

Aus dem Institut für Klinische Diabetologie  
Deutsches Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität  
Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Roden

---

**Stellenwert der Herzfrequenzvariabilität, QT<sub>c</sub>-Dauer und QT-Dispersion als Prädiktoren des Mortalitätsrisikos bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern  
*MONICA/KORA Augsburg Kohorten-Studie***

**Dissertation**

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

vorgelegt von

**Christian Zentai**

**2010**

**Stellenwert der Herzfrequenzvariabilität, QT<sub>c</sub>-Dauer und QT-Dispersion als Prädiktoren des Mortalitätsrisikos bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern  
MONICA/KORA Augsburg Kohorten-Studie**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>DIABETISCHE AUTONOME NEUROPATHIE (DAN)</b> .....	<b>4</b>
3.1	Kardiovaskuläre autonome Neuropathie.....	6
3.2	Epidemiologie.....	8
3.3	Diagnostik.....	9
3.4	Das ischämiebedingte arrhythmogene Substrat .....	10
3.5	Ruhetachykardie bzw. Änderungen der Herzfrequenz .....	11
3.6	Orthostatische Hypotonie .....	12
3.7	Überempfindlichkeit gegenüber adrenergen Substanzen .....	13
3.8	Nächtliche Blutdruckerhöhung.....	13
3.9	Belastungsintoleranz.....	15
3.10	Linksventrikuläre Dysfunktion.....	15
3.11	Stummer Myokardinfarkt und stumme Ischämie.....	17
3.12	Perioperative Instabilität .....	19
3.13	Kardiale „sudden death“-Risikogruppen .....	20
3.14	Erhöhte Mortalität nach einem Myokardinfarkt.....	21
<b>4</b>	<b>PATHOPHYSIOLOGIE UND PROGNOSE DER KAN</b> .....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>MESSMETHODEN</b> .....	<b>26</b>
5.1	<b>QT-Intervall</b> .....	<b>26</b>
5.1.1	Ein Rückblick: Systolic Time Interval (STI) .....	26
5.1.2	QT-Zeit .....	28
5.1.3	Herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit: QT <sub>c</sub> .....	29
5.1.3.1	Die Korrektur-Formeln.....	30
5.1.3.2	Veränderung der QT <sub>c</sub> .....	32
5.1.4	Automatisierte QT-Strecken-Analyse.....	33

5.1.4.1	T-Wellenmorphologie als Problem .....	33
5.1.4.2	Man versus machine .....	34
<b>5.2</b>	<b>QT-Dispersion.....</b>	<b>35</b>
5.2.1	QT <sub>c</sub> -Dispersion und der kardiogene Tod .....	39
<b>5.3</b>	<b>Herzfrequenzvariabilität (HRV) .....</b>	<b>40</b>
5.3.1	Die „Nicht-lineare“-Messmethode der HRV .....	41
<b>6</b>	<b>FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>STUDIENDESIGN UND METHODEN.....</b>	<b>42</b>
<b>7.1</b>	<b>Studienpopulation.....</b>	<b>42</b>
<b>7.2</b>	<b>Datenerhebung .....</b>	<b>43</b>
7.2.1	Interview .....	43
7.2.2	Blutdruck und Hypertonie.....	44
7.2.3	Serum-Cholesterin und Hypercholesterinämie .....	44
7.2.4	Rauchgewohnheiten .....	45
7.2.5	Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Übergewicht .....	46
7.2.6	Medikation .....	46
7.2.6.1	Antihypertensiva.....	47
7.2.6.2	Orale Kontrazeptiva .....	47
7.2.6.3	Lipidsenker .....	47
7.2.7	Alkoholkonsum .....	47
7.2.8	Sportliche und sonstige körperliche Aktivität .....	48
7.2.9	EKG-Variablen .....	49
<b>8</b>	<b>STATISTISCHE ANALYSE.....</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>51</b>
<b>9.1</b>	<b>Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....</b>	<b>51</b>
<b>9.2</b>	<b>Prädiktion der Mortalität.....</b>	<b>57</b>
9.2.1	Demographische und klinische Variablen .....	57
9.2.2	Kaplan-Meier-Überlebenskurven .....	59
9.2.3	Zusammenhang zwischen HRV und Mortalität.....	62
9.2.4	Zusammenhang zwischen QT-Variablen und Mortalität .....	63
9.2.5	Kardiovaskuläre Mortalität.....	66
<b>10</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>66</b>
<b>10.1</b>	<b>Assoziation zwischen autonomer Dysfunktion und kardiovaskulären Risikofaktoren.....</b>	<b>66</b>
10.1.1	Herzfrequenzvariabilität .....	67
10.1.2	QT-Dauer und QT-Dispersion .....	69
<b>10.2</b>	<b>Prädiktion der Mortalität.....</b>	<b>70</b>
10.2.1	QT-Dauer und QT-Dispersion .....	70
10.2.2	Herzfrequenzvariabilität .....	71
<b>11</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>73</b>

12	<b>ABKÜRZUNGEN / GLOSSAR .....</b>	<b>75</b>
13	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>77</b>
14	<b>EIGENE PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>100</b>
15	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>102</b>

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität**

**Dekan: Prof. Dr. Joachim Windolf**

**Referent: Prof. Dr. Dan Ziegler**

**Koreferent: Prof. Dr. Tienush Rassaf**

# 1 Abstract

**Fragestellung:** Bislang hat keine Studie systematisch die Risikofaktoren sowie den prognostischen Wert der anhand Herzfrequenzvariabilität (HRV), QT<sub>c</sub>-Dauer und QT-Dispersion (QTD) nachgewiesenen kardialen autonomen Dysfunktion bei Menschen mit Diabetes im Vergleich zu denen ohne Diabetes auf Bevölkerungsebene untersucht. Im Rahmen der populationsbasierten MONICA/KORA Augsburg Survey 1989/90 (S2)-Kohortenstudie sollten daher im Wesentlichen zwei Fragen beantwortet werden:

- 1.) Welche sind die kardiovaskulären Risikofaktoren für eine kardiale autonome Dysfunktion bei Menschen mit bzw. ohne Diabetes auf Bevölkerungsebene?
- 2.) Tragen die HRV, QT<sub>c</sub> bzw. QTD unabhängig von den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer erhöhten Mortalität über einen Zeitraum von 9 Jahren bei?

**Studiendesign und Methoden:** Bei Teilnehmern der populationsbasierten MONICA/KORA Augsburg Survey 1989/90 (S2)-Kohortenstudie ohne Diabetes (n=1560) bzw. mit Diabetes (n=160) im Alter von 55-74 Jahren wurde untersucht, ob eine reduzierte HRV, ein verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall bzw. eine erhöhte QTD Prädiktoren für die Gesamtmortalität über 9 Jahre sind und inwieweit diese Indizes mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind. Als Trennpunkte wurden im 12-Kanal-Ruhe-EKG die niedrigste Quartile der Max-Min-Differenz, QT<sub>c</sub> >440ms und QTD >60ms definiert.

**Ergebnisse:** Unter den HRV-Indizes bei Männern waren die reduzierte SDNN und Max-Min-Differenz signifikant mit Adipositas, Diabetes, Alter und Rauchen assoziiert, bei Frauen lediglich mit dem Diabetes. Ein verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall bei Männern war signifikant mit Adipositas, arterieller Hypertonie, Alter, geringer körperlicher Aktivität, Rauchen sowie mit vermehrtem Konsum von Alkohol assoziiert, bei Frauen mit arterieller Hypertonie und dem Alter. Die erhöhte QTD bei Männern war lediglich mit arterieller Hypertonie assoziiert, bei Frauen mit keiner der relevanten Variablen.

Während der neunjährigen Beobachtungszeit verstarben 10,5% der nicht-diabetischen und 30,6% der diabetischen Studienpopulation. Bei den Nicht-Diabetikern zeigten multivariate Cox-Proportional-Hazard-Modelle nach entsprechender Adjustierung, dass zwar ein verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall (hazard ratio [HR]: 2.02 [95% CI 1.29-3.17]; p=0.002), jedoch weder eine erniedrigte Max-Min-Differenz der RR-Intervalle (HR: 0.93 [95% CI 0.65-1.34]; p=0.700), noch eine erhöhte QTD (HR: 0.98 [95% CI 0.60-1.60]; p=0.939) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Auch bei den Diabetikern erwies sich das verlängerte QT<sub>c</sub>-Intervall (HR: 3.00 [95% CI 1.34-6.71]; p=0.007) als Prädiktor für die Mortalität. Während sich ein Trend zu erhöhter Mortalität bei den Diabetikern mit reduzierter Max-Min-Differenz (HR: 1.74 [95% CI 0.95-3.18]; p=0.075) nachweisen ließ, war die erhöhte QTD (HR: 0.42 [95% CI 0.06-3.16]; p=0.402) nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert.

### **Schlussfolgerungen:**

Die Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung legen eine Selektivität und geschlechterspezifische Unterschiede der verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren bezüglich ihrer Assoziation mit autonomer Dysfunktion nahe. Die prospektiven Daten zeigen, dass die verlängerte Qt<sub>c</sub>-Zeit ein unabhängiger Prädiktor für die 9-Jahres-Mortalität bei Menschen mit und ohne Diabetes ist. Dies gilt – wenngleich weniger ausgeprägt – auch für die reduzierte HRV bei Diabetikern. Hingegen war die erhöhte QTD bei Menschen mit und ohne Diabetes kein Prädiktor für erhöhte Mortalität. Aus diesen Ergebnissen könnten sich Konsequenzen für die Behandlung und Prävention der kardialen autonomen Dysfunktion bei Diabetes ergeben, vorausgesetzt, dass die relativ einfach zu erhebenden Parameter der HRV und QT<sub>c</sub>-Dauer routinemäßig zur Risikostratifizierung eingesetzt würden.

## **2 Einleitung**

Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen, einschließlich der Komponenten des metabolischen Syndroms, sind zu einem großen Teil für den vorzeitigen Tod bei Patienten mit Diabetes mellitus verantwortlich (1-4). Weltweit steigen der Anteil an übergewichtigen Menschen und die Inzidenz des Diabetes (5) dramatisch an. Dies bedeutet nicht nur eine enorme persönliche Belastung für die betroffenen Menschen, sondern stellt auch das gesamte Gesundheitssystem und dessen bekanntermaßen schwierige Finanzierung vor ein immenses Problem.

Die Ursachen des Phänomens „sudden cardiac death“ lassen sich auf pathophysiologische Veränderungen des autonomen Nervensystems (ANS) bzw. auf Störungen der ventrikulären Repolarisation zurückführen (6). Allerdings konnten diese Störungen praktisch erst durch die Etablierung klinisch anwendbarer quantitativer Messmethoden wie der Herzfrequenzvariabilität (HRV) und der Baroreflex-Sensitivität (BRS) bzw. der Bestimmung von QT-Intervallen und QT-Dispersion (u.a.) fassbar gemacht werden.

Die elektrische Stabilität eines vorgeschädigten Herzens kann sowohl durch die Heterogenität der myokardialen Repolarisation als auch durch die Erregungsausbreitungsstörungen beeinträchtigt werden, wodurch eine gefährliche ventrikuläre Tachykardie ausgelöst bzw. verschlechtert werden kann (7). Die myokardiale Repolarisation wird neben pathologischen Zuständen des ANS auch durch zahlreiche andere Faktoren mit potentieller arrhythmogener Wirkung, wie Störungen des Elektrolythaushaltes und des Stoffwechsels, Toxine, Medikamente und Myokardischämie beeinflusst (7). Neben den mit bzw. ohne multiple System-Atrophie auftretenden primären bzw. den toxisch bedingten Störungen des ANS sind eine Reihe von sekundären Manifestationen der einzelnen Grunderkrankungen wie Diabetes, Nierenversagen, Alkoholismus, Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, Amyloidose, Infektionen, Malignome, Autoimmunerkrankungen sowie Hirn- und Spinalnervenläsionen bekannt (8).

Mehrere prospektive Studien weisen darauf hin, dass die diabetische kardiovaskuläre autonome Neuropathie (KAN) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (8). Im Rahmen einer Meta-Analyse von 15 Studien ermittelten Maser und Mitarbeiter ein um den Faktor 3.45 (95% CI: 2.66-4.47) erhöhtes gepooltes relatives Mortalitätsrisiko in Studien, in denen die KAN durch zwei oder mehr ab-

norme Tests definiert wurde und immerhin noch um den Faktor 1.20 (1.02-1.41), wenn nur ein Einzeltest durchgeführt wurde (9). Es handelte sich allerdings fast durchweg um Studien an kleineren klinischen Kollektiven, die einer potentiellen Selektionsbias ausgesetzt waren. In einigen Studien wurde keine adäquate Adjustierung um wichtige Einflussgrößen wie körperliche Aktivität und kardiovaskuläre Risikofaktoren vorgenommen. Es besteht daher der Bedarf an repräsentativen populationsbasierten Kohortenstudien zur Klärung der Frage eines Zusammenhangs zwischen KAN und erhöhter Mortalität.

### **3 Diabetische autonome Neuropathie (DAN)**

Da eine Klassifikation der diabetischen Neuropathien nach pathogenetischen Gesichtspunkten derzeit nicht möglich ist (10), erfolgt die Klassifizierung der verschiedenen Organmanifestationen nach klinischen Kriterien, wobei sich in der klinischen Praxis die von Thomas vorgeschlagene Klassifikation bewährt hat (11).

#### **Tabelle 1**

Klassifikation der diabetischen Neuropathie (nach P.K. Thomas) (10)

<p>I. Symmetrische Polyneuropathien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie</li> <li>• Akute oder subakute motorische Neuropathie*)</li> <li>• Autonome Neuropathie</li> </ul>
<p>II. Fokale und multifokale Neuropathien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kraniale Neuropathie</li> <li>• Mononeuropathie des Stammes (Syn.: trunkale Mononeuropathie, Radikulopathie, thorakoabdominelle Neuropathie) und der Extremitäten</li> <li>• Proximale motorische Neuropathie (Syn.: diabetische Amyotrophie, lumbosakrale Plexusneuropathie)</li> </ul>

\*) Es ist nicht eindeutig geklärt, ob es sich bei dieser Form um eine eigenständige Entität handelt

Da die Störungen des peripheren sensorischen Systems klinisch meist auffälliger sind als die relativ spät auftretenden diabetesbedingten Symptome des ANS, wird den Erstgenannten mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Die DAN wurde als klinische Entität erstmals im Jahr 1945 durch Rundles (12) beschrieben. Sie wurde vielfach als „stumme“ oder „vergessene“ Komplikation des Diabetes bezeichnet, da sie erst relativ spät im Verlauf des Diabetes mit schweren Sympto-

men einhergeht. So hat ein Zitat von Paul Kassander über die Gastroparese aus dem Jahr 1958 (13) stellvertretend für die übrigen Manifestationen nach wie vor seine Gültigkeit: „I believe that this syndrome is more often overlooked than diagnosed“. Prinzipiell kann jedes autonom innervierte Organ von einer Funktionsstörung des peripheren autonomen Nervensystems betroffen sein. Die DAN manifestiert sich durch mannigfaltige Funktionsstörungen mit bevorzugter Beteiligung des kardiovaskulären Systems sowie des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes, wie die folgende Tabelle (Tabelle 2) zusammenfasst:

**Tabelle 2**

**Klinische Manifestationen der autonomen diabetischen Neuropathie**

<b>Organsystem</b>	<b>Symptom / Befund</b>
Kardiovaskuläres System	Ruhetachykardie Abnahme der HRV Abnahme bzw. Fehlen zirkadianer Frequenz- und Blutdruckrhythmik Schmerzarme bzw. schmerzlose Myokardischämien bzw. -infarkte Orthostatische Hypotonie Belastungsintoleranz Perioperative kardiovaskuläre Instabilität Plötzlicher Tod Maligne Arrhythmien
Respiratorisches System	Herabgesetzter Atemantrieb bei Hyperkapnie bzw. Hypoxämie Schlafapnoe Atemstillstand
Gastrointestinaltrakt	Störungen der Ösophagusmotilität Diabetische Gastropathie (Gastroparese) Gallenblasenatonie Diabetische Enteropathie (Diarrhoe) Hypomotilität des Kolons (Obstipation) Anorektale Dysfunktion (Inkontinenz)
Urogenitaltrakt	Diabetische Zystopathie (Blasenentleerungsstörung) Erektile Dysfunktion Retrograde Ejakulation Sexuelle Funktionsstörungen der Frau
Thermoregulation	Störungen der Sudomotoren (distale Hypo- bzw. Anhidrose, gustatorisches Schwitzen) Störungen der Vasomotoren (Vasodilatation, arteriovenöse Shunts, periphere Ödeme)
Pupillenmotorik	Pupillenreflexstörungen Verminderte Dunkeladaptation
Neuroendokrines System	Hypoglykämie-assoziierte autonome Dysfunktion (HAAF: Reduktion bzw. Fehlen der hormonellen Gegenregulation und Hypoglykämiewahrnehmung) Verminderte Katecholaminsekretion unter Orthostase und körperlicher Belastung

Die Beteiligung des autonomen Nervensystems weist auf eine erhöhte Mortalität hin (14). Sie kann zu schwerwiegenden physischen und psychischen Beeinträchtigungen wie orthostatischer Hypotonie, Stuhlinkontinenz oder Blasenlähmung sowie zu erektiler Dysfunktion führen. Die KAN kann lebensbedrohliche Komplikationen wie den stummen Myokardinfarkt oder plötzlichen Tod zur Folge haben. Man unterscheidet zwischen der subklinischen DAN, die nur durch Tests diagnostiziert wird und der klinischen DAN, die mit Symptomen oder klinischen Zeichen einhergeht.

### **3.1 Kardiovaskuläre autonome Neuropathie**

Die diabetische kardiovaskuläre autonome Neuropathie (KAN), insbesondere mit orthostatischer Hypotonie, gilt als eine der schwerwiegendsten Komplikationen des Diabetes (9; 15-19). Sie wird als Funktionsstörung bzw. Läsion der autonomen Nervenfasern, die der Innervation sowohl des Herzens als auch der Wandmuskulatur der Blutgefäße dienen, definiert und führt zu einer abnormen Herzfrequenzmodulation und Gefäßwanddynamik (20). Unsere Kenntnisse über die Pathogenese und Pathophysiologie der KAN sind immer noch lückenhaft (21).

Die klinischen Manifestationen der KAN sind Ruhetachykardie, Reduktion der HRV und der zirkadianen Frequenz- und Blutdruck-Rhythmik, schmerzarme Myokardischämie bzw. Infarkte, ausgeprägte orthostatische Hypotonie, verminderte Belastungstoleranz, insbesondere perioperative Labilität und Neigung zu malignen Arrhythmien und plötzlichem Tod (10; 15). Zahlreiche Untersucher fanden bei hospitalisierten bzw. ambulanten Diabetikern mit KAN eine um bis zu 29% erhöhte Mortalität über Zeiträume bis zu 10 Jahren im Vergleich zu ca. 6% bei Diabetikern ohne Hinweis auf KAN (22-31).

Die Erfassung der frühen asymptomatischen Phase der KAN wurde erst durch die Einführung von klinisch anwendbaren Methoden zur Messung der HRV und Blutdruckregulation ermöglicht. Während eine herabgesetzte HRV als

frühes Zeichen der KAN gilt, sind die Ruhetachykardie und fixierte Herzfrequenz eher späte Symptome einer vagalen Beeinträchtigung (32).

Eine Verlängerung der QT-Dauer steht in Beziehung zu Veränderungen der Aktivität des ANS sowie zu gehäuftem Auftreten von komplexen ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod. Die KAN ist u.a. mit einer Störung des sympathovagalen Gleichgewichts und einer QT-Verlängerung assoziiert (33; 34).

Die pathophysiologische Bedeutung dieser Störung lässt sich unter Hinweis auf das sog. kongenitale „Long-QT-Syndrom“ (auch bekannt als Romano-Ward-Syndrom, Jerwell-Lange-Nielsen-Syndrom) diskutieren. Beim „Long-QT-Syndrom“ (35) reicht ein einziger, frühzeitig in die vulnerable Phase des monophasischen Aktionspotentials einfallender Impuls aus, um eine ventrikuläre Arrhythmie zu induzieren. Neben der Dispersion der Depolarisation können auch zusätzliche sympathische Stimuli latente „pace maker fibers“ aktivieren. Für das Auftreten der sog. „Reentry-Tachykardien“ ist wiederum eher die Asynchronität der Wiedererregbarkeit des His-Purkinje-Faser-Systems als die des Ventrikelmyokards ausschlaggebend (36-38). Beim „Long-QT-Syndrom“ ist sowohl die physiologische Herzfrequenzbeschleunigung durch Belastung (39) bzw. Atropingabe als auch die tachykardiebedingte QT-Zeit-Verkürzung herabgesetzt (40; 41).

Zahlreiche Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen KAN und Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls (QT korrigiert um Herzfrequenz) bei Diabetikern hin (23; 34). Eine epidemiologische Studie aus Piemonte, Italien, fand eine QT<sub>c</sub>-Verlängerung bei 31% der Typ 1 Diabetiker mit KAN im Vergleich mit 24% bei denen ohne KAN und 8% in der gesunden Population. Jedoch wiesen weniger als 50% der Patienten mit QT<sub>c</sub>-Verlängerung eine KAN auf (42), so dass eine Verlängerung der QT-Dauer nicht als sensitiver Marker für eine KAN anzusehen ist. Entsprechend einer Meta-Analyse ist bei Diabetikern mit QT<sub>c</sub>-Verlängerung (>440ms) das Risiko für eine KAN um das 2,3-fache erhöht (34), wobei die Spezifität mit 86% zwar hinreichend, die Sensitivität jedoch mit 28% gering war.

Die QT-Dispersion, definiert als die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall im Oberflächen-EKG, quantifiziert das Ausmaß der räumlichen Inhomogenität der Ventrikelrepolarisation. Inwieweit eine erhöhte

QT-Dispersion bei kardialen Grunderkrankungen als Prädiktor für den plötzlichen Herztod oder erhöhte Mortalität zählt, ist derzeit umstritten. Bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern besteht eine Korrelation zwischen KHK und gesteigerter QT-Dispersion. Bislang konnte jedoch keine eindeutige Beziehung zwischen Zunahme der QT-Dispersion und KAN nachgewiesen werden (43-45).

### **3.2 Epidemiologie**

Die Häufung der autonomen Neuropathie ist bei Diabetikern zwar bekannt, aber durch Studien an großen Populationen epidemiologisch für die verschiedenen Manifestationen noch nicht hinreichend dokumentiert. Die KAN ist relativ häufig und prognostisch bedeutsam. Die „Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study“ (46) fand eine signifikante Assoziation zwischen KAN und arterieller Hypertonie, LDL- und HDL-Cholesterin und weibliches Geschlecht. In einer multizentrischen Studie (DiaCAN) fanden Ziegler et al. bei 8,5% der Typ 1 Diabetiker eine grenzwertige bzw. bei 16,5% der Typ 1 Diabetiker eine manifeste KAN. Bei Typ 2 Diabetikern lag die Prävalenz bei 12,2% bzw. 22,1% (47). Eine Studie aus Bristol (48) fand bei 16,5% der Typ 1 Diabetiker eine KAN. Die EuroDiab IDDM Complications Study (49) wies bei 19,3% der Patienten eine pathologische HRV und in 5,9% eine orthostatische Hypotonie nach. Die „Oxford Community Diabetes Study“ (21) konnte anhand mindestens eines pathologischen Testergebnisses bei drei durchgeführten Tests bei 20,9% der Typ 1 Diabetiker bzw. bei 15,8% der Typ 2 Diabetiker eine KAN nachweisen.

Ziegler et al. untersuchten 130 neu diagnostizierte Typ 1 Diabetiker nach Korrektur der initialen Stoffwechsellage und fanden in 7,7% eine gesicherte bzw. in 9,2% eine grenzwertige KAN (50). Somit kann die KAN nicht generell als eine Spätkomplikation des Diabetes aufgefasst werden, sondern es muss vielmehr davon ausgegangen werden, dass eine asymptomatische kardiale autonome Dysfunktion bereits frühzeitig im Verlauf des Diabetes vorliegen kann. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Frühdiagnostik mit dem Ziel einer Prävention dieser potentiell lebensbedrohlichen diabetischen Komplikation.

Ein Anstieg der Prävalenz der KAN wird mit zunehmendem Alter, mit längerer Diabetesdauer und unzureichender Diabeteseinstellung, bei Vorliegen einer distal-symmetrischen Polyneuropathie sowie mikro- und makroangiopathischen

Komplikationen beobachtet (23). Neuere Daten weisen auf eine Korrelation zwischen den Komponenten des metabolischen Syndroms und reduzierter HRV hin (51). In der Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study und EURODIAB IDDM Complications Study wurden Korrelationen zwischen der KAN und den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie erniedrigtem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeridwerten, Hypertonie oder Rauchen bei Typ 1 Diabetikern nachgewiesen (46; 52). Studien zum natürlichen Verlauf der KAN bis zu 10 Jahren ab Diagnosestellung des Diabetes zeigten bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern, dass eine unzureichende Diabeteseinstellung ein starker Prädiktor für die Ausbildung der KAN ist (53; 54). Bei Typ 2 Diabetes scheint zusätzlich die Hyperinsulinämie einen prädiktiven Wert zu besitzen, im Gegensatz zur peripheren Neuropathie, bei der eine Hypoinsulinämie, d.h. eine zunehmende Progression des Diabetes, bedeutsam ist. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die KAN einen unabhängigen Risikofaktor für einen Schlaganfall darstellt (55; 56).

### **3.3 Diagnostik**

Frühestes Zeichen der KAN ist eine Verminderung der HRV bzw. der respiratorischen Sinusarrhythmie, die mittels ausgereifter Computersysteme (z.B. VariaCardio TF5) durch Ruhemessung bzw. Reflextests mit Hilfe der Standard-Analyse (time domain) und Spektral-Analyse (frequency domain) erfasst werden können. Nach Ziegler et al. (50) umfasst die autonome Testbatterie die Messung des Variationskoeffizienten (VK) der R-R-Intervalle deren Spektralanalyse im Niederfrequenz- und Mittelfrequenzband (HF-Band) in Ruhe, des Expiration/Inspiration (E/I)-Quotienten\* unter tiefer Respiration, des Maximum/Minimum 30:15-Quotienten\* und des Valsalva-Quotienten\* (bei fortgeschrittener Retinopathie kontraindiziert) sowie die Bestimmung der systolischen Blutdruckreaktion nach aktivem Aufstehen im Orthostase-Test\*. Eine gesicherte KAN wird im Vergleich mit altersabhängigen Normgrenzwerten als das Vorhandensein von mindestens 3 von 7 möglichen pathologischen Befunden definiert. Eine grenzwertige bzw. beginnende KAN kann im Falle von 2 abnormen Befunden angenommen werden.

