

**3. Medizinische Abteilung,
Städtisches Krankenhaus München Bogenhausen,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
(Chefärztin: apl. Prof. Dr. P.-M. Schumm-Draeger)**

**Autonome kardiale Neuropathie – Entwicklung bei pathologischer Glucosetoleranz und
neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus**

Ulrike Hessenauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. P.-M. Schumm-Draeger
2. Univ.-Prof. Dr. J.J. Hauner

Die Dissertation wurde am 01.10.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1. Einleitung.....	1
2. Material und Methode.....	4
2.1. Studienzeitraum.....	4
2.2. Patientenauswahl.....	4
2.2.1. Einschlusskriterien.....	5
2.2.2. Ausschlusskriterien.....	5
2.2.3. Laborparameter.....	6
2.3. Studienprotokoll.....	7
2.3.1. Kontrolle des Glucosestoffwechsels.....	7
2.3.2. Verlaufsbeobachtung des systemischen Blutdrucks.....	7
2.3.3. Laborparameter.....	8
2.3.4. Diagnosekriterien der autonomen kardialen Neuropathie.....	8
2.3.4.1. Klinische Symptome/Befunde.....	8
2.3.4.2. Computergestützt bestimmte Testgrößen.....	8
2.3.4.2.1. Herzfrequenzvariationskoeffizient.....	9
2.3.4.2.2. Root mean squared successive difference.....	10
2.3.4.2.3. Spektralanalyse.....	10
2.3.4.2.4. Korrigierte QTc-Zeit.....	10
2.3.4.2.5. Analyse unter tiefer Respiration.....	11
2.4. Statistische Auswertung.....	11
3. Ergebnisse.....	13
3.1. Deskription des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patienten-	
kollektivs.....	13
3.1.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen.....	13
3.1.1.1. Körpergewicht und Körpergröße.....	14
3.1.1.2. Arterielle Hypertonie.....	14
3.1.1.3. Nikotin.....	14
3.1.1.4. Parameter der Blutzuckerkontrolle.....	14
3.1.1.5. Insulinspiegel.....	14
3.1.1.6. Serum-Lipidspiegel.....	14
3.1.1.7. Serum-Kreatininspiegel.....	15
3.1.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	15
3.2. Deskription des bei Studienende noch eingeschlossenen Patienten-	
Kollektivs.....	16
3.2.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen.....	16

3.2.1.1.	Körpergewicht und Körpergröße	16
3.2.1.2.	Arterielle Hypertonie	16
3.2.1.3.	Nikotin	17
3.2.1.4.	Parameter der Blutzuckerkontrolle	17
3.2.1.5.	Insulinspiegel	17
3.2.1.6.	Serum-Lipidspiegel	17
3.2.1.7.	Serum-Kreatininspiegel	17
3.2.2.	Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	18
3.3.	Statistisch relevante Merkmale des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patientenkollektivs nach Gruppenzuordnung in „persistierende gestörte Glucosetoleranz“ und „neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus“	19
3.3.1.	Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen.....	20
3.3.2.	Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	23
3.4.	Statistisch relevante Merkmale des bei Studienende noch eingeschlossenen Patientenkollektivs nach Gruppenzuordnung in „persistierende gestörte Glucosetoleranz“ und „neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus“	26
3.4.1.	Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen.....	26
3.4.1.1.	Körpergewicht und Body-Mass-Index	26
3.4.1.2.	Parameter des Glucosestoffwechsels	26
3.4.1.3.	Serum-Insulinspiegel	26
3.4.1.4.	Serum-Cholesterinspiegel	27
3.4.1.5.	Serum-Kreatininspiegel	27
3.4.2.	Darstellung spezifischer mit dem ProSciCard-Analyzer gemessener Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	28
3.5.	Entwicklung der untersuchten Parameter beider Gruppen in der vierjährigen Studie	29
3.5.1.	Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen.....	29
3.5.2.	Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	30
3.6.	Entwicklung einer autonomen kardialen diabetischen Neuropathie	31
3.6.1.	Pathologische Veränderungen von Testgrößen der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie.....	31
3.6.2.	Nachweis einer beginnenden kardialen autonomen diabetischen Neuropathie.....	33
3.6.3.	Nachweis einer manifesten kardialen autonomen diabetischen Neuropathie.....	34
4.	Diskussion	35

4.1. Bewertung der verfügbaren Methoden zur Diagnose der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	35
4.1.1. Historische Entwicklung von Methoden zur Diagnose der autonomen kardialen Neuropathie.....	35
4.1.2. Computer unabhängige „Basisdiagnostik“ der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	38
4.1.3. Computer gestützte Diagnostik der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	38
4.2. Bewertung der gestörten Glucosetoleranz im Hinblick auf die Entstehung diabetische Folgeerkrankungen.....	44
4.2.1. Pathophysiologische Beziehung zwischen Insulinresistenz und Atherosklerose.....	44
4.2.2. Epidemiologie der pathologischen Glucosetoleranz.....	44
4.2.3. Typ-2-Diabetes mellitus und kardiovaskuläres Risiko.....	45
4.2.4. Periphere und kardiale Nervenfunktion bei gestörter Glucosetoleranz.....	48
4.3. Abschließende Diskussion der Ergebnisse.....	49
4.3.1. Studiendesign.....	49
4.3.2. Gesamtkollektiv im Beobachtungszeitraum.....	51
4.3.3. Gruppendifferenzen zu Beginn der Studie.....	52
4.3.3.1. Darstellung allgemeiner klinische Bezugsgrößen.....	52
4.3.3.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen Neuropathie.....	53
4.3.4. Entwicklung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen und Neuropathie-spezifischer Testvariablen im Studienverlauf.....	54
4.3.4.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen.....	54
4.3.4.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.....	54
4.4. Beginnende oder manifeste autonome kardiale Neuropathie: Wertigkeit von Testergebnissen im Hinblick auf das Krankheitsstadium und dessen Prognose.....	55
5. Zusammenfassung.....	56
6. Abkürzungsverzeichnis.....	58
7. Literaturverzeichnis.....	59
8. Danksagung.....	67
9. Lebenslauf.....	68

1. Einleitung

Der Stellenwert der pathologischen Glucosetoleranz, definiert als Serum-Glucosewert zwischen 140 und 200mg/dl nach 2 Stunden im oralen Glucosetoleranztest mit 75g Glucose, hinsichtlich der Entwicklung makro- und mikrovaskulärer Folgeschäden sowie eines Typ-2-Diabetes mellitus wurde lange Zeit kontrovers diskutiert.

In den letzten 6 Jahren konnte jedoch in mehreren Studien gezeigt werden, dass nicht nur chronische Stoffwechselveränderungen im Sinne einer gestörten Glucosetoleranz sondern bereits kurzfristig überhöhte postprandiale Blutzuckerwerte bei gesunden Probanden fatale Folgen für die Schädigung verschiedener Organsysteme haben.

Marfella wies bei gesunden Testpersonen im hyperglykämischen Clamp eine Verlängerung der QTc-Zeit durch akute Hyperglykämie nach [45]. Lefrandt stellte ebenfalls bei Gesunden eine inverse Beziehung zwischen Blutzuckerspiegel und autonomer Funktion fest. [39].

Im Rahmen der Paris Prospective Study konnte bei Männern mit normalem Nüchtern-Blutzucker ein Zusammenhang zwischen einem Anstieg des Zwei-Stunden-Blutzuckerwerts von 10 auf 11 mmol/l und der durch plötzlichen Herztod bedingten Mortalität bei bestehender koronarer Herzkrankheit gezeigt werden. [4]

Die Ergebnisse der Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, einer prospektiven Kohortenstudie an über 1200 finnischen Männern im Alter zwischen 42 und 60 Jahren zeigten, dass bei Männern mit metabolischem Syndrom nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 11,4 Jahren die Prävalenz von koronarer Herzkrankheit und allgemeiner Mortalität erhöht war, selbst wenn zu Beginn weder koronare Herzkrankheit noch Typ-2-Diabetes-mellitus nachweisbar waren. [36].

1997 beschrieb Rezendes erstmals autonome cardiale neuropathische Funktionsstörungen bei Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz. [61]

Darüber hinaus konnte in einigen Studien die wichtige Rolle der gestörten Glucosetoleranz im Hinblick auf eine Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils und der erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse herausgearbeitet werden.

Hanefeld kam nach Auswertung der RIAD-Studie (Untersuchung der Verteilung und des Risikos für Atherosklerose bei unterschiedlichen Arten der Hyperglykämie zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnose) zu dem Schluss, dass aufgrund der nachgewiesenen engeren Beziehung zwischen gestörter Glucosetoleranz und Intima-Media-Dicke die pathologische Glucosetoleranz einen höheren Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose und eines Typ-2-Diabetes mellitus darstellt als ein erhöhter Nüchtern-Blutzucker [29]. Des

weiteren konnte er für alle Arten der prädiabetischen Hyperglykämie nach Korrektur für Geschlecht, Alter und Body Mass Index ein stärker ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil gegenüber normaler Glucosetoleranz nachweisen. [30]

Eine Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils bei pathologischer im Vergleich zu normaler Glucosetoleranz bestätigte sich auch in Untersuchungen an jungen Afro-Amerikanern und japanisch-stämmigen Amerikanern [15, 43].

Meier vermutete darüber hinaus, dass der nach 2 Stunden im oralen Glucosetoleranztest bestimmte Blutzuckerwert ein wichtiger Prädiktor für den Tod nach akutem Myokardinfarkt sein könnte, da er bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz im Vergleich zu normal glucosetoleranten Probanden ein signifikant kürzeres Überleben nach akutem Myokardinfarkt nachweisen konnte. [48].

Im Rahmen der Rancho-Bernardo-Studie konnte gezeigt werden, dass zudem ein Zusammenhang zwischen Nüchtern- und postprandialem Blutzuckerwert und einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer kardiovaskulären Erkrankung besteht[6].

Hat sich bereits ein Typ-2-Diabetes mellitus entwickelt, ist bei zusätzlich nachweisbarer autonomer kardialer Neuropathie mit einer erhöhten kardiovaskulär bedingten Mortalität zu rechnen [25].

Die autonome kardiale diabetische Neuropathie gilt darüber hinaus als Leiterkrankung für autonome neuropathische Veränderungen. Mit Hilfe computergestützter Testsysteme lassen sich bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome pathologische Entwicklungen diagnostizieren und die erforderlichen therapeutischen Konsequenzen in die Wege leiten.

Folgende Fragen sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

1. Kommt es während eines Beobachtungszeitraums von 4 Jahren bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz bereits zu diabetischen Folgeerkrankungen, wie z.B. einer autonomen kardialen diabetischen Neuropathie?
2. Lassen sich statistisch signifikante Unterschiede in der Entwicklung einer autonomen kardialen Neuropathie nachweisen zwischen Probanden, bei denen nach dem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren weiterhin eine gestörte Glucosetoleranz besteht und solchen, bei denen sich aus der pathologischen Glucosetoleranz ein Typ-2-Diabetes mellitus entwickelt hat?

3. Kann bereits im Stadium der gestörten Glucosetoleranz ein prognostischer Faktor für das Risiko zur Entwicklung einer autonomen kardialen diabetischen Neuropathie mit diagnostischen Methoden erfasst werden?

2. Material und Methode

2.1. Studienzeitraum

Von Januar bis Mai 1997 konnten im Rahmen der Probandenrekrutierung für die STOP-NIDDM-Studie mit Hilfe von Zeitungsannoncen 337 erstgradige Verwandte von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus kontaktiert und mit Hilfe eines oralen Glucosetoleranztests (Querverweis „Patientenauswahl“) im Hinblick auf eine manifeste pathologische Glucosetoleranz gescreent werden.

In 42 Fällen bestand eine gestörte Glucosetoleranz nach den Diagnosekriterien der WHO. Gleichzeitig waren alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, so dass diese Probanden in die vorgestellte Studie aufgenommen werden konnten.

Die internationale multizentrische prospektive doppelblinde STOP-NIDDM-Studie wurde zur Beantwortung folgender Fragen konzipiert:

1. Kann der alpha-Glucosidase-Hemmer Acarbose bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus verzögern oder verhindern?
2. Inwieweit beeinflusst Acarbose das Auftreten von arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie bei Probanden mit pathologischer Glucosetoleranz?
3. Welchen Effekt hat Acarbose bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz hinsichtlich kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Komplikationen?

Nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren wurden in der hier vorgestellten Studie die verbleibenden 32 Probanden in den Monaten Januar bis April 2001 abschliessend klinisch, laborchemisch und mit Hilfe des ProSciCard-Analyzers untersucht.

2.2. Patientenauswahl

Die Screeninguntersuchung im Hinblick auf eine pathologische Glucosetoleranz erfolgte mit Hilfe eines oralen Glucosetoleranztests unter Standardbedingungen.

Die Probanden wurden angehalten, sich in den 72 Stunden vor Durchführung des Tests ausreichend kohlenhydratreich, das heisst mit mehr als 150 g Kohlenhydraten pro Tag zu ernähren und 10 Stunden vor Testbeginn keine Nahrung oder kalorienhaltige Flüssigkeit zu

sich zu nehmen. Darüber hinaus sollten sie in den 3 Tagen vor dem Test mäßig körperlich aktiv sein.

Bei bestehender fieberhafter Erkrankung wurde der Screeningtest nicht durchgeführt.

Am Screeningtag wurden die Probanden instruiert, während des Tests nicht körperlich aktiv zu sein. Zwischen 8 und 9 Uhr morgens wurde zunächst der Nüchtern-Blutzucker im Plasma bestimmt und anschliessend innerhalb von 5 Minuten 75g Glucose in 300ml Wasser verabreicht. Eine erneute Blutentnahme zur Bestimmung des postprandialen Blutzuckerverlaufs erfolgte zu den Zeitpunkten 60, 90 und 120 Minuten.

Eine pathologische Glucosetoleranz wurde definiert als Nüchtern-Blutzuckerwert unter 126mg/dl bei gleichzeitig nachgewiesenem Plasma-Blutzuckerwert zwischen 140 und 200mg/dl 120 Minuten nach Beginn des Tests.

Ein Typ-2-Diabetes mellitus wurde definiert als Nüchtern-Blutzucker über 126mg/dl und/oder ein Blutzuckerwert über 200mg/dl 2 Stunden nach oraler Glucosebelastung.

2.2.1. Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die vorgestellte klinische Studie wurden folgende Voraussetzungen festgelegt:

1. Im oralen Glucosetoleranztest mit 75g Glucose zweifach nachgewiesene pathologische Glucosetoleranz.
2. Alter: zwischen 40 und 65 Jahren
3. Geschlecht: Männer und Frauen (jedoch nur Frauen, die im Verlauf der Studie nicht schwanger werden konnten).
4. Gewicht: Body Mass Index zwischen 25 und 40 kg/m².
5. Lebenserwartung: zu erwartende Lebenszeit über 5 Jahre.
6. Einverständniserklärung: Eine freiwillige Einverständniserklärung ist möglich.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an dieser klinischen Studie wurden folgenden Punkte definiert:

1. Nachweis eines nach Definition der World Health Organisation (WHO) bereits bestehenden Typ-2-Diabetes-mellitus, das heisst bei einem Nüchtern-Blutzucker über 126mg/dl und/oder einem Serum-Blutzuckerwert von über 200mg/dl 120 Minuten nach oralem Glucosetoleranztest.
2. Vorbestehende schwerwiegende Erkrankung (z.B. Kollagenose, Versagen eines wichtigen Organs, Psychose, schwere Infektionen, Neutropenie).
3. Vorbestehende Medikation mit Glucocorticosteroiden, β -Blockern, Thiazidruetika oder Nikotinsäure bzw. Substanzen, die die Darmmotilität beeinflussen (Cholestyramin, Neomycin).
4. Kürzlich stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis (z.B. Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder dekompensierte Herzinsuffizienz in den letzten 6 Monaten).
5. Ausgangs-Kreatinin größer/gleich $130\mu\text{mol/l}$.
6. Nüchtern-Triglycerid-Werte über 10mmol/l .
7. GOT-Erhöhung über das 1,8fache des Normalwertes.
8. Abnormale Schilddrüsenwerte (TSH-basal-Erhöhung über das 1,5fache der Norm oder Suppression).
9. Bereits bekannte gastrointestinale Erkrankung, die die Darmmotilität beeinflussen kann (z.B. Gastroparese, Malabsorptions-Syndrom, chronische Diarrhoen, Enteropathien, entzündliche Darmerkrankungen, partielle intestinale Obstruktionen, große Hernien oder Lactoseintoleranz)
10. Probanden mit schweren Depressionen, bekanntem Drogen-und Alkoholmissbrauch.

2.2.3. Laborparameter

Nüchtern-Blutentnahme:

1. Plasma-Glucosespiegel (Hersteller: Ciba Geigy, Methode: Ciba Express 550, Hexokinase, Referenzwert: $60\text{-}110\text{mg/dl}$).
2. HbA1c (DIAMAT/HPLC; Kartusche)
3. Insulin-Spiegel (hochspezifischer zweiseitiger monoklonaler Antikörper-radiometrischer-Immuno-Assay IRMA)
4. Gesamtcholesterin (Ciba Express 550 CHOD-PAP)

5. Serum-Kreatinin (vollenzymatisch)

2-Stunden-Blutentnahme:

1. Plasma-Glucosespiegel (siehe oben)
2. Serum-Insulin-Spiegel (siehe oben)

2.3. Studienprotokoll

2.3.1. Kontrolle des Glucosestoffwechsels

Im Rahmen des Studienprotokolls der STOP-NIDDM-Studie wurden die Probanden vierteljährlich untersucht. Im Rahmen dieser Visiten wurde der Plasma-Nüchtern-Blutzucker bestimmt. Lag der Nüchtern-Wert über 126mg/dl, wurde der Proband innerhalb eines Zeitraums von 2 Wochen zum erneuten oralen Glucosetoleranztest einbestellt. Lag der 2-Stunden-Blutzucker über 200mg/dl, wurde die Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus gestellt, dem Hausarzt mitgeteilt und empfohlen, gegebenenfalls eine Therapie mit oralen Antidiabetika (Glimepirid oder Metformin) in die Wege zu leiten.

Einmal pro Jahr wurde im Rahmen einer ausführlichen Visite bei Probanden mit persistierender pathologischer Glucosetoleranz und Probanden mit bisher nicht medikamentös therapiertem Typ-2-Diabetes mellitus ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Im Fall eines mit oralen Antidiabetika oder Insulin therapierten Typ-2-Diabetes mellitus wurde lediglich der Nüchtern-Blutzuckerwert bestimmt.

2.3.2. Verlaufsbeobachtung des systemischen Blutdrucks

Im Rahmen der unter 2.3.1. beschriebenen Visiten wurde zusätzlich der systemische Blutdruck bestimmt: Mittels der Riva-Rocci-Methode wurde zunächst nach 5 Minuten in Ruhe im Sitzen der Arm ermittelt, an dem höhere Blutdruckwerte gemessen werden konnten. An diesem Arm wurden während der Folge-Visiten nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen drei im Abstand von 5 und zweimal einer Minute erfolgende Messungen durchgeführt. Lag der hieraus ermittelte Mittelwert systolisch über 140mmHg und/oder diastolisch über 90mmHg, wurde der Patient gebeten, sich innerhalb von 14 Tagen zur Kontrollmessung beim Hausarzt vorzustellen.

Eine arterielle Hypertonie wurde entsprechend des Studienprotokolls der STOP-NIDDM-Studie diagnostiziert, wenn an zwei unterschiedlichen Tagen der mittlere systolische Blutdruckwert über 140mmHg und/oder der diastolische Blutdruckwert über 90mmHg lag.

2.3.3. Laborparameter

Während der jährlichen ausführlichen Visiten und der Abschlussuntersuchung wurden die unter 2.2.3. beschriebenen Laborparameter bestimmt.

2.3.4. Diagnosekriterien der autonomen kardialen Neuropathie

2.3.4.1. Klinische Symptome/Befunde:

Klinisch wurde als Hinweis für das Vorliegen einer autonomen Neuropathie gewertet, wenn die Probanden über orthostatischen Schwindel, Schluckbeschwerden, Übelkeit, Diarrhoe oder Obstipation, gustatorisches Schwitzen oder eine erektile Funktionsstörung klagten.

2.3.4.2. Computergestützt bestimmte Testgrößen

Um ein von der Mitarbeit des Probanden weitgehend unabhängiges Untersuchungsergebnis hinsichtlich der Frage bestehender Veränderungen im Sinne einer autonomen Neuropathie zu erzielen, wurde eine computergestützte Testbatterie gewählt.

Der ProSciCard-Analyzer (MediSynt, Linden, Deutschland) besteht aus einer 3-Kanal-Extremitäten-EKG- und einer Software-Einheit, die es ermöglicht, Parameter der autonomen kardialen Neuropathie in Abhängigkeit von der Zeit grafisch und numerisch darzustellen, sowie altersbezogen außerhalb der Norm liegende Werte als pathologisch zu erkennen.

Das Programm PRoSciCard diagnostiziert eine autonome diabetische Neuropathie anhand der Frequenzvariation bzw. Frequenzstarre des Herzschlagrhythmus. Dazu wird eine Standard-EKG-Extremitätenableitung nach EINTHOVEN oder GOLDBERGER über einen EKG-Vorverstärker auf den Rechner geschaltet. Das EKG-Signal wird mit einer Zeitauflösung von 1ms digitalisiert und kontinuierlich auf dem Bildschirm dargestellt. Die Spitze der R-Zacke

wird anhand diverser Parameter erkannt, die in einer Lernphase automatisch ermittelt und danach in einem weiten Bereich gleitend an Veränderungen des EKG-Signals angepasst werden. Die Zeitpunkte, an denen die R-Zacken erkannt werden, werden zur Kontrolle auf dem Bildschirm markiert; wenn gewünscht, können zusätzlich akustische Signale ausgegeben werden. Die R-R-Intervalle werden mit einer Genauigkeit von 1ms ermittelt. Auf dem Bildschirm werden die Dauer des letzten R-R-Intervalls und die gleitend über die letzten 20 Herzschläge berechnete mittlere Herzschlagrate ausgegeben. Über Änderungen der Herzschlagfrequenz gibt schon während der Messung ein Bildschirm-Diagramm Aufschluss, in dem die momentane Herzschlagrate, die sich aus jedem einzelnen R-R-Intervall ergibt, gegen die Zeit aufgetragen wird. Aus den R-R-Intervallen werden verschiedene klinisch anerkannte Kenngrößen zur Charakterisierung der Funktion des autonomen Nervensystems berechnet und über einen Drucker dokumentiert. Außerdem können die Herzschlagrate/Zeit-Diagramme sowie Intervall-Histogramme ausgedruckt werden.

Die Messung erfolgt am liegenden Patienten. Sie beginnt erst, wenn die Herzfrequenz ein Steady State erreicht hat und wird dann über 5 Minuten oder 170 Herzschlagintervalle durchgeführt. Aus 150 artefaktfreien R-R-Intervallen werden folgende Parameter berechnet:

1. Herzfrequenz in Ruhe
2. Variationskoeffizient der R-R-Abstände in Ruhe
3. „root mean squared successive difference (RMSSD) in Ruhe
4. Nieder-, Mittel- und Hochfrequenzband der Spektralanalyse in Ruhe
5. QTc-Zeit

Diese Parameter werden nachfolgend im Einzelnen erörtert.

2.3.4.2.1. Herzfrequenzvariationskoeffizient

Der Variationskoeffizient der R-R-Abstände bezieht sich auf die Differenz des aktuellen R-R-Intervalls und dem Mittelwert aller R-R-Intervalle. Als R-R-Intervall wird der Abstand zwischen zwei R-Zacken zweier aufeinander folgenden QRS-Komplexe bezeichnet. Der Variationskoeffizient beschreibt die Variation der Herzfrequenz über einen längeren Zeitraum hinweg und gilt als Index zur Erfassung der vagalen Funktion.

2.3.4.2.2. *Root mean squared successive difference*

Die RMSSD ist eine statistische Messgröße. Sie bezieht sich auf die Differenz zwischen dem aktuellen und dem letzten vorhergehenden R-R-Intervall. Sie errechnet sich aus folgender Formel:

$$\frac{\sum \sqrt{[(R-R_{i+1})-(R-R_i)]^2}}{n}$$

Die Herzfrequenzvariabilität kann so in einem kürzeren Zeitraum als mit dem Variationskoeffizienten bestimmt werden. Die Verwendung beider Variablen erlaubt es, die Veränderung der Herzschlagrate sowohl über eine kurze wie auch über eine längere Periode hinweg zu ermitteln.

Im Rahmen entsprechender Evaluationsstudien [88] konnten nach $\log(y-1)$ -Transformation altersbezogene Normalwerte mit ausreichender Reproduzierbarkeit für die RMSSD festgelegt werden. Sie stellt eine geschlechterunabhängige Größe dar, die in direkter Abhängigkeit zum Lebensalter steht und mit steigender Herzfrequenz abnimmt. Dennoch eignet sie sich zur Evaluation autonomer Funktionsstörungen bei Diabetikern.

2.3.4.2.3. *Spektralanalyse*

Im Rahmen der Spektralanalyse wird die Herzfrequenzvariabilität anhand entstehender Häufigkeitsgipfel in unterschiedlichen Frequenzbereichen errechnet. Veränderungen im Bereich des Niedrigfrequenzbandes (unter 0,05 Hz) hängen von vasomotorischer Aktivität ab und werden sympathisch und parasympathisch kontrolliert. Veränderungen im Bereich des mittleren Frequenzbandes (0,05-0,15Hz) hängen von der bestehenden Barorezeptor-Aktivität ab. Sie werden ebenfalls sympathisch und parasympathisch kontrolliert. Veränderungen im Bereich des Hochfrequenzbandes (0,15-0,5 Hz) unterliegen ausschließlich parasympathischer Kontrolle und hängen von der respiratorischen Aktivität ab.

2.3.4.2.4. *Korrigierte QTc-Zeit*

Die QT-Dauer wird bestimmt als Zeitintervall von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle an dem Punkt, wo ihr terminaler Schenkel die Nulllinie kreuzt. Im Falle einer vorliegenden U-Welle wird der Kreuzungspunkt der Tangente über dem deszendierenden Schenkel der T-Welle mit der isoelektrischen Linie als Ende des QT-Intervalls definiert. [42] Die QT-Dauer verändert sich in Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Die in der Vergangenheit am häufigsten in Studien und auch in der vorgestellten Versuchsanordnung verwendete Formel zur Berechnung der korrigierten QT-Zeit (QTc) ist diejenige nach Bazett. [8] Sie wurde anhand der Auswertung von Ruhe-EKG-Aufzeichnungen 32 junger gesunder Männer aufgestellt und lautet:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}.$$

2.3.4.2.5. Analyse unter tiefer Respiration

Im Anschluss an die Messungen in Ruhe wird die Herzfrequenzvariation bei tiefer Respiration bestimmt.

Die Messung erfolgt bei einer Atemfrequenz von 6 Atemzyklen pro Minute, wobei die Inspiration jeweils 6 Sekunden, die Expiration 4 Sekunden andauert. Bei dieser Atemfrequenz wird eine maximale Herzfrequenzvariation beobachtet. Die Atemfrequenz wird vom Rechner durch eine Balkengrafik vorgegeben. Der Herzfrequenzvariationskoeffizient und die RMSSD werden über 100 artefaktfreie R-R-Intervalle berechnet. In dem Atemzyklus mit der größten Herzfrequenzvariation wird das längste ($R-R_{\max}$) und das kürzeste R-R-Intervall ($R-R_{\min}$) ermittelt und die Differenz $R-R_{\max} - R-R_{\min}$, sowie der Quotient $R-R_{\max} / R-R_{\min}$ (E/I-Ratio) berechnet.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Computer-Software SPSS, Version 11.0.

1. Alle gewählten Variablen wurden auf Normalverteilung geprüft.
2. Mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests (U-Test für unabhängige Stichproben) wurde untersucht, inwieweit bereits zum Ausgangszeitpunkt der Studie statistisch signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen (Probanden mit persistierender pathologischer

Glucosetoleranz versus Probanden mit neu manifestiertem Typ-2-Diabetes-mellitus) bestanden.

3. Um Veränderungen der definierten Variablen in beiden Gruppen im Verlauf der vierjährigen Studie anzuweisen zu können, wurde der Wilcoxon-Test (U-Test für abhängige Stichproben) angewendet.

4. Mit dem Mann-Whitney-Test (U-Test für unabhängige Stichproben) wurde die Frage untersucht, ob es im Studienverlauf signifikante Veränderungen der Testgrößen in beiden Gruppen gibt.

5. Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen wurde mit dem exakten Test nach Fisher untersucht, ob bei Studienende statistisch relevante Unterschiede hinsichtlich pathologisch veränderter Bezugsgrößen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie in den beiden Gruppen bestanden.

6. Der U-Test für unabhängige Stichproben wurde angewandt, um die Entwicklung einer beginnenden autonomen kardialen diabetischen Neuropathie (definiert als zwei von 7 nachgewiesene pathologisch veränderte Variablen) bzw. einer manifesten autonomen kardialen diabetischen Neuropathie (definiert als drei oder mehr von 7 pathologisch veränderte Variablen) bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz im Vergleich zu Probanden mit neu manifestiertem Typ-2-Diabetes-mellitus zu analysieren.

Als Signifikanzniveau wurde bei allen Fragestellungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1.Deskription des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patientenkollektivs

3.1.1.Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen

Zu Studienbeginn wurden 42 Probanden mit gestörter Glucosetoleranz rekrutiert und sowohl in die STOP-NIDDM-Studie als auch in die vorgestellte Untersuchung zur autonomen kardialen diabetischen Neuropathie eingeschlossen. Nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren hatten bei Studienende 7 Probanden die Teilnahme an der STOP-NIDDM-Studie vorzeitig aus persönlichen Gründen beendet. Ein Proband wurde wegen Incompliance ebenfalls ausgeschlossen. Die zu Beginn der Studie erhobenen Zielparameter der im Rahmen der prospektiven Untersuchung ausgeschlossenen Teilnehmer wurden zur Ermittlung von allgemeinen klinischen Bezugsgrößen in die Auswertung mit einbezogen und gehen in die genannten Mittelwerte ein. Die Daten der prospektiv ausgeschlossenen Probanden wurden bei der Analyse der prospektiv erhobenen Daten nicht mit berücksichtigt und gehen daher nicht in die angegebenen Mittelwerte ein.

Die 33 Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Mittel 59,5 Jahre alt. 14 von ihnen waren männlich (42,4%), 19 weiblich (57,6%) (Tabelle 1).

Variable [Einheit]	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Alter [Jahre]	59,5	61	8
Gewicht [kg]	84,5	80	18
Körpergröße [cm]	170	169	7,4
Body-Mass-Index [kg/m ²]	28,9	27,4	4,2
Hip-to-waist-ratio	1,1	1,1	
Blutzucker nüchtern [mg/dl]	112,2	110,5	14,4
Blutzucker 120 min pp [mg/dl]	178,4	170,5	47,4
Insulin nüchtern [µg/ml]	16,7	13,1	9,7
Insulin 120min pp[µ/ml]	106,6	93,4	56,5
HbA1c [%]	5,7	5,6	0,5
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	208,8	207,5	41,1
Triglyceride [mg/dl]	172,6]	136	93,3
Serum-Kreatinin [mg/dl]	0,9	0,9	0,1

Tabelle 1: Allgemeine Bezugsgrößen bei Studienbeginn dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

3.1.1.1. Körpergewicht und Körpergröße

Bei den Studienteilnehmern lag der Body-Mass-Index mit 28,9 außerhalb des Referenzbereichs für „Normalgewicht“. Der Mittelwert des Körpergewichts wurde mit 84,5kg bestimmt. Die Probanden waren im Durchschnitt 170cm groß.

3.1.1.2. Arterielle Hypertonie

Bei 10 Probanden (27,8%) wurde nach den unter 2.3.2. definierten Kriterien eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestand deshalb in 2 Fällen (5,6%) eine medikamentöse Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer).

3.1.1.3. Nikotin

Bei Studienbeginn gaben 5 Teilnehmer an Raucher zu sein (13,9%) (*Tabelle 2*).

3.1.1.4. Parameter der Blutzuckerkontrolle

Der Mittelwert des nüchtern gemessenen Blutzuckers im Plasma betrug 112,2mg/dl. Der postprandiale Mittelwert 120 Minuten nach oraler Glucosebelastung lag bei 178,4mg/dl. Der mittlere HbA1c wurde mit 5,7% bestimmt.

3.1.1.5. Insulinspiegel

Der korrespondierende Serum-Insulinspiegel nüchtern lag im Mittel bei 16,7µg/ml. Zwei Stunden nach oralem Glucosetoleranztest wurde der Mittelwert mit 106,6µg/ml bestimmt.

3.1.1.6. Serum-Lipidspiegel

Der mittlere Gesamt-Cholesterin-Spiegel lag bei Studienbeginn bei 208,8mg/dl. Der Serum-Triglycerid-Spiegel wurde mit 172,6mg/dl gemessen.

3.1.1.7. Serum-Kreatinin-Spiegel

Zu Beginn der Untersuchung wurde in dem beschriebenen Kollektiv ein durchschnittlicher Serum-Kreatinin-Wert von 0,9mg/dl bestimmt.

Die allgemeinen Bezugsgrößen des Studienkollektivs sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

Variable	Häufigkeit n=	Prozent [%]
Männer/Frauen	14/19	42,4/57,6
Arterielle Hypertonie	10	27,8
ACE-Hemmer-Therapie	2	5,6
Raucher	5	13,9

Tabelle 2: Allgemeine Bezugsgrößen bei Studienbeginn (n=33), die nicht als Mittelwert oder Median darstellbar sind.

3.1.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

Die Messergebnisse der mit einer autonomen kardialen diabetischen Neuropathie korrelierten Testvariablen lagen durchweg im Normbereich.

Die mittlere Herzfrequenz betrug in Ruhe 69 Schläge pro Minute, bei tiefer Respiration 68,7 Schläge pro Minute.

Der Variationskoeffizient der RR-Abstände lag in Ruhe bei 3,5, bei tiefer Respiration bei 8,1.

Die „root mean squared successive difference“ wurde in Ruhe mit 22, bei tiefer Respiration mit 49,9 bestimmt.

Die Dauer der durchschnittlichen frequenzkorrigierten QT-Zeit wurde mit 363,6ms gemessen.

Die Frequenzen der Spektralanalyse lagen im Bereich des Frequenzbands 1 bei 2,8 Herz, im Bereich der Frequenzbänder 2 und 3 bei jeweils 0,4 Herz.

Zusammenfassend sind die spezifischen Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie in Tabelle 3 abgebildet.

Variable	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Herzfrequenz in Ruhe [Schläge/min]	69	68	9

RR-Variationskoeffizient in Ruhe	3,5	3,7	1
Rmssd in Ruhe	22	17,6	12,7
Frequenzband 1	2,8	0,5	12,1
Frequenzband 2	0,4	0,3	0,4
Frequenzband 3	0,4	0,3	0,3
QTc-Zeit [msec]	363,6	360,5	45,7
Herzfrequenz bei tiefer Respiration [Schläge/min]	68,7	68,1	8,8
RR-Variationskoeffizient bei tiefer Respiration	8,1	7,2	4,4
Rmssd bei tiefer Respiration	49,9	35,2	38,1

Tabelle 3: Spezifische Variablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie zu Studienbeginn dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

3.2.Deskription des bei Studienende noch eingeschlossenen Patienten-kollektivs

3.2.1.Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen

3.2.1.1. Körpergewicht und Körpergröße

Nach vierjähriger Studiendauer hatten die Probanden im Mittel 2,4kg Gewicht abgenommen. Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 82,1kg. Der Body-Mass-Index wurde mit 28,2 bestimmt.

3.2.1.2. Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie wurde neu im Studienverlauf nicht diagnostiziert. Von den bekannten 10 Probanden mit Hypertonie wurden bei Studienende 8 (22,2%) mit einem ACE-Hemmer therapiert.

3.2.1.3. Nikotin

Kein Proband hatte während des Beobachtungszeitraums angefangen zu rauchen. Ein Proband hatte bei Studienende aufgehört zu rauchen.

3.2.1.4. Parameter der Blutzuckerkontrolle

Der gemessene mittlere Nüchtern-Plasma-Blutzuckerspiegel lag bei 110,4mg/dl. Der Mittelwert des postprandialen Blutzuckerwerts zwei Stunden nach oralem Glucosetoleranztest wurde lag bei 154,1mg/dl. Der Durchschnittswert des HbA1c wurde mit 5,7% gemessen.

3.2.1.5. Insulinspiegel

Der Nüchtern-Serum-Insulinspiegel lag bei Studienende im Mittel bei 16µg/ml. 120 Minuten nach oralem Glucosetoleranztest wurde er durchschnittlich mit 79,5 µg/ml bestimmt.

3.2.1.6. Serum-Lipidspiegel

Nach vierjähriger Beobachtungszeit war der mittlere Serum-Gesamtcholesterin-Spiegel von 208,8mg/dl auf 236mg/dl angestiegen. Der Serum-Triglycerid-Spiegel war im Mittel von 172,6mg/dl auf 159,4mg/dl abgesunken.

3.2.1.7. Serum-Kreatinin-Spiegel

Bei Studienende war der Serum-Kreatininwert von 0,9mg/dl auf 0,8mg/dl im Mittel abgefallen.

Die allgemeinen Bezugsgrößen bei Studienende sind in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

Variable [Einheit]	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Gewicht [kg]	82,1	80	18,5
Body-Mass-Index [kg/m ²]	28,2	27,7	4,5
Hip-to-waist-ratio	1,1	1,1	
Blutzucker nüchtern [mg/dl]	110,4	108,4	15
Blutzucker 120 min pp [mg/dl]	154,1	155,1	35,9
Insulin nüchtern [µg/ml]	16	12,4	10,9
Insulin 120min pp [µg/ml]	79,5	58,5	51,9
HbA1c [%]	5,7	5,6	0,6
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	236	224	48
Triglyceride [mg/dl]	159,4	124	97,4
Serum-Kreatinin [mg/dl]	0,8	0,8	0,2

Tabelle 4: Allgemeine Bezugsgrößen bei Studienende, dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

Variable	Häufigkeit (n =)	Prozent [%]
Männer/Frauen	14/19	42,4/57,6
Arterielle Hypertonie	10	27,8
ACE-Hemmer-Therapie	8	22,2
Raucher	4	11,1

Tabelle 5: Allgemeine Bezugsgrößen bei Studienende, die nicht als Mittelwert oder Median darstellbar sind.

3.2.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

Im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt der Studie lag die mittlere Herzfrequenz in Ruhe bei Studienende mit 71,1 Schläge pro Minute gegenüber 70,3 höher.

Auch die Herzfrequenz bei tiefer Respiration wurde nach vierjähriger Beobachtungszeit im Mittel höher gemessen (69 versus 68,7 Schläge pro Minute).

Der Mittelwert des Frequenzbands 2 der Spektralanalyse wurde mit 0,4Hz zu Beginn und Ende der Studie identisch bestimmt. Der Mittelwert des Frequenzbands 1 lag bei 0,8Hz, des Frequenzbands 3 bei 0,3Hz.

Der Variationskoeffizient der RR-Abstände in Ruhe wurde mit 3,2 gemessen, bei tiefer Respiration mit 5,8.

Auch die rmssd in Ruhe hatte bei Studienende nicht sigifikant abgenommen. Sie lag lag bei 18,5 gegenüber 22 bei Studienbeginn.

In tiefer Respiration wurde die rmssd mit 34,7 gegenüber 8,1 bestimmt.

Zusammenfassend sind die spezifischen Testvariablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie in Tabelle 6 dargestellt.

Variable [Einheit]	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Herzfrequenz in Ruhe [Schläge/min]	71,7	69,6	10,3
RR-Variationskoeffizient in Ruhe	3,2	3,1	1,3
Rmssd in Ruhe	18,5	16,3	9,2
Frequenzband 1 [Hz]	0,8	0,6	0,7
Frequenzband 2 [Hz]	0,4	0,3	0,4
Frequenzband 3 [Hz]	0,3	0,2	0,3
QTc-Zeit [msec]	357,2	354	47,8
Herzfrequenz bei tiefer Respiration [Schläge/min]	70,3	69,6	10,5
RR-Variationskoeffizient bei tiefer Respiration	5,8	5,5	3,1
Rmssd bei tiefer Respiration	34,7	28,5	24,8

Tabelle 6: Spezifische Testvariablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie bei Studienende, dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

3.3.Statistisch relevante Merkmale des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patientenkollektivs nach Gruppenzuordnung in „persistierende gestörte Glucosetoleranz“ und „neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus“

Unterteilt wurden die Probanden in zwei Gruppen. Gruppe 1: Studienteilnehmer mit gestörter Glucosetoleranz, Gruppe 2: Studienteilnehmer, die im Beobachtungszeitraum einen Typ-2-Diabetes mellitus entwickelten.

Die bereits bei Studienbeginn bestehenden Unterschiede in allgemeinen klinischen und speziellen computergestützt bestimmten Parametern werden im Folgenden näher ausgeführt.

3.3.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen

Die Nüchtern-Blutzuckerwerte lagen in Gruppe 1 durchschnittlich bei 107mg/dl, in Gruppe 2 bei 119,8mg/dl. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,02$ lag diese Differenz über dem gewählten Signifikanzniveau.

Gleiches gilt für den HbA1c, der bei 5,5% in der Gruppe der Probanden mit IGT bzw. bei 5,9% in der Gruppe mit Probanden mit Typ-2-Diabetes-mellitus lag. Die Irrtumswahrscheinlichkeit befand sich mit $p = 0,04$ ebenfalls über dem gewählten Signifikanzniveau.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen dieser Parameter sind in Tabelle 7, sowie Abbildung 1 und 2 dargestellt.

Variable [Einheit]	Mann-Whitney-U-Test Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Alter	0,567
Größe	0,567
Gewicht	0,577
Body-Mass-Index	0,659
Hip-to-waist-ratio	0,645
Blutzucker nüchtern	0,020 *
HbA1c	0,041 *
Seruminsulin nüchtern	0,863
Seruminsulin 120 min	0,502
Serumcholesterin	0,257
Serum-Triglyceride	0,42
Serum-Kreatinin	0,893

Tabelle 7: Signifikanzniveau der Differenzen allgemeiner klinischer Bezugsgrößen zwischen den Gruppen 1 und 2 bei Studienbeginn. *: statistisch signifikant.

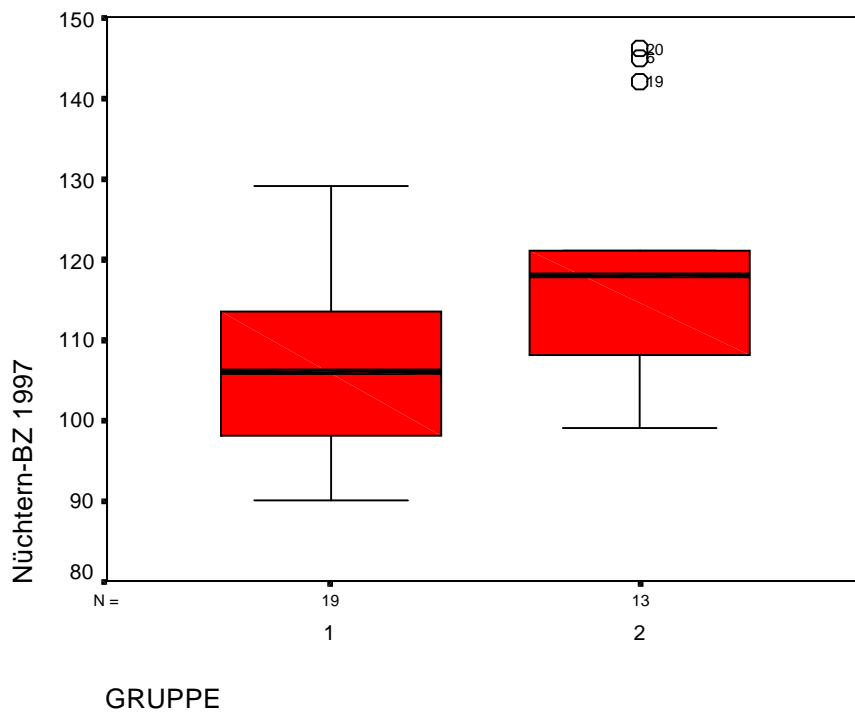


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichung der Nüchtern-Blutzuckerwerte in den Gruppen 1 und 2 bei Studienbeginn.

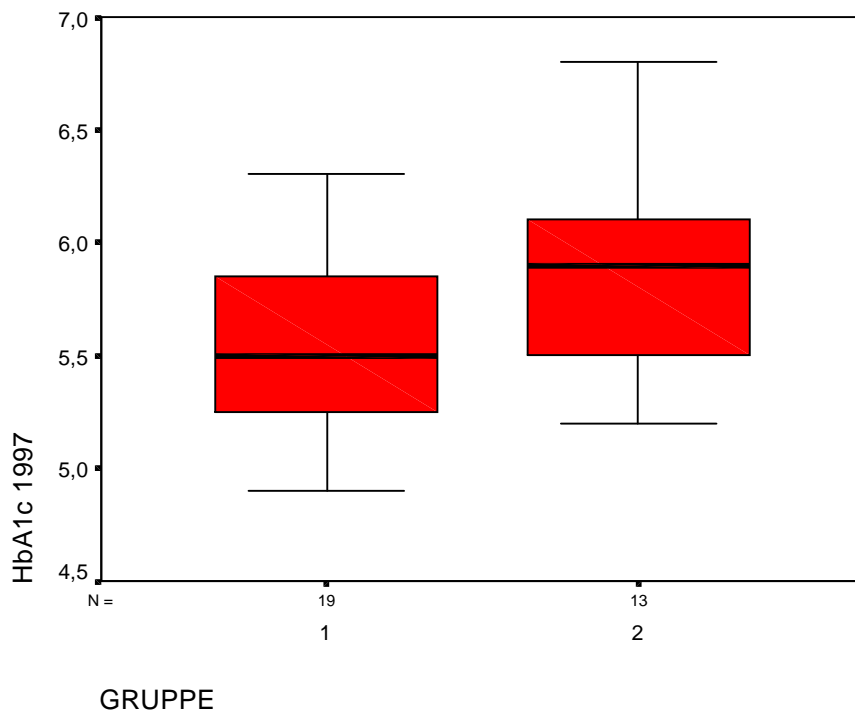


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichung des HbA1c-Wertes in den Gruppen 1 und 2 bei Studienbeginn.

Weitere statistisch nicht signifikante Tendenzen ergaben sich hinsichtlich folgender klinischer allgemeiner Bezugsgrößen:

1. Die Probanden der Gruppe 1 waren im Mittel älter (60,2 vs. 58,5 Jahre).
2. Der Anteil an Männern war in Gruppe 1 höher (45 vs. 38,5%).
3. Das Körpergewicht und der zu errechnende Body-Mass-Index lagen in Gruppe 2 höher (Körpergewicht 85,1 vs. 84 kg, BMI 29,3 vs. 28,6).
4. Sowohl der Nüchtern- als auch der Serum-Insulinspiegel zwei Stunden nach oraler Glucosebelastung wurden in Gruppe 1 im Durchschnitt niedriger gemessen: Nüchtern-Insulinspiegel 16,4 vs. 17,1 µg/ml, nach Belastung 104,7 vs. 109,4 µg/ml.
5. Der Serum-Gesamtcholesterin-Spiegel und der Serum-Triglyceridspiegel lagen in der Gruppe der Probanden mit persistierender pathologischer Glucosetoleranz niedriger: Gesamt-Cholesterin 201,2 vs. 220 mg/dl, Triglyceride 182,8 vs. 157,5 mg/dl.
6. Der Mittelwert des Serum-Kreatinin-Spiegels war in beiden Gruppen identisch.

Die Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen der gemessenen allgemeinen klinischen Bezugsgrößen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Variable [Einheit]	Gruppe 1 (Mittelwert / Median / Standardabweichung)	Gruppe 2 (Mittelwert / Median / Standardabweichung)
Alter [Jahre]	60,2 / 60,5 / 8	58,5 / 62 / 8,4
Männlich [n =] (Prozent [%])	9 (45)	5 (38,5)
Größe [cm]	170,4 / 169,5 / 7,4	169,2 / 168 / 7,8
Gewicht [kg]	84 / 82 / 14,6	85,1 / 77 / 22,8
Body-Mass-Index [kg/m ²]	28,6 / 27,7 / 3,5	29,3 / 28,3 / 5,1
Hip-to-waist-ratio	1,1 / 1,1	1,1 / 1,1 / 0,1
Blutzucker nüchtern [mg/dl]	107 / 106 / 11,1	119,8 / 118 / 15,5
Blutzucker 120 min pp[mg/dl]	153,8 / 155 / 29,1	214,3 / 214 / 47,7
HbA1c [%]	5,5 / 5,5 / 0,4	5,9 / 5,9 / 0,5
Seruminsulin nüchtern [microgramm/ml]	16,4 / 15,4 / 9,7	17,1 / 12,5 / 10,2
Seruminsulin 120 min pp [µg/ml]	104,7 / 96 / 63,1	109,4 / 90,8 / 47,6
Serumcholesterin nüchtern [mg/dl]	201,2 / 191 / 40	220 / 216 / 41,5
Serumtriglyceride [mg/dl]	182,8 / 184 / 97,2	157,5 / 115 / 88,9
Serum-Kreatinin [mg/dl]	0,9 / 0,9 / 0,1	0,9 / 1 / 0,1

Tabelle 8: Allgemeine klinische Bezugsgrößen bei Studienbeginn in den Gruppen 1 und 2, dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

3.3.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

In Bezug auf Variablen, die für die Diagnose einer autonomen kardialen Neuropathie relevant sind, ergaben sich bereits zum Ausgangszeitpunkt statistisch relevante Unterschiede, die in Tabelle 9 und 10 dargestellt sind.

Sowohl die Herzfrequenz in Ruhe als auch bei tiefer Respiration war in der Gruppe der Probanden mit gestörter Glucosetoleranz signifikant niedriger (in Ruhe 65,6 bzw. 74 Schläge pro Minute, $p = 0,01$; bei tiefer Respiration 65,7 bzw. 73 Schläge pro Minute, $p = 0,03$).

Die rrmssd war in dieser Gruppe signifikant höher: 26,3 vs. 15,7, $p = 0,012$.

Ebenfalls höher wurde in Gruppe 1 der Mittelwert des RR-Variationskoeffizienten in Ruhe und bei tiefer Respiration bestimmt. In Ruhe: 3,7 vs. 3,1; bei tiefer Respiration 8,5 vs. 7,3.

Die mittlere QTc-Zeit wurde in der Gruppe der Probanden mit pathologischer Glucosetoleranz ebenfalls höher gemessen: 376,2 vs. 345,1ms.

Auch die rrmssd bei tiefer Respiration lag in Gruppe 1 mit 58,4 vs. 37,5 höher.

Die Ergebnisse der Spektralanalyse der Frequenzbänder 1 und 2 lagen niedriger (0,6 vs. 0,8 Hz bzw. 0,3 vs. 0,5 Hz). Diese Unterschiede sind statistisch nicht relevant.

Die Mittelwerte der Analyse des Frequenzbands 3 waren mit 0,3 Hz identisch.

Zusammenfassend sind die Messergebnisse in den Tabellen 9 und 10, sowie den Abbildungen 3 bis 5 dargestellt.

Variable [Einheit]	Mann-Whitney-U-Test Asymptotische Signifikanz (2- seitig)
Herzfrequenz in Ruhe	0,01 *
RR-Variationskoeffizient in Ruhe	0,13
Rrmssd in Ruhe	0,012 *
Frequenzband 1	0,73
Frequenzband 2	0,617
Frequenzband 3	0,744
QTc-Zeit in Ruhe	0,081
Herzfrequenz bei tiefer Respiration	0,03 *
Rrmssd bei tiefer Respiration	0,081

Tabelle 9: Signifikanzniveau der Differenzen der Testvariablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie zwischen den beiden Gruppen 1 und 2 bei Studienbeginn. *: statistisch signifikant.

Variable [Einheit]	Gruppe 1 (Mittelwert, Median, Standardabweichung)	Gruppe 2 (Mittelwert, Median, Standardabweichung)
Herzfrequenz in Ruhe [Schläge/min]	65,6 / 64,8 / 8,2	74 / 72,3 / 8
RR-Variationskoeffizient in Ruhe	3,7 / 3,7 / 0,9	3,1 / 2,6 / 1,1
Rmssd in Ruhe	26,3 / 21,6 / 14,3	15,7 / 12,9 / 6,3
Frequenzband 1	0,6 / 0,5 / 0,3	0,8 / 0,5 / 0,7
Frequenzband 2	0,3 / 0,2 / 0,2	0,5 / 0,3 / 0,5
Frequenzband 3	0,4 / 0,3 / 0,4	0,4 / 0,3 / 0,3
QTc-Zeit [msec]	376,2 / 376 / 48,3	345,1 / 348 / 35,7
Herzfrequenz bei tiefer Respiration [Schläge/min]	65,7 / 65,4 / 8,3	73 / 71,5 / 8
RR-Variationskoeffizient bei tiefer Respiration	8,5 / 7,7 / 4,8	7,3 / 6,3 / 3,8
Rmssd bei tiefer Respiration	58,4 / 41,4 / 41,2	37,5 / 30,6 / 30,5

Tabelle 10: Spezifische Testvariablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie bei Studienbeginn nach Unterteilung in Gruppe 1 und 2, dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

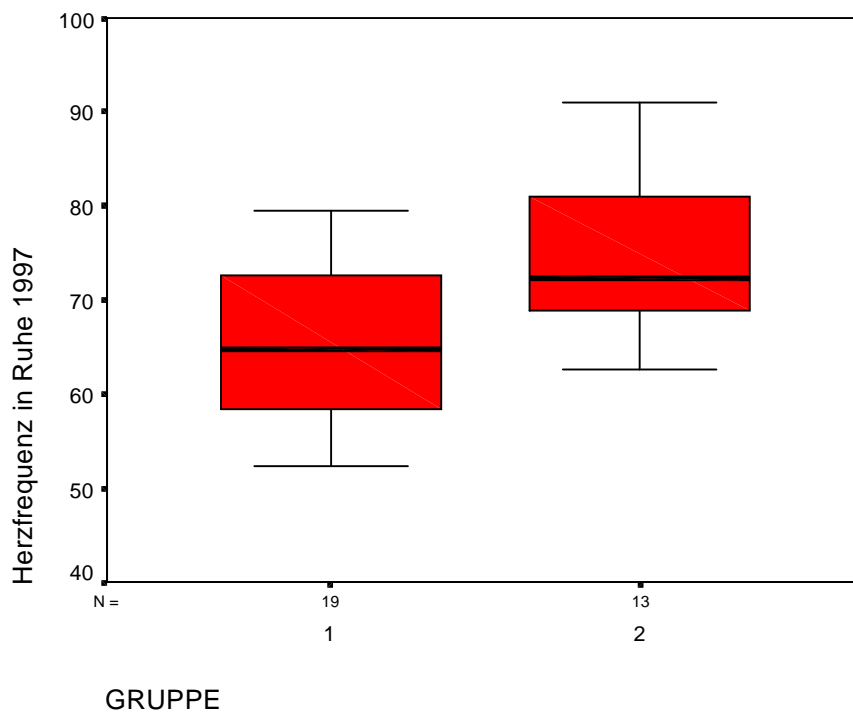


Abbildung 3: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenz in Ruhe in beiden Gruppen bei Studienbeginn.

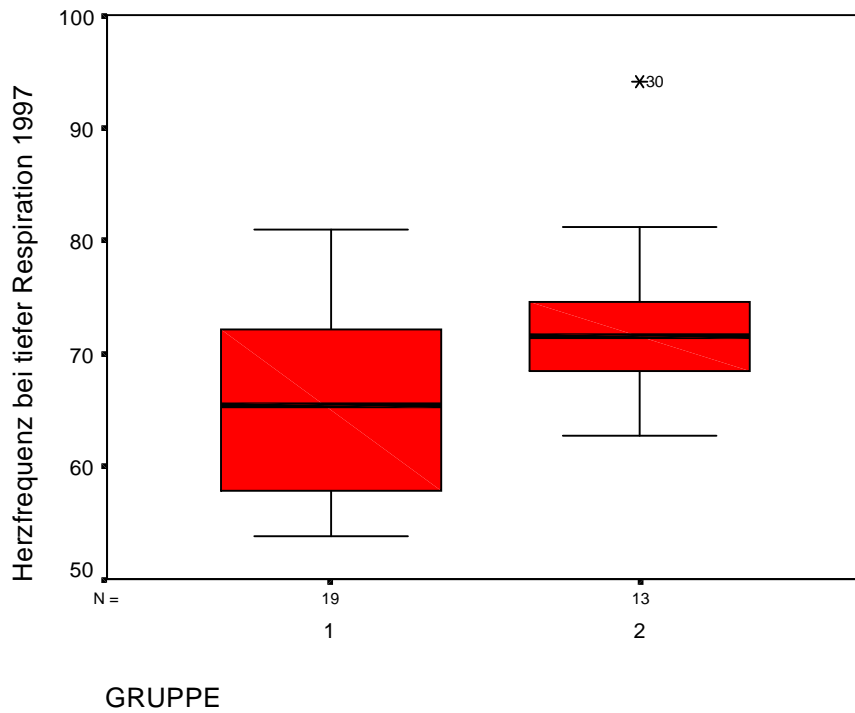


Abbildung 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenz bei tiefer Respiration bei Studienbeginn.

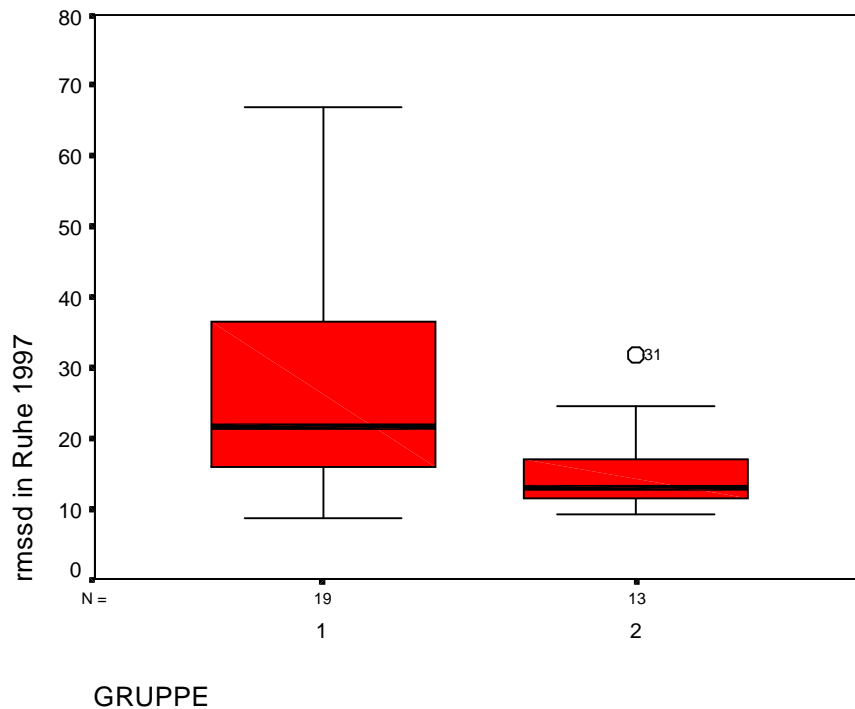


Abbildung 5: Mittelwerte und Standardabweichung der rmssd in Ruhe in beiden Gruppen bei Studienbeginn.

3.4. Statistisch relevante Merkmale des bei Studienende eingeschlossenen Patientenkollektivs nach Gruppenzuordnung in „persistierend gestörte Glucosetoleranz“ und „neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus“

3.4.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen

3.4.1.1. Körpergewicht und Body-Mass-Index

Nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren hatten die Probanden der Gruppe 1 deutlich mehr, jedoch statistisch nicht signifikant an Gewicht abgenommen: - 3,7 kg bei Probanden mit persistierender pathologischer Glucosetoleranz vs. - 0,2 kg bei Typ-2-Diabetes mellitus.

3.4.1.2. Parameter des Glucosstoffwechsels

Sowohl die Nüchtern- als auch die Blutzuckerwerte nach oralem Glucosetoleranztest waren bei den Studienteilnehmern mit pathologischer Glucosetoleranz niedriger: Blutzucker nüchtern 103,3 vs. 107 mg/dl, zwei Stunden nach Testbeginn 144,2 vs. 153,8mg/dl. Die mittleren HbA1c-Werte waren im Studienverlauf über 4 Jahre in der Gruppe der Probanden mit gestörter Glucosetoleranz unverändert.

In der Gruppe der Probanden mit neu manifestiertem Typ-2-Diabetes mellitus kam es zu einem Anstieg der mittleren Nüchtern-Blutzuckerwerte (122,6 vs. 119,8mg/dl). Der Mittelwert der Blutzuckerwerte nach oralem Glucosetoleranztest sank von 214,3 auf 181 mg/dl. Diese Veränderung führte zu einer statistisch nicht signifikanten Änderung des mittleren HbA1c (6,0 vs. 5,9%).

3.4.1.3. Serum-Insulinspiegel

Die Nüchtern-Insulin-Spiegel hatten sich in beiden Gruppen bei Studienende geringfügig, jedoch statistisch nicht relevant verändert: in der Gruppe der Probanden mit pathologischer Glucosetoleranz 15 µg/ml gegenüber 16,4 µg/ml bei Studienbeginn, in der Gruppe mit neu manifestiertem Typ-2-Diabetes-mellitus 17,1 µg/ml gegenüber 17,1 µg/ml zum Ausgangszeitpunkt.

Die Serum-Insulinspiegel nach Glucosebelastung hatten in beiden Gruppen abgenommen: In Gruppe 1 von 104,7 µg/ml auf 77,3 µg/ml, in Gruppe 2 von 109,4 µg/ml auf 85,5 µg/ml.

3.4.1.4. Serum-Cholesterin-Spiegel

In beiden Gruppen waren nach vierjähriger Beobachtungsdauer die Gesamt-Cholesterinspiegel gestiegen: In Gruppe 1 von 201,2 mg/dl auf 230,7 mg/dl, in Gruppe 2 von 220 mg/dl auf 243,4 mg/dl.

Variable [Einheit]	Gruppe 1 (Mittelwert, Median, Standardabweichung)	Gruppe 2 (Mittelwert, Median, Standardabweichung)
Gewicht [kg]	80,3 / 80 / 14,5	84,9 / 80 / 23,8
Body-Mass-Index [kg/m ²]	27,5 / 27,1 / 3,6	29,2 / 27,9 / 5,6
Hip-to-waist-ratio	1,1 / 1,1	1,1 / 1,1
Blutzucker nüchtern [mg/dl]	103,3 / 101 / 10,5	1221,6 / 122,8 / 14,6
Blutzucker 120 min pp [mg/dl]	144,2 / 149,6 / 30,3	181 / 188,5 / 38,1
HbA1c [%]	5,5 / 5,3 / 0,4	6 / 6,1 / 0,6
Seruminsulin nüchtern [µg/ml]	15 / 10,1 / 12,2	17,6 / 17,5 / 8,6
Seruminsulin 120 min pp [µg/ml]	77,3 / 55,1 / 56,3	85,5 / 81,2 / 39,6
Serumcholesterin nüchtern [mg/dl]	230,7 / 212,4 / 51	243,4 / 241,4 / 44,8
Serumtriglyceride [mg/dl]	168,3 / 132,9 / 115,1	141,7 / 132,9 / 70,9
Serum-Kreatinin [mg/dl]	0,8 / 0,8 / 0,2	0,8 / 0,8 / 0,1

Tabelle 9: Allgemeine klinische Bezugsgrößen bei Studienende nach Bildung der Gruppen 1 und 2, dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

3.4.1.5. Serum-Kreatinin-Spiegel

Der Mittelwert des Serum-Kreatinins hatte in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant von initial 0,9 mg/dl auf 0,8 mg/dl abgenommen.

Die Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen der bei Studienende bestimmten allgemeinen klinischen Bezugsgrößen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

3.4.2. Darstellung spezifischer mit dem ProSciCard-Analyser gemessener Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

Die Variablen, die auf eine autonome kardiale Neuropathie hinweisen, entwickelten sich während des Beobachtungszeitraums sehr unterschiedlich. Sie sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Herzfrequenz in Ruhe nahm in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant zu (Gruppe 1: 67,4 Schläge pro Minute gegenüber initial 65,6 Schlägen pro Minute, Gruppe 2: 75,6 Schläge pro Minute gegenüber initial 74 Schlägen pro Minute).

Auch die Herzfrequenz bei tiefer Respiration wurde bei Studienende in beiden Gruppen nur gering unterschiedlich gemessen. In Gruppe 1 lag sie bei 65,9 vs. 65,7 Schlägen pro Minute, in Gruppe 2 bei 74 vs. 73 Schlägen pro Minute.

Der Mittelwert der rrmssd in Ruhe stieg an (Gruppe 1 26,6 vs. 21,8, , Gruppe 2 16,7 vs. 15,7), während die mittlere rrmssd bei tiefer Respiration absank (Gruppe 1: 37,8 vs. 58,4, Gruppe 2: 31,7 vs. 37,5).

Der Variationskoeffizient der RR-Abstände verhielt sich in beiden Gruppen unterschiedlich. In Ruhe war bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz eine Abnahme zu verzeichnen (3,1, vs. 3,7), während es bei Probanden mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes-mellitus zu einem Anstieg kam (3,3, vs. 3,1).

Der RR-Variationskoeffizient bei tiefer Respiration lag bei Studienende im Mittel in beiden Gruppen niedriger: Gruppe 1: 5,5 vs. 8,5, Gruppe 2: 6,1 vs. 7,3.

Auch die frequenzkorrigierte QT-Zeit entwickelte sich unterschiedlich. In Gruppe 1 war eine Zunahme erkennbar (381 msec vs. 376,2 msec), in Gruppe 2 eine Abnahme (335 msec vs. 345,1 msec).

Im Rahmen der Beurteilung der einzelnen Frequenzbänder der Spektralanalyse fielen gegensätzliche Verläufe auf. Der durchschnittliche Wert des Frequenzbands 2 veränderte sich in beiden Gruppen nicht. In Gruppe 1 veränderte sich der Mittelwert des Frequenzbands 1 ebenfalls nicht (0,6 Hz initial und bei Studienende), in Gruppe 2 stieg die mittlere Frequenz an (1,2 Hz vs. 0,8). Dem gegenüber fiel das Frequenzband 3 bei den Probanden mit gestörter Glucosetoleranz ab (0,3 vs. 0,4 Hz), bei Probanden mit Typ-2-Diabetes-mellitus blieb es gleich (0,4 Hz).

Variable [Einheit]	Gruppe 1 (Mittelwert, Median, Standardabweichung)	Gruppe 2 (Mittelwert, Median, Standardabweichung)
Herzfrequenz in Ruhe [Schläge/min]	67,4 / 67,6 / 11,4	75,6 / 71,8 / 9,4
RR-Variationskoeffizient in Ruhe	3,1 / 3 / 1,2	3,3 / 3,4 / 1,3
Rmssd in Ruhe	21,8 / 16,9 / 13,7	16,7 / 16,1 / 8,2
Frequenzband 1	0,6 / 0,5 / 0,5	1,2 / 0,7 / 0,9
Frequenzband 2	0,3 / 0,2 / 0,2	0,5 / 0,3 / 0,5
Frequenzband 3	0,3 / 0,2 / 0,4	0,4 / 0,3 / 0,4
QTc-Zeit [msec]	381 / 370 / 61,5	335,6 / 342 / 33,9
Herzfrequenz bei tiefer Respiration [Schläge/min]	65,9 / 65,4 / 11,9	74 / 71 / 8,2
RR-Variationskoeffizient bei tiefer Respiration	5,5 / 5,6 / 1,9	6,1 / 5,3 / 4,2
Rmssd bei tiefer Respiration	37,8 / 29,4 / 23,1	31,7 / 23,3 / 27,5

Tabelle 10: Spezifische Testvariablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie nach Unterteilung in die Gruppen 1 und 2 bei Studienende, dargestellt als Mittelwert, Median und Standardabweichung.

3.5. Entwicklung der untersuchten Parameter beider Gruppen in der vierjährigen Studie

3.5.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen

In der Gruppe der Probanden mit gestörter Glucosetoleranz war während des vierjährigen Beobachtungszeitraums eine signifikante Gewichtsabnahme nachweisbar (- 3,7 kg; $p = 0,004$), die sich auch in einer relevanten Veränderung des Body-Mass-Index bemerkbar machte (- 1,1; $p = 0,003$).

In beiden Gruppen war darüber hinaus eine statistisch signifikante Zunahme des Gesamtcholesterins zu erkennen (Gruppe 1: $p = 0,053$). In Gruppe 2 war diese Entwicklung hoch signifikant ($p = 0,006$).

Statistisch ebenfalls hoch signifikant war die Abnahme des Serum-Kreatinins in beiden Gruppen (Gruppe 1: $p = 0,006$, Gruppe 2: $p = 0,003$).

Nicht signifikant, jedoch als Trend darstellbar, war die Abnahme des Serum-Insulinspiegels in beiden Gruppen zwei Stunden nach oraler Glucosebelastung. (Gruppe 1: $p = 0,064$, Gruppe 2: $p = 0,063$).

Die Zusammenhänge sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Variable	Gruppe 1 Asymptotische Signifikanz, 2- seitig	Gruppe 2 Asymptotische Signifikanz, 2- seitig
DIFGEW	0,004*	0,944
DIFBMI	0,003*	0,972
DIFOGT0	0,248	0,875
DIFOGT120	0,372	0,237
DIFHBA1C	0,533	0,563
DIFINS0	0,286	0,889
DIFINS120	0,064	0,063
DIFCHOL	0,053**	0,006*
DIFKREA	0,006*	0,003*

Tabelle 11: Signifikanzniveau der Veränderungen einzelner allgemeiner klinischer Bezugsgrößen im Studienverlauf in den beiden Gruppen. *: statistisch signifikant. **: statistisch hoch signifikant. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

3.5.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

In Gruppe 1 veränderten sich darüber hinaus zeitabhängig der RR-Variationskoeffizient in Ruhe ($p = 0,026$) und die rmssd bei tiefer Respiration statistisch signifikant ($p = 0,049$).

Die Veränderung des RR-Variationskoeffizienten bei tiefer Respiration war hoch signifikant ($p = 0,006$).

In der Gruppe der Typ-2-Diabetiker war hingegen keine relevante Veränderung der gemessenen Testgrößen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie nachweisbar.

Die Größen des statistischen Signifikanzniveaus der Veränderungen der ANP-Variablen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Variable	Gruppe 1 Asymptotische Signifikanz 2- seitig	Gruppe 2 Asymptotische Signifikanz 2-seitig
DIFHFR	0,463	0,422
DIFRVAKO	0,026*	0,701
DIFRRMSSD	0,163	0,861
DIFFB1	0,816	0,158
DIFFB2	0,343	0,969
DIFFB3	0,093	0,433
DIFQTC	0,332	0,308
DIFTRHF	0,906	0,422
DIFTRVAKO	0,006*	0,53
DIFTRMSSD	0,049*	0,463

Tabelle 12: Signifikanzniveau der Veränderungen einzelner Variablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie während des Beobachtungszeitraums in den beiden Gruppen. *: statistisch signifikant. **: statistisch hoch signifikant. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

3.6. Entwicklung einer autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

3.6.1. Pathologische Veränderungen von Testgrößen der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie

Es wurde untersucht, inwieweit in den beiden Gruppen statistisch relevante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens pathologischer, d.h. außerhalb des altersbezogenen Normbereichs liegenden, ANP-Variablen bestanden. Aufgrund der geringen Fallzahlen (falls $n < 5$) musste hier mit dem exakten Test nach Fisher gearbeitet werden.

Statistisch signifikante Differenzen konnten bei dieser Fragestellung nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 15).

Auffällig war jedoch, dass besonders der RR-Variationskoeffizient in Ruhe und bei vertiefter Atmung in der Gruppe der Probanden mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes-mellitus häufiger ausserhalb des Normbereichs lagen als bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz. Im Gegensatz dazu wurde in Gruppe 1 vier Mal eine pathologische QTc-Zeit bestimmt, während dies in Gruppe 2 nicht der Fall war.

Hinsichtlich der Frequenzbänder der Spektralanalyse ergaben sich nur geringfügige Differenzen.

Die absolute Häufigkeit altersentsprechend normaler und pathologisch veränderter Testgrößen der autonomen kardialen Neuropathie sind in den Diagrammen 1 und 2 dargestellt.

Variable	Exakter Fisher-Test Exakte Signifikanz (2-seitig)
RR-Variationskoeffizient in Ruhe	0,284
Rmssd in Ruhe	0,4
Frequenzband 1	1
Frequenzband 2	0,66
Frequenzband 3	0,414
QTc-Zeit in Ruhe	0,113
RR-Variationskoeffizient bei tiefer Respiration	0,29
Rmssd bei tiefer Respiration	0,565

Tabelle 13: Signifikanzniveau der Differenzen hinsichtlich pathologischer Testgrößen der AKDNP zwischen Gruppen 1 und 2.

Absolute Häufigkeit altersentsprechend normaler ANP-Variablen in beiden Gruppen bei Studienende

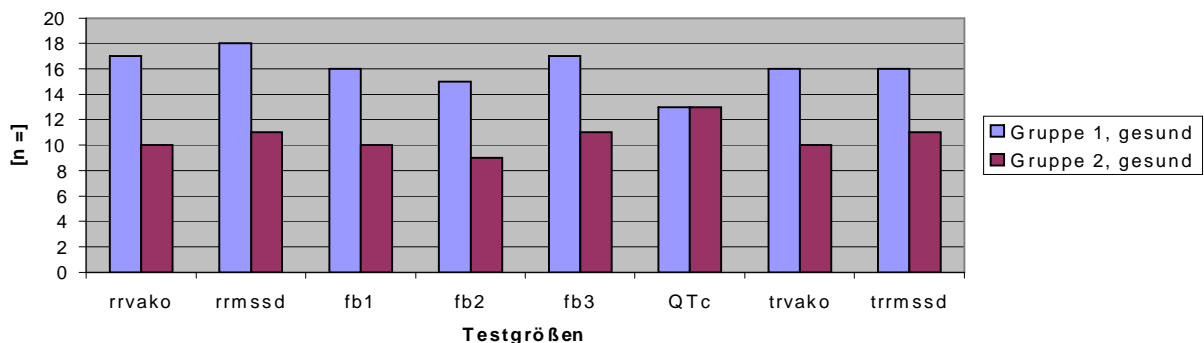


Abbildung 6: Absolute Häufigkeit altersentsprechend normaler ANP-Variablen in beiden Gruppen bei Studienende. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Absolute Häufigkeit altersentsprechend pathologisch veränderter ANP-Variablen in beiden Gruppen bei Studienende

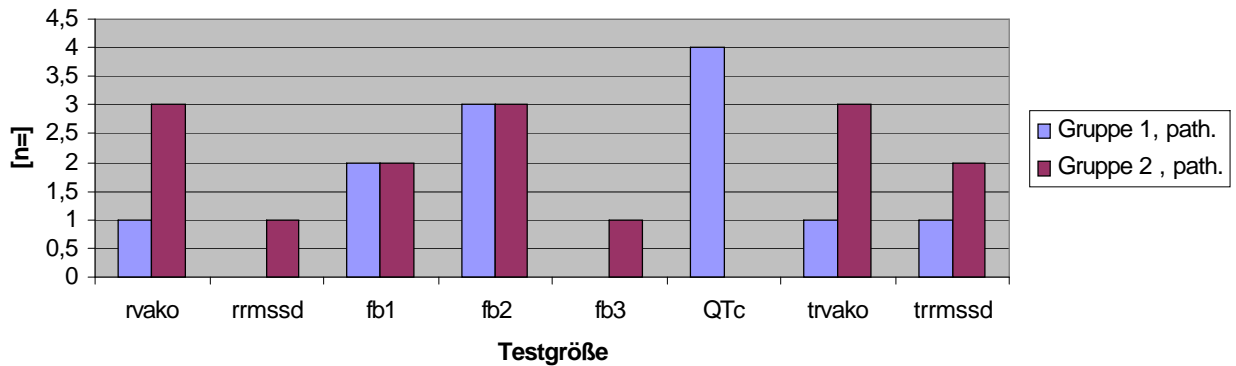


Abbildung 7: Absolute Häufigkeit altersentsprechend pathologischer ANP-Variablen in beiden Gruppen bei Studienende. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

3.6.2. Nachweis einer beginnenden kardialen autonomen diabetischen Neuropathie

Im Rahmen der erweiterten Diagnostik der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie ist eine „beginnende“ Erkrankung so definiert, dass zwei der sieben bestimmten Parameter ausserhalb des altersentsprechenden Normbereichs liegen. In der Gruppe der Probanden mit gestörter Glucosetoleranz war dies einmal der Fall. Auch in der Gruppe der Teilnehmer mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes-mellitus konnten in einem Fall 2 krankhaft veränderte Variablen dokumentiert werden.

Trotz unterschiedlicher Gruppenstärken liess sich hieraus kein statistisch signifikanter Unterschied ableiten (siehe Tabelle 16).

	Beginnende autonome kardiale Neuropathie
Mann-Whitney-U	126,5
Wilcoxon-W	336,5
Z	-,312
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,755
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)]	,899

Tabelle 16: Kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich einer beginnenden autonomen kardialen diabetischen Neuropathie.

3.6.3. Nachweis einer manifesten kardialen autonomen diabetischen Neuropathie

Eine manifeste Veränderung im Sinne der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie ist definiert als drei oder mehr pathologisch veränderte Testgrößen im Rahmen der erweiterten computergestützten Diagnostik.

In der Gruppe der Probanden mit gestörter Glucosetoleranz konnte diese Konstellation nicht nachgewiesen werden. In der Gruppe der Teilnehmer mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes-mellitus war dies dreimal der Fall. In keinem Fall trug eine pathologisch veränderte QTc-Zeit zur Diagnosestellung bei.

Diese Unterschiede sind nach statistischer Prüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben signifikant ($p = 0,027$). (Tabelle 17).

	Manifeste autonome kardiale Neuropathie
Mann-Whitney-U	100
Wilcoxon-W	310
Z	-2,219
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,027*
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sign.)]	,281

Tabelle 17: Nachweis eines statistisch relevanten Unterschieds in beiden Gruppen hinsichtlich einer manifesten autonomen kardialen Neuropathie.

4. Diskussion

4.1. Bewertung der verfügbaren Methoden zur Diagnose der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

Von besonderer Bedeutung erscheint die Frage, inwieweit bereits bei Menschen mit gestörter Glucosetoleranz diabetische Folgeerkrankungen wie z.B. eine autonome kardiale Neuropathie auftreten. Im Falle eines nachweisbaren Zusammenhangs ergäbe sich darüber hinaus die wichtige Frage, ob bereits im Stadium der gestörten Glucoseregulation diagnostische und therapeutische Schritte in die Wege geleitet werden müssen.

Die autonome kardiale Neuropathie wird bei Diabetikern als Leiterkrankung der autonomen Neuropathie angesehen.

Darüber hinaus stellt sie eine Form der neuropathischen Störung dar, bei der eine Frühdiagnose möglich ist, bevor klinische Symptome im Bereich des kardiovaskulären Systems auftreten. Dies wiederum ist Voraussetzung für eine frühzeitige effiziente Therapie. Zusätzlich ist die ungünstige Prognose der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie zu bedenken: Bei 6,4% der jüngeren und 26,3% der über 65jährigen Diabetiker verläuft eine Myokardischämie klinisch stumm [33]. Auch die Gesamtmortalität bei Diabetikern mit klinisch nachgewiesener autonomer kardialer Neuropathie steigt über einen Zeitraum von 5-6 Jahren im Mittel um das 5-6fache [67], die kardiovaskuläre Mortalität verdoppelt sich [25].

4.1.1. Historische Entwicklung von Methoden zur Diagnose der autonomen kardialen Neuropathie

Die Wahl der erforderlichen diagnostischen Mittel wird noch kontrovers diskutiert. Vor ca. 20 bis 30 Jahren wurde gefunden, dass insbesondere die Verringerung der Herzfrequenzvariabilität und eine nachweisbare Sinusarhythmie als Frühzeichen der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie zu werten sind [20, 50, 45]. Lag zudem eine Erhöhung der Herzfrequenz in Ruhe bzw. eine Ruhetachykardie, eine orthostatische Hypotonie und/oder eine Herzfrequenzstarre vor, wurde dies im Sinne eines bereits bestehenden fortgeschrittenen Stadiums interpretiert. Diese Ansicht bildet heute noch die Grundlage für die „Basisdiagnostik“ einer autonomen kardialen Neuropathie.

Auch die Länge der korrigierten QTc-Zeit wird lange Zeit als diagnostisches Kriterium heran gezogen.

Bazett entwickelt bereits 1920 auf der Grundlage von EKG-Aufzeichnungen von 32 jungen gesunden Männern eine Formel, die die Veränderung der QT-Zeit in Abhängigkeit von der Herzfrequenz berücksichtigt. [8]. Seither sind die Schwächen dieser Formel häufig kritisiert worden: Sie unterschätzt das korrigierte QT-Intervall bei niedrigen und überschätzt es bei hohen Herzfrequenzen.

Ebenfalls 1920 veröffentlicht Fridericia einen anderen Berechnungsweg zur Bestimmung der korrigierten QT-Dauer, in der der R-R-Abstand nicht in der Quadrat-, sondern in der Qubikwurzel eingeht. [21]

Puddu et al untersucht insgesamt 10 mathematisch verschiedene Formeln zur Berechnung der korrigierten QT-Zeit und kommt zu dem Ergebnis, dass die Gleichung nach Fridericia deutlich besser auf entsprechende Daten angewendet werden kann als jene von Bazett. [55] Aus den Daten der Framingham Heart Studie entwickelt Sagie 1992 eine linear korrigierte Formel, die ebenfalls eine angemessenere Frequenzkorrektur der QT-Dauer errechnet als die von Bazett: $QTc = QT + 0,154(1-RR)$. [64]

Sowohl die Formel nach Fridericia als auch nach Sagie werden im Rahmen großer populationsbasierter Studien evaluiert und entsprechen mehr den Anforderungen für die klinische Praxis und epidemiologische Studien. Dennoch konnten sie sich bisher gegen die von Bazett entwickelte Gleichung nicht durchsetzen.

Im Rahmen einer Meta-Analyse von siebzehn ausgewählten Studien wird im Jahr 2000 die Sensibilität und Spezifität der korrigierten QT-Zeit für diabetisch bedingte autonome Funktionsstörungen untersucht. In diese Untersuchung werden die Daten von insgesamt 4584 Personen mit einem mittleren Alter von 34,9 Jahren und einer mittleren Diabetes-Laufzeit von 14,5 Jahren einbezogen. Bei 92% der Probanden liegt ein Typ-2 Diabetes mellitus vor. Bei 26% der Studienteilnehmer sind die zugrunde gelegten Kriterien für das Vorliegen einer autonomen kardialen Funktionsstörung aufgrund der Anzahl der nachweisbaren pathologisch veränderten kardiovaskulären Reflextests erfüllt. Die aus diesem Zusammenhang zu ermittelnde Sensitivität und Spezifität einer QTc-Dauer von mehr als 441 ± 8 ms im Hinblick auf das Vorliegen einer autonomen Funktionsstörung beträgt 28 bzw. 86%.

Gleichzeitig kann gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer autonomen Funktionsstörung bei Patienten mit Diabetes mellitus und nachweisbarer signifikanter QT-Zeit-Verlängerung 2,26mal höher ist als bei solchen mit normaler QT-Dauer.

Die erhobenen Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die QT-Verlängerung zwar ein spezifischer, jedoch insensitiver Indikator für das Bestehen einer autonomen Funktionsstörung ist. [81]

Hinsichtlich der Frage, inwieweit diese Ergebnisse auf Kollektive mit überwiegend älteren Typ-2 Diabetikern übertragen werden dürfen, kann Brown im Rahmen der Auswertung der NHANES III-Studie, in die über 5800 Personen eingeschlossen worden waren, nachweisen, dass ein Typ-2-Diabetes mellitus mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer verlängerten QTc-Zeit assoziiert ist, unabhängig von Alter, Rasse, Geschlecht, Ausbildung und Herzfrequenz. Zudem hatten Personen mit Typ-2-Diabetes-mellitus und multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren ein höheres Risiko für eine pathologisch verlängerte QTc-Zeit als Personen mit normalem Glucosestoffwechsel ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren. Brown folgerte daraus, dass für Personen mit Typ-2-Diabetes-mellitus und multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für kardiale Arrhythmien und plötzlichen Herztod besteht [13].

Die Ergebnisse der Datenanalyse der Bremen Diabetes Study bestätigen diese Beobachtung. Während einer Studiendauer von 5 Jahren konnte bei 475 Typ-2-Diabetikern nach multivariater Analyse eine verlängerte QTc-Zeit und erhöhte Herzfrequenz als wesentlicher Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulär bedingten Todes identifiziert werden. [18]

Darüber hinaus untersucht Cardoso die Frage, ob eine verlängerte QT-Dauer als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus heran gezogen werden könnte. [16] Zu diesem Zweck werden 471 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus über einen mittleren Zeitraum von 57 Monaten untersucht. In dieser Zeit treten 40 Schlaganfälle bei gleichzeitig nachweisbarer Verlängerung der QTc-Zeit auf über oder gleich 470ms. Nach statistischer Analyse kann eine verlängerte QTc-Zeit als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Schlaganfalls mit einer korrigierten hazard ratio von 2,2 bis 2,9 errechnet werden. Folgestudien werden die Frage beantworten müssen, inwieweit dieser Zusammenhang Eingang in den klinischen Alltag finden kann.

Bei ausreichender Spezifität besitzt die verlängerte QTc-Zeit in mehreren Studien keine genügende Sensitivität, um als Indikator für eine autonome Störung verwendet werden zu können [68,81].

In den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Diagnose und Therapie der autonomen Neuropathie wird daher darauf hingewiesen, dass die Bestimmung der QTc-Dauer andere autonome Funktionstests nicht ersetzen kann. [67]

4.1.2. Computerunabhängige „Basisdiagnostik“ der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

Die 1980 erstmals von Ewing veröffentlichte Testbatterie zur Diagnostik der autonomen kardialen Neuropathie ist auch heute noch Bestandteil vieler Diagnoseempfehlungen [20]. Mit einfachen Mitteln, das heißt mit einem 12-Kanal-EKG und einer Blutdruckmanschette, kann der Patient hinsichtlich autonomer kardialer neuropathischer Veränderungen untersucht werden.

Als Testgrößen werden herangezogen: 1. Mittleres Max/Min-Verhältnis während drei Valsalva-Manövern, 2. mittlere Max-Min-Herzfrequenzdifferenz während 6 tiefer Atemzüge, 3. 30:15-Quotient nach Lagerungswechsel, 4. systolischer Blutdruckabfall nach dem Aufstehen, 5. diastolischer Blutdruckanstieg nach dem „sustained handgrip“-Test. Insbesondere der „sustained handgrip“-Test wird in neueren Publikationen nicht mehr empfohlen, da er erstens nicht ausreichend reproduzierbar ist und zweitens der angegebene Normgrenzwert nicht bestätigt werden konnte. [67].

Im Rahmen einer Analyse der einzelnen Testbestandteile der „Ewing-Testbatterie“ kann für die I/E-Ratio die größte Aussagekraft für die Definition des Ausmaßes der autonomen kardialen Neuropathie errechnet werden [47]. Die verbleibenden vier Tests (Valsalva, 30:15 ratio, orthostatische Blutdruckreaktion, sustained handgrip) ergeben keine wesentliche Zusatzinformation.

Braune kommt im Rahmen einer Studie zu der Frage der ausreichend sicheren Wiederholbarkeit traditioneller autonomer Funktionstests zu dem Ergebnis, dass verlässliche Normbereiche für das Blutdruck- u. Herzfrequenzverhalten während Lagerungswechsel, passivem Beugen des Oberkörpers, tiefer Respiration, dem Valsalva-Manöver, isometrischer Muskularbeit und Kopfrechnen aufgrund hoher Standardabweichungen nicht berechnet werden können. Aufgrund der Analysen von Tests an 34 Gesunden im Alter von 18 bis 85 Jahren, die zweimal in einem mittleren Zeitraum von 1 Jahr durchgeführt wurden, schlussfolgert Braune, dass nur durch mindestens vier- bis fünfmaliges Wiederholen von bestimmten Testkombinationen die Verlässlichkeit von traditionellen autonomen Funktionstests hinsichtlich gewünschter Follow-up-Untersuchungen gesteigert werden könnte. [12]

4.1.3. Computer gestützte Diagnostik der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

Seit ca. 10 Jahren existieren verschiedene computergestützte Systeme, unter anderem auch der in der vorliegenden Versuchsreihe verwendete ProSciCard-Analyzer, die hinsichtlich der zu verwendenden Testgrößen und deren altersbezogenen Normwerte validiert wurden [52,87]. In diesen Batterien spielen die Herzfrequenzvariabilitäts- und die Spektralanalyse eine wesentliche Rolle.

Vorteile dieser automatisierten Verfahren sind ihre einfache Handhabung und die Produktion vergleichbarer Ergebnisse bei höherer Sensibilität im Vergleich zu den traditionellen Verfahren.

Kowalewski untersucht in diesem Zusammenhang die kurzzeitige und längerfristige Reproduzierbarkeit sowohl traditioneller als auch computer gestützter autonomer Messungen in Abhängigkeit von der Körperlage.[36] An 26 gesunden Probanden werden folgende Parameter zweimal pro Tag gemessen, die gewonnenen Daten gemittelt und die Messungen nach 3 Tagen, 6 und 24 Monaten wiederholt: Herzfrequenzvariation bei tiefer Respiration, unter Valsalva-Manöver, sowie während isometrischer Muskelarbeit in Form eines Faustschlusses. Darüber hinaus werden Herzfrequenz und Blutdruckentwicklung dokumentiert. Lediglich Niedrigfrequenz- u. Hochfrequenzbänder der Spektralanalyse sind über kurze und längere Zeit mit ausreichend hoher Sicherheit reproduzierbar. Insbesondere die Variablen der autonomen Reflextests sind abhängig von der Körperposition und sind sowohl kurz- als auch langfristig nicht ausreichend reproduzierbar.

Bereits 1992 untersucht Ziegler 120 gesunde Probanden im mittleren Alter von 67 Jahren mit computer-gestützter Technik hinsichtlich altersbezogener Normalbereiche und intraindividuelle Reproduzierbarkeit verschiedener Parameter der Herzfrequenzvariation. Neben dem Variationskoeffizienten, der RMSSD, der Spektralanalyse mit Niedrig-, Mittel- und Hochfrequenzband in liegender und aufrechter Körperhaltung in Ruhe werden zusätzlich die E-I-Differenz, E/I-Ratio, mean circular result vector analysis, Valsalva-Ratio, max/min 30/15 ratio, die Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach dem Aufstehen, sowie die Reaktion des diastolischen Blutdrucks auf isometrische Muskelarbeit in Form eines Faustschlusses analysiert. [88] Zu diesem Zeitpunkt kann nachgewiesen werden, dass alle Messgrößen mit Ausnahme des Blutdrucks mit steigendem Alter abnehmen. Die root mean

squared successive difference ist sowohl in Ruhe als auch während tiefer Respiration invers zur Herzfrequenz korreliert. Alle Tests sind geschlechtsunabhängig.

In Hinblick auf die intraindividuelle Reproduzierbarkeit kann bei 20 Gesunden und 21 Probanden mit Diabetes mellitus bei Messungen an zwei aufeinander folgenden Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass alle Parameter der Spektral- und Vektorenanalyse der Herzfrequenzvariation zwar altersabhängig, jedoch herzfrequenzunabhängig sind. Die erhobenen Daten lassen darüber hinaus den Schluss zu, dass die RMSSD verlässlich zur Diagnostik autonomer Funktionsstörungen bei Diabetikern heran gezogen werden kann.

Ziegler und Mitarbeiter erarbeiten zudem 1999 Normbereiche für statistische, geometrische, frequenzbezogene und nicht-lineare Messgrößen der Herzfrequenzvariabilität über 24 Stunden. [89] Neben 94 gesunden Kontrollpersonen werden zusätzlich an zwei aufeinander folgenden Tagen 17 Gesunde und 9 Personen mit Diabetes mellitus hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der beschriebenen Parameter untersucht. Alle analysierten Variablen nehmen, mit Ausnahme des Verhältnisses Niedrigfrequenz-Hochfrequenzband der Spektralanalyse (LF/HF-ratio), mit zunehmendem Alter ab. Sie sind jedoch unabhängig von Geschlecht und Body-Mass-Index. Bestätigt werden kann die Beobachtung, dass statistische Parameter wie die root mean squared successive difference invers mit der Herzfrequenz korrelieren und zudem ausreichend gut reproduzierbar sind. Auch die Wiederholbarkeit von Messungen frequenzbezogener Parameter wie der Spektralanalyse kann mit ausreichend gutem Ergebnis bestätigt werden.

Bei Personen mit Diabetes mellitus ist in dieser Untersuchung die Reproduzierbarkeit insgesamt etwas schlechter als bei gesunden Kontrollpersonen. Im Vergleich zu traditionellen autonomen Reflextests ist sie jedoch deutlich überlegen.

Ziegler und Mitarbeiter kommen aufgrund ihrer Berechnungen zu dem Schluss, dass die meisten der beschriebenen Messgrößen der Herzfrequenzvariation eine relativ hohe intraindividuelle Reproduzierbarkeit zeigen und sich damit zur Verwendung zukünftiger Studien eignen.

Zu zum Teil konträren Ergebnissen kommt Gerritsen 2003 nach Subgruppen-Analyse von 631 gesunden Teilnehmern der HOORN-Studie im Alter zwischen 50 und 75 Jahren, bei denen ebenfalls Funktionstests zur autonomen kardialen Funktion durchgeführt werden.[25]. Die R-R-Intervalle und eine kontinuierliche Fingerdruckmessung erfolgen unter drei verschiedenen Bedingungen: während spontaner Ruheatmung, während 6 tiefer Atemzüge im Zeitraum von

einer Minute und nach aktiver Lageveränderung vom Liegen zum Stehen. Dabei werden neben der mittleren Herzfrequenz 3 Messgrößen aus der Ewing-Batterie und 5 Parameter aus der Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität bestimmt. Im Rahmen einer Regressionsanalyse von 191 Gesunden stellt sich heraus, dass zwei der erhobenen Variablen geschlechtsabhängigen Schwankungen unterworfen sind. 7 Variablen nehmen mit zunehmendem Alter ab, so dass auch hier die Forderung nach alters- u. geschlechtsbezogenen Referenzwerten wiederholt wird. Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse kommt Gerritsen zu dem Schluss, dass die Reproduzierbarkeit der meisten Parameter mit einem Reliabilitätskoeffizienten von ca. 50% nur mittelmäßig ist. Darüber hinaus schwankt die Übereinstimmung zwischen einzelnen Testverfahren zwischen 0 und 87%.

Ein weiterer Vorteil der computer-gestützten autonomen Funktionsdiagnostik ist die Tatsache, dass sie weniger aktive Mitarbeit des Probanden erfordert. Eine Spektralanalyse ist darüber hinaus unter Ruhe- und Belastungsbedingungen möglich. Und letztlich können sympathische und vagale Mechanismen und ihre Wechselwirkungen simultan untersucht werden.

Sega führte 1993 bei 83 gesunden Personen beiderlei Geschlechts im Alter von 21 bis 70 Jahren kardiovaskuläre Reflextests durch. Hierzu gehörte neben dem Valsalva-Manöver, der tiefen Respiration, dem Faustschluss und der Lageänderung vom Liegen zum Stehen die Gesichtsstimulation mit kaltem Wasser. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariation gegenüber gestellt. In diesem Zusammenhang konnte erneut gezeigt werden, dass sowohl die traditionellen autonomen Reflextests als auch die Ergebnisse der Spektralanalyse mit steigendem Lebensalter abnehmen. Zudem überwiegt bei jüngeren Menschen der Parasympathikotonus, bei älteren hingegen der Sympathikotonus. Hinsichtlich ihrer Sensitivität scheinen Testverfahren auf der Grundlage von Herzfrequenzbestimmungen solchen auf der Basis von Blutdruckveränderungen überlegen zu sein. Die Resultate dieser Studie liefern ein weiteres Argument für die Bedeutung der Spektralanalyse als Testverfahren für die Diagnostik einer autonomen kardialen Funktionsstörung. Sie unterstreichen zudem die Wichtigkeit der Berücksichtigung des Lebensalters der Probanden in Hinblick auf die Erkennung solcher Störungen.

Insbesondere der Untersuchung der verringerten Herzfrequenzvariabilität in Ruhe und bei Belastung misst Pagani bei Diabetikern besondere Bedeutung zu. Schon vor anderen offensichtlichen Veränderungen sind bei der Variabilität der Herzfrequenz Veränderungen nachweisbar, auch wenn die Spektralanalyse noch unauffällig ist. Damit stellt seiner Meinung nach insbesondere die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität ein wertvolles Mittel zur

Frühdiagnose der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie bei Typ-2 Diabetes mellitus dar [52].

Grundsätzlich muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Herzfrequenzvariation durch viele Faktoren beeinflusst werden kann.

Sacknoff untersucht den Effekt von permanentem Training auf die Herzfrequenzvariation durch Vergleich von 12 Athleten und 18 gesunden Kontrollprobanden. [63] Bei Personen mit regelmäßiger und dauerhafter körperlicher Betätigung besteht ein höherer Vagotonus, der sich z.B. in einer erhöhten Standardabweichung von R-R-Intervallen widerspiegelt. Variablen, die Ausdruck der vagalen Aktivität im Bereich der Herzfrequenz sind, erscheinen hingegen vermindert ausgeprägt. Diese Beobachtungen lassen Sacknoff vermuten, dass Parameter der Frequenzanalyse der Herzfrequenzvariation kein ausreichend aussagekräftiger Indikator für den Vagotonus des Herzens bei Ausdauersportlern ist. Möglicherweise muss das Ausmaß der körperlichen Aktivität des zu untersuchenden Probanden mit berücksichtigt werden, für den Fall, dass prognostische Aussagen über Personen mit einer kardialen Vorerkrankung getroffen werden sollen.

Agelink analysiert neben Normalbereichen verschiedener Tests der Herzfrequenzvariabilität unter Standardbedingungen, inwieweit diese Parameter durch Alter, Geschlecht und Herzfrequenz beeinflusst werden [1]. In diesem Zusammenhang werden bei 309 gesunden Probanden nach einer fünfminütigen Ruhepause standardisierte Tests einschließlich einer Spektralanalyse der Herzfrequenz durchgeführt. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen aus anderen Studien kann für beide Geschlechter mit Ausnahme der Low-frequency/High-frequency-ratio (LF/HF-ratio) und der Herzfrequenz selbst für alle untersuchten Testvariablen eine inverse Korrelation zum Lebensalter nachgewiesen werden. Darüber hinaus sind die Variablen der Spektralanalyse ebenfalls mit Ausnahme der LF/HF-ratio unabhängig von der bestehenden Herzfrequenz. Auffällig ist, dass Frauen im Alter bis 55 Jahre eine höhere Herzfrequenz in Ruhe besitzen als Männer der gleichen Altersgruppe. Bei Frauen jüngeren und mittleren Alters ist der Niedrigfrequenz-Bereich und die LF/HF-ratio deutlich geringer ausgeprägt als bei gleichaltrigen Männern. Hinsichtlich eines allgemeinen Einflusses der Herzfrequenz kann kein signifikanter Geschlechtsunterschied nachgewiesen werden.

In Bezug auf den Einfluss verschiedener Nahrungsbestandteile und Medikamente auf die Herzfrequenzvariation ist nach derzeitiger Studienlage davon auszugehen, dass Beta-Blocker, Östrogene, omega-3-Fettsäuren, Vitamin E, Coenzym Q10 u. Fasten eine günstige Auswirkung zu besitzen. Progestin und Nifedipin scheinen einen gegenteiligen Effekt zu haben. Unklar ist zum derzeitigen Zeitpunkt, ob durch Faktoren wie Nahrungsergänzung von

omega-3-Fettsäuren, Coenzym-Q10 oder ACE-Hemmer-Therapie bzw. regelmäßiges körperliches Training bei Personen mit pathologisch veränderter Herzfrequenzvariation eine Verbesserung dieser Variable die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse beeinflussen kann. [72]

Balanescu und Mitarbeiter können im Jahr 2004 nachweisen, dass die Parameter der Herzfrequenzvariation eine prognostische Aussage hinsichtlich der Einjahres-Überlebensrate nach akutem Myokardinfarkt unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion u. unabhängig vom Nachweis spontan auftretender ventrikulärer Tachykardien zulassen. Diese prognostische Verwertbarkeit wird nicht durch eine eventuell durchgeführte Reperfusionstherapie und damit einher gehende Reduktion des Mortalitätsrisikos vermindert. [2]

Als pathophysiologisches Erklärungsmodell verweist Lampert auf die Tatsache, dass das Ausmaß einer verminderten Herzfrequenzvariation Maßzahl für den bestehenden autonomen Tonus ist. [38] Mit ihrer Hilfe kann eine Aussage zur Mortalitätswahrscheinlichkeit nach akutem Myokardinfarkt getroffen werden. Im Rahmen einer Untersuchung des Einflusses einer sechswöchigen Gabe von Propranolol mit Beginn einer Woche nach dem akuten Ereignis, zeigt sich, dass diese Therapie die Erholung des Parasympathikus deutlich verbessert und das morgendliche Überwiegen des Sympathikus vermindert wird. Die damit einhergehende Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit hängt möglicherweise mit der Beobachtung zusammen, dass durch die Gabe eines Beta-Blockers die morgendliche Mortalität vermindert und das Risiko eines plötzlichen Herztods in den frühen Morgenstunden nach akutem Myokardinfarkt ebenfalls verringert werden kann.

Aufgrund der aktuellen Datenlage wurde in der vorliegenden Untersuchung eine automatisierte, computergestützte Testbatterie gewählt.

Mit dieser Methode konnte die in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft gewählte Definition einer „beginnenden“ (entspricht 2 pathologischen Testvariablen) bzw. einer „manifesten“ (entspricht 3 oder mehr pathologischen Testvariablen) kardialen autonomen Neuropathie der statistischen Analyse der gewonnenen Daten zugrunde gelegt werden.[67].

4.2. Bewertung der gestörten Glucosetoleranz im Hinblick auf die Entstehung diabetischer Folgeerkrankungen

4.2.1. Pathophysiologische Beziehung zwischen Insulinresistenz und Atherosklerose

Ende der Achtziger Jahre tragen insbesondere die Beobachtungen von Reaven dazu bei, dass die Hyperinsulinämie als gemeinsame Ursache für die Entstehung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie, niedriger HDL-Spiegel, Hypertriglyceridämie, Stammfettsucht und eingeschränkter Glucosetoleranz angesehen wird. [60].

Mit zunehmendem Verstehen der pathophysiologischen Zusammenhänge rückt jedoch die Entstehung der Insulinresistenz peripherer Gewebe und ihre Auswirkung auf messbare Insulinspiegel in den Mittelpunkt des Interesses. Insulinresistenz ist der Ausdruck eines geringfügigen chronischen entzündlichen Geschehens, das insbesondere durch zwei proinflammatorische Zytokine, den Tumornekrosefaktor α und Interleukin 6, getriggert wird. Auch für die Entstehung der Atherosklerose spielen diese Zytokine als Mediatoren einer ebenfalls geringfügigen chronischen Entzündung eine wesentliche Rolle.

Besteht eine genetische Disposition für die vermehrte Transkription dieser Zytokine, führt dies zu einem Ungleichgewicht in der Stoffwechselkontrolle und gleichzeitig zur Entstehung einer koronaren Herzkrankheit. Ist der Organismus nicht in der Lage, dem entzündlichen Prozess z.B. durch Ausschüttung von Glucocorticoiden, Wachstumshormon oder Insulin entgegen zu wirken, entsteht Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes-mellitus. [22].

4.2.2. Epidemiologie der pathologischen Glucosetoleranz

Epidemiologische Untersuchungen ergeben unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der pathologischen Glucosetoleranz. In einer australischen und einer weiblichen schwedischen Population wurde die Prävalenz mit jeweils 16,4 bzw. 17 % ermittelt [19,44].

Im Rahmen einer Studie zu Risikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz (RIAD-Studie) lag die Prävalenz für eine pathologische Glucosetoleranz in einer Gruppe von 1139 40 bis 70jährigen erstgradigen Verwandten von Typ-2-Diabetikern mit Übergewicht und/oder gestörtem Fettstoffwechselin bei 26,2% [35].

In einer Gruppe nach dem Zufallsprinzip gescreenter arabischer Amerikaner im Alter von 20 bis 75 Jahren lag die Prävalenz für gestörte Glucosetoleranz bei 16,8% für weibliche und 29,7% für männliche Probanden [34].

Eine Studie an 1353 Probanden zwischen 55 und 74 Jahren, die in der Region um Augsburg im Rahmen des KORA Survey 2000 (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) durchgeführt wurde, konnte bei Männern in 16,8% und bei Frauen in 16,0% mit Hilfe eines oralen Glucosetoleranztests eine gestörte Glucosetoleranz diagnostiziert werden. Bei 9,7% der Männer und 6,9% der Frauen wurde darüber hinaus ein bisher unbekannter Typ-2-Diabetes-mellitus entdeckt. [59].

4.2.3. Typ-2-Diabetes mellitus und kardiovaskuläres Risiko

Darüber hinaus ist seit Veröffentlichung der Resultate des Diabetes Prevention Programs bekannt, dass 1-10 von 100 Personen mit gestörter Glucosetoleranz pro Jahr einen manifesten Typ-2-Diabetes mellitus entwickeln. [17]

Bei 60% der Menschen, die an einem Typ-2-Diabetes-mellitus erkranken, lässt sich ca. 5 Jahre zuvor eine gestörte Glucosetoleranz oder ein erhöhter Nüchtern-Blutzuckerspiegel nachweisen. [78].

Die im Rahmen der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study erhobenen Befunde an 1209 finnischen Männern zwischen 42 und 60 Jahren zeigen, dass bei Vorliegen eines erhöhten Nüchtern-Blutzuckers im Zusammenhang mit einem metabolischen Syndrom die allgemeine und kardiovaskulär bedingte Mortalität signifikant erhöht ist, selbst wenn initial weder ein Typ-2-Diabetes-mellitus noch eine kardiovaskuläre Erkrankung nachweisbar sind [37].

Zudem ergeben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen gestörter Glucosetoleranz und koronarer Herzkrankheit sowie einer erhöhten Gesamtmortalität.

Aus Untersuchungen bei nicht-diabetischen Männern ist bekannt, dass das Mortalitätsrisiko mit der Höhe des Blutzuckers zwei Stunden nach oraler Glucosebelastung ansteigt, wohingegen die Höhe des Nüchtern-Blutzuckers nur eine untergeordnete Rolle spielt [2].

Zu einem ähnlichen Ergebnis führen die Auswertungen der Rancho-Bernardo-Studie, einer Untersuchung an ca. 1800 amerikanischen Männern und Frauen im Alter zwischen 50 und 89 ohne anamnestischen Hinweis für Typ-2-Diabetes-mellitus oder Myokardinfarkt und ohne

erhöhte Nüchtern-Glucose. Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren haben Frauen mit initial nachgewiesener pathologischer Glucosetoleranz im Vergleich zu Frauen mit normalem Glucosestoffwechsel ein signifikant erhöhtes Risiko, im Rahmen einer kardiovaskulären Erkrankung (hazard ratio 2,6) oder koronaren Herzerkrankung (hazard ratio 2,9) zu sterben. Bei Männern kann dieses erhöhte Mortalitätsrisiko nicht nachgewiesen werden [6,66].

Nach einer Beobachtungsdauer von 7 Jahren liegen die in der Funagata Diabetes Study untersuchten kumulativen Überlebensraten für Probanden mit pathologischer Glucosetoleranz und Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen mit normaler Glucosetoleranz signifikant niedriger. Darüber hinaus ist die hazard ratio bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz bezüglich eines kardiovaskulär bedingten Todes im Vergleich zu Personen mit normaler Glucosetoleranz signifikant erhöht (hazard ratio = 2,219). Demgegenüber lässt sich hinsichtlich kumulativer Überlebensraten und Cox proportional hazard ratio bezüglich kardiovaskulär bedingtem Tod kein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit erhöhter Nüchtern-Glucose (definiert als Blutzucker nüchtern zwischen 110 und 126mg/dl) und normaler Glucosetoleranz nachweisen. [76]

Im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“, einer prospektiven cross-sectionalen Untersuchung an 4515 Probanden wird die Frage analysiert, welche Faktoren den Beginn und Verlauf einer koronaren Herzerkrankung bei Erwachsenen im Alter über 65 Jahren beeinflussen. Dabei kann eine signifikant höhere Prävalenz der koronaren Herzkrankheit bei Personen mit pathologischer Glucosetoleranz oder neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen mit normalem Blutzuckerspiegel herausgearbeitet werden. [7].

Eine Analyse der im Rahmen der „Second National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES II) Mortality Study“ dokumentierten prospektiven Daten von 3092 Erwachsenen zwischen 30 und 74 Jahren ergibt, dass bei Personen mit erhöhtem Blutzuckerspiegel (nüchtern und / oder 2 Stunden nach oraler Glucosebelastung) nach einem Beobachtungszeitraum von 16 Jahren ein zweifach erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko besteht. Ähnliche Trends lassen sich darüber hinaus bezüglich der kardiovaskulär bedingten Mortalität unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nachweisen [65].

Untersuchungen zur Intima-Media-Dicke der hirnversorgenden Arterien als Marker für eine bestehende Atherosklerose bei unterschiedlicher Glucosehomöostase gehen der Frage nach, inwieweit auch eine asymptomatische Hyperglykämie zu einem Fortschreiten makrovaskulärer Veränderungen führt.

Im Rahmen einer vergleichenden Studie von Probanden mit asymptomatischer postprandialer Blutzuckererhöhung (zwei Stunden nach oraler Glucosebelastung Blutzuckerwerte zwischen 6,7 und 7,7mmol/l, bezeichnet als „non-IGT“), nachgewiesener pathologischer Glucosetoleranz (IGT) und bekanntem Typ-2-Diabetes mellitus kommt Yamasaki zu dem Ergebnis, dass bei Probanden mit leicht erhöhtem postprandialem Blutzucker und gestörter Glucosetoleranz eine signifikant größere Intima-Media-Dicke besteht als bei altersgematchten gesunden Männern. Als Risikofaktoren für eine verstärkte Intima-Media-Dicke werden bei „non-IGT“- und IGT-Personen Alter und systolischer Blutdruck identifiziert. Selbst bei Probanden dieser beiden Gruppen ohne Hyperlipidämie, Hypertonie oder Nikotinabusus ist die Intima-Media-Dicke signifikant größer als bei altersgematcht Gesunden. Darüber hinaus lassen sich bei Personen mit „non-IGT“ und IGT und einem verdickten Intima-Media-Komplex signifikant häufiger Zeichen einer koronaren Herzerkrankung im EKG nachweisen als bei normalem Intima-Media-Komplex. [83].

Nach Auswertung der Daten der Bruneck-Studie, in der 826 Probanden im Alter von 40 bis 79 Jahren prospektiv hinsichtlich der Entwicklung des Intima-Media-Komplexes an den hirnversorgenden Arterien unter Berücksichtigung des Glucosestoffwechsels untersucht werden, lassen sich Typ-2-Diabetes-mellitus und mit etwas geringerer Ausprägung pathologische Glucosetoleranz als statistisch signifikante Risikoprädiktoren in Bezug auf atherosklerotische Veränderungen an den Carotiden im Zeitraum von 5 Jahren herausarbeiten. [11].

Bisher herrscht keine Einigkeit darüber, ob die pathologische Glucosetoleranz, definiert als Blutzuckerwert zwischen 140 und 200mg/dl 120 Minuten nach oralem Glucosetoleranztest mit 75g Glucose, als Krankheit klassifiziert werden muß. Als kardiovaskulärer Risikofaktor und Risikomarker für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus ist sie jedoch akzeptiert [78]

4.2.4. Periphere und kardiale Nervenfunktion bei gestörter Glucosetoleranz

Aus den Ergebnissen der Hoorn-Studie geht hervor, dass Alter, antihypertensive Therapie und Diabetes mellitus den stärksten Einfluss auf die autonome kardiale Funktion haben [24,25]. Watkins vermutet aufgrund ihrer Untersuchungen an gesunden Probanden, dass auch hochnormale Nüchtern-Blutzuckerspiegel im Zusammenhang mit verminderter autonomer

kardialer Funktion stehen, diese jedoch einen geringeren Einfluss haben als Alter, Übergewicht und hoher Blutdruck.[80].

Während Suzuki keinen signifikanten Unterschied zwischen peripherer Nervenfunktion bei gestörter Glucosetoleranz und gesunden Kontrollpersonen nachweisen kann, treten in der Kontrollgruppe statistisch relevant seltener abnormale RR-Variationskoeffizienten als Ausdruck einer gestörten autonomen kardialen Funktion auf [70].

Auch Rezende kann zeigen, dass Sinusarrhythmie-Test und Valsalva-Manöver bei gestörter Glucosetoleranz häufiger pathologisch ausfallen als bei gesunden Kontrollprobanden [61]. Untersuchungen an Hautbiopsien machen deutlich, dass die Ursache hierfür eine Schädigung schmaler Nervenfasern ist, identisch mit neuropathischen Veränderungen, wie sie bei frühem Typ-2-Diabetes mellitus auftreten [71]

Damit ist jedoch nicht geklärt, welches pathogene Agens zu den neuronalen Schädigungen führt. Einige Autoren vermuten, dass dabei erhöhte Blutzuckerspiegel eine entscheidende Rolle spielen. Andere wiederum schreiben einem erhöhten Insulinspiegel eine pathogene Wirkung zu.

Watkins geht davon aus, dass Insulin einen Einflussfaktor auf die autonome Funktion darstellt. [80]. Auch Töyry kommt zu dem Schluß, dass ein hoher Insulinspiegel einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Entwicklung einer autonomen Neuropathie besitzt, unabhängig von Übergewicht und aktuellem Blutzuckerwert [77].

Diese Hypothese kann Lefrandt widerlegen, indem er nachweist, dass der Effekt der akuten Hyperglykämie auf die QTc-Dauer bei gesunden Probanden auch dann evident ist, wenn die Insulinsekretion durch Octreotid-Infusion blockiert wird [40].

Insgesamt wird der Einfluss einer schlechten Blutzuckereinstellung auf die autonome Nervenfunktion sehr kontrovers diskutiert. Während Työry feststellt, dass die Entwicklung einer autonomen Neuropathie mit der Blutzuckereinstellung zusammenhängt [77], kommt Lehtinen zu dem Schluss, dass zum Zeitpunkt der Diagnose eines Diabetes mellitus zwar bereits häufig Störungen in der autonomen Nervenfunktion nachweisbar sind, eine klinisch manifeste diabetische Neuropathie hingegen nicht häufig ist. Darüber hinaus ist für Lehtinen ist die Wahl der angewandten Diagnosekriterien entscheidend für die Diagnose einer autonomen kardialen Funktionsstörung.[41].

Eine einheitliche Datenlage besteht darüber, dass die Entdeckung einer beginnenden Neuropathie im Hinblick auf die insgesamt ungünstige Prognose von großem klinischem Interesse ist [18]. Darüber hinaus erscheint die frühe Diagnose eines gestörten Glucosestoffwechsels besonders wichtig. Die Behandlung ist eher dann am effektivsten, wenn

sie – nicht nur was die Neuropathie angeht – früh begonnen wird, da zu diesem Zeitpunkt pathologische Veränderungen insbesondere an peripheren Nerven mit größerer Wahrscheinlichkeit reversibel sind [70].

4.3. Abschliessende Diskussion der Studienergebnisse

4.3.1. Studiendesign

Eine detaillierte Gegenüberstellung der vorliegenden Resultate mit anderen Arbeiten zu dem vorgestellten Thema ist nur eingeschränkt möglich, da sich die zugrunde gelegten Studienprotokolle zum Teil erheblich von einander unterscheiden.

Im Rahmen einer cross-sectionalen Studie vergleicht Rezone 44 Personen mit gestörter Glucosetoleranz (Gruppe 1) mit 43 gesunden Kontroll-Probanden (Gruppe 2) anhand klinisch-anamnestischer Differenzen sowie mit Hilfe standardisierter autonomer Tests (Sinusarrhythmie, Valsalva und Herzfrequenz-Verhalten) [61]. In der Gruppe der Personen mit pathologischer Glucosetoleranz ist im Vergleich zu den gesunden Kontroll-Personen häufiger arterielle Hypertonie, Stammfettsucht, nüchtern- und postprandiale Hyperglykämie sowie das Vorliegen einer Dyslipidämie nachweisbar. Sowohl ein pathologischer Sinusarrhythmie-Test ($p = 0,0039$) wie auch ein pathologisches Valsalva-Manöver ($p = 0,004$) treten signifikant häufiger in Gruppe 1 als in Gruppe 2 auf. Rezone kommt zu dem Schluss, dass bereits im Stadium der pathologischen Glucosetoleranz das autonome Nervensystem häufiger betroffen ist als bei normalen Kontrollpersonen. Er vermutet, dass dies die erhöhte durch Vasculopathien verursachte Letalität bei Personen mit gestörter Glucosetoleranz erklären könnte.

Bei 132 Patienten im Alter von 45 bis 64 Jahren mit neu entdecktem Typ-2-Diabetes mellitus untersucht Lehtinen die Prävalenz autonomer parasymphischer nervaler Dysfunktion im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen anhand der Herzfrequenzvariabilität während tiefer Respiration (Verhältnis Expiration zu Inspiration [E:I]). [41]. Darüber hinaus wird der Zusammenhang zwischen nervaler Dysfunktion und dem Ausmaß der Hyperglykämie sowie der Insulin-Sekretions-Kapazität analysiert. Dabei kann nachgewiesen werden, dass das mittlere E:I-Verhältnis bei Männern und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant niedriger ist.. Der Autor kommt zu dem Schluß, dass zum Zeitpunkt der Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus klinische Symptome einer

diabetischen Neuropathie selten sind. Veränderungen, die mit Hilfe kardiovaskulärer Reflex-Tests diagnostiziert werden können, sind jedoch häufig nachweisbar. Im Gegensatz zu Parametern der Nervenleitgeschwindigkeitsmessung zur Beurteilung einer peripheren Neuropathie ist das E:I-Verhältnis nicht invers zur Nüchtern-Blutglucose und glykosylierten Hämoglobinspiegeln korreliert.

Töyry untersucht ebenfalls Probanden mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich autonomer kardialer neuropathischer Veränderungen (E:I-Verhältnis als Ausdruck einer parasympathischen Störung, Orthostase-Test als Ausdruck einer sympathischen Störung) und vergleicht die Ergebnisse mit gesunden Kontrollpersonen. [77]. Nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren haben Probanden mit Typ-2-Diabetes mellitus und parasympathischer Neuropathie eine signifikant schlechtere Blutzuckereinstellung und höhere Insulinspiegel als Typ-2-Diabetiker ohne parasympathische Neuropathie. Zudem entwickeln Frauen mit größerer Wahrscheinlichkeit eine parasympathische Neuropathie als Männer. Darüber hinaus ist diese Veränderung bereits bei der Ausgangsuntersuchung häufiger bei Probanden nachweisbar, die im weiteren Beobachtungszeitraum im Rahmen einer kardiovaskulären Erkrankung versterben als bei solchen, die nicht versterben. Besteht bei der ersten Nachuntersuchung nach 5 Jahren eine sympathische Neuropathie, kann dies als Prädiktor für die kardiovaskulär bedingte Mortalität nach 10 Jahren heran gezogen werden. Abschliessend weist Töyry darauf hin, dass ein hoher Insulinspiegel wahrscheinlich unabhängig von Übergewicht und Blutzuckereinstellung einen prädiktiven Marker für die Entwicklung einer parasympathischen autonomen Neuropathie darstellt.

Die Ergebnisse einer Untersuchung von 32 Probanden im Alter von 12 bis 36 Jahren mit neu entdecktem Typ-1-Diabetes mellitus legen nahe, dass die Entwicklung einer subklinischen oder symptomatischen peripheren bzw. autonomen kardialen Neuropathie (Herzfrequenzvariabilität in Ruhe und bei vertiefter Atmung) in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung durch schlechte Blutzuckerkontrolle ($HbA1c > \text{oder} = 8,3\%$) vorhergesagt und durch nahe-normoglykämische Blutzuckereinstellung ($HbA1c < 8,3\%$) verhindert werden kann [86].

Im hyperglykämischen Clamp kann bei gleichzeitig supprimierter endogener Insulinsekretion bei gesunden Probanden eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit nachgewiesen werden [39,46]

4.3.2. Gesamtkollektiv im Beobachtungszeitraum

Zum Ausgangszeitpunkt ergeben sich hinsichtlich allgemeiner Bezugsgrößen und spezifischer autonom neuropathischer Messgrößen keine wesentlichen Auffälligkeiten.

Ohne zunächst zwischen Probanden mit gestörter Glucosetoleranz und solchen mit neu entwickeltem Typ-2-Diabetes mellitus zu unterscheiden, lassen sich bis zum Studienende einige unerwartete Entwicklungen erkennen.

Während des Beobachtungszeitraums von 4 Jahren kommt es bei den initial übergewichtigen Studienteilnehmern (BMI zu Studienbeginn im Mittel 28,9) zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 2,4kg. Im Rahmen der Untersuchung war zwar keine intensive Betreuung hinsichtlich der Veränderung von Lebensgewohnheiten bzw. vermehrter körperlicher Aktivität vorgesehen. Ein Studieneffekt erscheint dennoch möglich, da die Probanden während der vierteljährlichen Visiten konsequent auf die Notwendigkeit der Gewichtsreduktion bzw. -konstanz und mögliche Wege zum Erreichen dieses Ziels hingewiesen wurden.

Im Zusammenhang mit der Beobachtung der Gewichtsabnahme kann auch die Entwicklung der Blutzuckerwerte nüchtern und nach oraler Glucosebelastung gesehen werden. Beide Parameter liegen im Mittel nach 4 Jahren (statistisch nicht signifikant) niedriger, wobei der HbA1c hiervon nicht beeinflusst wird. Inwieweit eine antidiabetische medikamentöse Therapie bei einem Teil der Probanden mit neu entwickeltem Typ-2-Diabetes-mellitus dabei eine Rolle spielt, wurde nicht untersucht.

Der Verlauf des Insulinspiegels nüchtern und nach oraler Glucosebelastung kann unterschiedlich interpretiert werden. Während die Nüchtern-Insulin-Spiegel bei Studienbeginn und –ende nahezu identisch bestimmt werden, liegen die Werte nach Belastung bei Studienende niedriger als bei Beginn. Ob dies eine Folge der Gewichtsabnahme und damit des geringeren Insulinbedarfs oder Ausdruck eines beginnenden Insulinsekretionsdefizits ist, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Keine schlüssige Erklärung findet sich für die Entwicklung des Gesamt-Cholesterinspiegels (Subfraktionen wurden nicht detailliert untersucht). Trotz insgesamt verbesserter Blutzuckerwerte und Gewichtsabnahme kommt es im Studienverlauf zu einem Anstieg des Serum-Cholesterinspiegels.

Nach dem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren ist prozentuale Häufigkeit von Probanden mit arterieller Hypertonie innerhalb des Kollektivs nicht angestiegen. Auffällig ist jedoch, dass der Anteil einer medikamentös behandlungswürdiger Hypertonie deutlich zunimmt (von zwei

auf 8 von 10 Personen). Ziegler konnte 1992 nachweisen, dass es unter ACE-Hemmer-Therapie zu einer Steigerung der Herzfrequenzvariation kommen kann und dies möglicherweise zu einer falsch positiven Interpretation der Ergebnisse führen kann [87]. Ob dies im untersuchten Kollektiv ebenfalls zu signifikanten Veränderungen führt, kann aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht ausreichend sicher geprüft werden. Die Variablen der autonomen Neuropathie zeigen keine relevanten Veränderungen.

4.3.3. Gruppendifferenzen zu Beginn der Studie

4.3.3.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen

Bereits bei Studienbeginn lassen sich hinsichtlich einiger allgemeiner klinischer Bezugsgrößen statistisch signifikante Differenzen zwischen den beiden gebildeten Gruppen nachweisen.

In der Gruppe der Probanden mit persistierender pathologischer Glucosetoleranz liegt der Nüchtern-Blutzuckerspiegel, der Glucosespiegel nach oraler Glucosebelastung und der HbA1c signifikant niedriger als in der Gruppe mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus.

Auffällig ist zudem ein errechneter Mittelwert des Glucosespiegels nach oralem Glucosetoleranzteste von 214mg/dl in Gruppe 2. Er impliziert, dass auch Probanden mit (laut Definition der WHO) bereits ursprünglich manifestem Typ-2-Diabetes-mellitus in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Eine Erklärung liefert das Design der Ausgangsstudie: Im Rahmen der Screeningphase wurden innerhalb von 4 Wochen 2 orale Glucosetoleranztests durchgeführt, deren Ergebnisse jedoch zum Teil erst spät vorlagen, so dass die Probanden dennoch eingeschlossen wurden.

4.3.3.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen Neuropathie

Im Hinblick auf die Variablen der autonomen kardialen Neuropathie fällt eine in Ruhe und bei vertiefter Atmung deutlich niedrigere Herzfrequenz in der Gruppe der glucosetoleranz-gestörten Probanden auf. Alle Werte liegen jedoch im Normbereich und erreichen kein

ausreichendes Signifikanzniveau. Den Erwartungen entsprechend verhält sich die *rmssd* in Ruhe: Sie liegt in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2. Ein Vergleich mit Angaben in der Literatur ist bisher nicht möglich, da diese Variable selten in Testbatterien aufgenommen wird. Auch der „mean circular resultat“ (berechnet mittels Vektoranalyse mit dem Vorteil der Unabhängigkeit von Herzfrequenz und Extrasystolen) wird derzeit noch nicht in den relevanten Veröffentlichungen erwähnt.

Die Ergebnisse der Analyse der QTc-Dauer im untersuchten Kollektiv unterscheiden sich wesentlich von anderen bisher publizierten Daten.

In der eigenen Untersuchung wird bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz im Mittel eine längere QTc-Zeit gemessen als bei Probanden mit Typ-2-Diabetes-mellitus.

Marfella hingegen kann bei gesunden Probanden im hyperglykämischen Clamp durch akute Hyperglykämie eine Verängerung der QTc-Zeit nachweisen [46].

Auch Lefrandt weist bei gesunden Probanden in linearer Regression eine Assoziation zwischen QTc-Zeit und hohem Nüchtern-Blutzuckerspiegel nach. Im multivariaten Modell ist die Beziehung zwischen prolongierter QTc-Dauer und Nüchtern-Blutzucker unabhängig von traditionellen Risikofaktoren [40].

Im Rahmen der Auswertung der NHANES III-Studie (Third National Health And Nutrition Examination Survey) wird eine verlängerte QTc-Zeit bei 22% Personen mit normaler Glucosetoleranz, bei 29,9% der Probanden mit pathologischer Glucosetoleranz und bei 42,2,% der Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet. Diese Beziehung ist unabhängig von Alter, Rasse, Geschlecht, Ausbildung und Herzfrequenz. Darüber hinaus haben in dieser Studie Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus und multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren mit größerer Wahrscheinlichkeit eine verlängerte QTc-Zeit als Personen mit normaler Glucosetoleranz ohne begleitende Risikofaktoren. Diese Tatsache lässt vermuten, dass bei Personen mit Typ-2-Diabetes-mellitus und multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für kardiale Arrhythmien und plötzlichen Herztod vorliegt [13].

Hinweise für medikamentös bedingte Einflüsse oder das Vorliegen kongenitaler long-QT-Syndrome finden sich in dem untersuchten Kollektiv nicht, so dass letztlich auch hier keine schlüssige Erklärung gefunden werden kann.

4.3.4. Entwicklung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen und Neuropathie-spezifischer Testvariablen im Studienverlauf

4.3.4.1. Darstellung allgemeiner klinischer Bezugsgrößen

Im Hinblick auf allgemeine klinische Bezugsgrößen fallen zwei auf, deren unterschiedliche Veränderung im Studienverlauf statistische Signifikanz erreicht.

Auffällig ist zum Einen die Entwicklung des Körpergewichts in beiden Gruppen. Während die Probanden mit gestörter Glucosetoleranz im Mittel 3,7kg abnehmen, erreichen Teilnehmer mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes-mellitus durchschnittlich eine Gewichtsabnahme von nur 200g. Im Widerspruch dazu steht ein größerer Anstieg des Serum-Cholesterinspiegels in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2.

4.3.4.2. Darstellung spezifischer Testvariablen zur Beurteilung der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie

In Bezug auf Testvariablen der autonomen kardialen Neuropathie werden ebenfalls Fragen aufgeworfen: Der Herzfrequenzvariationskoeffizient in Ruhe und bei tiefer Respiration, sowie die rmssd bei tiefer Respiration nimmt in der Gruppe der Probanden mit persistierender pathologischer Glucosetoleranz ab, obwohl sich die Glucosehomöostase (und der HbA1c) nicht wesentlich ändert. Auch die bestehende Begleitmedikation als möglicher Einflussfaktor wird nicht so weit geändert, dass sie als Erklärung schlüssig wäre. Am wahrscheinlichsten handelt es sich hierbei um Schwankungen im Normalbereich.

4.4. Beginnende oder manifeste autonome kardiale Neuropathie: Wertigkeit von Testergebnissen im Hinblick auf das Krankheitsstadium und dessen Prognose

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erzielten Ergebnisse zeigen, dass bei Probanden mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes-mellitus ein Trend (statistisch nicht signifikant) zu häufiger pathologisch veränderten Testvariablen der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie im Vergleich zu Personen mit pathologischer Glucosetoleranz besteht.

Im Widerspruch zu anderen Veröffentlichungen [40,46] steht die Tatsache, dass im eigenen Kollektiv in Gruppe 1 viermal pathologisch verlängerte QTc-Zeiten gemessen wurden, während dies in Gruppe 2 nicht der Fall war. Mögliche die QTc-Zeit verlängernde Medikamente wurden nicht verabreicht.

Legt man nun die Definition einer beginnenden autonomen kardialen Neuropathie (= zwei pathologisch veränderte Variablen) zugrunde, bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Nach den Kriterien einer bereits manifesten autonomen kardialen diabetischen Neuropathie (= drei oder mehr pathologisch veränderte Variablen im Rahmen der erweiterten computergestützten Diagnostik) tritt diese bei Probanden mit Typ-2-Diabetes mellitus signifikant häufiger auf als bei Personen mit persistierender pathologischer Glucosetoleranz.

Diese Ergebnisse lassen mehrere Interpretationsansätze zu: In beiden Gruppen, das heisst auch in der Gruppe der Teilnehmer mit gestörter Glucosetoleranz, existiert jeweils ein Proband mit beginnender autonomer kardialer diabetischer Neuropathie.

Diese Beobachtung deckt sich mit der Aussage verschiedener Autoren [4, 24, 46, 61]. Sie bestätigen, dass rezidivierend überhöhte Blutzuckerwerte auch im Stadium der gestörten Glucosetoleranz zu neuronalen Störungen führen.

Um so wichtiger erscheint es, Risikopatienten mit pathologischer Glucosetoleranz frühzeitig zu erkennen, um so die Progredienz der Erkrankung und damit die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen und in diesem Zusammenhang fatalen Komplikationen zu verhindern.

5. Zusammenfassung

Die autonome kardiale diabetische Neuropathie geht mit einer signifikant erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher und stellt somit eine klinisch äußerst relevante Folgeerkrankung des Diabetes mellitus dar. Die im Hinblick auf eine optimale Präventionsstrategie diabetischer Folgeschäden so wichtige Frage, in wieweit die autonome kardiale diabetische Neuropathie bereits vor der Diabetesmanifestation in die Risikoeinschätzung einbezogen werden muss, ist bisher ungelöst. Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte daher die Frage untersucht werden, ob bereits bei Personen mit pathologischer Glucosetoleranz oder neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus Veränderungen im Sinne einer autonomen kardialen Neuropathie nachweisbar sind.

In der vorgestellten prospektiven klinischen Studie wurde bei 337 erstgradigen Verwandten von Typ-2-Diabetikern 1997 bei 42 Personen anhand eines oralen Glucosetoleranztests eine pathologische Glucosetoleranz (IGT) nachgewiesen. Diese Probanden wurden mit Hilfe einer computergestützten Testbatterie (ProSciCard-Analyzer) hinsichtlich folgender Testvariablen untersucht: 1. Herzfrequenzvariationskoeffizient in Ruhe und bei tiefer Respiration, 2. Root mean squared successive difference in Ruhe und bei tiefer Respiration, korrigierte QTc-Zeit in Ruhe, sowie Spektralanalyse in Ruhe.

Nach vier Jahren nahmen noch 33 Probanden an der Studie teil, von denen 13 im Beobachtungsverlauf einen Typ-2-Diabetes mellitus (DM2) entwickelt hatten. Die definierten Variablen wurden erneut in beiden Gruppen (persistierende pathologische Glucosetoleranz versus neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus) bestimmt und mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede untersucht. Als Signifikanzniveau wurde bei allen Fragestellungen $p < 0,05$ festgelegt.

Eine beginnende autonome kardiale Neuropathie wurde entsprechend der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie definiert als das Vorliegen von ein oder zwei pathologisch veränderten Testvariablen [67]. Bei drei oder mehr pathologischen Testgrößen lag bereits eine manifeste autonome kardiale diabetische Neuropathie vor. Als pathologisch wurde eine Testvariable bezeichnet, wenn sie außerhalb des altersbezogenen Normbereichs lag.

Folgende Ergebnisse konnten heraus gearbeitet werden:

1. Bereits zu Beginn der Studie unterschieden sich beide Gruppen statistisch signifikant hinsichtlich ihrer Nüchtern-Blutzuckerspiegel (IGT: $106 \pm 11,1$ mg/dl versus neu diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus: $118 \pm 15,5$ mg/dl, $p = 0,02$) und dem HbA1c (IGT: $5,5 \pm 0,4\%$ versus neu diagnostizierter DM2: $5,9 \pm 0,5\%$, $p = 0,04$).
2. Nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren konnte kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Entwicklung einer beginnenden autonomen kardialen diabetischen Neuropathie zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (IGT: 1/20, 5% versus neu diagnostizierter DM2: 1/13, 7,7%).
3. Bei Probanden mit persistierender pathologischer Glucosetoleranz war bei Studienende keine manifeste autonome kardiale diabetische Neuropathie nachweisbar.
4. Bei Personen, die im Studienverlauf einen Typ-2-Diabetes mellitus entwickelten, lag in 3 von 13 Fällen (23,1%) nach 4 Jahren eine manifeste autonome kadiale diabetische Neuropathie vor. Dieser Unterschied zur Gruppe der persistierenden IGT war ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,027$).
5. Ein prognostischer Faktor für die Entwicklung einer autonomen kardialen diabetischen Neuropathie liess sich aufgrund der kleinen Fallzahl nicht heraus arbeiten.

Die vorliegenden Daten stellen die enorme Bedeutung eines frühzeitigen Screenings von Risikopatienten hinsichtlich pathologischer Glucosetoleranz und Typ-2-Diabetes mellitus heraus, vor allem Hinblick auf eine effektive Prävention der autonomen kardialen diabetischen Neuropathie bereits vor der Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus. Daraus ist abzuleiten, dass eine frühzeitige Senkung bzw. Normalisierung erhöhter Blutzuckerwerte in den altersbezogenen Zielbereich zwingend ist, um die Entwicklung diabetesbedingter Folgeschäden wie auch der autonomen kardialen Neuropathie erfolgreich verhindern oder zumindest in der Progression hemmen zu können.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer.....	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AKDN.....	Autonome kardiale diabetische Neuropathie
ANP.....	Autonome Neuropathie
BMI.....	Body-Mass-Index
bzw.....	beziehungsweise
cm.....	Zentimeter
d.h.....	dass heisst
dl.....	Deziliter
DM2.....	Typ-2-Diabetes mellitus
EKG.....	Elektrokardiogramm
fb1.....	Frequenzband 1
fb2.....	Frequenzband 2
fb3.....	Frequenzband 3
g.....	Gramm
GOT.....	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HbA1c.....	Glykosyliertes Hämoglobin der Untergruppe A1c
Hz.....	Hertz
IGT.....	Impaired glucose tolerance = pathologische Glucosetoleranz
kg.....	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
ml.....	Milliliter
mm.....	Millimeter
mmHg.....	Millimeter Quecksäule
msec.....	Millisekunden
µg.....	Mikrogramm
n.....	Gesamtzahl
OGTT.....	Oraler Glucosetoleranztest
p.....	Signifikanzniveau/Irrtumswahrscheinlichkeit
QTc.....	Korrigierte QT-Zeit
Rmssd.....	root mean squared successive difference
rvako.....	Herzfrequenzvariationskoeffizient in Ruhe
trvako.....	Herzfrequenzvariationskoeffizient bei tiefer Respiration
TSH.....	Thyreoidea Stimulierendes Hormon
u.a.....	unter anderem
vs.....	versus
WHO.....	World Health Organization=Weltgesundheitsorganisation
z.B.....	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

- [1] AGELINK MW, MALESSA R, BAUMANN B, MAJEWSKI T, AKILA F, ZEIT T, ZIEGLER D: Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender and heart rate. *Clin Auton Res* 11(2):99-108,2001.
- [2] BALANESCU S, CORLAN AD, DOROBANTU M, GHERASIM L: Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Med Sci Monit* 10(7): CR307-CR315,2004.
- [3] BALKAU B, SHIPLEY M, JOHN JARRETT R, PYÖRÄLÄ K, PYÖRÄLÄ M, FORHAN A, ESCHWÈGE E: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. *Diabetes Care* 21(3):360-367,1998.
- [4] BALKAU B; FORHAN A; ESCHWEGE E: Two hour plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose: more results from the Paris Prospective sTudy: *Diabetologia* 45(9):1224-30, 2002.
- [5] BATTY GD; SHIPLEY MJ; MARMOT M; SMITH GD: Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study: *Diabetic Medicine* 19(7):580-8, 2002.
- [6] BARRETT-CONNOR E; FERRARA A: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study: *Diabetes Care* 21(8):1236-9, 1998.
- [7] BARZILAY JL, SPIEKERMAN CF, WAHL PW, DAVIS BR, BETTENCOURT J, MARGOLIS KL, GOFF DC JR, BLACK H, HABIB G, ELLSWORTH A, FORCE RW, WIEGMANN T, CIOCON JO, BASILE JN . Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 354:622-625, 1999.
- [8] BAZETT HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
- [9] BERNARDI L, ROSSI M, SOFFIANTINO F, MARTI G, RICORDI L, FINARDI G, FRATINO P: Cross relation of heart rate and respiration versus deep breathing. Assessment of new test of cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 38:589-96,1986
- [10] BJORNHOLT JV, ERIKSEN G, AASER E, SANDVIK L, NITTER-HANGE S, JERVELL J, ERKSEN J, THANLOW E: Fasting Blood Glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death: results from a 22-year follow-up of healthy non-diabetic men. *Diabetes Care* 22:45-49,1999.
- [11] BONORA E, KIECHL S, OBERHOLLENZER F, EGGER G, BONADONNA RC, MUGGEO M, WILLEIT J.ET AL. Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus, and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 43:156-164,2000.

- [12] BRAUNE S, SCHULTE-MONTING J, SCHWERBROCK S, LUCKING CH: Retest variation of cardiovascular parameters in autonomic testing. *J Auton Nerv Syst*;60(3):103-7,1996.
- [13] BROWN DW, GILES WH, GREENLUND KJ, VALDEZ R, CROFT JB: Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Risk* 8(4):227-33, 2001.
- [14] BURAK W, GRZESZCZAK W: Diagnosis of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 22(8):1387-8,1999.
- [15] CAMPBELL KL; BORDE-PERRY WC; MURTAUGH KH; GIDDING SS; FALKNER B: Glucose tolerance and cardiovascular risk in young adult African Americans. *Am J Med Sci* 323(5):231-7, 2002.
- [16] CARDOSO CR, SALLES GF, DECCACHE W: QTc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke*;34(9):2187-94,2003.
- [17] CHIASSON JL: Impaired glucose tolerance: a risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease: *Diabetes Res Clin Pract*: Jul; Suppl: S1-2, 1998.
- [18] COUTINHO M, GERSTEIN HC, WANG Y, YUSUF S.: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 22:233-240, 1999.
- [19] DUNSTAN DW, ZIMMET PZ, WELBORN TA, DE COURTEN MP, CAMERON AJ, SICREE RA, DWYER T, COLAGIURI S, JOLLEY D, KNUIMAN M, ATKINS R, SHAW JE: The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 25:829-834, 2002.
- [20] EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q.J.Med.*49:95-108,1980.
- [21] FRIDERICIA LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand*;53:469-486, 1920.
- [22] FERNANDEZ-REAL JM; RICART W: Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Reviews* 24(3): 278-301, 2003.
- [23] FONTBONNE A, ESCHWÈGE E, CAMBIEN F, RICHARD JL, DUCIMETIERE P, THIBULT N, WARNET JM, CLAUDE JR, ROSSELIN GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 32:300-304, 1989.
- [24] GERRITSEN J, DEKKER JM, TEN VOORDE BJ, BERTELSMANN FW, KOSTENSE PJ, STEHOUWER CDA, HEINE RJ, JIJPELS G, HEETHAAR RM,

- BOUTER LM: Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 43:561-570,2000.
- [25] GERRITSEN J, DEKKER JM, TENVOORDE BJ, KOSTENSE PJ, HEINE RJ, BOUTER LM, HEETHAAR RM, STEHOUWER CD: Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 24(10):1793-8,2001.
- [26] GERRITSEN J, TEN VOORDE BJ, DEKKER JM, KINGMA R, KOSTENSE PJ, BRUTER LM, HEETHAAR RM: Measures of cardiovascular autonomous nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia* 46(3):330-8,2003.
- [27] Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour-diagnostic criteria. *Ach Intern Med* 161:397-405, 2001.
- [28] HANEFELD M, FISCHER S, JULIUS U. SCHULZE J, SCHWANEBECK U, SCHMECHEL H, ZIEGELASCH HJ, LINDNER J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*:39:1577-1583, 1996.
- [29] HANEFELD M; KOEHLER C; HENKEL E; FUECKER K; SCHAPER F; TEMELKOVA-KURKTSCHIEV T: Post-challenge hyperglycemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes*. *Diabet Med* 17(12):835-40, 2000.
- [30] HANEFELD M; KOEHLER C; FUECKER K; HENKEL E; SCHAPER F; TEMELKOVA-KURKTSCHIEV T: Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in impaired glucose tolerance for atherosclerosis and diabetes study. *Diabetes Care* 26(3): 868-74,2003.
- [31] HAFFNER SM, STERN MP, HAZUDA HP, MITCHELL BD, PATTERSON JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. *JAMA* 263:2893-2998, 1990.
- [32] HOWORKA K; PUMPRLA J; SCHABMANN A; THOMA H: Entwicklung der Analysestandards zur Beurteilung der Herzratenvariabilität in kardiovaskulärer autonomen Neuropathie bei Diabetes: Vergleich der Kurzzeit-Spektralanalyse mit Ewing's Standardbatterie der Reflextests als Referenzmethode: *Biomed Tech (Berl)* 43 Suppl:568-9, 1998.
- [33] INOBUCHI T, YAMASHITA T, UMEDA F, MIHARA H, NAKAGAKI O, TAKADA K, KAWANO T, MURAO H, DOI T, NAWATA H: High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 47(1):37-44,2000.
- [34] JABER LA, BROWN MB, HAMMAD A, NOWAK SN, ZHU Q, GHAFOR A, HERMAN WH: Epidemiology of Diabetes among Arab Americans. *Diabetes Care*

26(2):308-313,2003.

- [35] KOHLER C, TELMELKOVA-KURKTSCHIEV T, SCHAPER F, FUCKER K, HANEFELD: Prevalence of newly diagnosed type 2 diabetes, impaired glucose tolerance and abnormal fasting glucose in a high risk population. Data from the RIAD study using new diagnostic criteria for diabetes. *Dtsch Med Wochenschr.* 124(37):1055-6,1999.
- [36] KOWALEWSKI MA, URBAN M: Short- and long-term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. *Clin Sci (Lond)*;106(1):61-66,2004.
- [37] LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J, SALONEN JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288(21):2709-16,2002
- [38] LAMPERT R, ICHOVICS JR, VISCOLI CJ, HORWITZ RI, LEC FA: Effects of Propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction an drelation to outcome in Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol* 91(2):137-42,2003.
- [39] LEFRANDT JD, DIERCKS GFH, VAN BOVEN AJ, CRIJNS HJGM, VAN GILST WH, GANS ROB: High fasting glucose and QTc duration in a large healthy cohort. *Diabetologia* 43:1332-22,2000.
- [40] LEFRANDT JD, MULDER MC, BOSMA E, SMIT AJ, HOOGENBERG K: Inverse relationship between blood glucose and autonomic function in healthy subjects. *Diabetes Care* 23(12):1862-1863,2000.
- [41] LEHTINEN JM, UUSITUPA M, SIITONEN O, PYÖRÄLÄ K: Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 38:1307-1313,1989.
- [42] LEPESCHKIN E. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;6:378-388.
- [43] LIAO D; SHOFER JB; BOYKO EJ; MCNEELY MJ; LEONETTI DL; KAHN SE; FUJIMOTO WY: Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. *Diabetes Care* 24(1):39-44, 2001.
- [44] LIDFELDT J, NERBRAND C, SAMSIOE G, SCHERSTEN B, AGARDH CD: A sreening procedure detecting high-yield candidates for OGTT. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study: a population based study of middle-aged Swedish women. *Eur J Epidemiol* 17(10):943-51,2001.
- [45] MACKAY JD, PAGE MM, CAMBRIDGE J, WATKINS PJ: Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia* 18(6):471-8,1980.
- [46] MARFELLA R, NAPPO F, DE ANGELIS L, SINISCALCHI M, ROSSI F,

- GIUGLIANO D: The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 43:571-575,2000.
- [47] MAY O, ARILDSEN H: Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabetes Complications* 14(1):7-12,2000.
- [48] MEIER JJ; DEIFUSS S; GALLWITZ B; KLAMANN A; SCHMIEGEL W; NAUCK MA: Einfluss einer eingeschränkten Glucosetoleranz auf das Langzeitüberleben nach akutem Myokardinfarkt – The Langendreer myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) *Dtsch Med Wochenschr* 127(21):1123-9, 2002.
- [49] MENZINGER G, BAX G, SCIONTI L, SPALLONE V, VIVIANI G, COMASCHI M, PATA P: Techniques for the evaluation of cardiovascular control in diabetes. *Diab. Nutr. Metab.* 13:325-326, 2000.
- [50] MURRAY A, EWING DJ, CAMPBELL IW, NEILSON JM, CLARKE BF: RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J.* 37(8):882-5,1975.
- [51] OH JY; BARRETT-CONNOR E; WEDICK NM: Sex differences in the association between proinsulin and intact insulin with coronary heart disease in nondiabetic or adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation* 105(11):1311-6, 2002.
- [52] PAGANI M: Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diab. Nutr. Metab.* 13:341-346, 2000.
- [53] PERRY RC; BARON AD: Impaired glucose tolerance. Why is it not a disease? *Diabetes Care* 22(6):883-5, 1999.
- [54] Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD Group). *Am J Cardiol.* 79(2):134-9,1997.
- [55] PUDDU PE, JOUVE R, MARIOTTI S et al: Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericias equation. *J Electrocardiol*:21:219-229,1988.
- [56] PYORALA K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131-144,1979.
- [57] PYORALA M; MIETTINEN H; LAAKSO M; PYORALA K: Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study.: *Diabetes Care* 23(8):1097-102, 2000.
- [58] PYORALA M; MIETTINEN H; HALONEN P; LAAKSO M; PYORALA K: Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke In healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*: 20(2):538-44, 2000.

- [59] RATHMANN W, HAASTERT B, ICKS A, LOWEL H, MEISINGER C, HOLLE R, GIANI G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46(2):182-9, 2003.
- [60] REAVEN GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607,1988.
- [61] REZENDE KF, MELO A, POUSSAADA J, REZENDE ZF, SANTOS NL, GOMES I: Autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance. *Arq Neuropsiquiatr* 1997 Dec;55(4):703-7011.
- [62] RUSSELL JW, FELDMAN EL: Impaired glucose tolerance—does it cause neuropathy? *Muscle Nerve* 2001 Sep;24(9):1109-12.
- [63] SACKNOFF DM, GLEIAN GW, STACHENFELD N, COPLAN NL: Effect of athletic training on heart rate variability. *Am Heart J* 127(5):1275-8,1994.
- [64] SAGIE A, LARSON MG, GOLDBERG RJ, BENGTSON JR, LEVY D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 70:797-801,1992.
- [65] SAYDAH SH, MIRET M, SUNG J, VARAS C, GAUSE D, BRANCATI FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of US adults. *Diabetes Care* 24:1397-1402, 2001.
- [66] SCHEIDT-NAVE C, BARRETT-CONNOR E, WINGARD DL, COHN BA, EDELSTEIN SL: Sex differences in fasting glycemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol* 133:565-576,1991.
- [67] SCHERBAUM WA, LANDGRAF R, Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie, 1.Auflage 2002, ISBN 3-936453-13-6.
- [68] SCHNELL O, STENNER T, STANDL E, HASLBECK M: The diagnostic value of the rate-corrected QT interval in long-term type-1 diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 121(25-26):819-22,1996.
- [69] SEGA S, JAGER F, KIANITA T: A comparison of cardiovascular reflex tests and spectral analysis of heart rate variability in healthy subjects. *Clin Auton Res* 3(3):175-82,1993.
- [70] SIMMONS Z, FELDMAN EL: Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 15(5):595-603,2002.
- [71] SMITH AG, RAMACHANDRAN P, TRIPP S, SINGLETON JR: Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 57(9):1701-1704,2001.
- [72] SINGH RB, WEYDAHL A, OTSUKA K, WATANABE Y, YANO S, MORI H, ICHIMARU Y, MITSUTAKE G, SATO Y, FANGHONG L, ZHAO ZY, KARTIK C,

- GVOZDJAKOVA A: Can nutrition influence circadian rhythm and heart rate variability? *Biomed Pharmacother.* 55 Suppl 1:115s-124s,2001.
- [73] SOWERS JR, EPSTEIN M, FROHLICH ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37:1053-1059,2001.
- [74] TEMELKOVA-KURKTSCHIEV TS, KOEHLER C, HENKEL E, LEONHARDT W, FUECKER K, HANEFELD M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23:1830-1834,2000.
- [75] The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group: The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 25(12):2165-71,2002.
- [76] TOMINAGA M, EGUCHI H, MANAKA H, IGARASHI K, KATO T, SEKIKAWA A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920-924, 1999.
- [77] TÖYRY JP, NISKANEN LK, MÄNTYSAARI MJ, LÄNSIMIES EA, UUSITUPA MIJ: Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. *Diabetes* (45):308-315, 1996.
- [78] UNWIN N, SHAW J, ZIMMET P, ALBERTI KG: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19(9):708-23,2002.
- [79] VALENSI P: La neuropathie autonome diabetique: quels sont les risques? *Diabetes Metab* 24 Suppl 3:66-72, 1998.
- [80] WATKINS LL, SURWIT RS, GROSSMAN P, SHERWOOD A: Is there a glyce-mic threshold for impaired autonomic Control? *Diabetes Care* 23:826-830, 2000.
- [81] WHITSEL EA, BOYKO EJ, SISCOVICK DS: Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 23(2):241-7,2000.
- [82] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
- [83] YAMASAKI Y, KAWAMORI R, MATSUSHIMA H, NISHIZAWA H, KODAMA M, KUBOTA M, KAJIMOTO Y, KAMADA T. Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38:585-591, 1995.

- [84] ZIEGLER D; CICMIR I; MAYER P; WIEFELS K; GRIES FA: The natural course of peripheral and autonomic neural function during the first two years after diagnosis of type 1 diabetes. *Klin Wochenschr* 66(21) 1085-92, 1988.
- [85] ZIEGLER D; CICMIR I; MAYER P; WIEFELS K; GRIES FA: Somatic and autonomic nerve function during the first year after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res* 7(3):123-7, 1988.
- [86] ZIEGLER D, MAYER P, MÜHLEN H, GRIES FA: the natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34:822-829,1991.
- [87] ZIEGLER D, DANNEHL K, MUHLEN H, SPULER M, GRIES FA: Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 9(9):806-14,1992.
- [88] ZIEGLER D, LAUX G, DANNEHL K, SPULER M, MUHLEN H, MAYER P: Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med.* 9(2):166-75,1992.
- [89] ZIEGLER D, PIOLOT R, STRASSBURGER K, LAMBECK H, DANNEHL K: Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm Metab Res* 31(12):672-9, 1999.
- [90] ZIEGLER D; LAUDE D, AKILA F; ELGHOZI JL: Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 11(6):369-76, 2001.

8. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. K.-D. Hepp, Leiter der 3. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München Bogenhausen bis Oktober 2001, bedanke ich mich für die Möglichkeit, dieses Thema in seiner Abteilung bearbeiten zu können.

Auch bei Frau Dr. med. D. Brugger bedanke ich mich. Hätte sie die grundlegenden Daten im Jahr 1997 nicht erhoben und mir zur weiteren Bearbeitung zur Verfügung gestellt, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Mein Dank gilt ebenso Herrn M. Schmidt vom IBE Großhadern, der mich bei der statistischen Datenauswertung beraten hat.

Besonders bedanke ich mich darüber hinaus bei Frau Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger, seit April 2002 Leiterin der Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Städtischen Krankenhauses München Bogenhausen für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Ausführung und Korrektur dieser Arbeit.

Und schließlich bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, meinem Mann Gerd und meiner Tochter Hannah. Ihre Geduld und Rücksichtnahme, Zeit und Unterstützung haben es mir ermöglicht, diese Arbeit erfolgreich abzuschließen.

9. Lebenslauf

<i>Name</i>	Hessenauer
<i>Vorname</i>	Ulrike Martina
<i>geboren am</i>	16.07.1968
<i>Geburtsort</i>	München
<i>Wohnhaft</i>	Mallnitzer Strasse 40 80687 München
<i>Familienstand</i>	Verheiratet, 2 Töchter
<i>Schulische Ausbildung</i>	Grundschule am Bayernplatz, München Deutsche Schule Brüssel Dominikus-Zimmermann-Gymnasium, Landsberg/Lech
<i>Berufliche Ausbildung</i>	
<i>1987-1995</i>	Studium der Humanmedizin, Ludwig- Maximilian-Universität München
<i>1995-1998</i>	Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin Kreis Krankenhaus Landsberg/Lech
<i>1998-2005</i>	Assistenzärztin 3.Med. Abteilung Städtisches Krankenhaus München Bogenhausen
<i>Juni.1997</i>	Approbation
<i>April 2002</i>	Anerkennung als Fachärztin für Innere Medizin
<i>November 2002</i>	Anerkennung als Diabetologin DDG
<i>Januar 2005</i>	Anerkennung als Angiologin