

Christoph Matthias Mooshage

Dr. med.

## **Einfluss des Rauchens von Zigaretten auf die Schädigung peripherer Nerven im Rahmen der diabetischen Polyneuropathie**

Fachrichtung: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Bendszus

Die distal-symmetrische sensomotorische diabetische Polyneuropathie stellt mit einer Prävalenz von bis zu ca. 50% im Krankheitsverlauf die häufigste Begleitkomplikation des Diabetes mellitus dar. Da die Therapie aktuell auf die Optimierung des Blutzucker- und Fettstoffwechsels sowie symptomatische Ansätze limitiert ist, kommt der Modifikation von Risikofaktoren eine entscheidende Rolle zu. Das Rauchen von Zigaretten wird hierbei als Risikofaktor für die Entstehung der distal-symmetrischen sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie diskutiert, jedoch ist die aktuelle Studienlage hierzu nicht konklusiv. Diese Studie untersucht, mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, als erste in-vivo Studie die Frage nach dem Einfluss des Rauchens von Zigaretten auf die Schädigung peripherer Nerven im Rahmen der distal-symmetrischen sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Das Studienkollektiv besteht hierbei zum einen aus zehn gesunden Kontrollprobanden sowie zum anderen aus 70 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die letztere Gruppe wurde hierfür in aktive Raucher, ehemalige Raucher sowie in Personen, die nie geraucht haben, aufgeteilt. Neben der 3-Tesla Magnetresonanztomographie des rechten Oberschenkels wurden die Patienten einer ausführlichen klinischen, elektrophysiologischen und serologischen Untersuchung unterzogen. Anhand diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie-Aufnahmen wurden die fraktionale Anisotropie sowie die radiale und axiale Diffusivität des N. ischiadicus auf Höhe des Oberschenkels als radiologische Hauptparameter ermittelt. Die fraktionale Anisotropie repräsentiert hierbei die strukturelle Nervenintegrität, die radiale Diffusivität die Integrität der Myelinscheiden und die axiale Diffusivität die axonale Integrität.

Die fraktionale Anisotropie war bei Rauchern mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu den Kontrollprobanden ( $p=0,002$ ) sowie den Nierauchern ( $p=0,015$ ) signifikant niedriger. Ebenso war bei den Ex-Rauchern im Vergleich zu den Kontrollen ( $p=0,015$ ) eine niedrigere fraktionale Anisotropie zu beobachten. Außerdem war die radiale Diffusivität bei den Rauchern im Vergleich zu den Kontrollprobanden ( $p=0,048$ ) und den Nierauchern ( $p=0,049$ ) erhöht. Die Korrelationsanalysen konnten bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in

der Gruppe der Nieraucher und der Ex-Raucher eine negative Korrelation der fraktionalen Anisotropie mit dem Neuropathie-Defizit-Score ( $r=-0,49$ ;  $p=0,001$  und  $r=-0,52$ ;  $p=0,031$ ) sowie bei den Rauchern sowohl für den Neuropathie-Defizit-Score und den Neuropathie-Symptom-Score ( $r=-0,70$ ;  $p=0,024$  und  $r=-0,69$ ,  $p=0,028$ ) zeigen.

Für die tibiale und peroneale Nervenleitgeschwindigkeiten konnten jeweils Korrelationen der fraktionalen Anisotropie bei Nierauchern ( $r=0,34$ ;  $p=0,042$  und  $r=0,41$ ;  $p=0,014$ ), bei Ex-Rauchern ( $r=0,60$ ;  $p=0,007$  und  $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ) und Rauchern ( $r=0,67$ ;  $p=0,034$  und  $r=0,85$ ;  $p=0,003$ ) gefunden werden. Außerdem konnten bei Nierauchern ( $r=0,45$ ;  $p=0,006$  und  $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ) und Ex-Rauchern ( $r=0,55$ ;  $p=0,014$  und  $r=0,64$ ;  $p=0,003$ ) auch zwischen der fraktionalen Anisotropie und dem tibialen und peronealen zusammengesetzten motorischen Aktionspotenzial Korrelationen gefunden werden. Zudem konnte bei den Nierauchern ( $r=-0,39$ ;  $p=0,020$ ) und Rauchern ( $r=-0,84$ ;  $p=0,004$ ) eine negative Korrelation der FA mit der Autofluoreszenz der Haut gezeigt werden. Dieses Ergebnis konnte nicht für die Ex-Raucher repliziert werden ( $r=0,07$ ;  $p=0,765$ ). Außerdem korrelierte die FA negativ mit der Pulswellengeschwindigkeit bei den Kontrollprobanden ( $r=-0,70$ ;  $p=0,037$ ), den Nierauchern ( $r=-0,45$ ;  $p=0,004$ ) und den Ex-Rauchern ( $r=-0,51$ ;  $p=0,027$ ) während ein vergleichbarer Trend auch bei den Rauchern ( $r=-0,59$ ;  $p=0,094$ ) zu beobachten war.

Zusammenfassend ist die vorgelegte Studie die erste, die mittels Magnetresonanztomographie nachweisen konnte, dass die strukturelle Integrität des N. ischiadicus bei Rauchern mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nie zuvor geraucht haben, vermindert ist. Zudem konnte auch bei Ex-Rauchern mit Diabetes mellitus Typ 2 eine verringerte strukturelle Integrität des N. ischiadicus im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden. Die Ergebnisse deuten bei Rauchern auf eine Schädigung der Myelinscheiden hin, welche auf Mikro- und Makroangiopathie- sowie Hyperglykämie und Fettleibigkeits-induzierte Mechanismen rückzuführen sind. Im Gegensatz hierzu legen die Ergebnisse für Ex-Raucher eine vornehmlich Mikroangiopathie-Induzierte Schädigung der Myelinscheiden nahe. Um die pathophysiologischen Zusammenhänge aufzudecken sind jedoch weitere dedizierte Studien nötig.

Die hier dargelegten Erkenntnisse verdeutlichen zusammenfassend die Bedeutung der Beendigung des Rauchens von Zigaretten als wertvolle Intervention zur Prävention des Entstehens und Fortschreitens der distal-symmetrischen sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.