Falls zur Diagnostik der KAN kein Computersystem zur Verfügung steht, sollten die oben mit einem Sternchen versehenen vier Parameter bestimmt werden. Diese Tests können auf einfache Weise mit jedem konventionellen EKG- bzw. Blutdruckgerät mit Hilfe einer Stoppuhr durchgeführt werden und erfordern jeweils eine Untersuchungsdauer von lediglich ca. einer Minute. Eine KAN wird in diesem Falle bei mindestens 2 abnormen Befunden diagnostiziert. Diese Definition erlaubt in der Praxis eine zuverlässige Aussage über das Ausmaß der KAN. Zur praktischen Durchführung der autonomen Funktionstests sei auf die Neuropathie-Leitlinie der DDG verwiesen (57). Die Diagnose kann alternativ auch mit Hilfe des Langzeit-EKGs (24 h-HRV) gestellt werden (15; 57).

Eine Diagnostik der KAN mittels autonomer Funktionstests bzw. 24 h-HRV sollte bei den folgenden Indikationen erfolgen:

- orthostatische Hypotonie
- unklare Schwindelzustände und Synkopen
- unklare Tachykardie
- präoperativ zur Risikoeinschätzung

Hierbei müssen verschiedene Erkrankungen mit negativem Einfluss auf die kardiovaskuläre autonome Funktion berücksichtigt werden: koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt während der letzten 14 Monate, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie, Alkoholismus, schwere Lebererkrankungen und Niereninsuffizienz. Unter Medikamenten, die zur Herabsetzung der HRV führen, sind z.B. trizyklische Antidepressiva, Antiarrhythmika und Clonidin zu nennen. Einen günstigen Einfluss auf die parasympathische Funktion zeigen z.B. ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker,  $\beta$ -Blocker und Digoxin (15; 57).

### **3.4 Das ischämiebedingte arrhythmogene Substrat**

Die Hauptgefahr stellt unter pathophysiologischen Gesichtspunkten das Nebeneinander benachbarter myokardialer Zellverbände dar, die jeweils eigene Repolarisationseigenschaften zeigen. Diese manifestieren sich in einer entsprechenden QT-Dispersion (7). In der Heilungsphase eines Myokardinfarktes können Myokardareale mit unterschiedlichen elektrischen Erregungsausbreitungs-

geschwindigkeiten im Rahmen der Reperfusion von minder-, nicht- und normal perfundierten Gebieten nebeneinander existieren. Gerade in den Infarkttrandgebieten mit heterogenen Aktionspotentialen bzw. verzögerter Leitfähigkeit in longitudinaler und transversaler Richtung können diese vermehrt aufeinander treffen (47). Vergleichbar hierzu kann im Falle einer KAN während jeder Herzaktion eine Mischung aus unterschiedlichen elektrischen Erregungsausbreitungsgeschwindigkeiten entstehen, die von teils sehr unterschiedlich leitfähigem Gewebe ihren Ursprung nehmen. Aus der normalen Leitfähigkeit des gesunden Herzmuskels bzw. des abgestuft verlangsamten bis elektrisch inaktiven Narbengewebes entsteht eine Asynchronität der Erregungsausbreitung. Derartige „arrhythmogene Substrate“ mit selbsterhaltenden, kreisenden Erregungen (reentry) und konsekutiver Tachykardie bzw. Kammerflimmern sind typischerweise bei ischämischen Herzerkrankungen anzutreffen, so dass der gleiche Pathomechanismus auch bei koronarkranken Diabetikern zur Entwicklung lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmie führen kann (58).

### **3.5 Ruhetachykardie bzw. Änderungen der Herzfrequenz**

Der Herzfrequenz alleine kann keine diagnostische Aussagekraft für die KAN zugeschrieben werden, da sich die anfängliche durch die parasymphatische Störung bedingte Ruhetachykardie mit gelegentlichem Anstieg bis 130 Schläge/min durch das Fortschreiten der KAN mit sympathischer Beteiligung in eine starre Pulsfrequenz mit wiederum abnehmender Herzfrequenz umwandeln kann (18). Gruppenvergleiche zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern zeigten einen Frequenzunterschied um durchschnittlich ca. 10 Schläge/min. Der Herzfrequenzanstieg ist somit kein zuverlässiges diagnostisches Kriterium.

Der zuverlässigste Indikator einer subklinischen oder manifesten KAN ist die eingeschränkte HRV, sprich eine gewisse Fluktuation der Herzfrequenz um die Durchschnittsfrequenz. Eine konstante – quasi „starre“ - Herzfrequenz trotz verschiedener Einflussfaktoren, welche in Normalfall die Herzfrequenz variieren lassen (wie beispielsweise emotionaler Stress, körperliche Belastung, Schlaf oder ähnliches), bedeutet eine bereits fast komplette kardiale Denervation (23;

32). In der Schlafphase liegt die Herzfrequenz bei Patienten mit KAN deutlich höher als bei Normalpersonen und die Tag-Nacht-Rhythmik kann aufgehoben sein (23).

### **3.6 Orthostatische Hypotonie**

Die symptomatische orthostatische Hypotonie wird von der American Autonomic Society (AAS) und der American Academy of Neurology (AAN) als ein Blutdruckabfall von  $>20$  mmHg systolisch oder  $>10$ mmHg diastolisch innerhalb von 3 Minuten nach Lagewechsel von liegender in stehende Position mit orthostatischen Symptomen definiert (59). Vereinzelt können systolische Blutdruckabfälle bis 90mmHg verzeichnet werden. Eine häufig auftretende orthostatische Symptomatik wird bei gezieltem Befragen von 6,4% der Typ 1- und 10,6% der Typ 2 Diabetiker angegeben (47).

Die orthostatische Hypotonie gehört zu den Leitsymptomen einer KAN bei Diabetikern (12; 17; 18). Der Grund dafür ist die Funktionsstörung einer physiologischen, barorezeptorvermittelten, zentral gesteuerten sympathoadrenalen Vasokonstriktion mit Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes insbesondere auch im Splanchnikusgebiet sowie der Haut (23). Eine zu dem Blutdruckabfall korrelierende Minderreaktivität auf Noradrenalin mag ebenfalls eine Rolle spielen. Additiv können sowohl die hypotensive Wirkung des Insulins sowie ein erniedrigtes Blutvolumen bzw. ein reduzierter Volumenstatus durch Diuretika (beispielsweise bei der Therapie einer Herz- und/oder Niereninsuffizienz) oder alleine ein postprandiales Blut-Pooling im Magen-Darm-Trakt die Symptomatik verstärken (60). Ist eine Schädigung sympathischer Neurone mit konsekutiver Reduktion von Plasma-Noradrenalin im Liegen mit inadäquatem Anstieg nach dem Aufstehen die Ursache, spricht man von der hypoadrenergen Form. Gleichzeitig kann eine Denervierungshypersensitivität gegenüber Katecholaminen vorliegen. Bei einigen Patienten ist der Noradrenalinspiegel im Liegen und nach dem Aufstehen jedoch erhöht (hyperadrenerge Form). In diesen Fällen kommen als pathophysiologische Mechanismen eine reduzierte Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber endogenem Noradrenalin und intravasale Volumenänderungen in

Betracht (61). Zu den typischen Symptomen zählen Schwäche, Schwindel, Sehstörungen oder gar Synkopen beim Positionswechsel. Die genannten Symptome können als Nebenwirkungen von Pharmaka verkannt oder als Ausdruck einer Hypoglykämie fehlgedeutet werden. Manche Patienten werden arbeitsunfähig oder gar bettlägerig. Der Blutdruckabfall kann aber auch asymptomatisch bleiben (62).

### **3.7 Überempfindlichkeit gegenüber adrenergen Substanzen**

Infolge einer progressiven Degeneration der sympathischen Innervation bei Diabetikern mit KAN ist eine erhöhte vaskuläre Sensitivität gegenüber  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenergen Substanzen zu beobachten (23; 63): Die Herzfrequenz, der Blutdruck und der periphere arterielle und venöse Gefäßwiderstand reagieren überschießend. Neben einer Katecholamin-Hypersensitivität spielt wahrscheinlich auch die verlängerte Eliminationshalbwertszeit dieses Hormons eine pathophysiologische Rolle (64).

### **3.8 Nächtliche Blutdruckerhöhung**

Seit der Einführung von tragbaren automatischen Blutdruckmessgeräten wurde die Registrierung des Blutdruckprofils über 24h zur klinischen Routine. Bei Gesunden ist der Blutdruck durch einen zirkadianen Rhythmus charakterisiert, der eine U-förmige Kurve mit den höchsten Werten während des Tages, den niedrigsten Werten während der ersten Hälfte der Schlafphase und einem Anstieg in den frühen Morgenstunden bildet (65; 66). Bei Diabetikern beiderlei Diabetestyps mit KAN wurde eine Abschwächung oder Umkehr des normalen Blutdruckrhythmus mit nächtlichem Anstieg und einem Abfall am frühen Morgen gefunden (67-69). Unter Diabetikern mit KAN, die einen nächtlichen Blutdruckanstieg aufwiesen, wurden im Vergleich zu denen ohne einen solchen Anstieg signifikant häufiger tödliche und schwere nicht-tödliche kardiovaskuläre und renale Ereignisse innerhalb einer mittleren Beobachtungsdauer von 27 Monaten fest-

gestellt (67). Dies lässt vermuten, dass die ungünstige Prognose der Patienten mit KAN mit einer nächtlichen Blutdruckerhöhung assoziiert sein könnte.

Da sowohl die KAN als auch die diabetische Nephropathie mit einer ungünstigen Prognose einhergeht, sind Untersuchungen bezüglich möglicher Interaktionen zwischen diesen Komplikationen von besonderer Bedeutung. Bei normotonen Typ 1 Diabetikern mit KAN wurde gegenüber denen ohne KAN neben einem geringer ausgeprägten nächtlichen Abfall des Blutdrucks und der Albuminausscheidung eine signifikante Korrelation zwischen der letzteren und dem systolischen Blutdruck festgestellt. Es ist somit denkbar, dass die autonome Denervierung zu Veränderungen der nächtlichen glomerulären Funktion und der renalen Hämodynamik beiträgt (33; 70).

Hypertone Typ 1 Diabetiker mit Nephropathie weisen trotz antihypertensiver Therapie einen reduzierten Tag-Nacht-Quotienten des diastolischen Blutdrucks auf. Dieser Befund wurde auf eine gleichzeitig vorliegende KAN zurückgeführt (71). Die Umkehr des zirkadianen Blutdruckrhythmus korreliert sowohl mit einer manifesten Nephropathie als auch mit orthostatischer Hypotonie infolge einer KAN. Es wird angenommen, dass bei Diabetikern mit fortgeschrittener Nephropathie eine gesteigerte Natriumretention zu der nächtlichen Blutdruckerhöhung beitragen könnte (69). Andererseits wurde eine Umkehr der zirkadianen Blutdruckrhythmik auch bei Nichtdiabetikern mit autonomer Dysfunktion und orthostatischer Hypotonie nachgewiesen (72). In einer Studie bei 300 Patienten mit Typ 2 Diabetes ohne anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen und entsprechend auch ohne antihypertensive Medikation wurde mittels einer ambulanten Blutdruckmessung während einer 54-monatigen ( $\pm 20$  Monate) Beobachtungsphase die nächtliche Blutdruckvariabilität als unabhängiger Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert (73). Weitere Studien sind erforderlich, um die genaue Rolle der KAN hinsichtlich des nächtlichen Blutdruckanstiegs und der Umkehr des zirkadianen Blutdruckrhythmus bei der diabetischen Nephropathie zu erhellen.

### **3.9 Belastungsintoleranz**

Die physische Belastbarkeit ist bei Diabetikern mit KAN herabgesetzt (74). Bei Gesunden ist die durch milde Belastung bedingte Kreislaufadaptation eine Folge der Abnahme des Vagotonus. Herzgesunden Diabetikern mit KAN fehlt eine adäquate belastungsbedingte Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme, der Herzfrequenz, des Blutdrucks, des Herzzeitvolumens, der hepatovaskulären Resistenz und letztlich der Belastungskapazität (60; 75-77). Eine noch stärkere Abnahme der Belastungskapazität und Blutdruckreaktion ist bei Diabetikern mit orthostatischer Hypotonie im Rahmen der KAN nachweisbar (76; 78). Die Ausprägung der KAN ist umgekehrt proportional zur belastungsbedingten bzw. maximalen Herzfrequenzerhöhung (75; 76). Herzgesunde Patienten mit KAN weisen darüber hinaus auch eine reduzierte Auswurfraction (EF) in Ruhe bzw. ein herabgesetztes Herzzeitvolumen unter Belastung auf (79).

Diabetiker, bei denen eine KAN anzunehmen ist, sollten sich vor dem Beginn eines körperlichen Trainingsprogramms kardial abklären lassen (74). Patienten mit einer gesicherten KAN sollten sich nach ihrer subjektiv empfundener Anstrengung belasten und nicht nach der objektivierbaren Herzfrequenz als Zielgröße beispielsweise im Rahmen der Ergometrie gesteuert werden, um eine körperliche Überbelastung zu vermeiden (80; 81). Die reduzierte Belastungstoleranz ist bei der Planung und der Durchführung von körperlichen Trainingsprogrammen zu berücksichtigen.

### **3.10 Linksventrikuläre Dysfunktion**

Die KAN ist mit Störungen der linksventrikulären systolischen (79; 82) und insbesondere der diastolischen Funktion (82-84) assoziiert ohne gleichzeitiges Vorliegen einer KHK. Mit Hilfe der Radionuklidventrikulographie ließ sich eine Einschränkung der linksventrikulären diastolischen Füllung, d.h. Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt der maximalen Füllungsrate, bei Patienten mit KAN und normaler linksventrikulärer Auswurfraction nachweisen (83). Für die herabgesetzte linksventrikuläre Leistung können als mögliche Ursachen eine gestörte

atriale Füllung, eine interstitielle Myokardfibrose, eine Mikroangiopathie und metabolische Störungen verantwortlich sein (82). Echokardiographische Untersuchungen einschließlich Doppler haben mit zunehmendem Schweregrad der KAN eine Reduktion der maximalen diastolischen Füllungsrate sowie und eine Steigerung des Vorhofbeitrags zur diastolischen Füllung gezeigt (84). Darüber hinaus wurde in einer prospektiven Studie über 15 Monate bei neu diagnostizierten Typ 2 Diabetikern eine inverse Beziehung der HRV zur linksventrikulären Wanddicke festgestellt, die nicht durch Alter, Blutdruck, Gewicht oder gleichzeitig vorliegende kardiovaskuläre Erkrankungen zu erklären war (85). Es ist jedoch derzeit schwierig zu beurteilen, ob die KAN einen unabhängigen Beitrag zu den genannten Befunden leistet, da andere Faktoren wie eine interstitielle Myokardfibrose sowie mögliche mikroangiopathische oder metabolische Veränderungen, die in der Pathogenese der diabetischen Herzmuskelerkrankung diskutiert werden, ebenso zur linksventrikulären Dysfunktion führen könnten (82).

Neuere Untersuchungen bestätigen einen maßgeblichen Beitrag der KAN zu den o.g. Befunden hin: Eine diastolische Dysfunktion und eine abnorme myokardiale akustische Densitometrie wurden bereits vor dem Auftreten einer systolischen Funktionsstörung bei 50 untersuchten Typ 2 Diabetikern nachgewiesen und waren mit dem HbA1c-Wert assoziiert (86). Bei der akustischen Densitometrie werden Signale, die das Ultraschallgerät erfasst und aus denen im Folgenden das Schwarzweißbild errechnet wird, frühzeitig aus der Bildverarbeitungskette zum Videosignal abgegriffen und können so für einzelne Messfelder einzeln quantifiziert werden. Vereinfacht gesagt werden also verzerrungsarme Rohdaten (vor beispielsweise Filterung und Anwendung von Kompressionsalgorithmen) basierend auf der Amplitude des Radiofrequenz-Signales zur Intensitätsmessung herangezogen (86). Bei adolescenten Typ 2 Diabetikerinnen mit KAN ohne Hinweise für kardiovaskuläre Erkrankungen und nur kurzer Krankheitsdauer wurden im Vergleich zu denen ohne KAN Störungen der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion nachgewiesen, die somit auf das potentiell erhöhte kardiovaskuläre Risiko hinweisen (87). Eine Prager Arbeitsgruppe fand einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die echokardiographisch gemessene systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion zwischen Typ 1 Diabetikern mit und ohne KAN (88).

### 3.11 Stummer Myokardinfarkt und stumme Ischämie

Vor dem Hintergrund der erhöhten Prävalenz der Koronarsklerose bei Diabetes (89) ist es problematisch, bei Diabetikern mit KHK den Einfluss der koronaren Ischämie und der KAN auf die kardiale autonome Funktion voneinander abzugrenzen. Mit anderen Worten kann eine stumme Ischämie bei Diabetikern auf die KAN, eine autonome Dysfunktion im Rahmen der KHK oder auf beide zurückzuführen sein. In der Framingham-Studie lagen die Raten unerkannter Myokardinfarkte bei Diabetikern bei 39% und bei Nicht-Diabetikern bei 22%, wobei dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war (90). In einer Erhebung der National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMI-2) bei 434.877 Patienten mit Myokardinfarkt wiesen 33% keine Schmerzsymptomatik auf. Der Anteil von Diabetikern unter den Patienten ohne Angina pectoris lag mit 32,6% höher als in der Gruppe mit Angina pectoris mit 25,4% (91). Es ist denkbar, dass Befunde wie sympathovagales Ungleichgewicht, gestörte Fibrinolyse und Veränderungen der Hämostase, die bei Diabetikern häufig clustern eine koronare Plaqueruptur und Thrombose auf eine im Vergleich zu Nicht-Diabetikern weniger vorhersehbare Weise triggern können bzw. das entstandene Ischämieareal vergrößert sein kann und somit auch zu einer größeren Einschränkung der Linksventrikulären Funktion beitragen (92; 93).

Mehrere klinische Studien haben die vielfach vermutete, jedoch von einigen Autoren auch angezweifelte (94; 95) Beziehung zwischen der KAN und stummer Myokardischämie untersucht. Ambepityia et al. (96) haben bei Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit im Vergleich zu Nicht-Diabetikern eine Verlängerung der Wahrnehmungsschwelle der Angina pectoris, d.h. der Zeitspanne vom Auftreten einer ST-Senkung von 0,1 mV bis zum Beginn der pectanginösen Symptomatik während der Ergometerbelastung, nachgewiesen. Diese Schwellenerhöhung stand mit der KAN, der Belastungskapazität und mit dem Grad der Ischämie unter maximaler Belastung in Beziehung. Die inverse Assoziation zwischen dem Schweregrad der Ischämie und der Belastungsfähigkeit, wie sie für Nicht-Diabetiker typisch ist, ging bei den Diabetikern jedoch komplett verloren

(97). Mit anderen Worten, die erhöhte Schwelle führt dazu, dass der Patient trotz zunehmender Myokardischämie das Signal zur Beendigung der Belastung nicht wahrnimmt und die Belastung fortsetzt. Darüber hinaus ließ sich bei Diabetikern mit verlängerter Wahrnehmungsschwelle der Angina pectoris auch eine Erhöhung der somatischen Schmerzschwelle nachweisen, die mit verminderter autonomer Funktion assoziiert war (98-100). Nicht-invasive Untersuchungen zeigen ebenfalls eine Beziehung zwischen der KAN und asymptomatischer Ischämie (101-103). O'Sullivan et al. (103) fanden im 24-h-EKG eine deutlich höhere Prävalenz der stummen Ischämie bei Diabetikern mit KAN als bei denen ohne KAN, das morphologische Ausmaß der koronaren Herzkrankheit (KHK) war jedoch nicht bekannt. Ob die von Titus et al. (104) berichtete, unabhängige Beziehung zwischen Diabetes und schmerzloser Myokardischämie während der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) auf die KAN zurückgeführt werden kann, bleibt zu klären.

Die Stärke von zwei invasiven Untersuchungen (98; 105) war die Kenntnis der Koronarmorphologie. Marchant et al. (105) untersuchten Patienten mit Angina pectoris oder stummer Ischämie unter Ergometerbelastung, die sich ventrikulographisch und koronarangiographisch hinsichtlich der linksventrikulären Funktion und des Schweregrades der KHK nicht unterschieden. Unter den Patienten mit stummer Ischämie fanden sich deutlich häufiger Diabetiker. Eine Einschränkung verschiedener autonomer Funktionstests einschließlich der HRV im 24-h-EKG ließ sich lediglich in der Gruppe der Diabetiker mit stummer Ischämie, jedoch nicht bei den Nicht-Diabetikern mit stummer Ischämie nachweisen. Hikita et al (98) zeigten eine Reduktion der HRV im 24-h-EKG bei Diabetikern mit stummer Belastungsischämie im Vergleich zu nicht-diabetischen Gruppen mit stummer oder schmerzhafter Ischämie. In einer weiteren Studien fanden Forrengo et al. (106) in einer konsekutiv untersuchten Gruppe neu-diagnostizierter Typ 2 Diabetiker (n=274) mit einem mittleren Alter von 64,3 Jahren ( $\pm$  8,4 Jahre) in 17% eine stumme myokardiale Ischämie mit dem angiographischen Nachweis einer koronaren Herzerkrankung in immerhin 13% der Probanden.

In einer prospektiven Studie über 7 Jahre bei asymptomatischen Diabetikern war die KAN ein besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse als die stumme Myokardischämie. Das mit der KAN assoziierte Risiko war von einer stum-

men Ischämie unabhängig und am höchsten, wenn die KAN mit einer stummen Ischämie einherging (107). Diese Studien sprechen für eine bedeutsame Rolle der KAN in der Pathogenese der stummen Myokardischämie bei Diabetes mellitus. Dagegen stehen die Argumente, dass die erhöhte Inzidenz der KHK bei Diabetes lediglich die akzelerierte Koronarsklerose widerspiegelt und dass bislang keine überzeugende klinische und epidemiologische Evidenz für eine tragende Rolle der KAN bei der stummen Ischämie vorliegt (94; 95). Aufgrund der komplexen und kontrovers diskutierten Mechanismen der stummen Ischämie auch in Abwesenheit eines Diabetes sollte die spezifische Rolle der KAN in diesem Kontext weiter erhellt werden.

In Bezug auf die frühe Erkennung einer relevanten myokardialen Ischämie bei ansonsten klinisch betrachtet unauffälligen Diabetikern können zukünftig eventuell weitere diagnostische Mittel wie die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) Hilfestellung leisten: In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit aus dem Brigham and Women's Hospital in Boston konnte die Gadolinium-kontrastierte kardiale Magnetresonanztomographie okkulte myokardiale Narben bei diabetischen Patienten ohne klinischen Nachweis einer myokardialen Ischämie aufzeigen (108).

### **3.12 Perioperative Instabilität**

Die perioperative Morbidität und Mortalität von Diabetikern scheint zwei- bis dreimal höher zu liegen als bei Nicht-Diabetikern (109). Bei Diabetikern mit KAN sind kardiovaskuläre Entgleisungen bzw. die Notwendigkeit einer Vasopressor-Therapie häufiger anzutreffen als bei denen ohne KAN (110). Sowohl die Herzfrequenz als auch der Blutdruck steigen bei ihnen im Rahmen der endotrachealen Intubation bzw. bei der Extubation weniger an. Die belastungsbedingte Katecholaminmobilisation ist bei Diabetikern mit KAN vermindert (75).

Erschwerend für den Anästhesisten bzw. den Operateur kommt ein Zusammenhang zwischen der KAN und einer stärker ausgeprägten intraoperativen Hypothermie hinzu. Diese führt bekanntermaßen sowohl zu einem reduzierten Metabolismus der Wirkstoffe als auch zu einer Wundheilungsstörung (111).

### 3.13 Kardiale „sudden death“-Risikogruppen

Der kardiogene „sudden death“ ist definiert als Tod binnen einer Stunde nach Auftreten von Symptomen (112). Eine Autopsie kann allerdings unmittelbar nach einem Infarktgeschehen noch keine histologisch fassbaren Befunde bieten; bei rhythmogener Genese ist diese Nachweismethode also unbrauchbar (112). Über kurze Zeitspannen sind lediglich EKG-Aufzeichnungen als diagnostische Mittel von Nutzen (112). Inwieweit Patienten mit einer KAN gehäuft unerwartet und plötzlich versterben (sudden cardiac death), ist bisher nicht bewiesen, wenngleich theoretisch denkbar. Symptomlose, aber schwerwiegende Ischämien des Herzens mit daraus resultierenden Arrhythmien können für das plötzliche Versterben dieser Patienten ursächlich sein, wobei eine QT-Zeit-Verlängerung lebensbedrohliche und gar tödliche Herzrhythmusstörungen begünstigen kann.

Zahlreiche klinische Manifestationen wie die akute und chronische myokardiale Ischämie, fleckförmige myokardiale Fibrose (113), linksventrikuläre Dilatation (113), hypertrophe Kardiomyopathie (114), alkoholtoxische Leberschädigung (115), Hypervolämie (113), autonome Neuropathie (25; 27; 116), kardiale adrenerge Dysinnervation mit sympathovagalem Ungleichgewicht (116-118), diabetische Neuropathie (119) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (120) können zu einer elektrophysiologischen Inhomogenität des Myokards führen, deren Folge die veränderte  $QT_c$ -Dispersion ist, wobei die genannten Veränderungen bzw. Erkrankungen einander hervorrufen bzw. verstärken können, (120).

Auf die wichtige prognostische Bedeutung der  $QT_c$ -Dispersion mit Warnhinweischarakter hinsichtlich eines Vorhandenseins von arrhythmogenen Substraten als ständige Gefahrenquelle für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien ist bereits hingewiesen worden. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes waren die QT-Dauer und -Dispersion signifikante Prädiktoren für plötzlichen Tod innerhalb von 6 Jahren (121).

### 3.14 Erhöhte Mortalität nach einem Myokardinfarkt

Gemäß der FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group haben Diabetiker nach einem erlittenen Myokardinfarkt eine höhere Mortalität als Nicht-Diabetiker (122).

Eine einminütige HRV-Messung in vertiefter Atmung, die unkompliziert am Patientenbett durchgeführt werden kann, erwies sich als guter Prädiktor für die Gesamtmortalität nach einem Erstinfarkt (n=185, 17,8% bei Diabetikern) (123). Funktionstests des autonomen Nervensystems scheinen bei der Risikostratifizierung von Subgruppen mit Z.n. Myokardinfarkt sinnvoll zu sein (124; 125).

## 4 Pathophysiologie und Prognose der KAN

Die Prognose der Patienten mit asymptomatischer KAN im Sinne einer reduzierten HRV bzw. symptomatischer KAN im Rahmen einer orthostatischen Hypotonie wurde in mehreren Studien untersucht, deren Hauptbefunde in der folgenden Tabelle (Tabelle 3) zusammengefasst sind:

**Tabelle 3**

**Studien zur Assoziation zwischen KAN und Mortalität**

Referenz	Beobachtungszeitraum (Jahre)	Mortalität mit KAN	Mortalität ohne KAN
Ewing et al., 1980 (31)	5	21/40 (53%)	5/33 (15%)*
Hasslacher et al., 1983 (30)	5	3/16 (19%)	3/42 (7%)
Sampson et al., 1990 (28)	10-15	20/73 (27%)	4/38 (11%)
O'Brien et al., 1991 (26)	5	23/84 (27%)	21/422 (5%)*
Ewing et al., 1991 (25)	3	10/32 (31%)	3/39 (8%)*
Jermendy et al., 1991 (27)	5	12/30 (40%)	1/23 (4%)*
Rathmann et al., 1993 (24)	8	8/35 (23%)	1/35 (3%)*
Luft et al., 1993 (126)	6-10	7/34 (21%)	1/19 (5%)
Hathaway et al., 1995 (127)	2-5	4/13 (31%)	0/16 (0%)*
Navarro et al., 1996 (22)	1-11,5	101/359 (28%)	6/128 (5%)*
Sawicki et al., 1996 (119)	5-13	16/26 (62%)	17/59 (29%)*

Orchard et al., 1996 (128)	2	8/88 (9%)	9/399 (2%)*
Töyry et al., 1996 (53)	10	3/6 (50%)	20/116 (17%)
Sawicki et al., 1998 (113)	15-16	58/84 (69%)	100/132 (76%)
Veglio et al., 2000 (129)	5	10/76 (13%)	10/240 (4%)*
Chen et al., 2001 (130)	7,7	106/371 (29%)	29/241 (12%)*
Gerritsen et al., 2001 (131)	0,5-9,2	n/a**	n/a
<b>Gesamt</b>		<b>410/1367 (30,0%)</b>	<b>214/1982 (10,8%)</b>

\*p <0,05

n/a: nicht verfügbar;

\*\*Relatives Risiko: 2,25 (1,13-4,45)

Die Mortalitätsraten über Zeiträume von bis zu 15 Jahren betrugen 30% bei Diabetikern mit KAN im Vergleich zu 11% bei denen ohne Hinweise für KAN. Die Inzidenz des plötzlichen Todes war in den hier tabellarisch gezeigten Studien tendenziell höher bei den Patienten mit KAN als bei denen ohne, wobei jedoch die Anzahl der Patienten jeweils relativ gering war. Das autonome Nervensystem triggert offensichtlich den plötzlichen Tod bei Patienten mit niedriger HRV auch unabhängig vom Diabetes. Eine deutliche Abnahme der vagal beeinflussten HRV bei Nicht-Diabetikern mit KHK war unmittelbar nach Einsetzen einer Koronarischämie (ST-Ischämie-Zeichen), die einen ischämischen plötzlichen Tod verursachte, erkennbar (132). Dies legt nahe, dass ein sympathovagales Ungleichgewicht mit relativem sympathischen Übergewicht fatale Arrhythmien während akuter myokardialer Ischämie triggert, die in den „sudden cardiac death“ münden können. Die HRV war auch bei nicht-diabetischen Überlebenden eines plötzlichen Todes nicht-kardialer Genese erniedrigt, so dass eine abnorme autonome Aktivität maligne Arrhythmien auch unabhängig einer bestehenden KHK triggern könnte (133). Hierfür sprechen auch die Beobachtungen an nicht-diabetischen Überlebenden von „sudden death“-Attacken (134). Weiterhin konnten Bikkina et al. (135) zeigen, dass die HRV signifikant niedriger ist bei den Patienten, bei denen eine ventrikuläre Tachykardie elektrophysiologisch induziert werden kann. Sie postulieren einen Anstieg der Wahrscheinlichkeit, einen sudden cardiac death zu erleiden, wenn die HRV unter 50ms sinkt.

Von zwei hinsichtlich Alter, linksventrikulärer Dysfunktion und positiver Myokardinfarkt-Anamnese gleichen Gruppen fiel im Rahmen einer 24-h-EKG-

Registrierung diejenige mit herabgesetzter HRV durch eine 2,6-fach höhere Zwei-Jahres-Mortalität als Ausdruck einer autonomen Dysfunktion gegenüber der Gruppe mit normaler HRV auf. Unter den 193 plötzlich verstorbenen (sudden-death-Gruppe) waren 18 Diabetiker (9,3%), wohingegen nur 8 von 230 randomisiert aus der gesamten Studienkohorte (n=6693) selektierten Überlebenden Diabetiker (3,5%) waren (136). In der Stockholm Diabetes Intervention Study wurden unter 102 Typ 1 Diabetikern 7 Todesfälle innerhalb von 7,5 Jahren berichtet, von denen alle eine KAN aufwiesen (137). In der bevölkerungsbezogenen Hoorn-Studie (n=605, 50-75 Jahre) war die autonome Dysfunktion mit erhöhter Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität über 9 Jahre assoziiert (131). Die Zutphen-Studie wies ebenfalls in der Allgemeinbevölkerung eine niedrige HRV als Prädiktor für die Gesamtmortalität aus (138).

Maser und Kollegen untersuchten in einer Meta-Analyse die Mortalität bei Diabetikern mit KAN im Vergleich zu denen ohne KAN. Studien wurden unterteilt in solche, in denen die KAN durch einen Einzeltest der HRV postuliert wurde und in solche, bei denen zwei oder mehr pathologische Parameter maßgeblich für die Diagnose einer KAN waren. Das gepoolte relative Risiko der Studien mit Verwendung von  $\geq 2$  Parametern der KAN war 3,45 (95% CI 2,66-4,47;  $p < 0,001$ ) verglichen mit 1,20 (95% CI 1,02-1,41;  $p < 0,03$ ) der Studien mit Einsatz eines Einzelparameters (9).

Eine autonome Dysfunktion kann auch unabhängig vom Diabetes im Rahmen von häufig vorkommenden kardiovaskulären Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz auftreten. Bei diesen Erkrankungen wurde eine Reduktion der HRV ebenfalls als unabhängiger prognostischer Indikator identifiziert (8). Da kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache bei Diabetikern bilden, können sich die Auswirkungen des Diabetes und beispielsweise der KHK auf das autonome Nervensystem im Einzelfall überlagern. Für einen unabhängigen Einfluss spricht allerdings indirekt der Nachweis eines erhöhten Mortalitätsrisikos bei Patienten mit autonomer Dysfunktion aufgrund von chronischen Lebererkrankungen mit bzw. ohne chronischen Alkoholabusus (139).

Interessanterweise korrelieren sowohl die herabgesetzte HRV einer älteren Population wie auch die erhöhte HRV bei älteren Frauen eindeutig mit einer ge-

steigerten kardiovaskulären Mortalität (Bronx Aging Study). Die pathologisch herabgesetzte HRV wird zwar durch die beeinträchtigte Funktion des ANS verursacht, die bei den älteren weiblichen Personen beobachtete, ebenfalls ungünstige Erhöhung der HRV bleibt von dieser jedoch unbeeinflusst; in diesem Fall wird die fatale Sinus-Arrhythmie durch eine Sinus-Knoten-Dysfunktion hervorgerufen (140). Die Anhäufung von Kollagen bzw. eine Fibrosierung führen zum sogenannten „sick sinus-syndrom“ (141). Die intrinsische Sinus-Knoten-Funktion mit verlängerten R-R-Intervallen bzw. einer erhöhten HRV kommt auch ohne KHK in zunehmendem Alter vor (142; 143) und kann eine Arrhythmie triggern.

Letztlich werden zwei mutmaßliche Mechanismen diskutiert, die der erhöhten Mortalität bei KAN zugrunde liegen könnten. Die erste Hypothese postuliert eine mögliche Prädisposition für maligne ventrikuläre Arrhythmien in Zusammenhang mit der bei Patienten mit KAN nachweisbaren Verlängerung der QT-Dauer (25) in Analogie zur QT-Verlängerung beim idiopathischen langen QT-Syndrom, welches durch rezidivierende Synkopen und hohe Inzidenz von plötzlichem Herztod infolge von paroxysmalem Kammerflimmern (Torsades de pointes) charakterisiert ist (144). Verschiedene prospektive Studien unterstützen diese Hypothese. So zeigten in einer kleineren klinischen Studie Diabetiker mit KAN, die innerhalb einer Beobachtungsdauer von 3 Jahren verstorben waren, im Vergleich zu den Überlebenden eine signifikant verlängerte QT-Dauer. Von den 10 Todesfällen unter den Patienten mit KAN waren 7 auf einen plötzlichen Tod zurückzuführen (25). Eine Studie aus Italien über 5 Jahre zeigte ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Typ 1 Diabetikern mit QT<sub>c</sub>-Verlängerung (odds ratio: 24.6 [95% Konfidenzintervall: 6.5-92.9]) (129). In einer dänischen Kohorte von Typ 1 Diabetikern, die über 10 Jahre beobachtet wurden, war die QT<sub>c</sub>-Verlängerung (>440ms) ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität, wobei das relative Risiko jedoch nur 1.04 (1.01-1.08) betrug (145). In der Dundee-Kohorte der UKPDS, die neu diagnostizierte Type 2 Diabetiker einschloss, war das QT<sub>c</sub>-Intervall ein Prädiktor für die Mortalität aus kardialer Ursache über einen Zeitraum von durchschnittlich 10,3 Jahren (121).

Eine andere Hypothese für die Erklärung der erhöhten Mortalität bei KAN geht davon aus, dass bei KAN eher die gestörte zentrale Kontrolle der Atemre-

gulation als die abnormalen kardiovaskulären Reflexmechanismen für die ungünstige Prognose verantwortlich zu machen ist (146).

In der Tat neigen Diabetiker mit KAN vermehrt zu einer Schlafapnoe und einem nächtlichem O<sub>2</sub>-Sättigungsabfall (147-149). Vereinzelt wurde jedoch auch bei der KAN ein normales Atemverhalten und eine regelrechte Oxygenierung im Schlaf beobachtet (150). Bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom wurde in einer retrospektiven Multivarianzanalyse der Diabetes als eigenständiger Risikofaktor für die Mortalität dieser Patienten identifiziert (151).

Patienten mit vagaler KAN reagieren nicht adäquat auf eine Hyperkapnie und/oder Hypoxie (152-154). Allerdings scheint diese Störung in der Atemantriebssteuerung bei Hinzutreten einer sympathischen Dysfunktion mit orthostatischer Hypotonie wieder rückläufig zu sein. Daher wird angenommen, dass das sympathische System die Reaktion des Atemzentrums auf eine Hyperkapnie moduliert (152). Die Ursache für den reduzierten Atemantrieb ist bei den pathologischen zentralen Kontrollmechanismen und nicht bei unphysiologischen pulmonalen oder Zwerchfell-Funktionen zu suchen. Unterstützt wird diese Annahme durch den Befund, dass Naloxon, ein spezifischer Opioid-Antagonist, die CO<sub>2</sub>-Antwort im Sinne des Atemreizes bei Diabetikern mit KAN - im Gegensatz zu Gesunden - nicht beeinflusst (153). Die Frage, ob die herabgesetzte zentrale Kontrolle der Respiration oder eher andere Folgen des Diabetes mellitus für die KAN spezifisch sind, bleibt zunächst offen (8).

Die Haupttodesursachen von Typ 2 Diabetikern sind der Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz und der Hirnschlag (113). Das zerebrovaskuläre Mortalitätsrisiko bei Typ 2 Diabetikern steigt linear proportional zur QT<sub>c</sub>-Dispersion (113). Die QT<sub>c</sub>-Dispersion ist bei Typ 2 Diabetikern auch hinsichtlich kardialer Mortalität ein unabhängiger Risikofaktor (113).

Urämische Diabetiker mit schwerer KAN und signifikant höheren QT<sub>c</sub>D-Werten (100ms) sind hinsichtlich kardialer Arrhythmien gefährdeter als urämische Nicht-Diabetiker (QT<sub>c</sub>D: 51ms) (155). Die QT<sub>c</sub>D lag in der Kontrollgruppe bei 29ms. Die QTD scheint mit dem sudden death-Risiko besser zu korrelieren als die QT-Zeit selbst (155).

## **5 Messmethoden**

Die meisten Organe werden von beiden Schenkeln des ANS innerviert, so dass die Beobachtung sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Aktivität notwendig ist (156). Eine direkte, individuelle und quantitative Bestimmung der ANS-spezifischen Neurotransmitter Acetylcholin und Noradrenalin bzw. deren direkte Wirkung an der Synapse und am Erfolgsorgan sind lediglich von theoretischer Bedeutung. Daher sind alle breit anwendbaren Messmethoden nur indirekt. Dabei werden kardiovaskuläre Reflexmechanismen mittels Reizung peripherer Rezeptoren und Registrierung der Reflexantworten an peripheren Organsystemen geprüft (156).

Da die klassischen Symptome der KAN unklar bzw. subklinische Stadien oft noch nicht erfassbar sind, ist die Anwendung spezifischer, klinisch brauchbarer und sensitiver Methoden notwendig (18). Die geeigneten Messverfahren sollen einfach, nicht-invasiv, reproduzierbar, physiologiebezogen, kostengünstig und auch jederzeit wiederholbar sein (156; 157). In der klinischen Situation sind ideale Untersuchungsbedingungen jedoch kaum erreichbar. Standardisierte Bedingungen hinsichtlich Ruhe, vorheriger Medikamenteneinnahme, Rauchen, Koffein-Genuss, Nüchternheit, Stress, Tageszeit usw. sind als Vergleichbarkeitskriterien leider kaum realisierbar (156; 157).

Es gibt heute kein Testverfahren, welches den Zustand des ANS isoliert erfassen könnte. Daher ist eine Batterie von Testmethoden zuverlässiger als ein Einzeltest (18; 23; 157).

### **5.1 QT-Intervall**

#### **5.1.1 Ein Rückblick: Systolic Time Interval (STI)**

Die erste, nicht-invasive, einfache, preiswerte, reproduzierbare und somit für prospektive Untersuchungen geeignete Methode zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion (LV-Funktion) war die Bestimmung des sogenannten „systolic time interval“ (STI). Der unbestreitbare Vorteil der Methode ist, dass weder die Kraft noch Distanz, sondern lediglich die Zeit gemessen werden muss (158).

STI beinhaltet drei Parameter:  $QS_2$  (mit QT-Zeit identisch) repräsentiert die vollständige elektrische Systole im EKG. Sie beginnt mit dem nach unten gerichteten Ausschlag der Q-Welle und endet mit der phonokardiographisch messbaren hochfrequenten Vibration des 2. Herztones ( $S_2$ ).

Das  $QS_2$  (QT) lässt sich in die „pre-ejection period“ (PEP) und die „left ventricular ejection time“ (LVET, Öffnung der Aortenklappe) aufteilen. Das LVET ist mittels „carotid pulse tracing“ (pulse-transducer) bestimmbar. Es gilt:  $PEP = QS_2 - LVET$

Die STI-Parameter  $QS_2$  (QT-Zeit), PEP und LVET sind herzfrequenzabhängig. Die erste mathematische Korrektur nach Weissler (regression equation) ergab die Werte von  $PEP_c$  und  $LVET_c$ .

Eine  $PEP_c$ -Erhöhung zeigt die Verlangsamung der linksventrikulären Druckanstieggeschwindigkeit bzw. Verkürzungsgeschwindigkeit des arbeitenden Myokards an. Die Folge ist ein verspätetes Auftreten des linksventrikulären Auswurfs. Da wegen der direkten Beeinflussung durch Änderungen der  $PEP_c$  das  $LVET_c$  nicht isoliert betrachtet werden kann, wurde der  $\frac{PEP_c}{LVET_c}$ -Index eingeführt. Es ist ein indirektes Maß zur Bestimmung der linksventrikulären Leistung; je kleiner dieser Index ist, desto besser ist die linksventrikuläre Funktion und vice versa. Bei Patienten mit Herzfehlern bzw. einer Herzinsuffizienz, einer Hypertonie oder einem Infarkt wurden zustandsabhängig erhöhte Indizes gefunden.

Die Parameter des STI sind kein Mittel der Differentialdiagnose, sondern ein Maß für die linksventrikuläre Leistung. Mit deren Hilfe können positiv- oder negativ-inotrope Wirkungen von Medikamenten und die Änderungen des pre- bzw. afterloads quantitativ gemessen werden.

Da die Bestimmung des  $\frac{PEP_c}{LVET_c}$ -Index als aussagekräftiger Index des STI eine gleichzeitige Anwendung des EKG, der Phonokardiographie und des Carotis-Puls-Transducers voraussetzt, ist sie für das Mehrfach-Screening von Tausenden von Patienten kaum geeignet.

Glücklicherweise kommt uns, wie oben bereits angeführt, das  $QS_2$  bzw. die damit identische, im EKG leicht messbare QT-Zeit zu Hilfe, da sie ebenfalls eine eindeutige Aussagekraft besitzt.

### 5.1.2 QT-Zeit

Die QT-Strecke im EKG repräsentiert die Gesamtzeit von Depolarisation und Repolarisation der Kammermuskulatur. Die Summe aller Aktionspotentiale des ventrikulären Myokards wird elektrische Kammersystole genannt. Das QT-Intervall umfasst den Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle (QRS-Komplex). Seine Dauer ist abhängig vom Alter, dem Geschlecht sowie der Herzfrequenz des Probanden oder des Patienten. Daher müssen die gemessenen Werte herzfrequenzbezogen korrigiert werden. Die physiologische Obergrenze liegt bei 0,40s bei einer Herzfrequenz von ca. 70 Schlägen/min. Die korrigierte QT-Zeit ( $QT_c$ ) wird meist mit der Formel nach Bazett (159) bestimmt (vgl. 5.1.3.1 Die Korrektur-Formeln).

Die exakte Bestimmung der QT-Strecke ist durch verschiedene Variationsmöglichkeiten der T-Welle oft erschwert. Falls das Ende der T-Welle im Oberflächen-EKG nicht genau abgrenzbar ist, kann die QT-Zeit mit Hilfe einer sog. Tangentenkonstruktion (Anlegen einer Tangente vom absteigenden T-Schenkel bis zur isoelektrischen Linie) ermittelt werden (112; 120). In extremen Fällen kann das Phonokardiogramm Hilfestellung leisten; der II. Ton liegt vor der TU-Verschmelzungswelle.

Zahlreiche Medikamente (z.B.  $\beta$ -Blocker) verlängern das QT-Intervall und provozieren, insbesondere bei einer Bradykardie, gefährliche ventrikuläre Arrhythmien wie die „torsades de pointes“ (47). Die lebensbedrohende Bedeutung einer Verlängerung der QT-Zeit kann anhand des erblichen „langen QT-Zeit-Syndroms“ gezeigt werden:

Das genetisch bedingte, als „surdo-cardiac-syndrom“ erstmalig 1957 von Jervel, Lange und Nielsen beschriebene „lange QT-Syndrom“ mit Taubstummheit und autosomal-rezessivem Erbgang bzw. das autosomal-dominant vererbte Romano-Ward-Syndrom (1963/64) ohne Taubstummheit sind klinisch durch Synkopen und den plötzlichen Herztod gekennzeichnet.

Die Ursache der QT-Verlängerung ist eine asynchrone Repolarisation der Herzmuskelfasern. Dadurch können einerseits Reentry-Mechanismen im His-Purkinje-System, andererseits Extrasystolen entstehen, die wiederum, bedingt durch ihre unterschiedlichen Refraktärzeiten in den Leitungsbahnen, Tachykar-

dien im Sinne einer kreisenden Erregung auslösen können. Durch die asynchrone Repolarisation der Herzmuskelfasern ist die elektrische Diastole verlängert bzw. die monophasischen Aktionspotentiale sind verzögert. Am Ende der Schenkelskette steht das Kammerflimmern. Auch eine Bradykardie allein kann durch die Beeinflussung der Refraktärphase Arrhythmien auslösen (82; 160). Nach den Ergebnissen des „International Long-QT-Syndrome Registry“ (161) lag die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes der betroffenen Patienten, je nach Lokalisation der Gen-Mutation, bei 63%, 46% bzw. 18%.

Bei verlängertem QT-Syndrom können psychische oder physische Anstrengungen infolge gesteigerter Sympathikus-Aktivität bzw. abnormaler Reaktion auf adrenerge Reize Tachyarrhythmien auslösen (162). Ektopie supraventrikuläre Rhythmen, AV-Knotenrhythmus, wandernder Schrittmacher, ventrikuläre Tachyarrhythmien sowie Kammerflimmern und Asystolie oder auch eine Sinusbradykardie treten in diesem Patientengut gehäuft auf.

Bei den betroffenen Patienten wurde auch eine niedrige rechtsseitige und erhöhte linksseitige Sympathikusaktivität als mögliche Ursache der elektrischen Instabilität nachgewiesen. Die positiven Erfahrungen mit  $\beta$ -Blockern könnten dafür sprechen, dass eine Überempfindlichkeit bzw. eine pathologische Reaktion auf eine normale Sympathikusaktivität seitens des erkrankten Reizbildungs- und Reizleitungssystems für die Anfälligkeit für Arrhythmien verantwortlich ist (163).

### **5.1.3 Herzfrequenzkorrigierte QT-Zeit: $QT_c$**

Die Relation zwischen der Herzfrequenz und der ventrikulären Aktionspotentiale ist komplex und führt zu einer Frequenzabhängigkeit der QT-Zeit. Diese Abhängigkeit ist am besten als eine Hyperbel mit einem Maximum bei dem längsten R-R-Intervall (Bradykardie) und mit einem Minimum bei dem kürzesten Intervall (Tachykardie) aufzufassen (160).

Die Herzfrequenz ist ein wichtiger Indikator für die Beurteilung von herzkranken Patienten. Daher wird neben den  $QT_c$ - bzw.  $QT_c$ -Dispersions-Daten auch die Herzfrequenz mit den dazugehörigen QT-Angaben erwartet. Experimentell erhobene Befunde zeigen, dass die  $QT_c$ -Zeit unter Kontrolle des autonomen

Nervensystems steht. Eine QT<sub>c</sub>-Zeit-Prolongation ist eine Folge von Störungen seitens der autonomen Innervation des Herzens (164).

Wegen der Frequenzabhängigkeit der QT-Zeit muss eine frequenzbezogene Korrektur vorgenommen werden.

### 5.1.3.1 Die Korrektur-Formeln

Die älteste Korrekturformel stammt von Bazett (1920) (159):

$QT_c = \frac{\text{gemessene QT - Zeit}}{\sqrt{RR - \text{Intervall}}}$  Inwieweit die Bazett-Formel in mancher Hinsicht problematisch ist, wird seit vielen Jahrzehnten immer wieder diskutiert.

Mathematische Grundregeln fordern hier ihren Tribut: Wegen ihrer „square root equation“-Charakteristik täuscht diese Formel bei sehr langsamen Herzfrequenzen eine unproportional ansteigende QT-Verlängerung vor, während in sehr hohen Frequenzbereichen die QT-Korrektur nach unten zunehmend insuffizient wird (160). Bei einer ventrikulären Fibrillation, welche als die extremste Form der Tachykardie angesehen werden kann, wird die Zeit des Aktionspotentials niemals kürzer als ca. 200ms angegeben (165). Die Dauer des Aktionspotentials und die Zyklus-Dauer passen nicht mehr zusammen. Im Falle einer extremen Bradykardie ist dieses Verhältnis ebenfalls nicht mehr wahrheitstreu. Im Sinne der Bazett- und anderer uniformer Funktionsformeln würde die myokardiale Repolarisationsphase keine obere Grenze haben. Experimentelle und klinische Daten belegen dagegen eindeutig, dass die Dauer des Aktionspotentials eine bestimmte Obergrenze, trotz extremer Herzfrequenzverlangsamung, nicht überschreitet (166).

Karjalainen et al. schlugen einen anderen Zugang zur herzfrequenzgerechten QT-Zeit-Korrektur vor (167). Neuartig daran ist, dass die Autoren für den Korrektur-Algorithmus drei separate, lineare Regressions-Funktionen verwendet haben, wobei jeder von diesen nur für einen bestimmten Herzfrequenzbereich die entsprechende Frequenzabhängigkeit der dazugehörigen QT-Zeiten berücksichtigt.

Die Fridericia-Formel basiert auf einer „cubic root equation“ (168):

$$QT_{Fc} = \frac{QT}{RR^{1/3}} .$$
 Sie garantiert im niedrigen Frequenzbereich eine sehr gute Korre-

lation.

Die 1992 publizierte Framingham-Formel verspricht eine Linearität (169). Die „linear regression equation“ der Framingham-Study:  $QT_{Lc} = QT + 0,154 \cdot (1 - RR)$  ist zwar korrekturgenau für die normale, nicht aber für hohe oder niedrige Frequenzen. Trotz dieser Einschränkungen akzeptieren manche Untersucher sie jedoch als frequenzabhängig (170).

Obgleich sie häufig verwandt wird, bietet die Bazett-Formel die schlechtesten Korrelationsergebnisse in allen Frequenzbereichen. Die Karjalainen-Formel scheint, wenn auch nur bei gesunden jungen Probanden, die Zuverlässigste zu sein. Letztlich haben alle - ob sie nun ein- oder multivariable Gleichungen sind - Eines gemeinsam: Sie bieten eine ausreichende Validität der Frequenzabhängigkeit nur in einem bestimmten Frequenzbereich.

Weiterhin ist zu bemängeln, dass keine der QT-Korrektur-Algorithmen die Beeinflussung durch das ANS berücksichtigt, obwohl hinreichend bekannt ist, dass der Sympathikus die ventrikuläre Repolarisation frequenzunabhängig verkürzt (42; 171). Diese Tatsache mag laut Karjalainen mit ein Grund dafür sein, dass die in Ruhe gemessenen QT-Zeiten mit denen des Holter-EKGs oft schlecht korrelieren. Bei derselben Person, unter verschiedenen Sympathikus-Einflüssen und dadurch bedingt unterschiedlichen Herzfrequenzen im Holter-EKG gemessene QT-Zeiten können zwar mit den entsprechenden Herzfrequenzen korrespondieren, aber mit QT-Werten von anderen Personen nicht identisch sein. Die autonome Innervation modifiziert sowohl die Verkürzung als auch die Verlängerung des Aktionspotentials, je nachdem, ob in der bestimmten Myokardregion der sympathische oder der parasympathische Einfluss überwiegt (eine entsprechende Ansprechbarkeit des Myokards vorausgesetzt) (42).

Trotz allem bleibt die „alte“ Bazett-Formel, ungeachtet der berechtigten Kritik, populär. Der Grund hierfür ist sicherlich der Mangel an besseren Alternativen (162).

### **5.1.3.2 Veränderung der QT<sub>c</sub>**

Neben einem kongenitalen „Long-QT-Syndrome“ können auch zahlreiche andere Erkrankungen und auch Medikamente eine Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls verursachen (160):

- ausgeprägte Bradykardie
- AV-Block
- Myokardischämie (sehr ausgeprägte Verlängerung)
- Kardiomyopathie
- Hyperthyreose
- Hypophyseninsuffizienz
- neurogene Erkrankungen
- Diabetes mit und ohne Neuropathie
- Klasse-I-Antiarrhythmika
- Tranquilizer.

Regulationsbehörden weltweit haben bisher über 100 Medikamente identifiziert, von denen die meisten zwar nicht primär im kardiovaskulären pharmakologischen Sektor eingesetzt werden, die als QT-Zeit-verändernd gelten (172). Viele Medikamente aus den unterschiedlichsten Substanzgruppen scheinen eine gemeinsame bedrohliche Nebenwirkung zu haben: ventrikuläre Tachyarrhythmien, welche mit einer QT-Zeitverlängerung verbunden sind. Nach De Ponti und Kollegen ist die systematische Identifikation und Subklassifizierung der Substanzen mit einem proarrhythmogenen Potential und breiter Verteilung in der Allgemeinbevölkerung ein wichtiger erster Schritt, um nachfolgend pharmako-epidemiologische Studien zur Quantifizierung der proarrhythmogenen Risiken durchzuführen (173).

Basierend auf diesen Ergebnissen untersuchten DeBruin und Kollegen in einer Fall-Kontroll-Studie das Risiko, einen Herzstillstand im Universitätsklinikum Amsterdam zu erleiden in Verbindung mit der Einnahme nicht-antiarrhythmischer, aber die QT<sub>c</sub>-Zeit verlängernder Medikamente. Die Patienten, die im Rahmen ihrer Dauermedikation QT<sub>c</sub>-verlängernde Wirkstoffe einnahmen (42/140), boten einen statistisch gesehen signifikanten Anstieg des Risikos, einen Herzstillstand zu erleiden und somit das dortige Reanimationsteam bemühen zu müssen: (OR 2,1, 95% CI 1,2-3,5). Dieses Risiko erhöhte sich noch weiter, wenn die Patienten mehr als die übliche Tagesdosis (OR 2,5, 95% CI

1,1-5,9) bzw. mehr als einen QT-relevanten Wirkstoff zeitgleich einnehmen (OR 4,8, 95% CI 1,6-14) (174).

Das QT<sub>c</sub>-Intervall von Diabetikern mit DAN ist gegenüber Diabetikern ohne DAN verlängert (42). Typ 1 Diabetiker mit Proteinurie und ischämischer Herzkrankheit zeigen eine ausgeprägte QT<sub>c</sub>-Verlängerung, wobei sowohl ihre Gesamt- als auch „sudden death“-Mortalität erhöht ist (25; 116).

Ein verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall ist oft mit einem Mikrovolt-TWA (T-Wellen-Alternans) assoziiert. Deren Pathomechanismus scheint mit einer erhöhten elektrischen Vulnerabilität und Arrhythmie-Neigung des Myokards auf dem Boden von Inhomogenitäten der myokardialen Erregungsausbreitung und Repolarisation, weitgehend identisch zu sein (7).

#### **5.1.4 Automatisierte QT-Strecken-Analyse**

##### ***5.1.4.1 T-Wellenmorphologie als Problem***

Da die T-Wellenmorphologie (oft zu niedrige Amplitude) ein kaum lösbares Problem bei der Analyse darstellt, ist die automatisierte QT-Intervall-Messung schwierig. Obwohl die Frage, ob das Ende der T-Welle die Dauer der ventrikulären Repolarisation exakt repräsentiert, noch nicht endgültig geklärt ist (160), geht man allgemein davon aus, dass die manchmal nach der T-Welle folgende „silent repolarisation“ zu vernachlässigen wäre.

Sowohl beim kongenitalen als auch beim erworbenen „Long-QT-Syndrom“ wird die abnormale Verlängerung des QT-Intervalls und die daraus resultierende Arrhythmie-Neigung eher durch die frühe „afterdepolarisation“ als durch die Prolongation der Repolarisation verursacht. Die frühe Afterdepolarisation wird im EKG meistens durch eine verzögerte U-Welle statt durch eine T-Wellen-Verlängerung angezeigt (162). Beim „Long-QT-Syndrom“ kann man die T- und U-Wellen wegen der häufigen T-U-Wellen-Fusionen oft schwer auseinander halten. Die QT-Korrektions-Algorithmen, welche die U-Wellen nicht erkennen bzw. diese nicht mit erfassen, ignorieren diese potentiell gefährliche arrhythmogene Abnormität (175). Als Standard soll gelten, dass zu flache T-Wellen bzw. undefinierbare oder mit U-Wellen interferierende T-Wellen-End-Strecken die betroffene Ableitung bei der Erfassung der QT-Zeiten disqualifizieren (155; 176-179).

Die T-Welle kann auch biphasisch erscheinen. Auf die erste T-Welle kann dann eine zweite, von der isoelektrischen Linie her betrachtet gegensinnige (negativ-positive oder positiv-negative), T-Welle erscheinen, wobei das Zeit-Intervall zwischen den beiden nicht größer als 150ms sein darf.

Kleine T-Wellen ( $250\mu\text{V}$ ) beeinträchtigen die QT-Intervall-Messgenauigkeit. Um nicht zu viele T-Wellen bzw. gesamte Ableitungen aus der Analyse ausschließen zu müssen, schlagen Murray et al. vor, T-Wellen  $>100\mu\text{V}$  grundsätzlich mit zu messen (180).

Automatisierte Messungen, bei denen das Ende der T-Welle als der Punkt angesehen wird, an dem eine höhere als die isoelektrische Linie unterschritten wird (threshold technique), dürfen wegen der unakzeptabel hohen Variabilität nicht angewandt werden (180).

Die „differential threshold“-Methode (DTH) betrachtet das Ende der T-Welle als Schnittpunkt der T-Welle mit dem Differential der T-Welle (180).

Bei der „slope intercept“-Methode (SI) endet die T-Welle an dem Schnittpunkt der isoelektrischen Linie mit der tangentialen Linie, die auf den höchsten Punkt der T-Welle angelegt wurde.

Die „peak slope intercept“-Technik (PSI) betrachtet das Ende der T-Welle als den Schnittpunkt der isoelektrischen Linie mit der durch den höchsten Punkt der T-Welle und durch das Maximum des T-Wellen-slope gelegten Linie.

Da kardiovaskulär erkrankte Patienten häufig pathologische T-Wellen aufweisen, sind die automatisierten QT-Messungen je nach verwendeter Technik häufig ungenau. Auch T-Wellen-Amplituden  $<0,25\text{mV}$  bereiten große Probleme für die automatische Messung, deshalb sollten solche Daten vorsichtig interpretiert werden. Die PSI-Technik scheint hinsichtlich Zuverlässigkeit am ehesten an die manuelle Messgenauigkeit heran zu kommen (181).

#### **5.1.4.2 Man versus machine**

McLaughlin et al. untersuchten computergestützte automatische Algorithmen hinsichtlich ihrer Vergleich- und Reproduzierbarkeit (181). Die automatisch gemessenen QT-Differenzen fielen mit 30% größer aus als die interindividuelle Variabilität der visuellen Auswertung (d.h. QT-Intervall-Abweichungen von 20ms).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Savalieva et al. (182) einige Jahre später. Daher ist es verständlich, dass es keinen allgemein anerkannten „Goldstandard“ bzw. Normwert gibt (160).

## 5.2 QT-Dispersion

Die QT-Dispersion (QTD oder  $QT_d$ ) wurde 1990 von einer britischen Forschergruppe eingeführt (183). Ein Jahr später zeigte dieselbe Gruppe, dass Sotalol die QT-Dispersion senkt (184). Die QTD, definiert als Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall im 12-Kanal-Oberflächen-EKG, quantifiziert das Ausmaß der räumlichen Inhomogenität der Ventrikelrepolarisation (176; 185-197). Sie ist ein Maß für die ventrikuläre Arrhythmogenität (198). Die QT-Dispersion per se ist nicht frequenzkorrigiert.

In zahlreichen klinischen Studien wurde versucht, bei diversen kardialen Grunderkrankungen eine pathologisch erhöhte QT-Dispersion als Risikomarker für den plötzlichen Herztod zu identifizieren. Gründe für die voneinander abweichenden Studienergebnisse und die dadurch bisher geringe praktisch-klinische Relevanz dieses Parameters sind unter anderem in den Schwierigkeiten der Bestimmung des T-Wellen-Endes sowie an der fehlenden Standardisierung der Methodik und der Normalwerte zu suchen (185).

Das QT-Intervall als Maß für die Dauer der Repolarisation weist eine seit längerem bekannte Varianz innerhalb der Ableitungen des konventionellen Oberflächen-EKG auf (197). Zu dieser räumlichen Inhomogenität kommt eine charakteristische zirkadiane Rhythmik hinzu, mit einer signifikant größeren QT-Differenz zur Nacht als tagsüber.

Der Begriff der QT-Dispersion als Ausdruck und Maß für die regionalen Unterschiede seitens der Dauer der Kammerrepolarisation wurde jedoch erst 1990 von der Arbeitsgruppe um Campbell geprägt und durch die Korrelation mit epikardial abgeleiteten, monophasischen Aktionspotentialen validiert (183).

Dass die im Oberflächen-EKG gemessene QT-Dispersion tatsächlich einer inhomogenen Kammerrepolarisation entspricht, konnte durch die Arbeitsgruppe von Franz und Hohnloser im Weiteren bestätigt werden. Sie wiesen am perfun-

dierten Langendorff-Kaninchenherzen eine signifikante Korrelation zwischen QT-Dispersion und der Dispersion der Aktionspotentialdauer nach (185).

Das Konzept der QT-Dispersion als Risikomarker des plötzlichen Herztodes geht davon aus, dass bei zunehmender Zeitdifferenz des Repolarisationsvorganges in unterschiedlichen Myokardarealen das Auftreten beispielsweise von Reentry-Phänomenen mit konsekutiven ventrikulären Tachyarrhythmien begünstigt wird.

Die Untersuchung, methodisch gesehen, ist nicht unumstritten, da zu einer hohen Untersucherabhängigkeit auch noch eine geringe Reproduzierbarkeit der QT-Dispersion in den konsekutiv abgeleiteten EKGs mit einem relativen Fehler bis zu 35% hinzukommt (120; 182). Probleme bei der Auswertung bieten neben sehr flachen T-Wellenverläufen vor allem die Handhabung und Differenzierung von gekerbten T-Wellen gegenüber TU-Verschmelzungskomplexen oder negativen T-Wellen bei positiver U-Welle, wie bereits 1957 von Holzmann (199) beschrieben wurde. Da die U-Wellen-Bildung in den präkordialen Ableitungen aufgrund des kurzen Myokard-Elektroden-Abstandes am auffälligsten ist, sind Messdifferenzen in diesen Ableitungen auch die wesentliche Ursache der signifikanten Untersucherabhängigkeit bei der QT-Dispersionsbestimmung.

In der Literatur kommen unterschiedliche Methoden zur Bestimmung des T-Wellen-Endes zur Anwendung, am gebräuchlichsten ist die Messung nach Lepeschkin: Nach Identifikation des T-Wellen-Gipfels wird der Schnittpunkt der Tangente, die in der absteigenden T-Welle die größte Abfallsteilheit aufweist, mit der isoelektrischen Linie als T-Wellen-Ende definiert (197).

Ein weiteres Problem ist in dem Fehlen eines internationalen, methodischen Standards der QT-Intervall-Messung zu sehen. Für das abgeleitete 12-Kanal-EKG selbst gilt allgemein, dass eine Papiervorschubgeschwindigkeit von 50 mm/s und eine Amplitude von 10 mm/mV gewählt werden sollen und mindestens 6 Ableitungen auswertbar sein müssen (112). Der unterschiedlichen Anzahl der auswertbaren Ableitungen wird dadurch Rechnung getragen, dass die QT-Dispersion durch die Wurzel der bewerteten Ableitungen geteilt wird (200).

Auch die Frage, ob das QT-Intervall für die vorliegende Frequenz beispielsweise mittels der Bazett-Formel korrigiert werden muss, ist strittig. Um hier einen Konsens zu finden, müsste geklärt werden, ob die QT-Dispersion wirklich fre-

quenzabhängig ist. Weiterhin ist unklar, ob eine Frequenzkorrektur nur die unmittelbar vorausgehende Zykluslänge berücksichtigen muss oder eine Mittelung über mehrere Zyklen erfolgen sollte.

Ob der Ausschluss oder die Einbeziehung flacher T-Wellen in die Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Messergebnis hat, ist nicht klar; so reduzierte sich in einer Untersuchung von Murray et al. die QT-Dispersion signifikant um ca. 30%, wenn T-Wellen  $<100 \mu\text{V}$  und um ca. 51%, wenn T-Wellen  $<250 \mu\text{V}$  nicht in die Berechnung mit einfließen (180).

Mittels eines Multikanal-Digital-Monitorings über 24-Stunden ist es möglich, auch den zeitlichen Verlauf der QT-Dispersion zu erfassen. Es ist sicherlich sinnvoll, neben der räumlichen auch die zeitliche Komponente in die Analyse und die entsprechende Risikostratifikation mit einzubeziehen (185).

Man kann orientierend davon ausgehen, dass bei Messwerten  $\leq 65\text{ms}$  eine „physiologische“ QT-Dispersion vorliegt. Als „pathologische“ QT-Dispersion wurde ein Wert  $>65\text{ms}$  vorgeschlagen (185).

Die QT-Dispersion blieb jahrzehntelang unbeachtet, obwohl sie das einzige nicht-invasive Maß darstellt, mit dem man die Refraktärphase des Myokards erfassen kann (201). Die QT-Dispersion reflektiert regionale Variationen in der ventrikulären Repolarisation, die als elektrophysiologisches Substrat von Arrhythmien gelten. Sowohl lange und dispergierte ventrikuläre Aktionspotentiale, aber auch kurze mit verminderter Refraktärphase, prädisponieren für ventrikuläre Arrhythmien.

Es ist bekannt, dass die QT-Zeit-Verlängerung sowohl arrhythmogen als auch anti-arrhythmogen - gar neutral - sein kann. Eine uniforme Verlängerung des Aktionspotentials in allen Herzfasern ist nicht schädlich, sie stellt eher ein therapeutisches Prinzip dar (160). Eine Dispersion der Depolarisation dagegen deutet auf eine Gefahr von ventrikulären Arrhythmien hin. Die T-Wellen sind in diesem Fall breit und mit niedriger Amplitude (160). Eine Bradykardie und ein AV-Block bei erhöhter QT-Dispersion sind „pro-torsade“, während eine QT-Prolongation mit generalisierter Aktionspotential-Verlängerung dies nicht ist.

Die Bazett-Formel ergibt für die  $QT_d$  bei ca. 80 Schlägen/min die niedrigsten Werte; mit Änderung der Herzfrequenz in beide Richtungen werden die korrespondierenden  $QT_d$ -Werte unproportional höher. Das QT-Intervall wird also durch

die Bazett-Formel bei höheren Herzfrequenzen über- und bei niedrigen unterkorrigiert (170). Innerhalb eines physiologischen Herzfrequenzbereiches (ca. 50-80 Schläge/min) sind die durch die Bazett-Formel und andere Methoden berechneten  $QT_d$ -Werte annähernd identisch. Deshalb wird die Formel nach Bazett allgemein akzeptiert und auch benutzt. Erwähnenswert sind mehrere technisch orientierte Studien, welche bei  $QT_d$ -Messungen grobe Abweichungen feststellen konnten: Intraindividuelle Unterschiede hinsichtlich Proband und Untersucher beliefen sich auf 30-40% (202; 203). Andere Autoren fanden mit <10ms eine viel geringere intra- und interindividuelle Variabilität (204-208).

Verallgemeinernd kann man davon ausgehen, dass neben den frequenzkorrigierten  $QT_c$ -Dispersions-Werten stets auch die unkorrigierten  $QT_d$ -Daten angegeben werden sollten, da die Notwendigkeit der Frequenzkorrektur unbewiesen ist, insbesondere, da die eventuell gefundenen  $QT_c$ -Unterschiede theoretisch auch durch eine Über- oder Unterkorrektur der QT-Daten verursacht sein könnten (134). Die Frage nach den optimalen Indizes der QT-Dispersion ist noch offen, damit ist eine allgemeine Frequenzkorrektur oder eine Berücksichtigung der Mindestanzahl der auswertbaren Ableitungen möglicherweise nicht zwingend notwendig (209).

Unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Herzfrequenz sowie der Anzahl der auswertbaren Ableitungen können weitere Parameter berechnet werden:

$$QTD_a = \frac{QTD}{\sqrt{n}} \quad [\text{ms}] \quad (n = \text{Anzahl der auswertbaren Ableitungen})$$

$$QTD_c = \frac{QT_{\max}}{\sqrt{RR}} - \frac{QT_{\min}}{\sqrt{RR}} \quad [\text{ms}]$$

$$QTCD_a = \frac{QTD_c}{\sqrt{n}} \quad [\text{ms}] \quad (n = \text{Anzahl der auswertbaren Ableitungen})$$

Wie oben bereits ausgeführt, sehen Walter et al., zumindest bei KHK-Patienten, in der Berechnung von  $QTD_c$  und  $QTD_a$  keinen weiteren Vorteil (209).

## 5.2.1 QT<sub>c</sub>-Dispersion und der kardiogene Tod

Eine gesteigerte QT-Dispersion scheint für viele unterschiedliche Entitäten charakteristisch zu sein, wie:

- akute Myokardischämie
- Post-Infarkt-Stadien
- hypertrophische Kardiomyopathie
- Vitien
- pAVK
- inhomogene Myokardfibrose
- Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus)
- Elektrolythaushaltstörungen (Hypokalzämie und -magnesiämie) (179)
- exzessive ventrikuläre Wandbelastung (210)
- angeborenes Long-QT-Syndrom (121)
- chronische Herzinsuffizienz (211)
- alkoholbedingte Leberzirrhose (179).

KHK-Patienten weisen auch im kritischen Post-Infarkt-Stadium erhöhte QT-Dispersionswerte auf. Der frühe prognostische Wert der QT<sub>c</sub>-Dispersion ist jedoch gering, da das „ventricular remodelling“ und die assoziierte lokale Hypokalzämie bis zu 14 Tagen andauern können (200).

In einer Studie ließen sich Myokardinfarktpatienten, die vor dem Ereignis hinsichtlich der QT<sub>c</sub>-Variabilität keine signifikanten Unterschiede zeigten, 2-3 Tage nach der Ischämie-Phase in zwei Gruppen einteilen. Die innerhalb der Beobachtungsphase verstorbenen Patienten zeigten gleichbleibende QT<sub>c</sub>-Dispersionsdaten, wobei die Überlebenden fallende Werte hatten (110,9ms bzw. 76,5ms). Dies spricht für die Bedeutung der regionalen Variabilität der ventrikulären Repolarisation (200). Nur die persistierende Zunahme der QT<sub>c</sub>-D ist prognostisch maßgeblich. Eine erfolgreiche Thrombolyse (112) bzw. eine erfolgreiche Koronar-Angioplastie reduzieren die QT<sub>c</sub>-Dispersion (212).

Die QT<sub>c</sub>-Dispersion korreliert mit dem Plasma-Insulin (IRI). Insulin moduliert bekanntlich das Membran-Potential von isolierten Myokardzellen. Hyperinsulinämie und Insulin-Resistenz sind mit KHK und vasospastischer Angina (Prinz-

metal-Angina) assoziiert. (213). Die QT-Dispersion ist bei Diabetikern erhöht, wobei die Dauer der Erkrankung nicht relevant zu sein scheint (176).

### 5.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Die Messung der HRV eignet sich zur Beurteilung der neurovegetativen Funktion des Herzens. Die über kürzere (Minuten) oder längere Zeiträume (24 Stunden) gemessenen R-R-Schwankungen der Herzfrequenz werden über verschiedene statistische Verfahren analysiert. Bei der Bestimmung der HRV im Zeitbereich (time domain) werden die R-R-Intervalle über die Zeit gemessen und hieraus mathematische Messgrößen berechnet. Bei der Analyse im Frequenzbereich (frequency domain) werden R-R-Intervalle spektral-analytisch (z.B. fast Fourier transformation, FFT) verarbeitet. Durch die fast Fourier transformation können die ursprünglich zeitbezogenen Messdaten mathematisch in frequenzbezogene Daten umgewandelt werden. Anhand dieser Technik kann nicht nur die Variabilität, sondern auch die Oszillations-Frequenz (Zahl der HF-Funktionen per Sekunde) berechnet werden. Aus der Spektraldichteverteilung (Energiedichteverteilung) werden Frequenzbereiche und daraus nichtparametrische Größen abgeleitet. Im so genannten „Power Spectrum“ werden die Amplituden der Herzfrequenz-Funktion zu verschiedenen Oszillations-Frequenzen anschaulich gemacht. Das „Power Spektrum“ der HRV weist bei der Kurzzeitmessung drei charakteristische Frequenzbereiche auf:

- sehr niedrige Frequenzanteile (VLF): 0-0,04 Hz
- niedrige Frequenzanteile (LF): 0,04-0,16 Hz
- hohe Frequenzanteile (HF): 0,15-0,4 Hz

Der VLF-Bereich ist laut Ziegler den Fluktuationen der Vasomotorik und der Thermoregulation bzw. dem Sympathikus zugeordnet. Der LF-Bereich spiegelt die Baroreflex-Funktion wider und wird von beiden vegetativen Nervenschenkeln beeinflusst. Der HF-Bereich steht unter dem Einfluss der respiratorischen Aktivität bzw. der parasympathischen Innervation (214-216). Deshalb ist bei Diabetikern mit typischer parasympathischer Dysfunktion der HF-Peak klein oder vol-

lends verschwunden. Im Falle einer sympathischen Funktionsstörung fehlt der LF- und VLF-Peak. Bei ausgeprägter KAN fehlen alle Frequenzanteile.

Zur Diagnose der KAN mittels autonomer Funktionstests siehe Kapitel 3.3 Diagnostik.

### **5.3.1 Die „Nicht-lineare“-Messmethode der HRV**

Die „non-linear“-HRV-Analyse bedient sich einiger Methoden, welche aus der Raumlehre der Fraktale (durch Computerprogramme generierte Geometrie) bzw. aus der „Chaos-Theorie“ abgeleitet wurden. Die Grundeigenschaften eines Fraktal-Objektes sind die Selbstähnlichkeit und Maß-Unveränderlichkeit. D.h., die strukturellen Details sind auch mit verschiedenen Auflösungen, die durch Zoomen entstanden sind, ähnlich. Die durch Computerprogramme generierte Dimension misst den Grad der Irregularität (217). Eine andere, nicht lineare Messmethode ist das „Poincaré plot“ (scatterplot, return map); es ist ein Diagramm, in dem jedes vom Schreiber aufgezeichnete R-R-Intervall als eine Funktion des vorherigen R-R-Intervalls gezeichnet (plotted) ist. Dieser Plot wird graphisch als aus einzelnen Punkten bestehende Vorlage dargestellt, was sich visuell leichter analysieren lässt als die statistische Messmethode der HRV (218).

Die „chaotische Verhaltensweise“ (chaotic behavior) ist durch Serien von unterschiedlichen oder verschiedenen Gleichungen charakterisiert, welche die Entwicklung eines Systems beschreiben und Lösungen aufzeichnen können, welche auf die Dauer wegen der sensitiven Bedingtheit durch die Ausgangskonditionen unberechenbar wären (217).

## **6 Fragestellung**

Bislang hat keine Studie systematisch den prädikativen Wert der HRV, QT<sub>c</sub> und QTD sowohl bei Diabetikern als auch Nicht-Diabetikern auf Bevölkerungsebene untersucht. Darüberhinaus sind die Risikofaktoren für diese kardialen Funktionsparameter unklar. Im Rahmen der populationsbasierten MONICA/KORA Augsburg Survey 1989/90 (S2)-Kohortenstudie sollten daher im Wesentlichen zwei Fragen beantwortet werden:

1.) Welches sind die kardiovaskulären Risikofaktoren für eine kardiale autonome Dysfunktion bei Männern und Frauen auf Bevölkerungsebene?

2.) Inwieweit tragen die o.g. Marker der kardialen autonomen Dysfunktion unabhängig von den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer erhöhten Mortalität über einen Zeitraum von 9 Jahren bei Menschen mit und ohne Diabetes bei?

## **7 Studiendesign und Methoden**

### **7.1 Studienpopulation**

Dieser Arbeit liegen die Daten des „MONICA Survey S2“ zugrunde als Teilprojekt der multinationalen MONICA-Studie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) (219).

In den Jahren 1989/90 wurde aus der Original-Population (n=349.050) in der süddeutschen Region in und um Augsburg eine Stichprobe im Alter zwischen 25 und 74 Jahren zufällig ausgewählt (n=4.940). Alle Studienteilnehmer im Alter zwischen 55 und 74 Jahren wurden in der vorliegenden Analyse eingeschlossen. Von diesen wurden 160 Teilnehmer aufgrund einer vorbestehenden Diagnose „Diabetes mellitus“ oder der Einnahme von Antidiabetika in die Gruppe „Diabetes“ eingeteilt. Weitere 1560 Teilnehmer, bei denen diese Kriterien nicht zutrafen, bildeten die Kontrollgruppe. Alle Studienteilnehmer wurden prospektiv im Rahmen des Projektes Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) nachbeobachtet. Nach einem neunjährigen Beobachtungszeitraum

wurden sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität evaluiert. Die Studie wurde von den örtlichen Behörden genehmigt; alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis.

## **7.2 Datenerhebung**

Die Phase der Datengewinnung dauerte von Oktober 1989 bis Juni 1990. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, in eines der 19 Untersuchungszentren in der Befragung Survey 1989/90 zu kommen. Diese Zentren waren auf das gesamte Einzugsgebiet der Studie verteilt. Die Teilnehmer unterzogen sich einem standardisierten Interview. Weiterhin wurden ihr Blutdruck, das Körpergewicht und die Körperhöhe gemessen. Ein Elektrokardiogramm in Ruhe wurde geschrieben. Es wurden Venenblutproben abgenommen. Die Probanden wurden gebeten, einen eigens zu diesem Zwecke generierten, detaillierten Fragebogen vollständig auszufüllen.

Die Untersuchungen wurden von 24 speziell geschulten Krankenschwestern bzw. Krankenpflegern oder anderem medizinischem Personal durchgeführt. Eine Qualitätskontrolle der Interviewtechnik sowie der Blutdruckmessung wurde pro Befragungszeitraum jeweils dreimal durchgeführt.

Bei allen Teilnehmern erfolgte prospektiv nach 9 Jahren im Rahmen der KORA-Plattform eine Erhebung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität.

### **7.2.1 Interview**

Das standardisiert durchgeführte Interview mit allen Studienteilnehmern beinhaltete Fragen zu den folgenden Themen: soziodemographische Daten, Inanspruchnahme medizinischer Dienste, medizinische und Familienanamnese, Hintergründe zu einer Hypertonie, Einstellungen und das Wissen über die Hypertonie, Hypercholesterinämie und ihre Risiken, Eigenmedikation, Alkohol- und Tabakkonsum, allgemeines Gesundheitsverhalten und die Selbsteinschätzung des

Gesundheitszustandes. Weiterhin wurden Essgewohnheiten und das Ausmaß der sportlichen Aktivität erfragt.

### **7.2.2 Blutdruck und Hypertonie**

Jeweils im Anschluss an das Interview wurde der Blutdruck gemessen. So war gewährleistet, dass jeder Proband vor der ersten Blutdruckmessung eine ca. 30-minütige Ruhephase im Sitzen einhielt. Es wurde strikt auf die Einhaltung der Standards des MONICA-Manuals (220) und der American Heart Association (221) geachtet.

Insgesamt wurden jeweils drei Messungen am rechten Oberarm der Probanden mit einer mindestens drei-minütigen Pause zwischen den Messungen durchgeführt. Abhängig vom Armumfang standen drei verschiedene Manschettengrößen zur Verfügung (12x23cm, 12x28cm, 14x40cm).

Das Qualitätsmanagement beinhaltete die Untersuchung der inter- und intra-observer variation durch Supervisoren, die mittels eines Doppelstethoskopes und audiovisueller Bänder vor, während und nach der Untersuchungsperiode Kontrollen durchführten. Ein kumulativer Bericht wurde abschließend von Hense und Mitarbeitern veröffentlicht (222).

Die Hypertonie wurde gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert: systolischer Blutdruck  $\geq 160$ mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 95$ mmHg. Weiterhin wurden Probanden hinzugezählt, die aufgrund einer zuvor begonnenen medikamentösen antihypertensiven Therapie bei bekannter arterieller Hypertonie diese Grenzwerte nicht erreichten.

### **7.2.3 Serum-Cholesterin und Hypercholesterinämie**

Unter standardisierten Bedingungen (223) wurden den Studienteilnehmern in sitzender Position ohne ein generelles vorheriges Fasten 25 ml Venenblut entnommen und binnen der folgenden drei Tage (meist am folgenden Tag) durch das Zentrallabor des Zentralklinikums Augsburg mit Hilfe eines Autoanalyzers (SMAC, Fa. Technicon) per enzymatischer Methoden (CHOD-PAP, Boehringer Mannheim, Mannheim) untersucht.

Regelmäßige interne und externe Qualitätskontrollen für die Messung des Total-Serum-Cholesterins sowie des HDL-Cholesterins wurden vor und auch während des Datenerfassungszeitraumes durchgeführt. Die externe Qualitätskontrolle wurde durch das externe WHO-Qualitätskontrollzentrum für Flüssigkeiten in Prag durchgeführt. Die Messergebnisse wurden sowohl in mmol/l als auch in mg/dl angegeben.

Eine Hypercholesterinämie wurde gemäß der Vorgaben der European Atherosclerosis Society (224) definiert: In dieser Gruppe wurden alle Personen subsummiert, deren Gesamtcholesterin 250mg/dl überstieg und diejenigen, die von erhöhten Werten in der Vergangenheit wussten und unter entsprechender Medikation standen.

Eine Dyslipidämie wurde definiert mit einem  $\frac{\text{Total - Cholesterol}}{\text{HDL - Cholesterol}}$ -Quotienten von  $\geq 5$ . Dieser Quotient wurde unter der Auffassung gewählt, dass seine Veränderung eher prädiktiv mit dem Risiko einer ischämischen Herzerkrankung assoziiert ist als die Veränderung des  $\frac{\text{LDL - Cholesterol}}{\text{HDL - Cholesterol}}$ -Quotienten (225). Der cut-off-Punkt des gewählten Quotienten (Total/HDL-Cholesterin) von  $\geq 5$  wurde zuvor im Rahmen einer Untersuchung zur Prädiktion der KHK in der chinesischen Bevölkerung validiert (226).

#### **7.2.4 Rauchgewohnheiten**

In dem Interview wurden die Rauchgewohnheiten abgefragt: Die Studienteilnehmer wurden gefragt, ob sie aktuell Zigaretten konsumierten und auch die Menge pro Tag wurde erfragt. Während die „Gelegenheitsraucher“ unter einer Zigarette pro Tag im Durchschnitt konsumierten, wurde die Eingruppierung zum „regelmäßigen Raucher“ bei dem Konsum von mehr als einer Zigarette pro Tag vorgenommen. Demnach gab es die Gruppierung in Bezug auf den Zigarettenkonsum von 0 (keine), 1-19 und  $\geq 20$  Zigaretten pro Tag. Weiterhin gab es die „Ex-Raucher“, die in der Vergangenheit Zigaretten rauchten, dies aber zwischenzeitlich aufgaben und auch diejenigen, die angaben, niemals geraucht zu haben, sog. „Never smoker“.

Der Konsum von anderen Tabakprodukten wie Zigarren, Zigarillos oder Pfeifentabak wurde separat abgefragt.

### **7.2.5 Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Übergewicht**

Die Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichts wurde nach dem Ablegen von Schuhen und schwerer Kleidung mit einer kalibrierten Waage (SECA 709) mit einer Messgenauigkeit von 0,1kg bzw. einem Längenmeter zum nächstliegenden halben Zentimeter durchgeführt.

Der Body Mass Index (BMI) wurde nach folgender Formel berechnet:  
$$\frac{\text{Körpergewicht[kg]}}{\text{Körpergröße[m]}^2}$$
. Übergewicht wurde gemäß NHANES (227) bei Männern bei einem BMI  $\geq 27,8$  kg/m<sup>2</sup> und bei Frauen bei einem BMI  $\geq 27,3$  kg/m<sup>2</sup> definiert. Die Adipositas wurde nach Bray (228) bei Männern wie bei Frauen definiert als ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### **7.2.6 Medikation**

Bereits im Einladungsschreiben wurden die Probanden gebeten, alle Medikamentenverpackungen oder Beipackzettel der Medikamente mitzubringen, welche in den letzten sieben Tagen vor der Untersuchung regelmäßig oder gelegentlich eingenommen wurden. Diejenigen, die diese vergaßen, wurden gebeten, die entsprechenden Informationen bezüglich der Medikamenteneinnahme zu Hause auszufüllen (Rücksendequote 100%).

Alle in diesem Zeitraum applizierten Medikamente (Tabletten, Injektionen, Suppositorien etc.) wurden aufgenommen. Für jede Art der Medikation wurde der Handelsname – kodiert gemäß der Roten Liste® (1989 und 1990) – die Zubereitungsform und die tägliche Dosis erfasst. Weiterhin wurde ermittelt, ob es sich um eine ärztlich verschriebene Einnahme oder eine Selbstmedikation, eine regelmäßige oder eine bedarfsadaptierte Einnahme handelte.

### 7.2.6.1 Antihypertensiva

Antihypertensiva wurden gemäß der Empfehlung der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks aus dem Jahre 1988 definiert. Diese waren im Einzelnen:

- Aldosteron-Antagonisten: Rote-Liste®-Gruppe 02
- Kombinationspräparate: Rote-Liste®-Gruppe 16
- $\beta$ -Blocker: Rote-Liste®-Gruppe 26<sup>1</sup>
- Diuretika: Rote-Liste®-Gruppe 35<sup>2</sup>
- Calcium-Antagonisten: Rote-Liste®-Gruppe 26

### 7.2.6.2 Orale Kontrazeptiva

Als orale Kontrazeptiva wurden alle Sexualhormon-Präparate mit der Indikationsstellung „Kontrazeption“ gewertet inklusive der Kombinations-Pille (Östrogen/Progestin-Präparate), der phasischen Pille sowie der Progestin-Präparate (sog. Mini-Pille). Ein Ethinylestradiol/Cyproteronacetat-Präparat (Diane®) wurde ebenfalls mit aufgenommen. Dies entspricht in Survey 1989/90 den folgenden Rote-Liste®-Gruppen: 75099-75148, 75021.

### 7.2.6.3 Lipidsenker

Die Lipidsenker sind durch die Rote-Liste®-Gruppe 57 repräsentiert.

### 7.2.7 Alkoholkonsum

Der tägliche Alkoholkonsum wurde nach folgender Formel berechnet:

$$5 * \text{Alkoholaufnahme}_{\text{Werktag}} + \text{Alkoholaufnahme}_{\text{Wochenende}} / 7$$

Hierbei wurden folgende Umrechnungen angewandt:

1l Bier  $\approx$  40g Alkohol

---

<sup>1</sup> in Survey 1989/90 ausgenommen 26045, 26071, 26089, 26092, 26101

<sup>2</sup> in Survey 1989/90 ausgenommen 35002, 35013, 35037, 35050, 35065

1l Wein  $\approx$  100g Alkohol

1 „Schnaps“ (2cl)  $\approx$  6,2g Alkohol.

In einer Untergruppe der 45-64-jährigen männlichen Probanden wurde diese Erinnerungsmethode gegen eine sieben Tage dauernde Ernährungsprotokollierungs-Methode validiert (229). Die über beide Methoden ermittelten Mengen des durchschnittlich aufgenommenen Alkohols unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson war 0,75.

Der Alkoholkonsum aller Probanden wurde mengenmäßig in drei Gruppen (0; 0,1-39,9;  $\geq$ 40 [g pro Tag]) bzw. sechs Gruppen (0; 0,1-19,9; 20,0-39,9; 40,0-59,9; 60,0-79,9;  $\geq$ 80 [g pro Tag]) unterteilt.

### 7.2.8 Sportliche und sonstige körperliche Aktivität

Die folgenden beiden Fragen wurden bezüglich der sportlichen Aktivität gestellt (die vorangestellten Ziffern bedeuten Punktwerte für die jeweilige Antwort):

*Wie oft treiben Sie im Sommer Sport?*

- |   |   |
|---|---|
| 1 | <i>regelmäßig mehr als zwei Stunden pro Woche</i> |
| 2 | <i>regelmäßig ein bis zwei Stunden pro Woche</i>  |
| 3 | <i>weniger als eine Stunde pro Woche</i>          |
| 4 | <i>keine sportliche Aktivität</i>                 |

*Wie oft treiben Sie im Winter Sport?*

- |   |   |
|---|---|
| 1 | <i>regelmäßig mehr als zwei Stunden pro Woche</i> |
| 2 | <i>regelmäßig ein bis zwei Stunden pro Woche</i>  |
| 3 | <i>weniger als eine Stunde pro Woche</i>          |
| 4 | <i>keine sportliche Aktivität</i>                 |

Eine Person wurde als „sportlich aktiv / sport active“ eingestuft, wenn die Summe der vergebenen Antwortpunkte beider Fragen weniger als 5 war, ansonsten galt die Person als „inaktiv“. Sportlich aktive Probanden betrieben Sport im Sommer wie im Winter und in mindestens einer Jahreshälfte mehr als eine Stunde in der Woche.

Die Abschätzung der sonstigen (beispielsweise beruflichen) körperlichen Aktivität erfolgte anhand folgender Frage:

*Wie beurteilen Sie Ihre körperliche Belastung bei der Arbeit oder im Haushalt?*

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 1 | <i>schwer</i>                   |
| 2 | <i>mittelmäßig</i>              |
| 3 | <i>leicht</i>                   |
| 4 | <i>keine körperliche Arbeit</i> |

Eine Person wurde als „körperlich aktiv / work active“ eingestuft, sofern die Antwort 1 oder 2 war.

Die körperliche Arbeits- bzw. die sportliche Aktivität - eingestuft anhand des Interviews bzw. des Fragebogens – wurde in einer Untergruppe der 45 bis 64-jährigen männlichen Probanden gegen eine siebentägige Aktivitätsdokumentation validiert (230). Die Methodik der Datenerhebung weiterer erhobener Parameter wie Familienstand, Ausbildungsstand etc. werden hier nicht weiter erläutert, da sie nicht in die Analyse der hier gezeigten Arbeit eingingen.

### **7.2.9 EKG-Variablen**

Die EKG-Untersuchungen wurden in standardisierter Form durchgeführt, wie an anderer Stelle ausführlich beschrieben (231; 232): Ein 12-Kanal-Ruhe-EKG wurde über die Dauer von 20 konsekutiven Sekunden in Rückenlage mit einem fahrbaren EKG-Gerät zur rechnerunterstützten EKG-Auswertung SICARD 803 (Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland) geschrieben. Zeitbereichsmessungen (time domain measures) inklusive der Standardabweichung der R-R-Intervalle (SDNN), Variationskoeffizient (coefficient of variation, CV) und die Differenz zwischen dem Maximum- und dem Minimum R-R-Intervall (max-min difference) wurden berechnet (233). Dieser Ansatz ist limitiert durch das Fehlen einer Atmungskontrolle der Probanden während der Datenakquise sowie fehlender Erfassung der HRV-Indizes während tiefer Atmung. Die QT-Intervalle wurden anhand der 12-Kanal-EKG-Streifen bestimmt. Jeweils drei QT-Intervalle einer jeden Ableitung wurden gemessen und die entsprechenden Median-Werte berechnet. Der auf diese Weise erreichte längste QT-Median-Wert wurde als repräsentativ für die weitere Datenanalyse genutzt. Acht Ableitungen wurden als akzeptables Minimum der Anzahl an Ableitungen definiert, in denen QT-

Intervalle gemessen werden konnten. Zur Korrektur der QT-Intervalle in Bezug auf die Herzfrequenz (QT<sub>c</sub>-Intervall) wurden die Ansätze von Bazett (159), der Framingham Heart Study (169) und Fridericia (234) genutzt. Die QTD wurde gemessen als die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall im 12-Kanal-EKG. Die Grenzpunkte waren die niedrigsten Quartile der SDNN, CV und max-min-difference. Für die QT-Indizes waren die Grenzwerte QT<sub>c</sub> >440ms und QTD >60ms.

Bei der Kalkulation der Indizes zur autonomen Funktion mussten 241/26 nicht-diabetische/diabetische Probanden ausgeschlossen werden aufgrund eines Vorhofflimmerns oder Vorhofflatterns (n=37), eines Links- (n=38) oder Rechtsschenkelblockes (n=63), eines AV-Blockes zweiten bzw. dritten Grades oder eines SA-Blockes (n=12) oder der Behandlung mit einem Antiarrhythmikum oder eines anderen Mittels, welches bekanntermaßen die QT-Zeit verlängert (n=48) (Mehrfachnennungen waren möglich). Aufgrund gehäufte supraventrikulärer oder ventrikulärer Extrasystolen, einer Schrittmachertherapie oder fehlender Daten wurden weitere 47/8 nicht-diabetische/diabetische Probanden aus der Bestimmung der HRV bzw. 67/9 nicht-diabetische/diabetische Probanden aus der QT<sub>c</sub>-Analyse ausgeschlossen. Demnach wurden 1513 nicht-diabetische und 152 diabetische Testpersonen in die multiple logistische Regressionsanalyse der HRV eingeschlossen. Das QT<sub>c</sub>-Intervall-Modell konnte 1496 nicht-diabetische und 151 diabetische Probanden einschließen, während das QTD-Modell nur 1433 nicht-diabetische und 140 diabetische Testpersonen einschließen konnte, da hier teils die Mindestanzahl der geforderten EKG-Ableitungen fehlte.

## **8 Statistische Analyse**

Alle stetigen Variablen wurden als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben. Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurden mit Hilfe von *t*-Tests untersucht. Kategorische Daten wurden mittels Frequenztabellen beschrieben und die verschiedenen Gruppen wurden mit dem *Fisher's exact test* verglichen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Der Signifikanzlevel

wurde auf  $\alpha=0,05$  gesetzt. Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Mit Hilfe des *log-rank*-Tests wurden verschiedene Überlebenskurven miteinander verglichen. Mit Hilfe von Cox-Regressions-Modellen wurde der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Mortalität analysiert. Verschiedene Modelle mit jeweils fixen unabhängigen Variablen wurden berechnet und stratifiziert für die Studienteilnehmer mit und ohne Diabetes. Für alle statistischen Analysen wurde das SAS Statistische Software-Paket in der Version 8.2 TS2M0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) eingesetzt.

## **9 Ergebnisse**

### **9.1 Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren**

Gemäß der o.g. Definitionen ergab sich folgende Verteilung in der betreffenden Studienpopulation:  $n=99$  (hazard ratio 9,6% [95% CI: 7,9-11,6%] Männer und  $n=87$  (hazard ratio 9,1% [95% CI: 7,3-11,1%] Frauen hatten Diabetes,  $n=408$  (hazard ratio 39,6% [95% CI: 36,6-42,7%]) Männer und  $n=376$  (hazard ratio 39,3% [95% CI: 36,2-42,5%]) Frauen hatten eine arterielle Hypertonie,  $n=238$  (hazard ratio 23,5% [95% CI: 20,9-26,2%]) Männer und  $n=295$  (hazard ratio 31,4% [95% CI: 28,5-34,5%]) Frauen waren adipös und  $n=475$  (hazard ratio 47,2% [95% CI: 44,1-50,4%]) Männer und  $n=270$  (hazard ratio 29,3% [95% CI: 26,4-32,4%]) Frauen hatten eine Dyslipidämie. Während die Adipositas signifikant häufiger unter den Frauen anzutreffen war ( $p < 0,001$ ), war bei den Männern die Dyslipidämie signifikant häufiger zu beobachten als bei den Frauen ( $p < 0,001$ ). Die Prävalenz des Diabetes bzw. einer arteriellen Hypertonie war im Geschlechtervergleich nicht signifikant verschieden.

Da sowohl 175 bzw. 221 Männer als auch 147 bzw. 193 Frauen aus der multivariaten logistischen Regression der HRV- bzw. QT-Indizes ausgeschlossen werden mussten, wurde die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den Männern und Frauen verglichen, die ein- bzw. ausgeschlossen wurden. Die sportliche Aktivität war bei den Männern, die aus dem HRV-Modell ausgeschlossen wurden, geringer als bei denen, die eingeschlossen wurden

(19,5 vs. 31,0%;  $p=0,002$ ). Ähnliches zeigte sich bei dem Vergleich der QT-Modelle in Bezug auf die sportliche Aktivität (22,3 vs. 30,9%;  $p=0,012$ ). Die Hypertonie war häufiger bei den Männern, die nicht in die HRV-Modelle (46,3 vs. 38,3%;  $p=0,051$ ) bzw. die QT-Modelle (48,9 vs. 37,1%;  $p=0,002$ ) aufgenommen wurden im Vergleich zu denen, die in die jeweiligen Modelle eingeschlossen wurden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden bei den Vergleichen der Männer, die in den HRV- und QT-Modellen für Diabetes, Adipositas, Dyslipidämie und das Rauchen ein- bzw. ausgeschlossen wurden. Es konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden bei dem Vergleich der Modelle der HRV für alle untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den Frauen, die ein- bzw. ausgeschlossen wurden. Frauen, die aus den QT-Modellen ausgeschlossen wurden (im Vergleich zu denen, die eingeschlossen wurden) waren weniger körperlich aktiv (15,2 vs. 25,8%;  $p=0,002$ ), signifikant häufiger adipös (39,1 vs. 29,7%;  $p=0,019$ ) und litten signifikant häufiger an einer arteriellen Hypertonie (49,7 vs. 36,7%;  $p < 0,001$ ). Die entsprechende Analyse in Bezug auf die Dyslipidämie ergab einen Trend zu einer Häufigkeitszunahme bei den aus den Modellen ausgeschlossenen Frauen (35,3 vs. 28,1%;  $p=0,083$ ).

Die demographischen Variablen und die Angaben zu den Risikofaktoren der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4**

Demographische und klinische Variablen der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer. MONICA Augsburg survey 1989/90, Alter: 55-74 Jahre.

	Männer	Frauen
n	1030	957
Alter (Jahre)	65 (55-74)	64 (55-74)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.7 (18.2-45.4)	27.6 (16.6-44.0)
BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> (%)	23.5	31.4*
systolischer Blutdruck (mmHg)	141 (94-225)	138 (96-226)*
diastolischer Blutdruck (mmHg)	81 (40-136)	80 (46-126)*
arterielle Hypertonie (%)	39.6	39.3
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	245 (108-484)	257 (127-524)*
LDL-Cholesterin (mg/dl)	159 (45.3-346)	164 (37.5-423)*
HDL-Cholesterin (mg/dl)	49.9 (4.6-146)	60.4 (8.5-131)*
Cholesterin/HDL ratio	4.91 (1.69-58.6)	4.24 (1.89-39.6)*
Cholesterin/HDL ratio≥5 (%)	47.2	29.3*
Diabetes mellitus (%)	9.6	9.1
koronare Herzkrankheit (%)	10.6	3.1*
regelmäßige Raucher (%)	21.6	9.2*
hoher Alkoholkonsum (%)	26.3	12.7*
körperlich aktiv (%)	29.1	23.7*
Einnahme von $\beta$ -Blockern (%)	11.7	11.7
Herzfrequenz (Schläge/min)	65 (40-130)	66 (38-106)
SDNN (ms)	20.7 (3.56-155)	20.8 (3.78-201)
CV (%)	2.22 (0.39-17.0)	2.27 (0.55-18.2)
Max-min difference (ms)	72.0 (12.0-472)	72.0 (16.0-580)
QT <sub>c</sub> (ms)	429 (360-564)	433 (319-546)*
QTD (ms)	40.0 (10.0-200)	40.0 (10.0-150)

Daten sind Median (Range) oder Prozent

CV: coefficient of variation of R-R intervals, SDNN: standard deviation of R-R intervals

\*: p < 0.05 vs. Männer

Im Vergleich zu den untersuchten Männern waren die Frauen signifikant häufiger adipös, hatten einen niedrigeren systolischen wie diastolischen Blutdruck, ein höheres Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie seltener eine Cholesterin/HDL-Ratio  $\geq 5$ . Das QT<sub>c</sub>-Intervall war in der weiblichen Studienpopulation länger, die koronare Herzerkrankung seltener, der Nikotin- und Alkoholabusus so-

wie die körperliche Aktivität weniger ausgeprägt. Alle anderen aufgelisteten Variablen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Geschlechtervergleich.

Tabelle 5 zeigt die adjustierten unabhängigen Assoziationen der reduzierten HRV-Indizes, des verlängerten QT<sub>c</sub>-Intervalls und der erhöhten QT-Dispersion mit den individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren bei den Männern. Unter den HRV-Indizes waren die reduzierte SDNN und Max-Min-Differenz signifikant assoziiert mit Adipositas, Diabetes, Alter und dem regelmäßigen Konsum von Nikotin ( $p < 0.05$ ). Ein verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall hingegen war signifikant assoziiert mit Adipositas, arterieller Hypertonie, Alter, geringer körperlicher Aktivität, Rauchen sowie mit dem vermehrten Konsum von Alkohol ( $p < 0.05$ ). Die erhöhte QT-Dispersion war lediglich mit arterieller Hypertonie assoziiert ( $p < 0.05$ ).

**Tabelle 5** Odds ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) für den Zusammenhang von reduzierter HRV, verlängertem QT<sub>c</sub>-Intervall und erhöhter QT-Dispersion mit den individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren angepasst für das Alter, die körperliche Aktivität, den Alkoholkonsum und das Rauchverhalten der männlichen Studienteilnehmer. MONICA Augsburg survey 1989/90, Alter: 55-74 Jahre.

<b>Abhängige Variable</b>	<b>Unabhängige Variable</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p-Wert</b>
SDNN (n=855) (Q1 vs Q2-4)	<b>Adipositas</b>	1.65 (1.17-2.34)	0.005
	Hypertonie	0.92 (0.67-1.27)	0.613
	Dyslipidämie	1.04 (0.76-1.42)	0.806
	<b>Diabetes</b>	2.17 (1.35-3.56)	0.002
	<b>Alter</b>	1.05 (1.02-1.08)	0.000
	körperliche Aktivität	0.80 (0.57-1.12)	0.184
	hoher Alkoholkonsum	1.20 (0.85-1.69)	0.311
	<b>Nikotinabusus</b>	1.60 (1.12-2.29)	0.009
Max-Min diff. (n=855) (Q1 vs Q2-4)	<b>Adipositas</b>	1.49 (1.04-2.13)	0.029
	Hypertonie	0.96 (0.70-1.33)	0.826
	Dyslipidämie	0.87 (0.63-1.19)	0.375
	<b>Diabetes</b>	2.14 (1.31-3.49)	0.002
	<b>Alter</b>	1.06 (1.03-1.09)	0.000
	körperliche Aktivität	0.78 (0.56-1.11)	0.166
	hoher Alkoholkonsum	1.12 (0.78-1.59)	0.541
	<b>Nikotinabusus</b>	1.62 (1.13-2.33)	0.009
QT <sub>c</sub> (Bazett) (n=809) (>440 vs ≤440ms)	<b>Adipositas</b>	1.54 (1.08-2.20)	0.017
	<b>Hypertonie</b>	2.17 (1.57-2.99)	0.000
	Dyslipidämie	1.33 (0.96-1.83)	0.084
	Diabetes	1.24 (0.73-2.08)	0.428
	<b>Alter</b>	1.04 (1.01-1.07)	0.004
	<b>körperliche Aktivität</b>	0.68 (0.48-0.97)	0.035
	<b>hoher Alkoholkonsum</b>	1.80 (1.27-2.56)	0.001
	<b>Nikotinabusus</b>	1.47 (1.01-2.13)	0.044
QT-Dispersion (n=809) (>60 vs ≤ 60ms)	Adipositas	0.73 (0.43-1.25)	0.254
	<b>Hypertonie</b>	1.67 (1.08-2.59)	0.022
	Dyslipidämie	0.97 (0.63-1.51)	0.899
	Diabetes	0.35 (0.12-1.00)	0.050
	Alter	1.03 (0.99-1.07)	0.218
	körperliche Aktivität	0.74 (0.46-1.21)	0.230
	hoher Alkoholkonsum	1.22 (0.76-1.96)	0.408
	Nikotinabusus	1.17 (0.70-1.95)	0.545

Q: Quartil

Das identische Modell für Frauen ist in der Tabelle 6 abgebildet. Unter den HRV-Indizes waren die reduzierte SDNN und Max-Min-Differenz signifikant lediglich mit dem Diabetes ( $p < 0.05$ ) assoziiert. Ein verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall zeigte eine signifikante Korrelation mit arterieller Hypertonie und dem Alter

( $p < 0.05$ ). Die erhöhte QT-Dispersion hingegen war mit keiner der aufgeführten Variablen signifikant assoziiert ( $p > 0.05$ ).

**Tabelle 6** Odds ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) für den Zusammenhang von reduzierter HRV, verlängertem QT<sub>c</sub>-Intervall und erhöhter QT-Dispersion mit den individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren angepasst für das Alter, die körperliche Aktivität, den Alkoholkonsum und das Rauchverhalten der weiblichen Studienteilnehmer. MONICA Augsburg survey 1989/90, Alter: 55-74 Jahre.

<b>Abhängige Variable</b>	<b>Unabhängige Variable</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p-Wert</b>
SDNN (n=810) (Q1 vs Q2-4)	Adipositas	1.03 (0.71-1.49)	0.774
	Hypertonie	1.11 (0.78-1.59)	0.560
	Dyslipidämie	1.01 (0.69-1.47)	0.977
	<b>Diabetes</b>	3.82 (2.27-6.43)	0.000
	Alter	1.03 (1.00-1.06)	0.081
	körperliche Aktivität	0.68 (0.45-1.03)	0.066
	hoher Alkoholkonsum	0.72 (0.41-1.27)	0.262
	Nikotinabusus	0.66 (0.35-1.26)	0.206
Max-Min diff. (n=810) (Q1 vs Q2-4)	Adipositas	0.98 (0.68-1.42)	0.935
	Hypertonie	1.10 (0.77-1.58)	0.598
	Dyslipidämie	1.04 (0.71-1.51)	0.856
	<b>Diabetes</b>	3.85 (2.29-6.46)	0.000
	Alter	1.01 (0.98-1.05)	0.396
	körperliche Aktivität	0.82 (0.55-1.23)	0.343
	hoher Alkoholkonsum	0.74 (0.42-1.30)	0.295
	Nikotinabusus	0.66 (0.35-1.26)	0.210
QT <sub>c</sub> (Bazett) (n=746) (>440 vs ≤440ms)	Adipositas	0.92 (0.66-1.30)	0.638
	<b>Hypertonie</b>	1.97 (1.42-2.74)	0.000
	Dyslipidämie	1.12 (0.79-1.57)	0.533
	Diabetes	1.30 (0.76-2.22)	0.333
	Alter	1.03 (1.00-1.06)	0.081
	körperliche Aktivität	1.17 (0.83-1.66)	0.375
	hoher Alkoholkonsum	0.68 (0.42-1.11)	0.122
	Nikotinabusus	1.27 (0.76-2.14)	0.357
QT-Dispersion (n=764) (>60 vs ≤ 60ms)	Adipositas	0.76 (0.47-1.22)	0.258
	Hypertonie	1.32 (0.85-2.07)	0.219
	Dyslipidämie	1.00 (0.62-1.61)	1.000
	Diabetes	0.54 (0.22-1.32)	0.179
	Alter	1.01 (0.97-1.05)	0.671
	körperliche Aktivität	0.98 (0.61-1.57)	0.923
	hoher Alkoholkonsum	0.91 (0.48-1.71)	0.765
	Nikotinabusus	0.52 (0.22-1.24)	0.137

Q: Quartil

Ähnliche Ergebnisse ergaben die Modelle, bei denen die Korrektur des QT-Intervalls mittels der Framingham- bzw. der Fridericia-Formel erfolgten. Die zu-

sätzliche Berücksichtigung der prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen hat die oben beschriebenen Assoziationen nicht wesentlich beeinflusst (Ergebnisse hier nicht dargestellt).

## 9.2 Prädiktion der Mortalität

Während der neunjährigen Beobachtungszeit verstarben 10,5% der nicht-diabetischen und 30,6% der diabetischen Studienpopulation.

Unter den nicht-diabetischen Studienteilnehmern zeigten multivariate Cox-Proportional-Hazard-Modelle, welche in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und demographische Variablen adjustiert waren, dass zwar ein verlängertes QT<sub>c</sub>-Intervall (hazard ratio 2.02 [95% CI 1.29-3.17]; p=0.002), aber weder eine erniedrigte max-min-Differenz der RR-Intervalle (hazard ratio 0.93 [95% CI 0.65-1.34]; p=0.700) noch eine erhöhte QT-Dispersion (hazard ratio 0.98 [95% CI 0.60-1.60]; p=0.939) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

Auch bei der Analyse der diabetischen Studienteilnehmer erwies sich das verlängerte QT<sub>c</sub>-Intervall (hazard ratio 3.00 [95% CI 1.34-6.71]; p=0.007) als Prädiktor für die Mortalität. Während sich ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei den Diabetikern mit einer reduzierten max-min (hazard ratio 1.74 [95% CI 0.95-3.18]; p=0.075) nachweisen ließ, konnte die erhöhte QT-Dispersion (hazard ratio 0.42 [95% CI 0.06-3.16]; p=0.402) nicht als Marker für eine erhöhte Mortalität gewertet werden.

### 9.2.1 Demographische und klinische Variablen

Im Vergleich zu den nicht-diabetischen Studienteilnehmern war die diabetische Studienpopulation signifikant älter, hatte einen höheren Body Mass Index (BMI), eine höhere Ruheherzfrequenz, einen höheren systolischen Blutdruck, ein niedrigeres HDL-Cholesterin, einen größeren  $\frac{\text{Gesamt - Cholesterin}}{\text{HDL - Cholesterin}}$  - Quotienten, höhere Fibrinogen-Level sowie signifikant höhere Raten an arterieller Hy-

pertonie, Myokardinfarkt- oder Schlaganfall in der Vorgeschichte (alle  $p < 0,05$ ), wie aus der Tabelle 7 zu entnehmen ist.

**Tabelle 7** MONICA 1989/90 Kohorte: Demographische und klinische Charakteristika

	Nicht-Diabetiker	Diabetiker
n	1560	160
Geschlecht (m/w)	51.3 / 48.7	51.3 / 48.8
Alter (Jahre)	63.7±5.4	65.2±5.5 *
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.9±3.9	29.4±3.8 *
Herzfrequenz (Schläge/min)	65.3±10.7	71.6±12.8 *
Systolischer Blutdruck (mmHg)	140±19	148±20 *
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	81±11	79±12
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	253.5±44.7	254.2±55.0
LDL-Cholesterin (mg/dl)	163.8±42.4	161.5±45.1
HDL-Cholesterin (mg/dl)	56.9±15.9	49.3±15.4 *
Gesamt-Chol./HDL-Chol.-Quotient	4.81±1.81	5.60±2.14 *
Fibrinogen (g/l)	4.30±0.89	4.76±1.24 *
Arterielle Hypertonie	36.60	60.63 *
Myokardinfarkt oder Apoplex	5.83	12.50 *
Regelmäßiger Nikotinkonsum	15.65	16.25
Hoher Alkoholkonsum	20.67	10.63 *
Körperliche Aktivität	28.84	20.00 *
Einnahme von $\beta$ -Blockern	11.35	16.25 †
Gesamt-Mortalität	10.51	30.63 *
Kardiovaskuläre Mortalität	3.21	11.25 *
Diabetesdauer (Jahre)	-	8.11±7.01

Daten sind Durchschnittswerte (means)  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder Prozentsätze, sofern nicht anders angegeben.

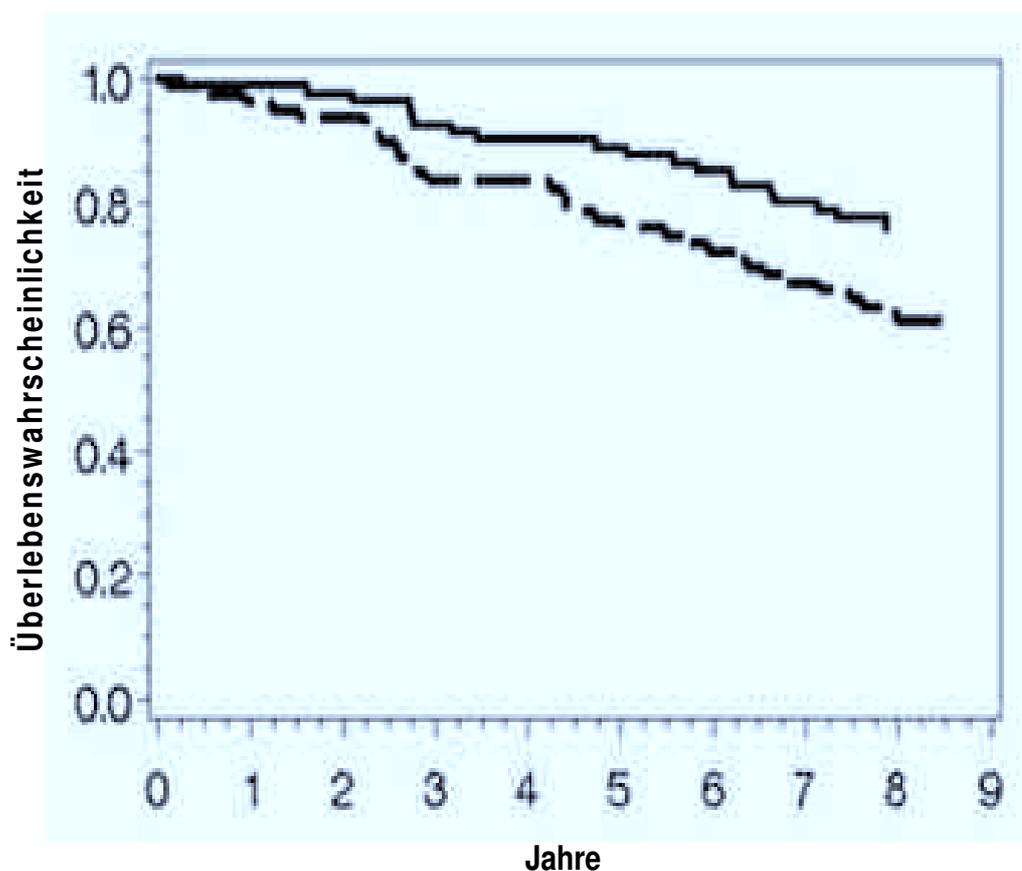
\*  $p < 0,05$ ; †  $p = 0,072$

Weiterhin waren sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität bei den Diabetikern signifikant erhöht, während der Prozentsatz an körperlich Aktiven wie auch an Teilnehmern mit erhöhtem Alkoholkonsum in dieser Gruppe signifikant niedriger war als bei den Nicht-Diabetikern (alle  $p < 0,05$ ). Es fiel ein Trend zu einer vermehrten Einnahme von  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern unter den Diabetikern auf ( $p = 0,072$ ). Keine signifikanten Unterschiede zwischen

den Gruppen konnten bezüglich der Variablen Geschlecht, diastolischer Blutdruck, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin oder regelmäßiger Nikotinkonsum festgestellt werden.

### 9.2.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

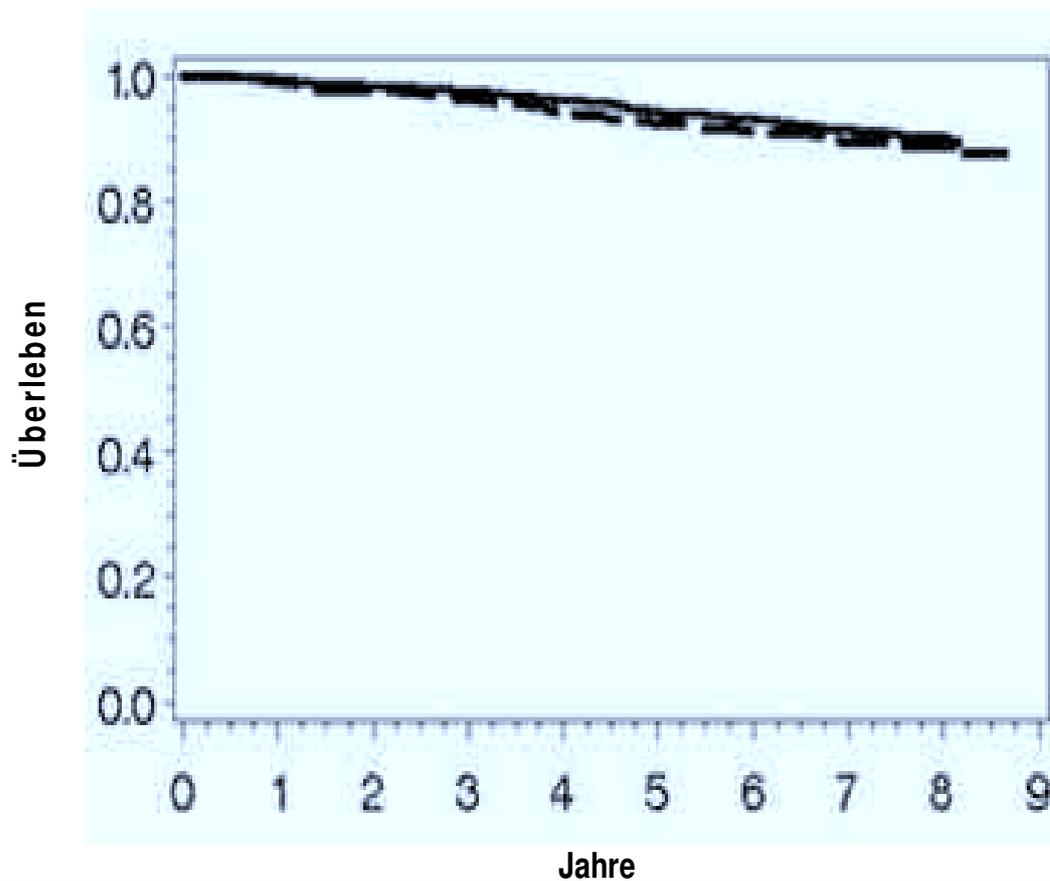
Bei den Diabetikern mit einer Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle im ersten Quartil war die Überlebensrate im Vergleich zu denen mit einer Max-Min-Differenz im zweiten bis vierten Quartil signifikant niedriger ( $p=0,0447$ ) (Abb. 1).



**Abbildung 1** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die max-min R-R-Intervall-Unterschiede 1. Quartil [unterbrochene Linie] vs. 2.-4. Quartil [durchgehende Linie] in der Kohorte mit Diabetes ( $p = 0,0447$  für 1. Q vs 2.-4. Q)

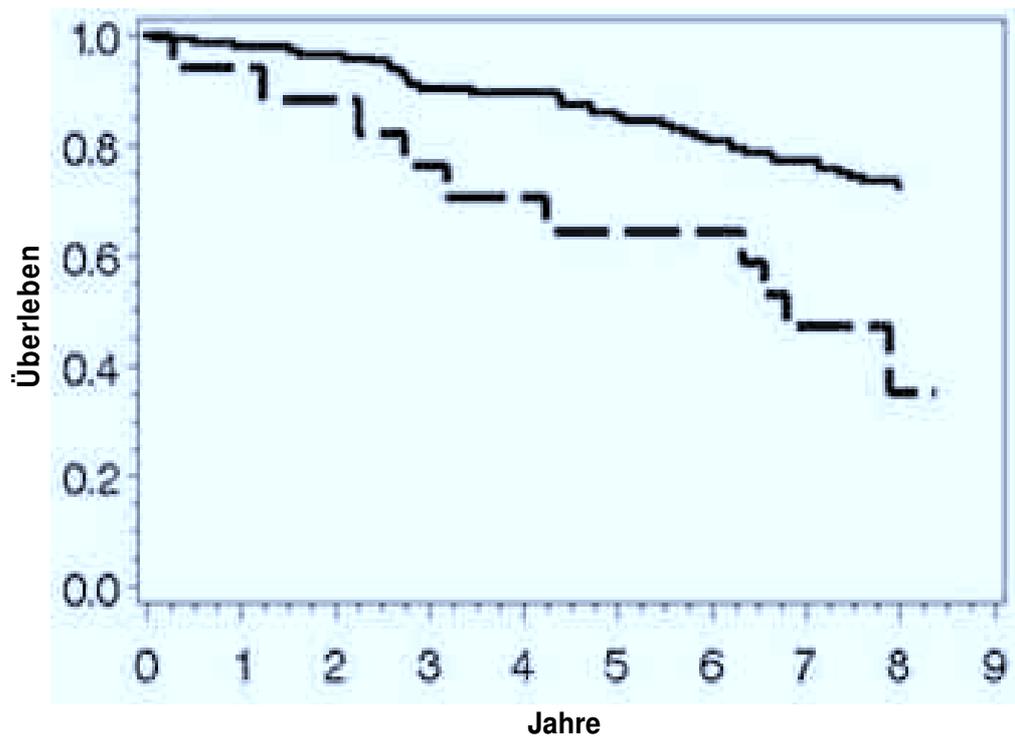
In der nicht-diabetischen Studienpopulation hingegen konnte ein solch signifikanter Unterschied nicht festgestellt werden ( $p=0,4227$ ) (Abb. 2). Die entsprechenden Mortalitätsraten waren 30 von 79 (38,0%) vs. 19 von 80 (23,8%) bei

den Diabetikern (Abb. 1) und 42 von 366 (11,5%) vs. 119 von 1179 (10,1%) bei den Nicht-Diabetikern (Abb. 2).

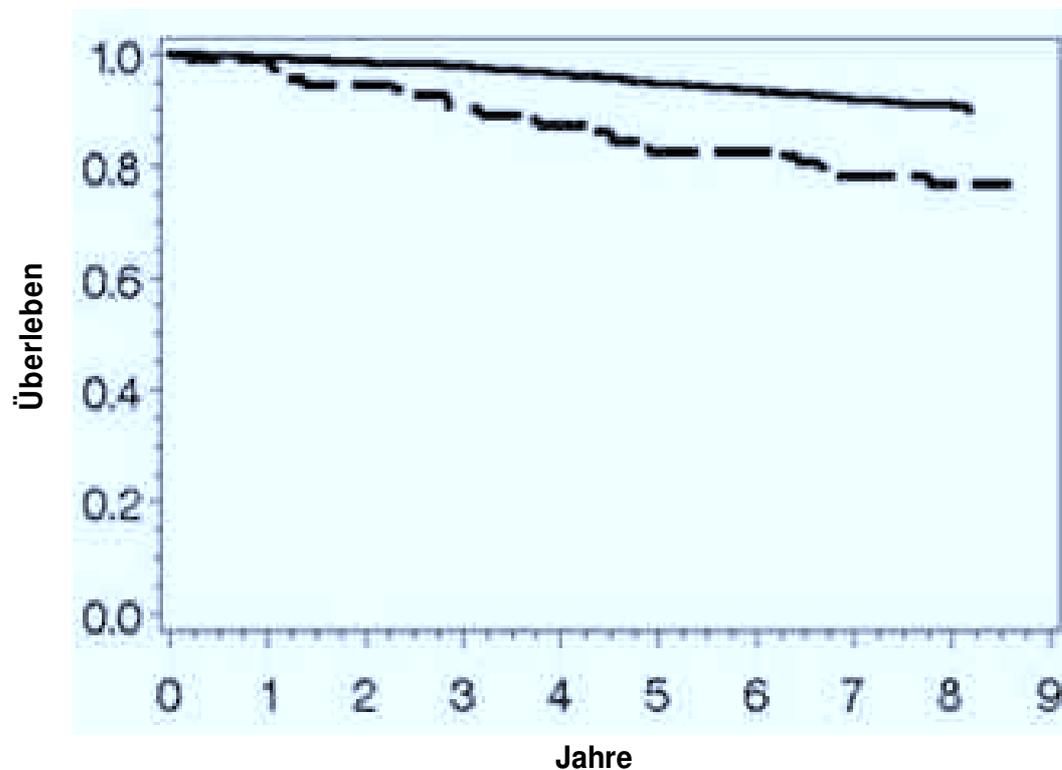


**Abbildung 2** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die max-min R-R-Intervall-Unterschiede 1. Quartil [unterbrochene Linie] vs. 2.-4. Quartil [durchgehende Linie] in der nicht-diabetischen Kohorte

Bei einem  $QT_c$ -Intervall  $>440$ ms (im Vergleich zu  $QT_c \leq 440$ ms) war die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant erniedrigt sowohl bei den diabetischen ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 3) als auch den nicht-diabetischen ( $p = 0,0026$ ) (Abb. 4) Studienteilnehmern.



**Abbildung 3** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das QT<sub>c</sub>-Intervall > 440 ms [unterbrochene Linie] vs. ≤ 440 ms [durchgehende Linie] in der diabetischen Kohorte (p<0,0001 für QT<sub>c</sub>> 400 ms vs. QT<sub>c</sub> ≤ 400 ms).



**Abbildung 4** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das QT<sub>c</sub>-Intervall > 440 ms [unterbrochene Linie] vs. ≤ 440 ms [durchgehende Linie] in der nicht-diabetischen Kohorte (p=0,0026 für QT<sub>c</sub>> 400 ms vs. QT<sub>c</sub> ≤ 400 ms).

### 9.2.3 Zusammenhang zwischen HRV und Mortalität

In der nicht-diabetischen Studiengruppe waren das männliche Geschlecht, das Alter, der regelhafte Nikotinkonsum, die erniedrigte körperliche Aktivität und die Hypertonie (alle  $p < 0,05$ ) - nicht jedoch eine niedrigere Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle - signifikante Prädiktoren für die 9-Jahres-Mortalität, während für CVD (cardiovascular disease) ein grenzwertig signifikanter Trend zur erhöhten Mortalität ( $p=0,06$ ) vorlag (Tabelle 8).

Unter den diabetischen Studienteilnehmern waren lediglich ein niedriger körperlicher Aktivitätsgrad sowie eine Dyslipidämie signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität (beide  $p < 0,05$ ), während eine niedrigere Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle, das männliche Geschlecht, CVD und das regelmäßige Rauchen grenzwertig signifikant mit erhöhter Mortalität assoziiert waren ( $p=0,067$  bis  $p=0,089$ ). Das relative Mortalitätsrisiko für das erste Quartil der Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle war bei den Diabetikern um 73% erhöht.

Sofern SDNN oder CV als alternative Indizes für die HRV benutzt wurden, ergab die Analyse ähnliche Ergebnisse (Daten nicht angegeben).

**Tabelle 8** Relatives Risiko (RR) und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) für den Zusammenhang zwischen 9-Jahres-Gesamtmortalität und reduzierter HRV (Max-Min-Differenz), kardiovaskulären Risikofaktoren und demographischen Variablen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

MONICA/KORA Augsburg Kohorte 1989/90, Alter: 55-74 Jahre

HRV		nicht-diabetische Kohorte (n=1513)			diabetische Kohorte (n=152)		
		RR	95% CI	p-Wert	RR	95% CI	p-Wert
Max-Min	(1. Quartil)	0.93	(0.65-1.34)	0.700	1.74	(0.95-3.18)	0.075
	männlich	<b>2.59</b>	<b>(1.77-3.78)</b>	<b>0.000</b>	1.79	(0.91-3.52)	0.089
	Alter	<b>1.11</b>	<b>(1.08-1.15)</b>	<b>0.000</b>	1.05	(0.99-1.12)	0.088
	kor. Herzerkrankung	1.64	(0.98-2.74)	0.060	1.69	(0.73-3.89)	0.218
	hoher Alkoholkonsum	1.33	(0.93-1.89)	0.117	0.66	(0.19-2.23)	0.499
	β-Blocker-Einnahme	1.01	(0.63-1.63)	0.969	0.79	(0.32-1.95)	0.603
	Nikotinkonsum	<b>2.02</b>	<b>(1.40-2.91)</b>	<b>0.000</b>	1.95	(0.95-3.99)	0.067
	körperliche Aktivität	<b>0.60</b>	<b>(0.40-0.88)</b>	<b>0.010</b>	<b>0.21</b>	<b>(0.06-0.69)</b>	<b>0.010</b>
	Hypertonie	<b>1.60</b>	<b>(1.15-2.22)</b>	<b>0.005</b>	0.85	(0.43-1.69)	0.645
	Adipositas	0.97	(0.92-1.01)	0.164	0.97	(0.88-1.05)	0.434
	Dyslipidämie	0.99	(0.90-1.08)	0.762	<b>1.13</b>	<b>(1.00-1.27)</b>	<b>0.043</b>

#### 9.2.4 Zusammenhang zwischen QT-Variablen und Mortalität

Für die nicht-diabetische Studienpopulation waren eine verlängerte QT<sub>c</sub>-Zeit, das männliche Geschlecht, das Alter, das regelmäßige Rauchen, wenig körperliche Aktivität sowie der Hypertonie (alle p < 0,05) signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität, während die koronare Herzerkrankung einen Trend zur erhöhten Mortalität (p=0,076) auswies (vergleiche Tabelle 9).

**Tabelle 9** Relatives Risiko (RR) und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) für den Zusammenhang zwischen 9-Jahres-Gesamtmortalität und verlängerter QT<sub>c</sub>-Zeit, kardiovaskulären Risikofaktoren und demographischen Variablen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

MONICA/KORA Augsburg Kohorte 1989/90, Alter: 55-74 Jahre

verlängerte QT <sub>c</sub> -Zeit	nicht-diabetische Kohorte (n=1496)			diabetische Kohorte (n=151)		
	Variable	RR	95% CI	p-Wert	RR	95% CI
QT <sub>c</sub> (>440ms, Bazett)	<b>2.02</b>	<b>(1.29-3.17)</b>	<b>0.002</b>	<b>3.00</b>	<b>(1.34-6.71)</b>	<b>0.007</b>
männlich	<b>2.60</b>	<b>(1.78-3.80)</b>	<b>0.000</b>	<b>2.16</b>	<b>(1.05-4.42)</b>	<b>0.036</b>
Alter	<b>1.12</b>	<b>(1.08-1.15)</b>	<b>0.000</b>	<b>1.07</b>	<b>(1.01-1.13)</b>	<b>0.033</b>
kor. Herzerkrankung	1.59	(0.95-2.66)	0.076	1.18	(0.47-2.93)	0.728
hoher Alkoholkonsum	1.35	(0.94-1.92)	0.103	0.52	(0.15-1.79)	0.299
β-Blocker-Einnahme	1.08	(0.67-1.73)	0.765	1.04	(0.40-2.67)	0.936
Nikotinkonsum	<b>1.97</b>	<b>(1.37-2.85)</b>	<b>0.000</b>	1.89	(0.91-3.91)	0.087
körperliche Aktivität	<b>0.62</b>	<b>(0.42-0.92)</b>	<b>0.018</b>	<b>0.24</b>	<b>(0.07-0.80)</b>	<b>0.020</b>
Hypertonie	<b>1.55</b>	<b>(1.11-2.16)</b>	<b>0.011</b>	0.87	(0.44-1.70)	0.684
Adipositas	0.96	(0.92-1.01)	0.110	0.96	(0.88-1.05)	0.380
Dyslipidämie	0.97	(0.89-1.06)	0.480	1.12	(0.99-1.28)	0.081

Bei den diabetischen Studienteilnehmern waren die signifikanten Prädiktoren für die erhöhte Mortalität das verlängerte QT<sub>c</sub>-Intervall, das männliche Geschlecht, das Alter und eine erniedrigte körperliche Aktivität (alle p < 0,05), während ein Trend zur erhöhten Mortalität zu beobachten war für den regelmäßigen Nikotinkonsum (p=0,087) und die Dyslipidämie (p=0,081). Der Anstieg des relativen Risikos in der 9-Jahres-Mortalität bei den Studienteilnehmern mit einer QT<sub>c</sub>-Zeit von >440ms war zwei- bzw. dreifach erhöht in der diabetischen bzw. in der nicht-diabetischen Population.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Verwendung der Korrekturformeln für die QT-Zeit nach der Framingham Heart Study bzw. nach Fridericia erzielt (Daten nicht gezeigt).

In der nicht-diabetischen Studiengruppe waren das männliche Geschlecht, das Alter, hoher Alkoholkonsum, regelmäßiger Nikotinkonsum, niedrige körperli-

che Aktivität und die Hypertonie (alle  $p < 0,05$ ) – nicht jedoch eine erhöhte QT-Dispersion (QTD) – signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität (Tabelle 9 und Tabelle 10). In der diabetischen Studiengruppe waren sowohl das Alter als auch eine eingeschränkte körperliche Aktivität – nicht jedoch eine erhöhte QT-Dispersion (QTD) – signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität (Tabelle 9 und Tabelle 10).

***Tabelle 10*** Relatives Risiko (RR) und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) für den Zusammenhang zwischen 9-Jahres-Gesamtmortalität und der QT-Dispersion (QTD), kardiovaskulären Risikofaktoren und demographischen Variablen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern. MONICA/KORA Augsburg Kohorte 1989/90, Alter: 55-74 Jahre

QT-Dispersion Variable	nicht-diabetische Kohorte (n=1433)			diabetische Kohorte (n=140)		
	RR	95% CI	p value	RR	95% CI	p value
QTD (>60ms)	0.98	(0.60-1.60)	0.939	0.42	(0.06-3.16)	0.402
männlich	<b>2.32</b>	<b>(1.56-3.45)</b>	<b>0.000</b>	1.67	(0.82-3.40)	0.157
Alter	<b>1.11</b>	<b>(1.08-1.15)</b>	<b>0.000</b>	1.07	(1.00-1.14)	0.034
kor. Herzerkrankung	0.97	(0.48-1.95)	0.934	1.56	(0.56-4.35)	0.400
hoher Alkoholkonsum	1.54	(1.07-2.23)	0.021	0.71	(0.21-2.46)	0.592
β-Blocker-Einnahme	1.12	(0.68-1.86)	0.649	0.77	(0.27-2.17)	0.615
Nikotinkonsum	<b>2.13</b>	<b>(1.46-3.11)</b>	<b>0.000</b>	1.52	(0.62-3.74)	0.360
körperliche Aktivität	<b>0.64</b>	<b>(0.43-0.97)</b>	<b>0.036</b>	<b>0.16</b>	<b>(0.04-0.66)</b>	<b>0.012</b>
Hypertonie	<b>1.58</b>	<b>(1.10-2.26)</b>	<b>0.012</b>	1.01	(0.48-2.16)	0.973
Adipositas	0.97	(0.92-1.01)	0.152	0.95	(0.86-1.06)	0.368
Dyslipidämie	1.02	(0.93-1.12)	0.648	1.11	(0.97-1.27)	0.140

Nach Einführung sowohl der Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle als auch des QT<sub>c</sub>-Intervalls in das Modell, um deren mögliche Interaktion zu analysieren, blieb die QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung ein signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität mit einem relativen Risiko von 2,23 (95% CI 1,32-3,75),  $p=0,003$  in der nicht-

diabetischen Studienpopulation und 7,09 (95% CI 1,80-27,94),  $p=0,005$  in der diabetischen Studienpopulation.

Im Gegensatz übte eine niedrige Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle keinen Einfluss auf die Mortalität in der nicht-diabetischen Studienpopulation (0,96 [0,64-1,42];  $p=0,829$ ), zeigte jedoch einen grenzwertig signifikanten Trend in diese Richtung in der diabetischen Population (1,96 [0,99-3,89];  $p=0,054$ ). Es konnte keine Interaktion dieser beiden Variablen in Bezug auf die Prädiktion der Mortalität nachgewiesen werden (Daten nicht dargestellt).

### **9.2.5 Kardiovaskuläre Mortalität**

Eine verlängerte QT-Zeit war ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität in der gesamten Kohorte (3,91 [95% CI 2,14-7,14];  $p < 0,001$ ) und in der nicht-diabetischen Studienpopulation (4,47 [2,44-9,22];  $p < 0,001$ ), nicht jedoch in der diabetischen Population (1,39 [0,26-7,43];  $p=0,698$ ). Sowohl die Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle als auch die QT-Dispersion (QTD) waren in keiner der Studienpopulationen mit kardiovaskulärer Mortalität assoziiert, möglicherweise aufgrund der relativ kleinen Fallzahl (Daten nicht dargestellt).

## **10 Diskussion**

### **10.1 Assoziation zwischen autonomer Dysfunktion und kardiovaskulären Risikofaktoren**

Die Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung zeigen, dass auf Bevölkerungsebene der Diabetes mellitus unter den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren als wichtigste Determinante einer reduzierten HRV anzusehen ist, während die arterielle Hypertonie das wichtigste Korrelat einer verlängerten QT<sub>c</sub>-Zeit in beiden Geschlechtern ist. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Adipositas, Alter und Rauchen bei Männern, jedoch nicht bei Frauen mit einer niedrigen HRV assoziiert sind. Im Gegensatz hierzu konnte keine klare Beziehung zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und einer erhöhten QT-Dispersion nach-

gewiesen werden. Hieraus lässt sich folgern, dass die Einflüsse der verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Indizes der kardialen autonomen Dysfunktion nicht uniform sind und auch zwischen den Geschlechtern zu differieren scheinen. Auch wenn in diesem Teil der Studie Querschnittsdaten analysiert wurden, so deuten die Resultate darauf hin, dass die autonome Dysfunktion im Sinne einer erniedrigten HRV bzw. verlängerten QT<sub>c</sub>-Dauer einen signifikanten Beitrag zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung mit einem Diabetes mellitus bzw. einer arteriellen Hypertonie leistet. Hinzu kommt die Adipositas lediglich bei Männern, wobei eine Dyslipidämie in diesem Kontext keine relevante Rolle spielt.

### **10.1.1 Herzfrequenzvariabilität**

Die Bedeutung einer verminderten HRV im Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurde in der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studie untersucht (51). In dieser Studie wurden arterieller Blutdruck, Diabetes Typ 2 und die Dyslipidämie – nicht jedoch die Adipositas – in Bezug auf ihren Zusammenhang mit einer reduzierten HRV evaluiert. Sowohl ein erhöhter Blutdruck für sich genommen als auch die Erkrankung des Diabetes alleine – nicht jedoch die Dyslipidämie alleine – waren mit einer Reduktion der HRV assoziiert. Allerdings zeigte die Kombination eines Diabetes mit Dyslipidämie einen inversen multiplikativen Effekt auf die HRV (51). Die hier gezeigten Ergebnisse sind mit der Auffassung konform, dass eine Dyslipidämie per se nicht mit einer Abnahme der HRV einhergeht. Allerdings bestätigen sie eine Assoziation der reduzierten HRV mit einem erhöhten Blutdruck nicht. Hingegen leistete die Adipositas – unabhängig von der Diagnose Diabetes mellitus – einen Beitrag zur niedrigen HRV bei Männern. Frühere Studien haben männliche und weibliche Studienteilnehmer nicht getrennt betrachtet und konnten somit keine geschlechtsspezifischen Analysen liefern. Die ARIC-Autoren untersuchten Veränderungen der HRV im Stehen und fanden keinen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten parasympathischen Aktivität und kardiovaskulären Risikofaktoren (inklusive Adipositas) nach entsprechender Adjustierung um demographische Variablen (235). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 war die verminderte HRV

in einem logistischen Regressionsmodell unter Einschluss des Alters, der Diabetesdauer und der Adipositas unabhängig mit der Adipositas assoziiert (236). In einer kleinen Gruppe Erwachsener war die HRV zwar signifikant in Abhängigkeit von der Dauer der Adipositas vermindert (237), in einer größeren Studienpopulation ohne Hinweise auf eine Herzerkrankung konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der HRV und dem Body Mass Index (BMI) gefunden werden (238).

Einige mechanistische Studien konnten zeigen, dass eine reduzierte HRV – gemessen mittels spektralanalytischer Verfahren – bei adipösen Menschen mit einer Insulinresistenz korreliert (239; 240). In einer Querschnittsanalyse der A-RIC-Studie (241) wurde kürzlich bei nicht-diabetischen Studienteilnehmern eine Korrelation von erniedrigter HRV mit einer Hyperinsulinämie sowie einem erhöhtem Nüchternblutzucker berichtet. Die hier gezeigten Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Adipositas einen Risikofaktor für eine reduzierte HRV bei Männern darstellt, könnten eine Bedeutung haben für die beobachteten Geschlechterunterschiede bei der Assoziation der Adipositas mit einer erhöhten Mortalität. Hierzu passend zeigten große Studien, dass Männer unabhängig von ihrer Rassenzugehörigkeit mehr Lebensjahre aufgrund ihrer Adipositas verloren als Frauen (242; 243). Insofern kann die Hypothese vertreten werden, dass die autonome Dysfunktion – zumindest partiell – für die erhöhte Mortalität adipöser Männer im Vergleich zu adipösen Frauen verantwortlich sein könnte.

Kürzlich publizierte Studien legen nahe, dass eine erniedrigte HRV die Entstehung eines Diabetes mellitus vorhersagen könnte (244; 245). Dieser Vorstellung liegt die Möglichkeit zugrunde, dass die Insulinresistenz und die autonome Dysfunktion sich gemeinsame Vorläufer wie die Adipositas oder die eingeschränkte körperliche Aktivität teilen (245). Ob die autonome Dysfunktion nun eine Folge oder Ursache der Insulinresistenz ist, bleibt unklar. Eine kürzlich formulierte Hypothese jedoch vermutet, dass eine Verschiebung des Gleichgewichtes weg von körperlicher Aktivität hin zur Nahrungsaufnahme zu einem (autonomen) vegetativen Ungleichgewicht führt, das wiederum einen wichtigen Faktor in der Entstehung eines metabolischen Syndroms darstellen könnte. Letzteres ist verbunden mit einer vermehrten Insulinsekretion und einer Fettansammlung im Abdomen. Im Rahmen des metabolischen Syndroms ist die sympathovagale

Balance in Richtung eines kardialen sympathischen Overdrives verschoben, was sowohl einen erhöhten Blutdruck als auch eine Insulinresistenz im Muskelgewebe zur Folge hat. Während das autonome Gleichgewicht bei gesunden Probanden zwischen dem thorakalen und dem visceralen Kompartiment oszilliert, könnte ein dysbalancierter autonomer Output bei insulinresistenten Menschen mit einer erhöhten parasympathischen Dominanz im visceralen Kompartiment und einem gesteigerten Sympathotonus im thorakalen wie im muskulären Kompartiment entstehen (246).

### 10.1.2 QT-Dauer und QT-Dispersion

Die Beziehungen zwischen verlängerter QT<sub>c</sub>-Zeit und kardiovaskulären Risikofaktoren wurden im Rahmen des Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (247) untersucht. Nach multivariater Adjustierung hatte die Studienpopulation mit der Diagnose eines Diabetes mellitus ein um 60% erhöhtes Risiko für eine verlängerte QT<sub>c</sub>-Zeit als die Studienteilnehmer mit einer normalen Glukosetoleranz (NGT). Weiterhin hatten nach multivariater Adjustierung die Diabetiker mit  $\geq 2$  zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, eine 2,3-fach höhere Wahrscheinlichkeit einer verlängerten QT<sub>c</sub>-Zeit als Personen mit NGT ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (247). Hingegen zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine Verlängerung der QT-Dauer nicht mit dem Diabetes mellitus, sondern mit arterieller Hypertonie und Adipositas (lediglich bei Männern) assoziiert ist.

Eine vermehrte Dispersion der Repolarisation im Myokard, d.h. eine Heterogenität der Repolarisation, erhöht die Empfindlichkeit des Substrates für sog. re-entry-basierte Arrhythmien wie die torsade de pointes. Primär elektrische, genetisch bedingte Herzerkrankungen, kardiale Hypertrophie, Herzfrequenz und Einflüsse des autonomen Nervensystems wurden bereits als mögliche Gründe für eine erhöhte Dispersion der Repolarisation diskutiert (248). Bei Typ 2 Diabetikern mit arterieller Hypertonie wurde die QT-Dispersion als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und auch für kardiovaskuläre Mortalität beschrieben (249). Bei frisch manifesten Typ 2 Diabetikern waren sowohl die QT-Dispersion als auch die QT<sub>c</sub>-Zeit Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität (250).

Die vorliegende Studie deutet auf einen Zusammenhang zwischen der erhöhten QT-Dispersion und der Hypertonie lediglich bei Männern hin. Vorhergehende Studien haben die QT-Dispersion nicht geschlechterspezifisch getrennt betrachtet. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen war die QT-Dispersion in einer Population aus Tallinn (Estland) mit einem arteriellem Hypertonus und einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie assoziiert (251).

## **10.2 Prädiktion der Mortalität**

### **10.2.1 QT-Dauer und QT-Dispersion**

Die Ergebnisse der prospektiven Untersuchung legen nahe, dass eine verlängerte QT<sub>c</sub>-Zeit einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität während einer neunjährigen Beobachtungszeit in einer Population von Erwachsenen mit bzw. ohne Diabetes darstellt. Diabetiker mit einer QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung >440ms hatten ein dreifach erhöhtes Risiko zu versterben. Hingegen ließ sich für die QT-Dispersion weder bei den Diabetikern noch bei den Nicht-Diabetikern ein prädiktiver Wert bezüglich der Mortalität aufzeigen. Eine erniedrigte HRV zeigte einen Trend hin zu einer erhöhten Mortalität um 73% bei den Diabetikern, jedoch nicht bei den Nicht-Diabetikern. Während die QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung einen generellen prognostischen Index unabhängig von der Präsenz eines etwaigen Diabetes mellitus darstellt, ist die verminderte HRV ein für den Diabetes spezifischerer Marker.

Frühere Studien berichteten, dass die Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit ein Prädiktor für erhöhte Mortalität in einer Population mittleren (211) bzw. höheren (252) Alters ist, wobei das Risiko bei offenbar gesunden Menschen niedrig war (211). Eine erhöhte QT-Dispersion konnte ebenfalls als Prädiktor des Mortalitätsrisikos kardialer Genese auf Bevölkerungsebene identifiziert werden (253; 254). Dennoch ergaben Studien in Bezug auf den prädiktiven Wert der verlängerten QT<sub>c</sub>-Zeit bzw. der erhöhten QT-Dispersion bei Populationen mit Diabetes widersprüchliche Ergebnisse. Im 23-jährigen Follow-Up der „World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes“ war die Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit bei Studienteilnehmern mit einem Diabetes mellitus Typ 1, nicht je-

doch bei denen mit einem Diabetes mellitus Typ 2, assoziiert (255). Im Gegensatz hierzu steht die Strong Heart Study (256), in welcher bei amerikanischen Indianern mit einem Diabetes mellitus Typ 2 die Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4,7 Jahren einen Vorhersagewert hinsichtlich der Gesamtmortalität aufwies. In der Dundee-Kohorte der UK Prospective Diabetes Study (250), in der Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden, waren sowohl die QT-Dispersion als auch die QT<sub>c</sub>-Zeit Prädiktoren der Mortalität kardialer Genese nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 12,7 Jahren. Darüber hinaus wurde die QT-Dispersion als unabhängiger Prädiktor für kardial bedingte Todesfälle bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie beschrieben (249). Eine andere Studiengruppe wiederum identifizierte die QT<sub>c</sub>-Zeit und nicht die QT-Dispersion als unabhängigen Prädiktor der Gesamt- und der kardiovaskulär bedingten Mortalität bei Typ 2 Diabetikern (257). Allerdings muss erwähnt werden, dass es sich hier um klinikbasierte Studien handelt, die nicht als repräsentativ für eine bestimmte Population gelten können. Die vorliegende Studie bestätigt auf Bevölkerungsebene den prädikativen Wert der QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung – nicht jedoch der QT-Dispersion – in Bezug auf die Gesamtmortalität bei älteren Menschen mit und ohne Diabetes. Allerdings wird die Diskussion über die Wertigkeit der Messung der QT-Dispersion durchaus kontrovers geführt (187; 258). Gründe für die divergenten Studienergebnisse sind unter anderem die Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Endes der T-Welle, die mangelnden Standards für diese Methode, ein zirkadianer Rhythmus sowie die fehlenden normativen Daten (vergleiche Kapitel 5.2 QT-Dispersion).

### **10.2.2 Herzfrequenzvariabilität**

Inwiefern eine reduzierte HRV als Prädiktor für die Mortalität gelten kann, wurde bereits in der Vergangenheit von zwei Studien auf Populationsebene untersucht, nämlich der Hoorn-Studie (131) und der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-Studie (259). Die hier vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine reduzierte HRV kein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität in einer nicht-diabetischen Bevölkerung ist. Diese Aussage ist im Einklang mit den

Ergebnissen der Hoorn-Studie (131) sowie der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-Studie (259). Andererseits fand die Zutphen-Studie (138) eine relative Gesamtmortalitätsrate von 2,1 (95% CI 1,2-3,0) nach fünf Jahren bei Männern mittleren Alters und von 1,4 (95% CI 0,9-2,2) bei älteren Männern mit jeweils reduzierter HRV. Da diese Studie lediglich Männer einschloss, widersprechen diese Ergebnisse nicht unbedingt den hier gezeigten. Diese wiederum belegen darüber hinaus, dass das männliche Geschlecht ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität in der nicht-diabetischen Bevölkerung ist. Demnach kann der prognostische Wert einer reduzierten HRV durchaus differieren zwischen einer männlichen, einer weiblichen oder einer gemischt-geschlechtlichen Studienpopulation.

Die Hoorn-Studie (131) schloss eine Population im Alter zwischen 50 und 75 Jahren über einen Zeitraum von neun Jahren ähnlich der hier untersuchten Kohorte (Alter zwischen 55 und 74 Jahren) ein. Die Ergebnisse beider Studien sind ähnlich und deuten darauf hin, dass eine verminderte HRV einen Prädiktor für die Mortalität in einer diabetischen, nicht jedoch in einer nicht-diabetischen Population darstellt. Im Gegensatz hierzu war eine verminderte HRV in der ARIC-Studie (259) weder ein Prädiktor der koronararteriell noch der nicht-koronararteriell bedingten Mortalität bei Diabetikern nach durchschnittlich 8 Jahren. Allerdings waren die Studienteilnehmer in der ARIC-Studie mit einer Altersverteilung von 45-65 Jahren beträchtlich jünger als in der vorliegenden Studie. Die Ergebnisse dieser Studie sowie der Hoorn-Studie (131) weisen darauf hin, dass der prognostische Effekt der reduzierten HRV in Bezug auf eine erhöhte Mortalität nach entsprechender Adjustierung um die möglichen Störfaktoren nur mäßig ist. Passend zu der hier gezeigten grenzwertigen statistischen Signifikanz für die Assoziation zwischen niedriger Max-Min-Differenz der R-R-Intervalle und der Mortalität, konnte in der Hoorn-Studie lediglich bei zwei von sechs untersuchten Indizes der HRV eine Beziehung zur Mortalität bei Diabetikern nachgewiesen werden (131). Dieser Zusammenhang wird jedoch potentiell unterschätzt, da in epidemiologischen im Vergleich zu klinischen Studien einfachere Messmethoden der HRV mit wenigen Parametern eingesetzt wurden. So war das gepoolte relative Mortalitätsrisiko in klinischen Studien, die mehr als einen

Parameter der HRV verwendeten, beträchtlich höher als in Studien, in denen nur ein Einzelparameter eingesetzt wurde (9).

Ein limitierender Faktor der hier vorgelegten Arbeit ist die relativ kurze Dauer der EKG-Aufzeichnung (20 Sekunden) ohne die gleichzeitige Kontrolle der Atmung. Da hier jedoch lediglich eine zeitbezogene (time domain) und keine frequenzbezogene (frequency domain) Analyse (vergleiche Kapitel 5.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV)) der HRV zur Anwendung kam, gehen wir von einer hinreichenden Genauigkeit aus. In verschiedenen anderen epidemiologischen Studien wurden relativ kurze EKG-Aufzeichnungen zuverlässig eingesetzt: So wurden drei oder mehr aufeinander folgende Herzzyklen (260) oder Aufzeichnungen von 10 Sekunden in der Rotterdam-Studie (261) und im Diabetes Prevention Program (262) oder 15-30 Sekunden dauernde Aufzeichnungen in der Zutphen-Studie (138) zur Berechnung der Standardabweichung der R-R-Abstände verwendet. Zugegebenermaßen hätte eine zusätzliche Berücksichtigung parasymphischer Einflüsse unter kontrollierter tiefer Atmung die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf die HRV verbessert.

## **11 Schlussfolgerungen**

1.) Zusammenfassend zeigte die populationsbasierte Querschnittsstudie eine Assoziation zwischen reduzierter HRV und Diabetes sowie zwischen verlängerter QT<sub>c</sub>-Zeit und arterieller Hypertonie in beiden Geschlechtern, während eine Adipositas lediglich bei Männern zur autonomen Dysfunktion beitrug. Diese Ergebnisse legen eine Selektivität und geschlechterspezifische Unterschiede der verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf ihren Einfluss auf die autonome Funktion nahe. Die bei kardiovaskulären Risikofaktoren nachgewiesene gesteigerte Mortalität könnte daher zumindest teilweise durch eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems erklärt werden, welche wiederum das Substrat für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien bildet.

2.) In der prospektiven Untersuchung stellte nach Adjustierung bezüglich gut bekannter prognostischer Faktoren wie männliches Geschlecht, Alter, Nikotina-

busus, körperliche Aktivität, Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie und KHK die verlängerte QT<sub>c</sub>-Zeit einen unabhängigen Prädiktor für die 9-Jahres-Mortalität in der älteren Bevölkerung mit und ohne Diabetes dar. Dies galt – wenn auch weniger ausgeprägt – für die reduzierte HRV bei Diabetikern. Im Gegensatz hierzu war die erhöhte QT-Dispersion in der diabetischen und nicht-diabetischen Population kein Prädiktor der Mortalität. Demnach ist die kardiale autonome Dysfunktion - charakterisiert durch eine verlängerte QT<sub>c</sub>-Zeit und/oder eine reduzierte HRV – mit einer gesteigerten Mortalität insbesondere bei Menschen mit Diabetes assoziiert.

Einige kardioprotektive Substanzen können eine verminderte HRV erhöhen (263) und ein verlängertes QT-Intervall verkürzen (264). Damit hätten sie das Potential, die Prognose bei Diabetikern mit KAN zu verbessern. Vor diesem Hintergrund könnten sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie Konsequenzen für die Behandlung von Diabetikern mit KAN ergeben, vorausgesetzt, dass die relativ einfach zu erhebenden Parameter der HRV und der QT<sub>c</sub>-Zeit tatsächlich verstärkt zur Risikostratifizierung in der klinischen Routine eingesetzt würden.

## **12 Abkürzungen / Glossar**

AAN	<u>A</u> merican <u>A</u> cademy of <u>N</u> eurology
AAS	<u>A</u> merican <u>A</u> utonomic <u>S</u> ociety
AFT	<u>a</u> utonomic <u>f</u> unction <u>t</u> est
ANS	<u>a</u> utonomes <u>N</u> ervens <u>s</u> ystem
ARIC	<u>A</u> therosclerosis <u>R</u> isk in <u>C</u> ommunities
BMI	<u>b</u> ody <u>m</u> ass <u>i</u> ndex
CI	<u>c</u> onfidence <u>i</u> nterval
CMR	<u>c</u> ardiac <u>m</u> agnetic <u>r</u> esonance
CV	<u>c</u> oefficient of <u>v</u> ariation
CVD	<u>c</u> ardio <u>v</u> ascular <u>d</u> isease
DAN	<u>d</u> iabetische <u>a</u> utonome <u>N</u> euro <u>p</u> athie
DDG	<u>D</u> eutsche <u>D</u> iabetes- <u>G</u> esellschaft
DTH	<u>d</u> ifferential <u>t</u> hreshold
EF	<u>E</u> jektions- <u>F</u> raktion
FFT	<u>F</u> ast <u>F</u> ourier <u>T</u> ransformation
HAAF	<u>h</u> ypoglycemia- <u>a</u> ssociated <u>a</u> utonomic <u>f</u> ailure
HDL	<u>h</u> igh <u>d</u> ensity <u>l</u> ipoprotein
HF	<u>h</u> igh <u>f</u> requency (0,15-0,4 Hz)
HR	<u>h</u> azard <u>r</u> atio
HRV	<u>h</u> eart <u>r</u> ate <u>v</u> ariability = Herzfrequenzvariabilität
IDDM	<u>i</u> nsulin <u>d</u> ependent <u>d</u> iabetes <u>m</u> ellitus
IRI	<u>p</u> lasma <u>i</u> mmunoreactive <u>i</u> nsulin
KAN	<u>k</u> ardiovaskuläre <u>a</u> utonome <u>N</u> euro <u>p</u> athie
KHK	<u>k</u> oronare <u>H</u> erz <u>k</u> rankheit
KORA	<u>K</u> ooperative Gesundheitsforschung in der <u>R</u> egion <u>A</u> ugsburg
LDL	<u>l</u> ow <u>d</u> ensity <u>l</u> ipoprotein
LF	<u>l</u> ow <u>f</u> requency (0,04-0,16 Hz)
LVET	<u>l</u> eft <u>v</u> entricular <u>e</u> jection <u>t</u> ime
MONICA	monitoring trends and determinants in cardiovascular disease
NGT	<u>n</u> ormale <u>G</u> lukose <u>t</u> oleranz

NHANES	<u>N</u> ational <u>H</u> ealth <u>a</u> nd <u>N</u> utrition <u>E</u> xamination <u>S</u> urvey
OR	<u>o</u> dds <u>r</u> atio
PEP	<u>p</u> re- <u>e</u> jection <u>p</u> eriod
PSI	<u>p</u> eak <u>s</u> lope <u>i</u> ntercept
PTCA	<u>p</u> erkutane <u>t</u> ransluminale <u>C</u> oronar <u>a</u> ngioplastie
QS <sub>2</sub>	Parameter des STI (entspricht der QT-Zeit)
QT <sub>c</sub> D	<u>Q</u> T <sub>c</sub> - <u>D</u> ispersion
QTD	<u>Q</u> T- <u>D</u> ispersion
SDNN	<u>s</u> tandard <u>d</u> eviation der <u>NN</u> -Intervalle
SI	<u>s</u> lope <u>i</u> ntercept
STI	<u>s</u> ystolic <u>t</u> ime <u>i</u> nterval
Syn.	<u>S</u> ynonym
TWA	<u>T</u> - <u>W</u> ellen- <u>A</u> lternans
UKPDS	<u>U</u> nited <u>K</u> ingdom <u>P</u> rospective <u>D</u> iabetes <u>S</u> tudy
VK	<u>V</u> ariations <u>k</u> oeffizient
VLF	<u>v</u> ery <u>l</u> ow <u>f</u> requency (0-0,04 Hz)
WHO	<u>W</u> orld <u>H</u> ealth <u>O</u> rganisation

## 13 Literaturverzeichnis

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421, 2002
2. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433-438, 2004
3. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 110:1245-1250, 2004
4. Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 24:1406-1413, 2003
5. Schwarz PE, Muylle F, Valensi P, Hall M: The European perspective of diabetes prevention. *Horm Metab Res* 40:511-514, 2008
6. Villareal RP, Liu BC, Massumi A: Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep* 4:120-127, 2002
7. Zehender M: Serie: Neue Methoden in der kardiologischen Funktionsdiagnostik: T-Wellen-Alternans. *Dt Arztebl* 96:A-2227-2232, 1999
8. Ziegler D: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev* 7:342-357, 1999
9. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1895-1901, 2003
10. Ziegler D, Gries FA: Serie: Diabetische Neuropathie - Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. *Dt Arztebl* 93:A-680-684, 1996
11. Thomas PK, Eliasson SG: Diabetic neuropathy. In *Peripheral neuropathy* Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, Eds. Philadelphia, Saunders, 1986, p. 1773-1810

12. Rundles RW: Diabetic neuropathy: General review with report of 125 cases. *Medicine (Baltimore)* 24:111-160, 1945
13. Kassander P: Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med* 48:797-812, 1958
14. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C: Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 31:556-561, 2008
15. Vinik AI, Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 115:387-397, 2007
16. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553-1579, 2003
17. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB: Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 15:1926-1975, 1992
18. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285:916-918, 1982
19. Maser RE, Lenhard MJ: Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5896-5903, 2005
20. Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA: Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabet Spectr.* 11:223-227, 1998
21. Neil HA, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI: Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med* 6:20-24, 1989
22. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DE: Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve* 19:1009-1016, 1996
23. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 10:339-383, 1994
24. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 10:820-824, 1993
25. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF: Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 34:182-185, 1991

26. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ: The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 79:495-502, 1991
27. Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G: Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol* 46:189-200, 1991
28. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ: Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med* 75:635-646, 1990
29. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DE: Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 39:802-806, 1990
30. Hasslacher C, Bassler G: [Prognosis of cardiac autonomic neuropathy in diabetics]. *MMW Munch Med Wochenschr* 125:375-377, 1983
31. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 49:95-108, 1980
32. Ewing DJ, Clarke BF: Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 9:648-665, 1986
33. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G: Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 17:578-584, 1994
34. 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* 23:241-247, 2000
35. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B: Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 67:1356-1367, 1983
36. Theisen K, Haider M, Jahrmarker H: [Re-entry mechanism of ventricular tachycardias in the syndrome of nonhomogeneous delayed repolarisation (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 100:1099-1112, 1975
37. McVay MR, Natarajan G, Reddy CP, Surawicz B: Idiopathic long QT syndrome: association of ventricular tachycardia with alternating left and right bundle branch block. *J Electrocardiol* 15:189-194, 1982
38. Gmeiner R, Ng CK, Kirchmair W, Hochleitner M: [Clinical and electrophysiological observations in a case of Romano-Ward syndrome ]. *Wien Klin Wochenschr* 94:265-270, 1982

39. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A: The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 89:378-390, 1975
40. Mitsutake A, Takeshita A, Kuroiwa A, Nakamura M: Usefulness of the Valsalva maneuver in management of the long QT syndrome. *Circulation* 63:1029-1035, 1981
41. Curtiss EI, Heibel RH, Shaver JA: Autonomic maneuvers in hereditary Q-T interval prolongation (Romano-Ward syndrome). *Am Heart J* 95:420-428, 1978
42. Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P: Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. *Diabet Med* 10:920-924, 1993
43. Rana BS, Band MM, Ogston S, Morris AD, Pringle SD, Struthers AD: Relation of QT interval dispersion to the number of different cardiac abnormalities in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90:483-487, 2002
44. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC: Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia : the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 25:702-707, 2002
45. Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Bargero G, D'Errico N, Pagano GF, Cavallo-Perin P: Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med* 251:317-324, 2002
46. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ: Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 150:1218-1222, 1990
47. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F: Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabete Metab* 19:143-151, 1993
48. O'Brien IA, O'Hare JP, Lewin IG, Corral RJ: The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 61:957-967, 1986
49. Stephenson J, Fuller JH: Eurodiab IDDM Complications Study Group: Microvascular and acute complications in IDDM patients. *Diabetologia* 37:278-285, 1994
50. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Muhlen H, Spuler M, Gries FA: Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis

and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 15:908-911, 1992

51. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR: Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 21:2116-2122, 1998
52. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Z, Tamas G, Ward JD, Fuller JH: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 19:900-909, 2002
53. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa MI: Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 45:308-315, 1996
54. Ziegler D, Mayer P, Muhlen 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
55. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI: Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 27:1316-1318, 1996
56. Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, Cha BY, Son HY, Moon KW, Yoo KD, Park YM, Cho JH, Yoon KH, Ahn YB: Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med* 25:1171-1177, 2008
57. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. In *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)* [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Neuropathie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Neuropathie_Update_2004.pdf) Scherbaum WA, Kiess W, Eds., Mai 2004
58. Fetsch T: Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik - Ventrikuläre Spätpotentiale. *Dt Arztebl* 96:A-2443-2447, 1999
59. The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 58:123-124, 1996
60. Vinik AI, Erbas T: Neuropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*, 2nd ed. ed. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, Eds. Alexandria, American Diabetes Association, 2001, p. 463-496

61. Cryer PE, Silverberg AB, Santiago JV, Shah SD: Plasma catecholamines in diabetes. The syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. *Am J Med* 64:407-416, 1978
62. Freeman R, Landsberg L, Young J: The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 53:2151-2157, 1999
63. Hilsted J, Richter E, Madsbad S, Tronier B, Christensen NJ, Hildebrandt P, Damkjaer M, Galbo H: Metabolic and cardiovascular responses to epinephrine in diabetic autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 317:421-426, 1987
64. Dejgaard A, Hilsted J, Henriksen JH, Christensen NJ: Plasma adrenaline kinetics in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Diabetologia* 32:810-813, 1989
65. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1:795-797, 1978
66. Cardoso CR, Leite NC, Freitas L, Dias SB, Muxfeld ES, Salles GF: Pattern of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients with cardiovascular dysautonomy. *Hypertens Res* 31:865-872, 2008
67. Liniger C, Favre L, Assal JP: Twenty-four hour blood pressure and heart rate profiles of diabetic patients with abnormal cardiovascular reflexes. *Diabet Med* 8:420-427, 1991
68. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, Nishizawa M, Kigoshi T, Uchida K: Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 47:1501-1506, 1998
69. Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, Morimoto S: Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. *Diabetes Care* 14:707-711, 1991
70. Spallone V, Menzinger G, Ziegler D: Diabetic autonomic neuropathy. Cardiovascular system. In *Textbook of diabetic neuropathy* Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, New York, Thieme, 2003, p. 225-242
71. Torffvit O, Agardh CD: Day and night variation in ambulatory blood pressure in type 1 diabetes mellitus with nephropathy and autonomic neuropathy. *J Intern Med* 233:131-137, 1993
72. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R: Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 68:477-483, 1983

73. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Pickering TG, Schwartz JE, Shimada K, Kario K: Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 22:46-51, 2009
74. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, Feldman M, Feldman E, Stevens M, Russell J: Diabetic autonomic neuropathy. In *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus* Porte DJ, Sherwin RS, Baron A, Eds. New York, NY, McGraw-Hill, 2003, p. 789-804
75. Hilsted J: Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *N Y State J Med* 82:892-903, 1982
76. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI: Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 9:389-394, 1986
77. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 29 Suppl 1:S4-42, 2006
78. Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ: Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 28:313-319, 1979
79. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI: Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 63:208-214, 1986
80. Colberg SR, Swain DP, Vinik AI: Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26:986-990, 2003
81. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ: Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation* 113:583-592, 2006
82. Uusitupa MI, Mustonen JN, Airaksinen KE: Diabetic heart muscle disease. *Ann Med* 22:377-386, 1990
83. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI: Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 7:1303-1309, 1986
84. Mustonen J, Uusitupa M, Lansimies E, Vainio P, Laakso M, Pyorala K: Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease. *J Intern Med* 232:65-72, 1992

85. Vanninen E, Mustonen J, Vainio P, Lansimies E, Uusitupa M: Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 70:371-378, 1992
86. Katzer T: Sonographische Darstellung zerebraler Mikrozirkulation unter Anwendung eines oktafluorpropanhaltigen Ultraschallkontrastmittels. In *Klinik für Neurologie Lübeck*, Universität zu Lübeck, 2004, p. 110
87. Whalley GA, Gusso S, Hofman P, Cutfield W, Poppe KK, Doughty RN, Baldi JC: Structural and functional cardiac abnormalities in adolescent girls with poorly-controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 32:883-888, 2009
88. Lacigova S, Bartunek L, Cechurova D, Visek J, Gruberova J, Krcma M, Janekovec Z, Rusavy Z, Zourek M: Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 83:26-31, 2009
89. Jacoby RM, Nesto RW: Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 20:736-744, 1992
90. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM: Clinical features of unrecognized myocardial infarction--silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol* 32:1-7, 1973
91. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI: Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *Jama* 283:3223-3229, 2000
92. Nesto RW: Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 22:1393-1395, 1999
93. Lago RM, Nesto RW: Type 2 diabetes and coronary heart disease: focus on myocardial infarction. *Curr Diab Rep* 9:73-78, 2009
94. Airaksinen KE, Koistinen MJ: Association between silent coronary artery disease, diabetes, and autonomic neuropathy. Fact of fallacy? *Diabetes Care* 15:288-292, 1992
95. Airaksinen KE: Silent coronary artery disease in diabetes--a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia* 44:259-266, 2001
96. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD: Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 15:72-77, 1990

97. Ranjadayalan K, Umachandran V, Ambepityia G, Kopelman PG, Mills PG, Timmis AD: Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: effects on exercise capacity and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 16:1120-1124, 1990
98. Hikita H, Kurita A, Takase B, Nagayoshi H, Uehata A, Nishioka T, Mitani H, Mizuno K, Nakamura H: Usefulness of plasma beta-endorphin level, pain threshold and autonomic function in assessing silent myocardial ischemia in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 72:140-143, 1993
99. Umachandran V, Ranjadayalan K, Ambepityia G, Marchant B, Kopelman PG, Timmis AD: Aging, autonomic function, and the perception of angina. *Br Heart J* 66:15-18, 1991
100. Umachandran V, Ranjadayalan K, Ambepityia G, Marchant B, Kopelman PG, Timmis AD: The perception of angina in diabetes: relation to somatic pain threshold and autonomic function. *Am Heart J* 121:1649-1654, 1991
101. Hume L, Oakley GD, Boulton AJ, Hardisty C, Ward JD: Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 9:384-388, 1986
102. Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ: Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabet Med* 7:580-584, 1990
103. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ: Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 66:313-315, 1991
104. Titus BG, Sherman CT: Asymptomatic myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty and importance of prior Q-wave infarction and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 68:735-739, 1991
105. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD: Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 22:1433-1437, 1993
106. Fornengo P, Bosio A, Epifani G, Pallisco O, Mancuso A, Pascale C: Prevalence of silent myocardial ischaemia in new-onset middle-aged Type 2 diabetic patients without other cardiovascular risk factors. *Diabet Med* 23:775-779, 2006
107. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR: Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 24:339-343, 2001

108. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, Siu S, Brown KA: Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation* 118:1011-1020, 2008
109. Milaskiewicz RM, Hall GM: Diabetes and anaesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 68:198-206, 1992
110. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP: Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 70:591-597, 1989
111. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R: Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 92:1311-1318, 2000
112. Manttari M, Oikarinen L, Manninen V, Viitasalo M: QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* 78:268-272, 1997
113. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, Berger M: The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 243:49-56, 1998
114. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A: Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 72:973-976, 1993
115. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW: QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 341:1423-1428, 1993
116. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedele D: Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J* 59:379-383, 1988
117. Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H, Nagamine F, Komiya I, Takasu N: Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 78:1057-1059, 1996
118. Turpeinen AK, Vanninen E, Kuikka JT, Uusitupa MI: Demonstration of regional sympathetic denervation of the heart in diabetes. Comparison between patients with NIDDM and IDDM. *Diabetes Care* 19:1083-1090, 1996

119. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M: Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 39:77-81, 1996
120. Darbar D, Luck J, Davidson N, Pringle T, Main G, McNeill G, Struthers AD: Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *Bmj* 312:874-878; discussion 878-879, 1996
121. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Struthers AD: QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *Bmj* 316:745-746, 1998
122. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 21:69-75, 1998
123. Katz A, Liberty IF, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN: A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J* 138:32-38, 1999
124. Vinik AI, Erbas T: Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 68:928-930, 932, 934-944, 2001
125. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28:88-136, 2007
126. Luft D, Rak R, Renn W, Konz K, Eggstein M: Diabetische autonome Neuropathie: Verlauf und prognostische Bedeutung kardiovaskulärer Reflex-teste. *Diab Stoffw*:239-244, 1993
127. Hathaway DK, el-Gebely S, Cardoso SS, Elmer DS, Gaber AO: Autonomic cardiac dysfunction in diabetic transplant recipients succumbing to sudden cardiac death. *Transplantation* 59:634-637, 1995
128. Orchard TJ, CE LL, Maser RE, Kuller LH: Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epi-

demology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract* 34 Suppl:S165-171, 1996

129. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P: QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 23:1381-1383, 2000
130. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, Lee YS, Weih MJ, Hsiao LC, Lin SH, Ho LT: Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 18:268-273, 2001
131. 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* 24:1793-1798, 2001
132. Pozzati A, Pancaldi LG, Di Pasquale G, Pinelli G, Bugiardini R: Transient sympathovagal imbalance triggers "ischemic" sudden death in patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 27:847-852, 1996
133. Fei L, Anderson MH, Katritsis D, Sneddon J, Statters DJ, Malik M, Camm AJ: Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *Br Heart J* 71:16-21, 1994
134. Malik M, Camm AJ: Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 79:785-787, 1997
135. Bikkina M, Alpert MA, Mukerji R, Mulekar M, Cheng BY, Mukerji V: Diminished short-term heart rate variability predicts inducible ventricular tachycardia. *Chest* 113:312-316, 1998
136. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J: Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 88:180-185, 1993
137. Reichard P, Pihl M: Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes* 43:313-317, 1994
138. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D: Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 145:899-908, 1997
139. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR: Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 339:1462-1464, 1992

140. Bergfeldt BL, Edhag KO, Solders G, Vallin HO: Analysis of sinus cycle variation: a new method for evaluation of suspected sinus node dysfunction. *Am Heart J* 114:321-327, 1987
141. Lev M: Aging changes in the human sinoatrial node. *J Gerontol* 9:1-9, 1954
142. de Marneffe M, Gregoire JM, Waterschoot P, Kestemont MP: The sinus node and the autonomic nervous system in normals and in sick sinus patients. *Acta Cardiol* 50:291-308, 1995
143. de Marneffe M, Gregoire JM, Waterschoot P, Kestemont MP: The sinus node function: normal and pathological. *Eur Heart J* 14:649-654, 1993
144. Schwartz PJ, Stone HL: The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann N Y Acad Sci* 382:162-180, 1982
145. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH: Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 18:199-205, 2001
146. Page MM, Watkins PJ: Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1:14-16, 1978
147. Dertinger JM, Ficker JH, Siegfried W, Penz M, Sailer D, Altendorf-Hofmann A, König HJ, Hahn EG: Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom bei diabetischer autonomer Neuropathie. *Diab Stoffw* 5:51-55, 1996
148. Neumann C, Martinez D, Schmid H: Nocturnal oxygen desaturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 28:97-102, 1995
149. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, Clark TJ: Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 74:192-195, 1981
150. Catterall JR, Calverley PM, Ewing DJ, Shapiro CM, Clarke BF, Douglas NJ: Breathing, sleep, and diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 33:1025-1027, 1984
151. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AH: Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 18:149-157, 1995
152. Tantucci C, Scionti L, Bottini P, Dottorini ML, Puxeddu E, Casucci G, Sorbini CA: Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. *Chest* 112:145-153, 1997

153. Wanke T, Abrahamian H, Lahrmann H, Formanek D, Merkle M, Auinger M, Zwick H, Irsigler K: No effect of naloxone on ventilatory response to progressive hypercapnia in IDDM patients. *Diabetes* 42:282-287, 1993
154. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI: Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 62:658-663, 1986
155. Kirvela M, Yli-Hankala A, Lindgren L: QT dispersion and autonomic function in diabetic and non-diabetic patients with renal failure. *Br J Anaesth* 73:801-804, 1994
156. Kahn R: Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system testing. *Diabetes Care* 15:1095-1103, 1992
157. Genovely H, Pfeifer MA: RR-variation: the autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 4:255-271, 1988
158. Weissler AM: Current concepts in cardiology. Systolic-time intervals. *N Engl J Med* 296:321-324, 1977
159. Bazett HC: An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 7:353-370, 1920
160. Surawicz B, Knoebel SB: Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 4:398-413, 1984
161. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ: Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 339:960-965, 1998
162. Habbab MA, el-Sherif N: TU alternans, long QTU, and torsade de pointes: clinical and experimental observations. *Pacing Clin Electrophysiol* 15:916-931, 1992
163. Weber H, Grimm T, Rupprath G, Beuren AJ: [New aspects in the pathogenesis of the prolonged QT-interval syndrome with syncopal attacks. Intracardiac ECG recordings during atrial stimulation in 4 patients (author's transl)]. *Z Kardiol* 70:131-137, 1981
164. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC: The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 42:68-75, 1999
165. Swartz JF, Jones JL, Fletcher RD: Characterization of ventricular fibrillation based on monophasic action potential morphology in the human heart. *Circulation* 87:1907-1914, 1993

166. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, Schaefer J: Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J Clin Invest* 82:972-979, 1988
167. Karjalainen J, Viitasalo M, Manttari M, Manninen V: Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol* 23:1547-1553, 1994
168. Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, Giampaoli S, Lanti M, Reale A, Menotti A: Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *J Electrocardiol* 21:219-229, 1988
169. 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
170. Umetani K, Komori S, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Ijiri H, Tamura K: Relation between QT interval dispersion and heart rate. *Am J Cardiol* 84:1135-1137, A1111, 1999
171. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ: Diurnal variation of the QT interval--influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 55:253-258, 1986
172. Shah RR: The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol* 54:188-202, 2002
173. De Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, Bergman U, Bjerrum L, Ferguson J, Frenz KJ, McManus P, Schubert I, Selke G, Terzis-Vaslamatzis G, Montanaro N: Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries. *Br J Clin Pharmacol* 54:171-177, 2002
174. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW: In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol* 63:216-223, 2007
175. Franz MR: Time for yet another QT correction algorithm? Bazett and beyond. *J Am Coll Cardiol* 23:1554-1556, 1994
176. Robillon JF, Sadoul JL, Benmerabet S, Joly-Lemoine L, Fredenrich A, Canivet B: Assessment of cardiac arrhythmic risk in diabetic patients using QT dispersion abnormalities. *Diabetes Metab* 25:419-423, 1999
177. Weston PJ, Glancy JM, McNally PG, Thurston H, de Bono DP: Can abnormalities of ventricular repolarisation identify insulin dependent diabetic patients at risk of sudden cardiac death? *Heart* 78:56-60, 1997

178. Darbar D, Struthers AD: Author's reply. *BMJ* 313, 1996
179. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD: QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 343:327-329, 1994
180. Murray A, McLaughlin NB, Campbell RW: Measuring QT dispersion: man versus machine. *Heart* 77:539-542, 1997
181. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A: Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 76:422-426, 1996
182. Savelieva I, Yi G, Guo X, Hnatkova K, Malik M: Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 81:471-477, 1998
183. Day CP, McComb JM, Campbell RW: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63:342-344, 1990
184. Day CP, McComb JM, Matthews J, Campbell RW: Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 12:423-427, 1991
185. Lewalter T, Jung W, Lickfett L, Woplert C, Valhaus C, Schumacher B, Lüderitz B: QT-Dispersion. *Dt Arztebl* 96:A-1835-1838, 1999
186. Yi G, Elliott P, McKenna WJ, Prasad K, Sharma S, Guo XH, Camm AJ, Malik M: QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 82:1514-1519, 1998
187. Coumel P, Maison-Blanche P, Badilini F: Dispersion of ventricular repolarization: reality? Illusion? Significance? *Circulation* 97:2491-2493, 1998
188. Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, Ashikaga T, Yamawake N, Kakuta T, Numano F, Hiraoka M: Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina. *Circulation* 98:435-440, 1998
189. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC: Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 98:2160-2167, 1998
190. Kohno I, Takusagawa M, Yin D, Okutani M, Mochizuki Y, Sano S, Ishihara T, Ishii H, Ijiri H, Komori S, Tamura K: QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens* 11:280-285, 1998
191. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH: Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial

- infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 97:2543-2550, 1998
192. Lee TM, Su SF, Wang TD, Wang WL, Chen MF, Liao CS, Lee YT, Tsai CH: Increased ventricular repolarization inhomogeneity during postural changes in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 82:615-620, 1998
  193. Ashikaga T, Nishizaki M, Arita M, Yamawake N, Kishi Y, Numano F, Hiraoka M: Increased QTc dispersion predicts lethal ventricular arrhythmias complicating coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 82:814-816, A810, 1998
  194. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffman J, Maisch B: QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 78:458-461, 1996
  195. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB: Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 86:1376-1382, 1992
  196. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D: Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol* 67:55-58, 1991
  197. Lepeschkin E, Surawicz B: The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 6:378-388, 1952
  198. Linker NJ, Fitzpatrick AP: QTc dispersion and risk of cardiac death in peripheral vascular disease. Dispersion of 60 ms<sup>1/2</sup> is insufficient to change clinical management. *Bmj* 313:1081, author reply 1082-1083, 1996
  199. Holzmann M: Various types of fusion between T and U waves. *Circulation* 15:70-76, 1957
  200. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP: Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction. *Br Heart J* 74:676-679, 1995
  201. Campbell RW: Commentary: QTc dispersion may reflect vulnerability to ventricular fibrillation. *BMJ* 312:878, 1996
  202. Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP: Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. *Eur Heart J* 17:1035-1039, 1996
  203. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M: Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 17:928-937, 1994

204. Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV: Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26:174-179, 1995
205. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ: QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5:672-685, 1994
206. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 74:1113-1118, 1994
207. Hohnloser SH, van de Loo A, Arendts W, Zabel M, Just H: [QT-dispersion in the surface ECG as a parameter of increased electrical vulnerability in acute myocardial ischemia]. *Z Kardiol* 82:678-682, 1993
208. Ahnve S: Methodological aspect of QTc interval determination. In *Clinical Aspects of Ventricular Repolarization* Butrous GS, Schwartz PJ, Eds. London, Farrand Press, 1989, p. 1-6
209. Walter T, Griessl G, Kluge P, Neugebauer A: [QT dispersion in surface ECG and QT dynamics in long-term ECG in patients with coronary heart disease in the chronic post-infarct stage with and without ventricular tachyarrhythmias--correlation with other risk parameters]. *Z Kardiol* 86:204-210, 1997
210. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, Goldstein S: Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14:564-570; discussion 571-562, 1989
211. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P, Viitasalo M: QT interval as a cardiac risk factor in a middle aged population. *Heart* 77:543-548, 1997
212. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL: Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 Study Investigators. *Circulation* 90:94-100, 1994
213. Watanabe T, Ashikaga T, Nishizaki M, Yamawake N, Arita M: Association of insulin with QTc dispersion. *Lancet* 350:1821-1822, 1997
214. Löllgen H: Herzfrequenzvariabilität. *Dt Arztebl* 96:A-2029-2032, 1999
215. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 249:H867-875, 1985

216. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220-222, 1981
217. Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Medigue C, Vermeiren C, LePape G, Carre F, Gounaropoulou A, Swynghedauw B: Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res* 31:371-379, 1996
218. Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen J, Ikaheimo MJ, Castellanos A, Myerburg RJ: Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 93:1836-1844, 1996
219. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 41:105-114, 1988
220. Keil U, Cairns V, Döring A: MONICA-Project, Region Augsburg, Manual of Operations, Survey. In *GSF-Bericht 20* Munich, 1985
221. Kirkendall WM, Feinleib M, Freis ED, Mark AL: Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. Subcommittee of the AHA Postgraduate Education Committee. *Hypertension* 3:510A-519A, 1981
222. Hense HW, Kuulasmaa K, Zaborskis A, Kupsc W, Tuomilehto J: Quality assessment of blood pressure measurements in epidemiological surveys. The impact of last digit preference and the proportions of identical duplicate measurements. WHO Monica Project [corrected]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 38:463-468, 1990
223. Döring A, Pajak A, Ferrario M, Grafnetter D, Kuulasmaa K: Methods of total cholesterol measurement in the baseline survey of the WHO MONICA Project. *Rev Epidemiol Sante Publique* 38:455-461, 1990
224. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 8:77-88, 1987
225. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, Dagenais GR, Despres J-P: Total Cholesterol/HDL Cholesterol Ratio vs LDL Cholesterol/HDL Cholesterol Ratio as Indices of Ischemic Heart Disease Risk in Men: The Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 161:2685-2692, 2001
226. Wang TD, Chen WJ, Chien KL, Seh-Yi Su SS, Hsu HC, Chen MF, Liao CS, Lee YT: Efficacy of cholesterol levels and ratios in predicting future coro-

- nary heart disease in a Chinese population. *Am J Cardiol* 88:737-743, 2001
227. Burton BT, Foster WR, Hirsch J, Van Itallie TB: Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes* 9:155-170, 1985
228. Bray GA: Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity. *Int J Obes* 2:99-112, 1978
229. Schaeffler V, Döring A, Winkler G, Keil U: Erhebung der Alkoholaufnahme: Vergleich verschiedener Methoden. *Ernährungs-Umschau* 38:490-494, 1991
230. Stender M, Döring A, Hense HW, Schlichtherle S, M'Harzi S, Keil U: Vergleich zweier Methoden zur Erhebung der körperlichen Aktivität. *Soz. Praeventivmed* 36:176-183, 1991
231. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H: Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:153-159, 2006
232. Perz S, Pöppel SJ, Stieber J: ECG data management and analysis in the MONICA Survey Augsburg. In *Lecture Notes in Medical Informatics 25 Medical Informatics Europe 1985* Reichertz PL, Lindberg DAB, Eds. Heidelberg, Springer, 1985, p. 811
233. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043-1065, 1996
234. Fridericia LS: Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 53:469-486, 1920
235. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G: Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J* 143:808-813, 2002
236. Valensi P, Paries J, Attali JR: Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism* 52:815-820, 2003
237. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, De Vito B, Rabbone I, Chiandussi L, Veglio F: Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res* 11:541-548, 2003

238. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ: Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 93:381-385, 2004
239. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, Ferrannini E: Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation* 103:513-519, 2001
240. Quilliot D, Fluckiger L, Zannad F, Drouin P, Ziegler O: Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. *Clin Auton Res* 11:79-86, 2001
241. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G: Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 28:668-674, 2005
242. Stevens J, Cai J, Juhaeri, Thun MJ, Williamson DF, Wood JL: Consequences of the use of different measures of effect to determine the impact of age on the association between obesity and mortality. *Am J Epidemiol* 150:399-407, 1999
243. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB: Years of life lost due to obesity. *Jama* 289:187-193, 2003
244. Carnethon MR, Jacobs DR, Jr., Sidney S, Liu K: Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 26:3035-3041, 2003
245. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D: Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation* 107:2190-2195, 2003
246. Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, Buijs RM: Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 52:2652-2656, 2003
247. 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* 8:227-233, 2001
248. Van Huysduynen BH, Swenne CA, Van Eck HJ, Kors JA, Schoneveld AL, Van De Vooren H, Schiereck P, Schaliij MJ, Van Der Wall EE: Hypertensive stress increases dispersion of repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 27:1603-1609, 2004

249. Salles GF, Deccache W, Cardoso CR: Usefulness of QT-interval parameters for cardiovascular risk stratification in type 2 diabetic patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 19:241-249, 2005
250. Rana BS, Lim PO, Naas AA, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, Morris AD, Struthers AD: QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart* 91:44-50, 2005
251. Pshenichnikov I, Shipilova T, Kaik J, Volozh O, Abina J, Lass J, Karai D: QT dispersion in relation to left ventricular geometry and hypertension in a population study. *Scand Cardiovasc J* 37:87-90, 2003
252. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE: Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20:278-284, 1999
253. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE: QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 97:467-472, 1998
254. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK: Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 101:61-66, 2000
255. Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, Christ ER, Teuscher A, Diem P: QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia* 50:186-194, 2007
256. Okin PM, Devereux RB, Lee ET, Galloway JM, Howard BV: Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes: the strong heart study. *Diabetes* 53:434-440, 2004
257. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH: QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 60:323-332, 2000
258. Rautaharju PM: A farewell to QT dispersion. Are the alternatives any better? *J Electrocardiol* 38:7-9, 2005
259. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G: Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 51:3524-3531, 2002

260. Deyneli O, Ersoz HO, Yavuz D, Fak AS, