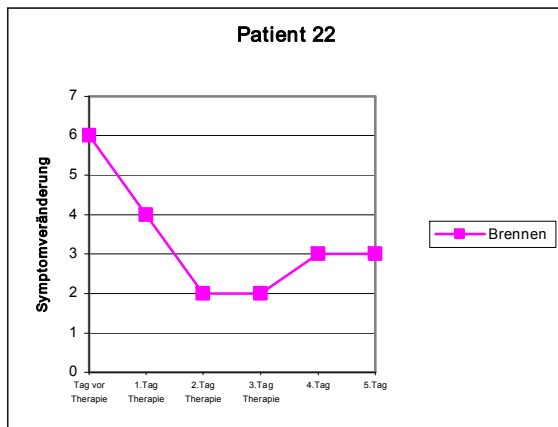


Abb.8h:

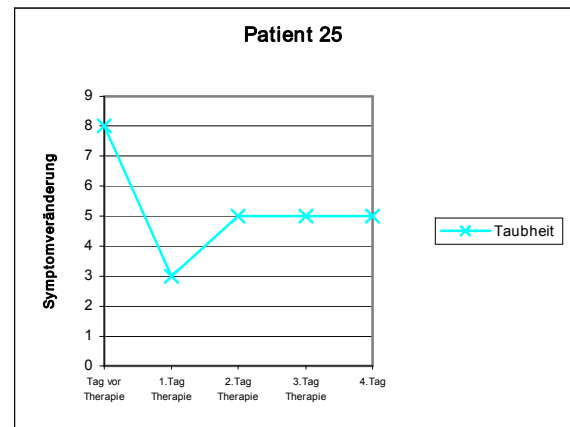
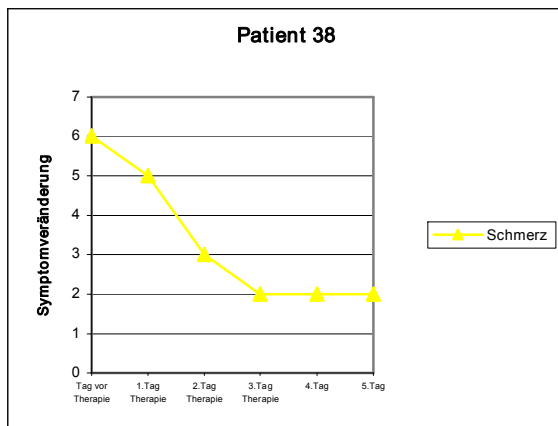


Abb.8i:



Die Analyse der vier nicht Responder in dieser Behandlungsgruppe zeigte, dass es bei Patient 23 und 40 zu keiner Verbesserung bzw. Änderung der Symptomintensitäten (Abb.8j-k) unter der Therapie kam.

Patient 1 zeigte im Symptom Kribbeln einen zwischenzeitigen Anstieg von 1 auf 5 Skalenstufen, der sich aber sehr schnell wieder auf einen Wert von 2 einpendelte. Die anderen drei Symptomqualitäten schwankten um hohe Symptomstufen von 6 bis 10 und zeigten keinen signifikanten Rückgang (Abb.8l).

Einen Rückgang um lediglich eine Symptomstufe in Brennen zeigte Patient 6, wobei die anderen Symptome keine Änderung aufwiesen (Abb.8m).

Abb.8j:

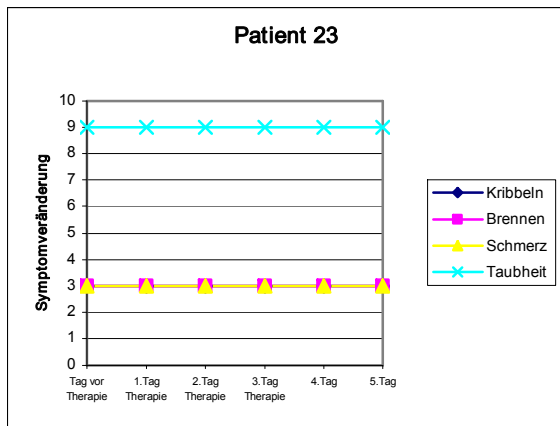


Abb.8k:

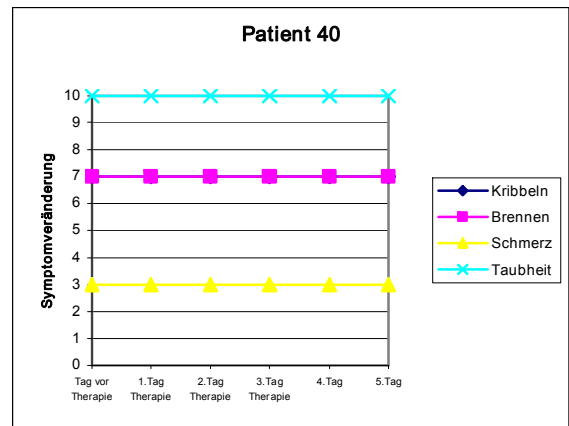


Abb.8l:

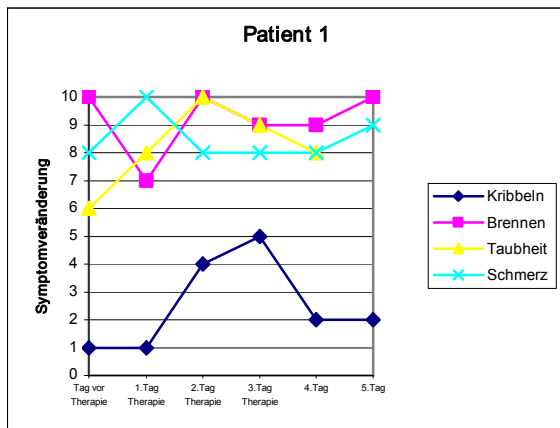
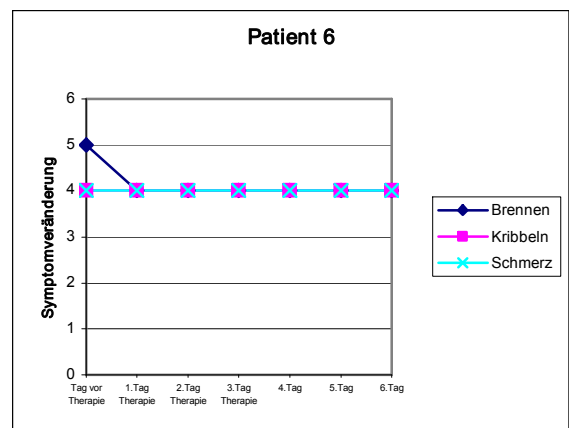


Abb.8m:



3.5.2. Einzelanalyse der HF-Gruppe mit schmerzloser Polyneuropathie (HF; schmerzlos)

In dieser Gruppe profitierten alle sieben behandelten Patienten von der HF-Therapie, das einer 100%igen Erfolgsquote entspricht. Die Einzelanalysen ergaben, dass vier Patienten, Patient 9, 19, 27 und 30, einen Rückgang in jeweils dem Symptom Taubheit von mindestens drei Skalenstufen beschrieben (Abb.9a-d). Patient 30 zeigte dabei die ausgeprägteste Symptomverbesserung von 8 auf 2 Symptomstufen (Abb.9d).

Einen Rückgang in jeweils zwei Symptomen zeigten Patient 10, 35 und 37, jeweils in Kribbeln und Taubheit (Abb.9e-g). Die stärkste Reduktion der Beschwerden gab dabei Patient 37 im Symptom Kribbeln von 6 auf 1 Symptomstufen an (Abb.9g).

Einen etwas abweichenden Symptomverlauf zeigte Patient 35 im Rückgang seines Taubheitsgefühles. Den maximalen Rückgang erreichte er erst am vierten Tag, einen Tag nach der letzten Behandlung, wobei die anderen Patienten den stärksten Rückgang meist schon am ersten und/ oder zweiten Behandlungstag beschrieben (Abb.9f).

Abbildung 9:

Verlauf der vorhandenen Symptome unter HF-Therapie. Die Reihenfolge der Grafiken entspricht der Darstellung im Text.

Abb.9a:

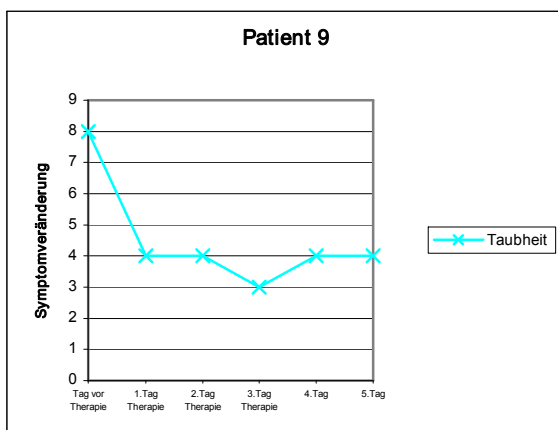


Abb.9b:

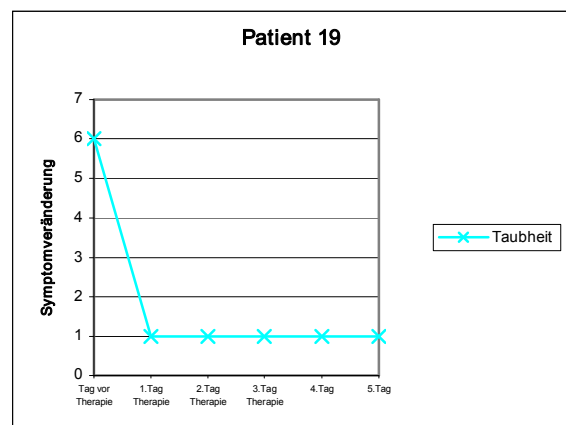


Abb.9c:

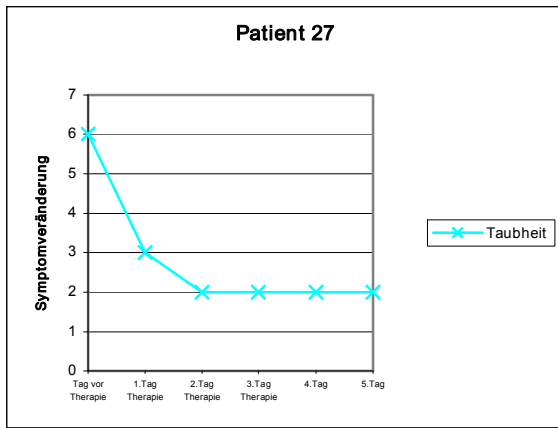


Abb.9d:

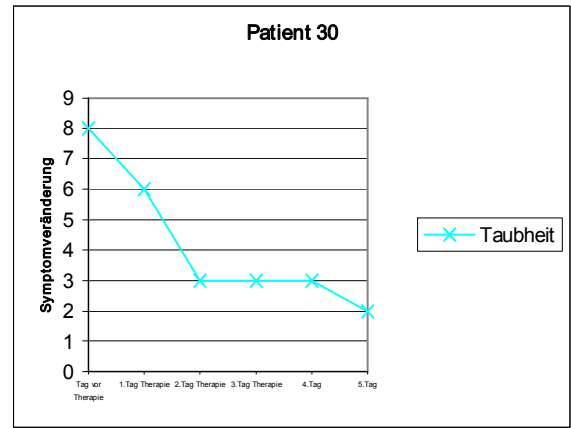


Abb.9e:

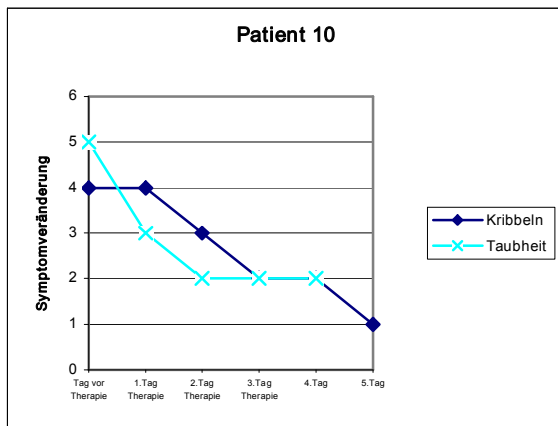


Abb.9f:

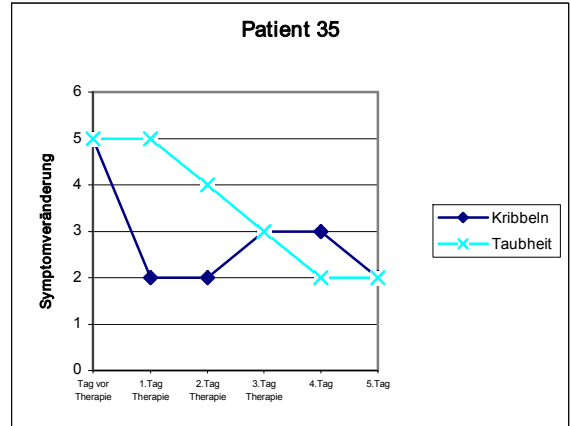
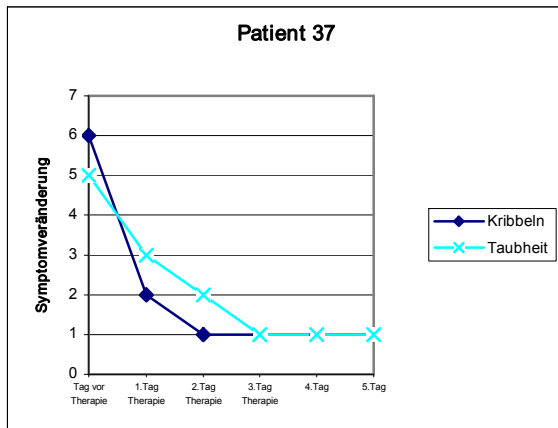


Abb.9g:



3.5.3. Einzelanalyse der TENS-Gruppe mit schmerzhafter Polyneuropathie (TENS: schmerzhaft)

Die Betrachtung der drei Responder dieser Gruppe, bestehend aus zwölf Patienten, ergab, dass Patient 17 jeweils eine Verbesserung seiner Symptome in Kribbeln und Brennen angab, Patient 20 und 28 wiesen eine Symptomreduzierungen in jeweils drei unterschiedlichen Symptomen auf (Abb.10a-c).

Patient 17 klagte am zweiten Tag über einen Anstieg des Symptoms Kribbeln auf den Ausgangswert von 5, der aber im weiteren Verlauf auf einen Endwert von 2 zurückging (Abb.10a).

Am deutlichsten profitierte Patient 28 von der TENS-Therapie, der einen Rückgang des Kribbelns von 6 auf 1 und bei Taubheit von 5 auf 1 Skalenstufen zeigte (Abb.10c).

Abbildung 10:

Verlauf der vorhandenen Symptome unter TENS-Therapie. Die Reihenfolge der Grafiken entspricht der Darstellung im Text.

Abb.10a:

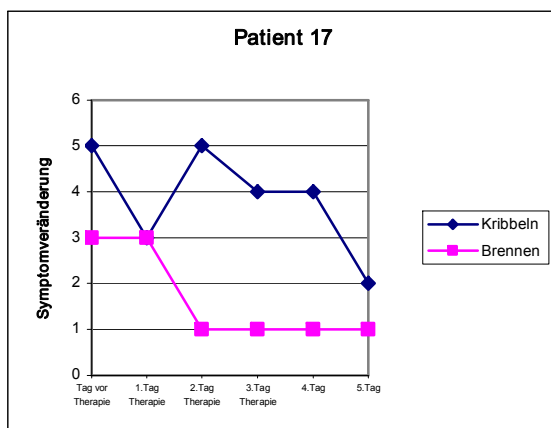


Abb.10b:

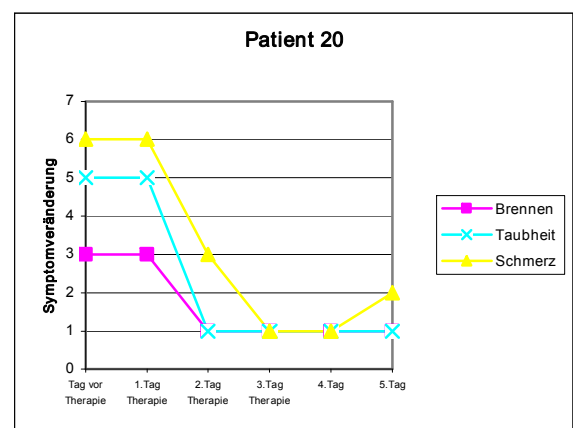
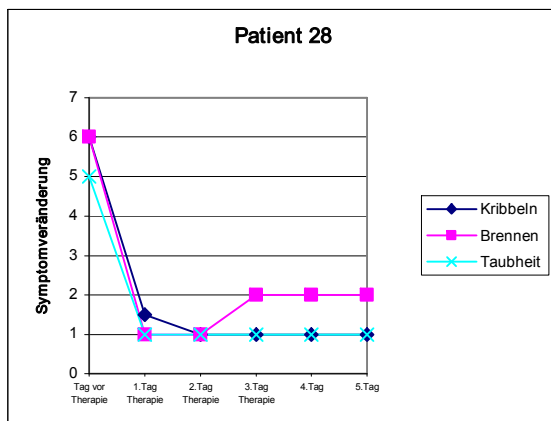


Abb.10c:



Die neun nicht Responder dieser Gruppe wiesen keine ausreichende Symptomverbesserungen von mindestens drei Skalenstufen in mindestens einem Symptom auf. Sechs Patienten, Patient 7, 12, 16, 29, 34, und 43, zeigten einen sehr schwankenden Verlauf ihrer Symptomintensitäten, jedoch keine signifikante Linderung (Abb.10d-i), wobei alle bis auf Patient 43, in allen vier Symptomqualitäten (Kribbeln, Schmerz, Taubheit, Brennen) eine Klinik aufwiesen. Patient 43 hingegen nur in Brennen, Schmerz und Taubheit (Abb.10h).

Eine Verschlechterung sowohl in Brennen, als auch in Schmerz um 3 bzw. 2 Intensitätsstufen beklagte Patient 42 (Abb.10j).

Über eine Symptomverbesserung in jeweils zwei Symptomqualitäten, jedoch nicht um die mindestens geforderten drei Intensitätsstufen, berichteten Patient 4 und 24, wobei letzterer eine konstante Linderung ab dem ersten Behandlungstag zeigte (Abb.10k). Patient 4 hingegen zeigte zwischenzeitlich sogar einen Rückgang von vier Stufen im Symptom Schmerz am zweiten Behandlungstag, der aber schon am folgenden Tag wieder um 3 Stufen auf einen Wert von 9 anstieg und somit per definitionem von keiner Besserung gesprochen werden konnte (Abb.10l).

Abb.10d:

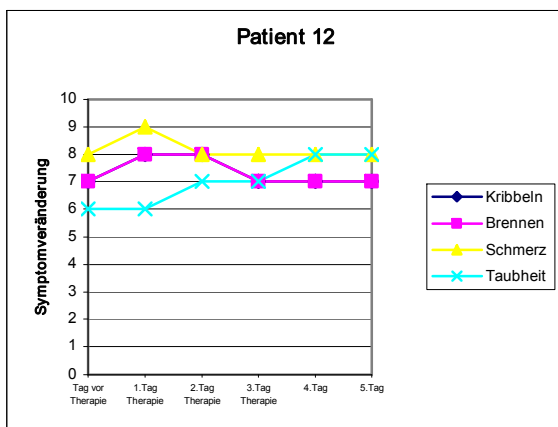


Abb.10e:

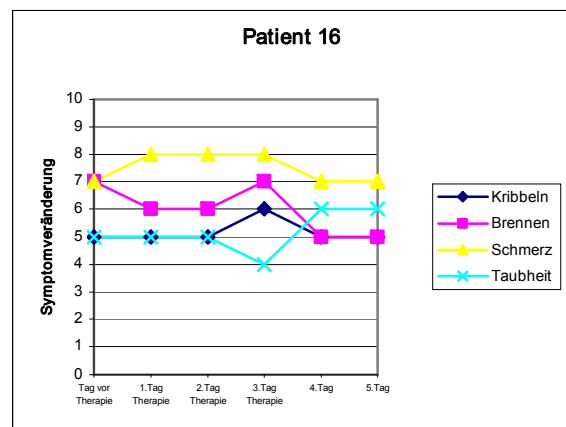


Abb.10f:

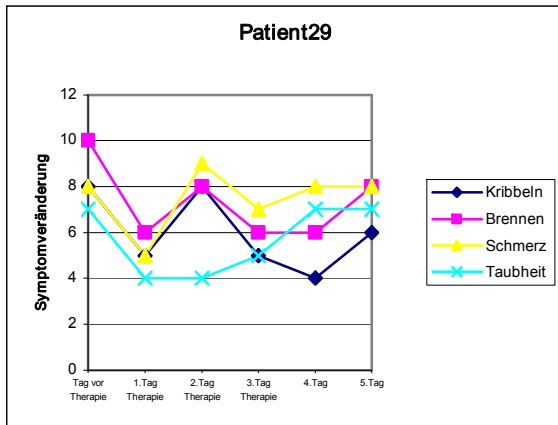


Abb.10g:

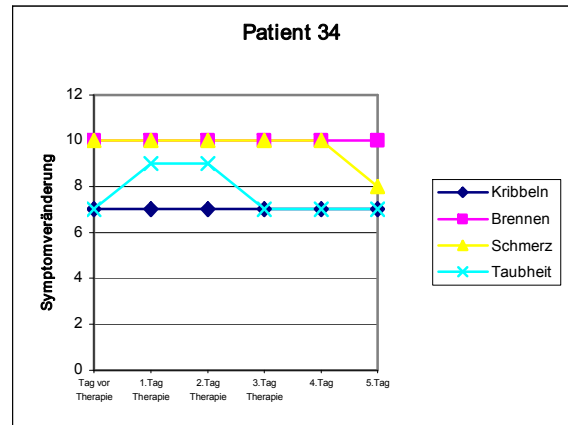


Abb.10h:

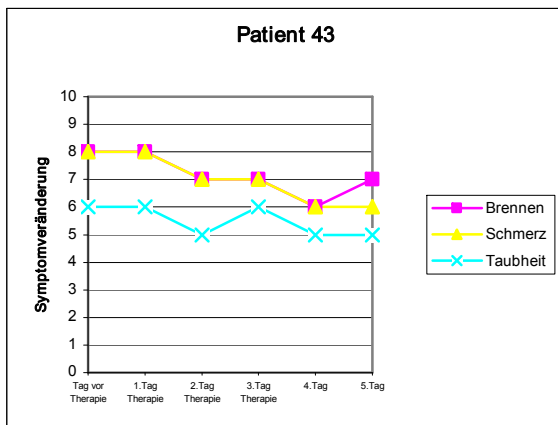


Abb.10i:

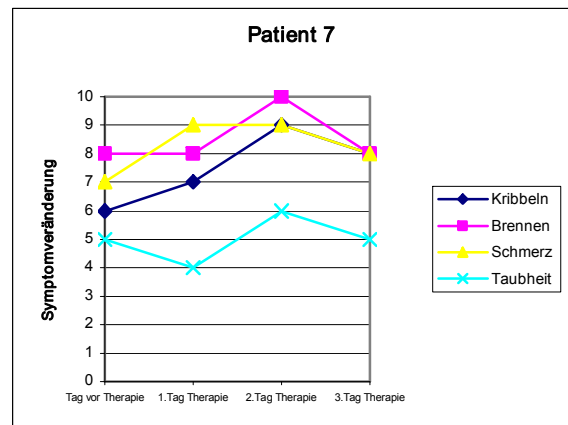


Abb.10j:

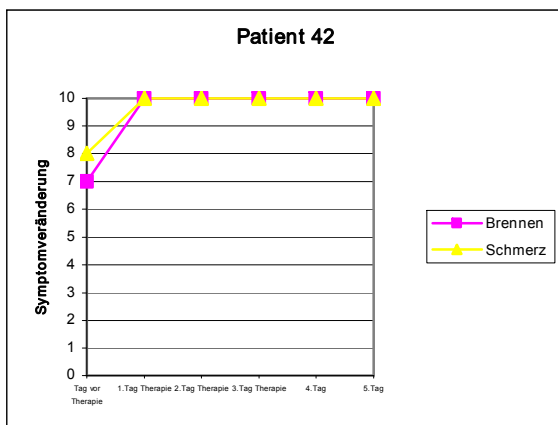


Abb.10k:

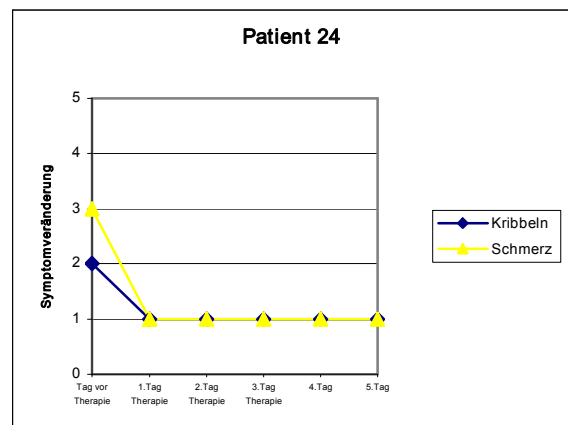
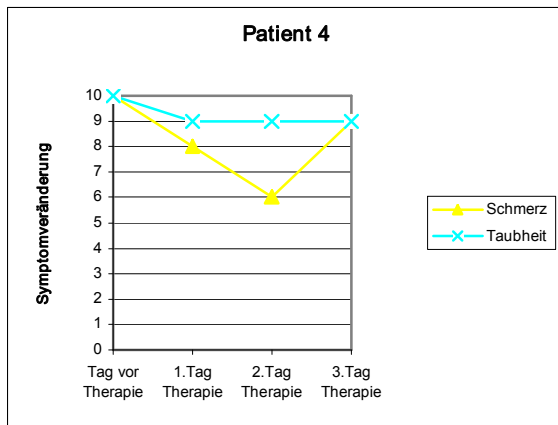


Abb.10l:



3.5.4. Einzelanalyse der TENS-Gruppe mit schmerzloser Polyneuropathie (TENS; schmerzlos)

Die Betrachtung der vier einzelnen Responder dieser Gruppe mit insgesamt neun Patienten zeigte, dass alle eine deutliche Reduktion im Symptom Taubheit angaben (Abb.11a-e). Patient 15 schilderte zusätzlich noch einen Rückgang des Kribbelns von Symptomwert 5 auf 2 unter TENS-Therapie (Abb.11a). Den deutlichsten Rückgang wiesen Patient 15 und Patient 45 bei Taubheit um jeweils 5 Skalenstufen auf (Abb.11a-b).

Die fünf nicht Responder dieser Gruppe zeigten keinen signifikanten Rückgang ihrer Symptome um die geforderten drei Skalenstufen (Abb.11e-i). Eine konstante Symptomausprägung ohne jegliche Veränderung wiesen Patient 8 in Taubheit und Patient 33 in Kribbeln und Taubheit auf (Abb.11e-f).

Hingegen schwankende Werte ohne deutliche Besserung wurde bei Patient 2 in Kribbeln und Taubheit beobachtet (Abb.11g).

Eine Symptomreduktion von jeweils nur zwei Skalenstufen zeigten Patient 3 von 10 auf 8 Skalenstufen in Taubheit (Abb.11h) bzw. Patient 39 von 6 auf 4 Skalenstufen in Taubheit (Abb.11i), wobei Letzterer eine zwischenzeitige Besserung auf Skalenstufe 3 berichtete, die jedoch am nächsten Tag schon wieder auf einen Wert von 4 anstieg und dort persistierte.

Abbildung 11:

Verlauf der vorhandenen Symptome unter TENS-Therapie. Die Reihenfolge der Grafiken entspricht der Darstellung im Text.

Abb.11a:

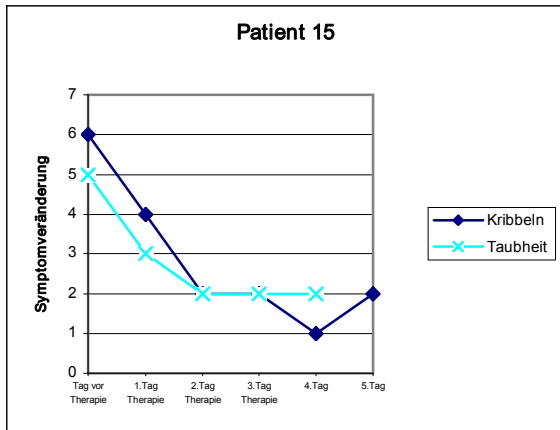


Abb.11b:

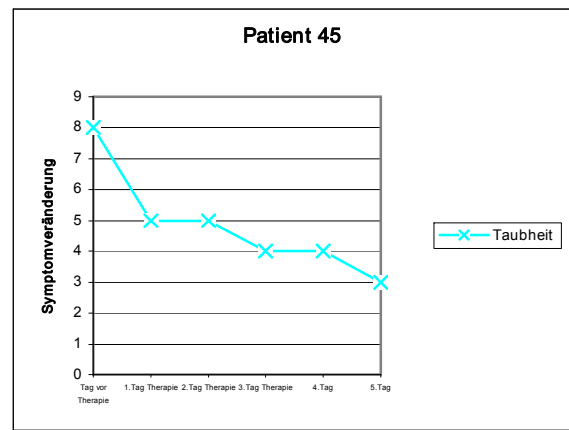


Abb.11c:

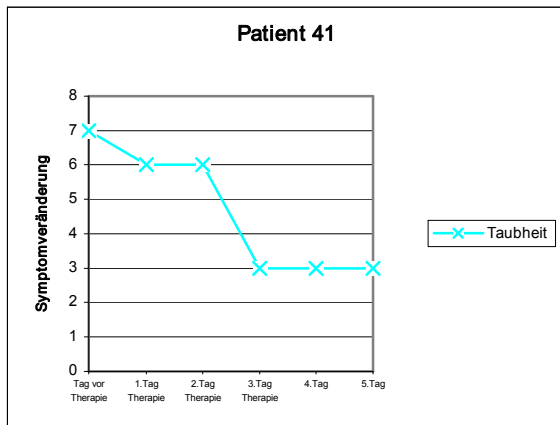


Abb.11d:

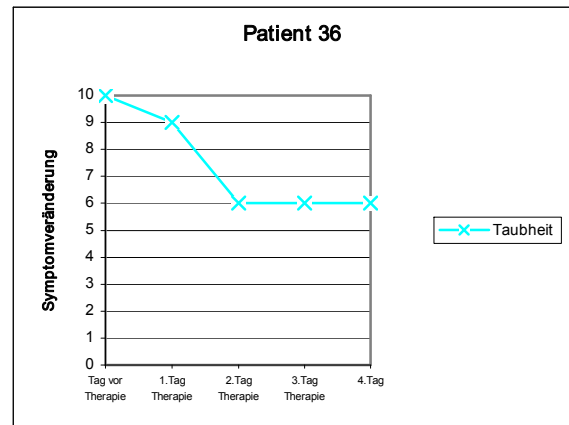


Abb.11e:

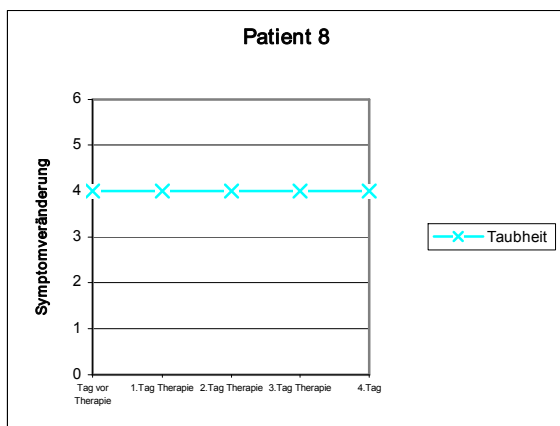


Abb.11f:

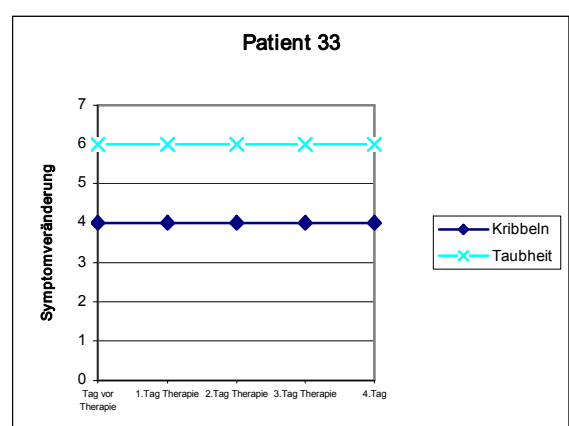


Abb.11g:

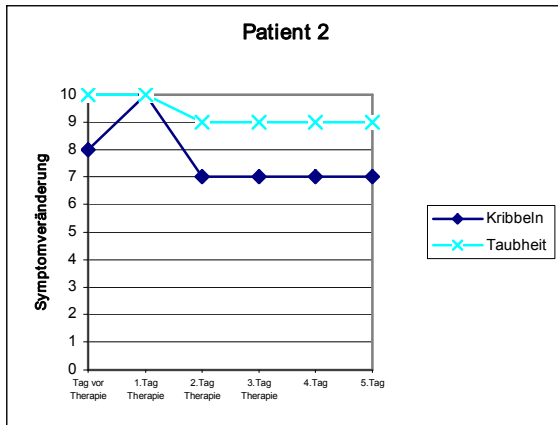


Abb.11h:

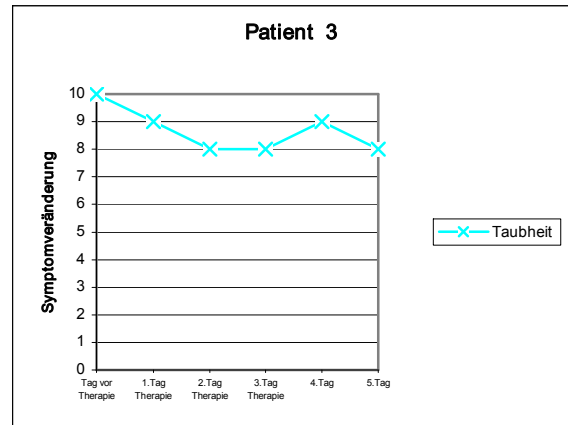
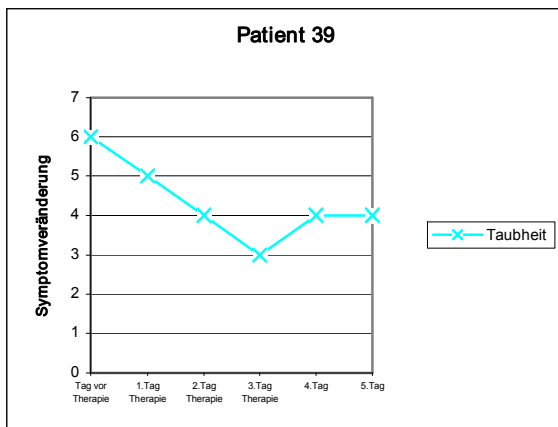


Abb.11i:



4. Diskussion

In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass hochfrequente externe elektrische Muskelstimulation (HF) Schmerzen und Parästhesien bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie signifikant lindern kann (79). Erstmals wurden hier zwei verschiedene physikalische Therapien zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass ein signifikant höherer Prozentsatz an Patienten eine Linderung ihrer neuropathischen Symptome durch die HF-Therapie als durch die konventionelle TENS-Therapie beschrieben. Von 20 Patienten, die mit der HF-Methode behandelt wurden, profitierten 16 Patienten; das entspricht einer 80%igen Erfolgsquote. Hingegen erfuhren nur sieben von 21 Patienten, dass ca. 33% entspricht, eine Linderung ihrer Beschwerden unter der TENS-Behandlung.

Diese neue nicht pharmakologische Therapie, die überaus angenehm für den Patienten ist und keine nennenswerten Nebenwirkungen aufweist, eröffnet eine weitere sinnvolle Möglichkeit zur symptomatischen Therapie der diabetischen Polyneuropathie.

4.1. Mögliche Erklärungsansätze für die hochfrequente externe Muskelstimulation (HF)

Der Behandlungsansatz mit einer Muskelstimulation neuropathische Beschwerden zu therapieren, lässt sich schon durch Berichte von Patienten als sinnvoll und theoretisch nachvollziehbar ansehen. Viele Patienten mit diabetischer Polyneuropathie berichten klassischerweise über eine Zunahme ihrer Symptome in der Nacht, wenn sie schlafen und somit nur gering ihre Muskulatur beanspruchen. Häufig kommt es dadurch zur Unterbrechung des Schlafes. Um die Symptome vorübergehend zu lindern, damit sie zumindest wieder einschlafen, gehen viele Patienten auf und ab, dehnen ihre Beine oder machen leichte gymnastische Übungen. Diese Aktivierung der Muskulatur führt meist zu einer kurzfristigen Besserung bzw. Aufhebung der Symptome wie Schmerzen, Taubheitsgefühl, Kribbeln o.ä. (83), so dass zumindest das Einschlafen ermöglicht wird.

Mögliche Effekte die mit Beanspruchung der Muskulatur in Zusammenhang stehen, sind verstärkte Kapillarisation, Zunahme des GLUT-4 Transporters in der Muskulatur, sowie eine gesteigerte glykolytische und oxidative Enzymaktivität und eine verstärkte Glycogensyntheseaktivität (84-86). Über diese Mechanismen lässt sich jedoch nicht die sofort einsetzende Symptomlinderung nach Muskelaktivität erklären, da diese Veränderungen bzw. Vorgänge an der Muskulatur längerfristige Effekte von Muskeltraining sind. Es lässt sich eher eine Beeinflussung von Nervenbahnen oder modulierender Einheiten hinter dem schnellen Wirkeintritt vermuten, da unter HF-Therapie nicht nur Muskeln, sondern auch Nervenbahnen

stimuliert werden. Die Vorgänge, die hinter der oben genannten klinischen Beobachtung stehen, sind noch nicht vollends geklärt und bedürfen noch weiterer Abklärung.

Interessanterweise zeigt H.Andersen et al., dass die Muskelkraft bei Diabetikern mit symptomatischer Polyneuropathie in Gegensatz zu Diabetikern ohne Polyneuropathie signifikant herabgesetzt ist (87). Die HF-Therapie simuliert Muskelbewegungen und wird auch zum Muskelaufbau nach Verletzungen bei Sportlern eingesetzt. Über die Aktivierung von Muskeln, wie von den meisten Patienten mit neuropathischen Beschwerden unbewusst durchgeführt, kann die hochfrequente externe Muskelstimulation zu einer Linderung der Symptome führen.

Unter dem TENS-Verfahren kommt es ebenfalls zu einer Symptomverbesserung bei Patienten mit diabetischer Neuropathie, jedoch hat unsere Studie gezeigt, dass sehr viel weniger Patienten von dieser Therapieform profitieren.

Die Frequenz der TENS-Behandlung liegt meist zwischen 2 und 100 Hertz, wobei eine Behandlung mit weniger als zehn Hertz als niederfrequent und zwischen 10 und 100 Hertz als hochfrequente TENS-Therapie bezeichnet wird (88-90). Die hochfrequente externe Muskelstimulation (HF) wird hingegen mit einer Frequenz, die von 4096 auf 32795 Hertz periodisch an- und absteigt, durchgeführt.

Auch wurden bei den oben erwähnten TENS-Studien die Kontrollgruppen mit Placebestimulatoren behandelt, die intern so verändert worden waren, dass sie keine Stromimpulse an das Gewebe abgaben. Die Vermeidung von Placeboeffekten durch dieses Vorgehen muß als sehr zweifelhaft angesehen werden, da es unter einer Verum-Behandlung mit einer intakten TENS-Einheit bei allen Patienten unserer Studie zu merkbaren Empfindungen, wie Kribbeln oder leichtem Muskelzucken kam. In der von uns durchgeführten Studie wurde dieser Placeboeffekt vermieden, indem zwei wirksame physikalische Verfahren miteinander verglichen und nicht gegen eine Placebokontrollgruppe getestet wurden.

4.2. Wirkmodelle der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS)

Schon Melzack et al. führten 1965 Studien durch, die den Nutzen von externer elektrischer Stimulation auf Schmerzen zeigten (91;92). Diese von ihnen aufgestellte „gate control theory of pain“ wurde zur Erklärung der hochfrequenten TENS-Behandlung, die mit einer Frequenz zwischen 10 und 100 Hertz angewandt wurde, herangezogen. Die Theorie besagt, dass durch Stimulation von Afferenzen durch hochfrequente TENS-Therapie die evozierte

Potentialantwort nozizeptiver Nervenfasern auf Hinterhornebene verringert wird, und es somit zu einer schnell eintretenden Schmerzlinderung aufsteigender Bahnen auf Rückenmarksebene kommt.

Campbell et Taub zeigten in ihrer Studie von 1973, dass die hochfrequente TENS-Behandlung zu einer Blockierung oder Ermüdung von myelinisierten A δ -Fasern führt, die für eine schnelle Schmerzwahrnehmung und das Kälteempfinden zuständig sind (93).

Dass die afferente Reizübertragung durch hochfrequente TENS-Therapie nicht unterbrochen wird und somit nur ein geringes analgetisches Potential durch diese Therapie zu erlangen ist, beschrieben Janko et al in 1980 (94) und Lee et al. in 1985 (95).

Eine weiteres Wirkmodell, das in vielen Studien dargestellt wurde, ist die Freisetzung endogener Opioide durch sowohl niederfrequente, als auch hochfrequente TENS, die zu einer Schmerzhemmung führen (96-99).

Sluka et al. führten diese Theorie weiter und zeigten, dass unterschiedliche Frequenzen einer TENS-Behandlung verschiedene Opioidrezeptoren stimulieren. Sie hoben den antihyperalgetischen Effekt einer hochfrequenten TENS-Therapie durch Blockade von δ -Opioidrezeptoren auf Rückenmarksebene auf. Ebenso ließ sich der Effekt durch niederfrequente TENS-Behandlung durch Blockade der μ -Opioidrezeptoren verhindern (99-101). Diese Erkenntnisse ließen den Schluß zu, dass Behandlungsfrequenzen von zwei bis zehn Hertz über eine Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren und Frequenzen zwischen zehn und hundert Hertz über eine Aktivierung von δ -Opioidrezeptoren zu einer schnell einsetzenden Schmerzlinderung führen.

Sogar Patienten, die an einer schmerzhaften Erkrankung leiden und mit der Zeit eine Morphintoleranz aufweisen, profitieren von einer hochfrequenten TENS-Therapie über Stimulation von δ - und κ -Opioidrezeptoren. Eine niederfrequente TENS-Applikation hat keine schmerzlindernde Wirkung mehr gezeigt (101), da Morphin und auch die niederfrequente transkutane Nervenstimulation vor allem über μ -Opioidrezeptoren analgetisch wirken und diese bei Toleranzentwicklung keine analgetische Wirkung mehr vermitteln können. Sluka et al. beobachteten in diesem Zusammenhang eine deutliche Einsparung an Opiaten zur Behandlung postoperativer Schmerzen durch eine Behandlung mit hochfrequenter TENS-Therapie (100).

Doch auch die niederfrequente Nervenstimulation, von Walsh et al. 1995 in einer doppelblinden experimentellen Studie gezeigt, ist in bestimmten Anwendungsgebieten der hochfrequenten Therapie überlegen. So führte eine Behandlung mit einer Frequenz von vier

Hertz zu einer stärkeren Symptomreduktion ischämisch bedingter Schmerzen als durch Applikation von 100 Hertz (102).

Zusammenfassend muß man sagen, dass auch nach mehr als 40 Jahren Forschung über die TENS-Wirkmechanismen noch immer Fragen offen bleiben. Die klinische Wirksamkeit dieser Therapieform, vor allem bei schmerzhaften Prozessen, lässt sich auch heutzutage noch nicht eindeutig erklären, doch hat die transkutane elektrische Nervenstimulation einen festen Stellenwert in der Medizin erlangt wegen der einfachen Anwendung und weniger Nebenwirkungen.

4.3. Gemeinsamkeiten der HF- und TENS-Therapie

Über die Wirkmechanismen der hochfrequenten externen Muskelstimulation (HF) fehlen bisher Studien, die experimentell die von uns gezeigte Wirksamkeit bei der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie erklären.

Es lässt sich spekulieren, dass das HF-Verfahren über ähnliche Mechanismen wie das TENS-Verfahren wirkt. Der schnelle Wirkeintritt, meist direkt nach der ersten Behandlung, beider Verfahren, lässt den Schluß nahe, dass vor allem hemmende Mechanismen auf Rückenmarksebene oder/und eine Ausschüttung von körpereigenen Opioiden die Wirksamkeit beider Therapien vermitteln. Doch warum sprechen signifikant mehr Patienten, wie unsere Studie gezeigt hat, auf die HF-Therapie an als auf eine Behandlung mit TENS? Da beide Patientenkollektive keine signifikanten Unterschiede in demographischen Daten, Laborparametern oder Anamnese aufwiesen, und beide Verfahren gleichlang angewendet wurden, ist die Erklärung sicherlich in der bis zu 180fachen Frequenz der HF-Therapie zu suchen.

Unterschiedliche TENS-Frequenzen beeinflussen unterschiedliche Nervenfasern. Eine Frequenz von vier Hertz stimuliert vor allem afferente Schmerzbahnen mit kleinem Faserdurchmesser und motorische Fasern, wohingegen Frequenzen von 110 Hertz vorwiegend afferente Nerven mit großem Faserquerschnitt stimulieren (102;103). Wenn Patienten in unserer Studie auf die unterschiedlichen Verfahren positiv reagiert haben, war die Wirksamkeit qualitativ in etwa vergleichbar, jedoch sprachen signifikant mehr Probanden auf das HF-Verfahren an. Daraus kann man folgern, dass die Besserung der Symptome wahrscheinlich auch auf der gleichen Nervenbahnbeeinflussung beruht, diese aber durch das HF-Verfahren weitaus effektiver ist.

Tesfaye et al. bestätigen mit ihrer 1996 durchgeführten Studie diesen Gedankengang. Zehn Diabetespatienten, die an einer therapieresistenten schmerzhaften Polyneuropathie litten,

wurde eine Sonde in den Epiduralraum eingeführt und an einen elektrischen Hochfrequenzstimulator angeschlossen. Dieser produzierte eine maximale Frequenz von 1400 Hertz. Die Elektrode wurde direkt auf die dorsale Rückenmarksmittellinie zwischen Th9 und Th11 eingebracht. Acht dieser Patienten zeigten einen signifikanten Rückgang ihrer Schmerzen, worauf eine permanente Therapie mit diesem Verfahren eingeleitet wurde. Diese Form der Behandlung hat sich auch bei der Therapie von Rückenschmerzen, Phantomschmerzen nach Amputationen, bei Schmerzen durch periphere arterielle Verschlusskrankheit oder bei Angina pectoris Beschwerden bewährt (104;105). Als ein möglicher Wirkmechanismus wird die Verbesserung der Blutversorgung der Nerven angenommen (106). Des Weiteren wurde angenommen, dass durch die Hochfrequenzstimulation C-Fasern in der dorsalen Rückenmarkssäule stimuliert werden, und es darüber zu einer Unterbrechung der Schmerz Wahrnehmung kommt (107). Ähnliche Mechanismen wurden auch bei der TENS-Therapie gefunden. Die Ergebnisse von Tesfaye et al. lassen sich jedoch nicht kritiklos zu 100% auf das HF-Verfahren übernehmen, da in der von uns durchgeführten Studie die Frequenz ca. bis zu 30 mal höher lag und die Stimulation nicht-invasiv, sondern durch Hautelektroden an den unteren Extremitäten durchgeführt wurde. Diese Nichtinvasivität stellt aber genau den Vorteil unserer Methode dar, da das Einbringen der Sonde in den Epiduralraum operativ erfolgt, und es dadurch zu schwerwiegenden Komplikationen, wie Infektionen oder gar zu Verletzungen des Rückenmarks, kommen kann, die im schlimmsten Fall sogar letal enden können (108-110).

Mima et al. konnten zudem zeigen, dass eine kurzfristige hochfrequente Nervenstimulation zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit des motorischen Kortex beim Menschen führt. Auch die Schwelle für sensorische Reize wurde erhöht, so dass aus dieser Studie gefolgert wurde, dass die kurzfristige hochfrequente Nervenstimulation einen inhibitorischen Effekt sowohl auf das sensorische, als auch auf das motorische Zentrum beim Menschen hat (111).

Durch elektrische Nervenstimulation kommt es auch zu einer geringeren Erregung durch die exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat im Hinterhorn des Rückenmarks, die durch einen GABAergen Mechanismus vermittelt wird (112;113).

Entscheidende Faktoren in der Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie sind mikrovaskuläre Veränderungen an den Vasa nervorum, eine mangelnde Blutversorgung und vielfältige andere vaskuläre Faktoren, wie z.B. eine gesteigerte Endothelin-1-Produktion (46;114). Tesfaye et al. machten 1993 klar, dass es bei der diabetischen Polyneuropathie zu einer Blutmangelversorgung mit folgender Hypoxie an peripheren Nerven kommt. Zusätzlich führt ein vermehrter arteriovenöser Shunt auf Höhe der epineuralen Blutgefäße zu einer

Verminderung des epineuralen Blutflusses, der zu einer mangelnden Oxygenierung im betroffenen Nerven und folglich zu dessen Schädigung führt (115;116). Interessanterweise verbessert eine elektrische Stimulation den mikrovaskulären Blutfluß in ischämischen Geweben (106;117). Dieser Effekt wird sogar klinisch vielversprechend eingesetzt, um schwer heilende Ulzera, die bei Diabetikern gehäuft auftreten, zur schnelleren Abheilung zu bringen (118-120). Auch lässt sich durch Anwendung einer elektrischen Stimulation die Nekroseausbildung nach Hautlappentransfer in der plastischen Wiederherstellungschirurgie positiv beeinflussen; so konnte ein bessere Durchblutung und ein geringeres Absterben transplantierte Hautlappen erreicht werden (121). Diese vielfältigen Einsatzgebiete der elektrischen Stimulation auch im vaskulären Anwendungsbereich zeigen das Potential dieser Therapie.

Diese für das TENS-Verfahren gut erforschten Effekte lassen sich wahrscheinlich auch auf das HF-Verfahren übertragen. Diesen Schluss lässt eine klinische Beobachtung, während der von uns durchgeführten Studie, zu. Unter der HF-Behandlung berichteten fast alle Patienten über ein angenehmes Wärmegefühl in den behandelten Extremitäten, dieses hielt meist mehrere Stunden an und ließ sich durch erneute Anwendung reproduzieren. Dieses subjektive Empfinden der Patienten kann natürlich auch auf einem Placeboeffekt beruhen, doch schliefen diese Patienten die Nächte nach der HF-Behandlung ohne Socken, das sonst nie der Fall war. Dieser Umstand spricht eher gegen eine alleinige Placebowirkung. Zur Klärung dieses Zufallbefundes wurden einige wenige Patienten des Deutschen Diabetes Zentrums, die an einer diabetischen Polyneuropathie litten, mit der hochfrequenten externen Muskelstimulation einmalig für 30 Minuten an der unteren Extremität behandelt. Während und 15 Minuten nach Behandlung wurde mittels einer lasergesteuerten Sonde die Kapillardurchblutung an den Füßen gemessen. Es zeigte sich bei einigen Patienten ein deutlicher Anstieg des Blutflusses im Kapillargebiet mit einem damit einhergehenden Wärmegefühl. Durch diese Beobachtung gestützt, lässt sich eine Übertragbarkeit der TENS-Wirkmechanismen auf die HF-Therapie bestätigen, jedoch mit einem, durch unsere Studie festgestellt, weitaus häufigeren Ansprechen des HF-Verfahrens. Die genaue wissenschaftliche Klärung dieses Sachverhaltes bedarf weiterer vor allem experimenteller Studien.

Die bisher genannten Effekte einer elektrischen Stimulation zielten meist nur auf eine Verbesserung bestehender Symptome der diabetischen Polyneuropathie ab. Doch bietet die elektrische Stimulation nicht nur einen symptomatischen Therapieansatz, sondern kann auch zur kausalen Therapie der diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden. So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass unter Anwendung elektrischer Stimulation eine

Vermehrung von Glukosetransportern an der Muskelzellmembran auftritt, dabei kommt es zu einer verstärkten Translokation vor allem des Glukosetransporters-1 (GLUT-1) und Glucosetransporters-4 (GLUT-2), die zudem eine gesteigerte intrinsische Aktivität aufweisen (122-124). Über diese Transporter kommt es dann zu einer verstärkten Glucoseaufnahme in die Muskelzelle und folglich zu einer Verringerung des Blutzuckerspiegels. Dieser Effekt hielt auch noch bis zu 90 Minuten nach der Behandlung an (125). Da rezidivierende Hyperglykämien eine der Hauptätiologien der diabetischen Polyneuropathie darstellen, lässt sich über dieses Verfahren die Blutzuckereinstellung optimieren und somit das Auftreten einer Neuropathie verhindern oder zumindest verzögern. Des Weiteren kommt es unter Behandlung mit elektrischer Stimulation zu einer verbesserten Sauerstoffaufnahme in den Muskel und zu einem gesteigerten Glucosestoffwechsel (125).

Nicht nur elektrische Stimulation sondern auch Muskeltraining durch vermehrte körperliche Bewegung steigert die Expression des GLUT-1 und GLUT-4 und deren intrinsische Aktivität in der Muskelzelle unabhängig von Insulin (126). Bei Typ I Diabetikern ist Insulin nicht mehr ausreichend vorhanden und kann somit nicht zu einer ausreichenden Translokation der Glucosetransporter an die Zellmembran führen mit folgender Hyperglykämie und gesteigertem Polyneuropathierisiko.

In der hochfrequenten externen Muskelstimulation (HF) sind sowohl die Effekte der elektrischen Stimulation, als auch die Effekte des Muskeltrainings auf die Glucosetransporter an der Muskelzelle und folglich auf den Blutzuckerspiegel vereint. Dieser Zustand unterstreicht erneut die gute Effektivität der HF-Therapie.

Die Verbesserung der Muskelkraft durch die HF-Behandlung stellt einen weiteren interessanten Nebeneffekt dar, da viele Patienten mit einer diabetischen Polyneuropathie an einer deutlichen, vorwiegend distalen Muskelschwäche leiden (87;127;128), und es dadurch zu einem gehäuften Auftreten von Stürzen und Unfällen kommt (129). Zudem kann ein kontinuierlich durchgeführtes Muskeltraining mit der HF-Methode die Muskulatur der Diabetiker soweit stärken, dass sie standsicherer und leistungsfähiger werden und wieder an regelmäßigen sportlichen Aktivitäten teilnehmen können. Dadurch würde zusätzlich zur Muskelkraft das Herz-Kreislauf-System gestärkt, die Knochen gefestigt und das seelische und körperliche Wohlbefinden verbessert.

Eine Folgestudie, durch die von uns erzielten Ergebnisse initiiert, hatte die Fragestellung, ob eine Behandlung mit der hochfrequenten externen Muskelstimulation (HF) einen Effekt auf Körpergewicht, body mass index (BMI) und HbA_{1c} bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II hat. Es wurden 16 Typ II Diabetiker, die nur mit Diät und/oder oralen Antidiabetika behandelt

wurden, über sechs Wochen mit einer hochfrequenten externen Muskelstimulation an den unteren Extremitäten behandelt. Zwei Wochen vor, sechs Wochen während und vier Wochen nach der Therapie wurden regelmäßig die zu untersuchenden Parameter Körpergewicht, BMI und HbA_{1c} dokumentiert. Das Ergebnis zeigte einen Rückgang in allen drei Parametern. Die mittlere Gewichtsabnahme lag bei 2 kg, der BMI sank um 0,6 kg/m² und der HbA_{1c} fiel um 0,6% . Diese Ergebnisse zeigen eine weitere Behandlungsmöglichkeit des HF-Verfahrens als adjuvante Therapie zur positiven Beeinflussung der prognostisch wichtigen Faktoren Körpergewicht, BMI und HbA_{1c} bei Diabetikern.

Eine Behandlung einiger Patienten über mehrere Wochen im Deutschen Diabetes Zentrum konnte die andauernde Symptomreduzierung durch die HF-Therapie bestätigen. Doch nach Beendigung der Therapie traten nur wenige Tage später die ursprünglichen Symptome wieder auf. Dies legt nahe, dass die Hochfrequenztherapie keine kausale, sondern eine fast ausschließlich symptomatische Potenz besitzt. Eine kontinuierliche Therapie mit diesem Verfahren erscheint am sinnvollsten.

4.4. Limitation der Studie

Limitierend in der von uns durchgeführten Studie ist das relativ kleine Patientenkollektiv von 41 Probanden und der kurze Beobachtungszeitraum von nur ca. einer Woche. Zudem wurden keine objektivierbaren Parameter wie Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit oder des Vibrationsempfindens durch die Therapieverfahren bestimmt. Überraschenderweise zeigte das TENS-Verfahren in bisherigen Studien eine höhere Responderrate als in unserer Studie. S. Tesfaye und P. Kempler sehen zudem in der fehlenden Placebogruppe einen Kritikpunkt (130).

4.5. Zusammenfassung und Ausblick

Die von uns durchgeführte Studie konnte zeigen, dass die hochfrequente externe Muskelstimulation (HF) eine ergänzende nicht-invasive und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeit zur Therapie der diabetischen Polyneuropathie ist, die von den Patienten als überaus angenehm empfunden wurde und keine Nebenwirkungen zeigte. Neben der deutlichen Symptomreduktion, sogar von Schmerzen, führt die HF-Behandlung zu einer Verbesserung der Muskelkraft und der Durchblutung in den behandelten Gebieten. Über eine gesteigerte Glucoseaufnahme in die Zelle und Ökonomisierung des Glucosestoffwechsels kann das Körpergewicht, der BMI und der HbA_{1c} positiv beeinflusst werden.

Zur Bestätigung unserer gefunden Ergebnisse und Erkenntnisse bedarf es noch weiterführender groß angelegter Studien, die auch vor allem die genauen Wirkmechanismen weiter zu erklären versuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hochfrequente externe Muskelstimulation eine neue Möglichkeit zur adjuvanten symptomatischen Therapie der schmerzhaften und schmerzlosen diabetischen Polyneuropathie bietet. Es lässt sich vermuten, dass nicht nur Diabetiker von dem HF-Verfahren profitieren, sondern auch Patienten, die an anderen schmerzhaften Prozessen leiden.

5. Anhang

5.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung

BMI = body mass index

GABA = γ -Aminobuttersäure

GLUT = Glukosetransporter

HF = hochfrequente externe elektrische Muskelstimulation

IGE = irreversible Glykosylierungs-Endprodukte

IGF-1 = insulin like growth factor 1

NDS = Neuropathy Disability Score

NGF = nerve growth factor

NSS = Neuropathy Symptom Score

PKC = Proteinkinase C

PNP = Polyneuropathie

SSRI = Selektive Serotonin Reuptake Inhibitors

Tab. = Tabelle

TENS = Transkutane Elektrische Nerven Stimulation

TSS = Total Symptom Score

WHO = World Health Organisation

5.2. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. S. Martin danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas, die Unterstützung in organisatorischen Belangen und für seine Zuverlässigkeit, mir durch viele interessante Diskussionen hilfreich zur Seite zu stehen.

Herrn Professor Dr. med. W. A. Scherbaum danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Promotion an seinem Institut.

Für die Einarbeitung in die apparativen Techniken und ihre freundliche Unterstützung danke ich herzlich Frau Teuber.

Meinen Eltern, Barbara und Hans-Jürgen Reichstein, danke ich für die Geduld und den Zuspruch, mit dem sie mich immer wieder in der Durchführung meiner Promotion bestärkt haben. Meinem Onkel, Hartmut Schulz, danke ich für die Erstellung eines Datenverwaltungsprogrammes, das mir die Ergebnisausarbeitung sehr erleichtert hat. Meiner Schwester, Dr. rer. nat. Bianca Reichstein, danke ich für hilfreiche Tips bei der schriftlichen Ausarbeitung der Promotion und Verbesserungsanregungen.

Zuletzt danke ich herzlich meiner Lebensgefährtin Anna Gawron für ihre fachliche, aber vor allem für ihre seelische Unterstützung, durch die sie mich immer wieder motiviert hat.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Yach D, Leeder SR, Bell J, Kistnasamy B. Global chronic diseases. *Science* 2005; 307(5708):317.
- (2) Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med* 2003; 20(2):88-98.
- (3) Arezzo JC. New developments in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Am J Med* 1999; 107(2B):9S-16S.
- (4) Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(2):123-128.
- (5) WHO. Diabetes program. 2005.
<http://www.who.int/diabetes/en/>
- (6) Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2568-2569.
- (7) Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290(14):1884-1890.
- (8) Brandle M, Zhou H, Smith BR, Marriott D, Burke R, Tabaei BP et al. The direct medical cost of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(8):2300-2304.
- (9) Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis. *Diabetes Care* 2004; 27(4):901-907.
- (10) Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treat Endocrinol* 2003; 2(2):121-133.
- (11) Gilmer TP, Philis-Tsimikas A, Walker C. Outcomes of project dulce: a culturally specific diabetes management program. *Ann Pharmacother* 2005; 39(5):817-822.
- (12) Chodick G, Heymann AD, Wood F, Kokia E. The direct medical cost of diabetes in Israel. *Eur J Health Econ* 2005.
- (13) Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27(6):1458-1486.
- (14) Barbosa AP, Medina JL, Ramos EP, Barros HP. Prevalence and risk factors of clinical diabetic polyneuropathy in a Portuguese primary health care population. *Diabetes Metab* 2001; 27(4 Pt 1):496-502.
- (15) Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39(11):1377-1384.
- (16) Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36(2):150-154.

- (17) Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC et al. Autonomic Symptoms and Diabetic Neuropathy: A population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27(12):2942-2947.
- (18) Bloomgarden ZT. Consequences of diabetes: cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27(7):1825-1831.
- (19) Bloomgarden ZT. Diabetes complications. *Diabetes Care* 2004; 27(6):1506-1514.
- (20) Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15(6):508-514.
- (21) Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988; 11(7):592-597.
- (22) Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43(4):817-824.
- (23) Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist* 2005; 11(2):63-79.
- (24) Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5 Suppl):S4-S11.
- (25) Dyck PJ, Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. Diabetic Sensorimotor Neuropathy: Treatment . In *Textbook of Diabetic Neuropathy*, 208-224. 2003. Stuttgart, Thieme.
- (26) Boulton AJM. Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Diabetes* 2005; 23(1):9-15.
- (27) Freccero C, Svensson H, Bornmyr S, Wollmer P, Sundkvist G. Sympathetic and Parasympathetic Neuropathy Are Frequent in Both Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2004; 27(12):2936-2941.
- (28) Dyck PJ, Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. Severity and Staging of diabetic polyneuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*, 175-177. 2003. Stuttgart, Thieme.
- (29) Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2005; 11(2):111-122.
- (30) Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(5):553-563.
- (31) Ziegler D. Polyneuropathy in the diabetic patient--update on pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9):2170-2175.

- (32) Bardsley JK, Want LL. Overview of diabetes. *Crit Care Nurs Q* 2004; 27(2):106-112.
- (33) Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Killen PD, Henry DN et al. Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9(3):189-217.
- (34) Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, Van Huysen C, Sima AA, Greene DA. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 1993; 36(7):608-614.
- (35) Greene DA, Chakrabarti S, Lattimer SA, Sima AA. Role of sorbitol accumulation and myo-inositol depletion in paranodal swelling of large myelinated nerve fibers in the insulin-deficient spontaneously diabetic bio-breeding rat. Reversal by insulin replacement, an aldose reductase inhibitor, and myo-inositol. *J Clin Invest* 1987; 79(5):1479-1485.
- (36) Mayer JH, Tomlinson DR. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1983; 25(5):433-438.
- (37) Brismar T, Sima AA. Changes in nodal function in nerve fibres of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat: potential clamp analysis. *Acta Physiol Scand* 1981; 113(4):499-506.
- (38) Greene DA, Stevens MJ, Obrosova I, Feldman EL. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol* 1999; 375(1-3):217-223.
- (39) Dyck PJ, Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. Pathogenesis and Pathology of Diabetic Neuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*, 83-169. 2003. Thieme, Stuttgart.
Ref Type: Generic
- (40) Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation: role in the pathogenesis of diabetic complications. *Clin Chem* 1986; 32(10 Suppl):B37-B41.
- (41) Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes* 1983; 32(7):670-674.
- (42) Weimbs T, Stoffel W. Topology of CNS myelin proteolipid protein: evidence for the nonenzymatic glycosylation of extracytoplasmic domains in normal and diabetic animals. *Biochemistry* 1994; 33(34):10408-10415.
- (43) Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes* 1985; 34(6):553-557.
- (44) Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(8):5190-5192.
- (45) Federoff HJ, Lawrence D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation of laminin and the laminin peptide CIKVAVS inhibits neurite outgrowth. *Diabetes* 1993; 42(4):509-513.

- (46) Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, Muellner C, Klevesath M, Hong M et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes* 2000; 49(9):1561-1570.
- (47) DiStefano PS, Friedman B, Radziejewski C, Alexander C, Boland P, Schick CM et al. The neurotrophins BDNF, NT-3, and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. *Neuron* 1992; 8(5):983-993.
- (48) Wang C, Li Y, Wible B, Angelides KJ, Ishii DN. Effects of insulin and insulin-like growth factors on neurofilament mRNA and tubulin mRNA content in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 13(4):289-300.
- (49) Ishii DN, Lupien SB. Insulin-like growth factors protect against diabetic neuropathy: effects on sensory nerve regeneration in rats. *J Neurosci Res* 1995; 40(1):138-144.
- (50) Ishii DN. Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20(1):47-67.
- (51) Poncelet AN. Diabetic polyneuropathy. Risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and treatment. *Geriatrics* 2003; 58(6):16-5, 30.
- (52) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986.
- (53) The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122(8):561-568.
- (54) Grzeszczak W. [The effect of improved glycemic control on quality of life in patients with type I and type II diabetes]. *Wiad Lek* 2001; 54(11-12):674-683.
- (55) Watson CP. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin J Pain* 2000; 16(2 Suppl):S49-S55.
- (56) McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68(2-3):217-227.
- (57) Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(6):399-409.
- (58) Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52(5):547-552.
- (59) Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001133.
- (60) McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311(7012):1047-1052.

- (61) Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50(6):1842-1846.
- (62) Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003726.
- (63) Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83(1):85-90.
- (64) Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31(3):171-179.
- (65) Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2):114-121.
- (66) Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999; 22(8):1296-1301.
- (67) Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26(3):770-776.
- (68) Zhang WY, Li Wan PA. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46(6):517-522.
- (69) Sasaki T, Yasuda H, Maeda K, Kikkawa R. Hyperalgesia and decreased neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Neuroreport* 1998; 9(2):243-247.
- (70) Rayman G, Baker NR, Krishnan ST. Glyceryl trinitrate patches as an alternative to isosorbide dinitrate spray in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(9):2697-2698.
- (71) Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* 2002; 25(10):1699-1703.
- (72) Zinman LH, Ngo M, Ng ET, Nwe KT, Gogov S, Bril V. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27(4):921-924.
- (73) Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39(2):115-121.

- (74) Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996; 348(9043):1698-1701.
- (75) Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2):840-846.
- (76) Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; Suppl 6:S121-S126.
- (77) Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1):257-263.
- (78) Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni MC et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48(5):817-823.
- (79) Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, Martin S. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 2005; 48(5):824-828.
- (80) Dyck PJ, Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. Severity and Staging of diabetic polyneuropathy . In *Textbook of Diabetic Neuropathy*, 170-175. 2003. Stuttgart, Thieme.
- (81) Meijer JW, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003; 26(3):697-701.
- (82) Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2):114-121.
- (83) Watkins PJ. Pain and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288(6412):168-169.
- (84) Andersen JL, Schjerling P, Andersen LL, Dela F. Resistance training and insulin action in humans: effects of de-training. *J Physiol* 2003; 551(Pt 3):1049-1058.
- (85) Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999; 27:1-35.
- (86) Chilibeck PD, Bell G, Jeon J, Weiss CB, Murdoch G, MacLean I et al. Functional electrical stimulation exercise increases GLUT-1 and GLUT-4 in paralyzed skeletal muscle. *Metabolism* 1999; 48(11):1409-1413.
- (87) Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(6):1543-1548.
- (88) Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997; 20(11):1702-1705.

- (89) Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998; 21(8):1322-1325.
- (90) Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 2000; 23(3):365-370.
- (91) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(699):971-979.
- (92) Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; Suppl 6:S121-S126.
- (93) Campbell JN, Taub A. Local analgesia from percutaneous electrical stimulation. A peripheral mechanism. *Arch Neurol* 1973; 28(5):347-350.
- (94) Janko M, Trontelj JV. Transcutaneous electrical nerve stimulation: a microneurographic and perceptual study. *Pain* 1980; 9(2):219-230.
- (95) Lee KH, Chung JM, Willis WD, Jr. Inhibition of primate spinothalamic tract cells by TENS. *J Neurosurg* 1985; 62(2):276-287.
- (96) Woolf CJ, Barrett GD, Mitchell D, Myers RA. Naloxone-reversible peripheral electroanalgesia in intact and spinal rats. *Eur J Pharmacol* 1977; 45(3):311-314.
- (97) Sjolund BH, Eriksson MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res* 1979; 173(2):295-301.
- (98) Sun SL, Han JS. [High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different types of opioid receptors at spinal level: a cross tolerance study]. *Sheng Li Xue Bao* 1989; 41(4):416-420.
- (99) Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2):840-846.
- (100) Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1):257-263.
- (101) Sluka KA, Judge MA, McColley MM, Reveiz PM, Taylor BM. Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *Eur J Pain* 2000; 4(2):185-193.
- (102) Walsh DM, Liggett C, Baxter D, Allen JM. A double-blind investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon experimentally induced ischaemic pain. *Pain* 1995; 61(1):39-45.
- (103) Akyuz G, Guven Z, Ozaras N, Kayhan O. The effect of conventional transcutaneous electrical nerve stimulation on somatosensory evoked potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995; 35(6):371-376.

- (104) North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 1993; 32(3):384-394.
- (105) TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, Andersen C, Mannheimer C, Eliasson T et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The Working Group on Neurocardiology. *Heart* 1999; 82(1):82-88.
- (106) Jacobs MJ, Jorning PJ, Joshi SR, Kitslaar PJ, Slaaf DW, Reneman RS. Epidural spinal cord electrical stimulation improves microvascular blood flow in severe limb ischemia. *Ann Surg* 1988; 207(2):179-183.
- (107) Watkins ES, Koeze TH. Spinal cord stimulation and pain relief. *BMJ* 1993; 307(6902):462.
- (108) Franzini A, Ferroli P, Marras C, Broggi G. Huge epidural hematoma after surgery for spinal cord stimulation. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147(5):565-567.
- (109) Torrens JK, Stanley PJ, Ragnathan PL, Bush DJ. Risk of infection with electrical spinal-cord stimulation. *Lancet* 1997; 349(9053):729.
- (110) Daousi C, Benbow SJ, MacFarlane IA. Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2005; 22(4):393-398.
- (111) Mima T, Oga T, Rothwell J, Satow T, Yamamoto J, Toma K et al. Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 2004; 355(1-2):85-88.
- (112) Ikeda H, Asai T, Murase K. Robust changes of afferent-induced excitation in the rat spinal dorsal horn after conditioning high-frequency stimulation. *J Neurophysiol* 2000; 83(4):2412-2420.
- (113) Miletic G, Miletic V. Contribution of GABA-A receptors to metaplasticity in the spinal dorsal horn. *Pain* 2001; 90(1-2):157-162.
- (114) Tesfaye S, Malik R, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1994; 37(9):847-854.
- (115) Tesfaye S, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Wilson RM, Rennie IG et al. Impaired blood flow and arterio-venous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography. *Diabetologia* 1993; 36(12):1266-1274.
- (116) Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD. Sural nerve oxygen tension in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6554):1053-1054.
- (117) Kloth LC. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. *Int J Low Extrem Wounds* 2005; 4(1):23-44.

- (118) Baker LL, Chambers R, DeMuth SK, Villar F. Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers. *Diabetes Care* 1997; 20(3):405-412.
- (119) Lundeberg TC, Eriksson SV, Malm M. Electrical nerve stimulation improves healing of diabetic ulcers. *Ann Plast Surg* 1992; 29(4):328-331.
- (120) Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, Campbell KE, Keast DH, Woodbury MG et al. Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance. *Phys Ther* 2003; 83(1):17-28.
- (121) Lundeberg T, Kjartansson J, Samuelsson U. Effect of electrical nerve stimulation on healing of ischaemic skin flaps. *Lancet* 1988; 2(8613):712-714.
- (122) Chilibeck PD, Bell G, Jeon J, Weiss CB, Murdoch G, MacLean I et al. Functional electrical stimulation exercise increases GLUT-1 and GLUT-4 in paralyzed skeletal muscle. *Metabolism* 1999; 48(11):1409-1413.
- (123) Hamada T, Sasaki H, Hayashi T, Moritani T, Nakao K. Enhancement of whole body glucose uptake during and after human skeletal muscle low-frequency electrical stimulation. *J Appl Physiol* 2003; 94(6):2107-2112.
- (124) Johannsson E, Jensen J, Gundersen K, Dahl HA, Bonen A. Effect of electrical stimulation patterns on glucose transport in rat muscles. *Am J Physiol* 1996; 271(2 Pt 2):R426-R431.
- (125) Hamada T, Hayashi T, Kimura T, Nakao K, Moritani T. Electrical stimulation of human lower extremities enhances energy consumption, carbohydrate oxidation, and whole body glucose uptake. *J Appl Physiol* 2004; 96(3):911-916.
- (126) Goodyear LJ, King PA, Hirshman MF, Thompson CM, Horton ED, Horton ES. Contractile activity increases plasma membrane glucose transporters in absence of insulin. *Am J Physiol* 1990; 258(4 Pt 1):E667-E672.
- (127) Andersen H, Gjerstad MD, Jakobsen J. Atrophy of foot muscles: a measure of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2382-2385.
- (128) Andersen H, Gadeberg PC, Brock B, Jakobsen J. Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. *Diabetologia* 1997; 40(9):1062-1069.
- (129) Andersen H. Muscular endurance in long-term IDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21(4):604-609.
- (130) Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48(5):805-807.

Lebenslauf

Am 04.01.1979 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Barbara und Hans-Jürgen Reichstein in Hannover geboren.

Von 1985 bis 1989 besuchte ich die Grundschule in Ingeln-Oesselse bei Laatzen. Gefolgt von zwei Jahren Orientierungsstufe in Laatzen an der Alten Rathausschule bis 1991. Von 1991 bis 1998 besuchte ich das Gymnasium Laatzen, an dem ich im Juni 1998 erfolgreich mein Abitur ablegte.

Am 01.07.1998 begann ich meinen Wehrdienst als Sanitätssoldat im Sanitätsregiment 1 in Hildesheim.

Im Februar 1999 wechselte ich von der allgemeinen Wehrpflicht in die Laufbahn eines Sanitätsoffiziersanwärters und verpflichtete mich damit als Zeitsoldat.

Von Mai bis Juli 1999 absolvierte ich den Offizierslehrgang an der Sanitätsakademie in München und erhielt mein Offizierspatent.

Zum Wintersemester 1999/ 2000 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Im Sommer 2001 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, ebenso legte ich erfolgreich im Sommer 2002 das 1.Staatsexamen und im Sommer 2004 das 2.Staatsexamen ab.

Am 29.11.2005 bestand ich das 3.Staatsexamen im Lukaskrankenhaus in Neuss.

Seit 13.12.2005 arbeite ich im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg in der HNO-Fachabteilung.

Abstract/ Zusammenfassung

Im Verlauf eines Diabetes mellitus erkranken zwischen 20% und 30% der Patienten an einer symptomatischen diabetischen Polyneuropathie. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) oder die elektrische Rückenmarksstimulation haben sich als physikalische Behandlungsformen in der symptomatischen Therapie der diabetischen Polyneuropathie bewährt und etabliert. Im Deutschen Diabetes Zentrum führten wir nun erstmalig eine randomisierte Pilotstudie durch, in der die Wirkung einer hochfrequenten externen Muskelstimulation mit dem TENS-Verfahren auf die Symptome von Diabetikern mit diabetischer Polyneuropathie verglichen wurde.

41 Patienten mit Diabetes mellitus, die an einer diabetischen Polyneuropathie litten, wurden auf das HF- und TENS-Verfahren randomisiert. Von diesen 41 Patienten litten 16 an einer schmerzlosen und 25 an einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie.

Jeder Patient wurde mit dem jeweiligen Behandlungsverfahren für 30 Minuten an drei aufeinander folgenden Tagen an den unteren Extremitäten behandelt. Die Symptome der Patienten wurden über eine analoge visuelle Horizontalskala von eins bis zehn dokumentiert. Dieser Symptomfragebogen wurde ein Tag vor der Behandlung, drei Tage während und zwei weitere Tage nach der Behandlung erhoben. Als Responder bzw. Therapieerfolg wurde eine Verbesserung von mindestens einem Symptom um mindestens drei Skalenstufen definiert.

Beide Behandlungsgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in demographischen Daten, Anamnese oder Laborparametern. In der TENS-Behandlungsgruppe profitierten sieben von 21 Patienten von der Therapie; das entspricht einer Erfolgsquote von ungefähr 33%. Im Vergleich dazu zeigte die Gruppe, die mit dem HF-Verfahren behandelt wurde, eine signifikant höhere Responderate mit $p < 0,05$. In dieser Gruppe wiesen von 20 Patienten 16 Patienten, eine Erfolgsquote von 80%, die geforderte Symptomverbesserung von mindestens drei Skalenstufen auf. Eine Analyse der Subgruppen ergab, dass das HF-Verfahren sowohl bei der Behandlung der schmerzhaften, als auch bei der Therapie der schmerzlosen Polyneuropathie effektiver ist als das TENS-Verfahren. In der HF-Subgruppe mit Patienten, die an einer schmerzhaften Polyneuropathie litten, konnten neun von dreizehn Patienten (69%) als Responder festgestellt werden, wohingegen in der TENS-Subgruppe mit schmerzhafter Polyneuropathie lediglich drei von zwölf Patienten (25%) als Responder benannt werden konnten. Auch in der Therapie der schmerzlosen Polyneuropathie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des HF-Verfahrens gegenüber der TENS-Behandlung. In der Gruppe, die mit HF behandelt wurde, konnten alle sieben Patienten (100%) als Responder bezeichnet werden, in der TENS-Gruppe erfüllten hingegen nur vier von neun Patienten die Kriterien für einen Responder.

Beide Verfahren führen gleich gut zu einer Reduktion der Symptome, doch wirkt das HF-Verfahren sehr viel häufiger als die TENS-Therapie.

In dieser Pilotstudie konnte zu ersten Mal eindrucksvoll gezeigt werden, dass die hochfrequente externe Muskelstimulation Schmerzen und Mißempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie lindern kann und darin effektiver ist als das TENS-Verfahren. Die hochfrequente externe Muskelstimulation bietet eine neue nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie und wahrscheinlich auch anderer schmerzhafter Prozesse.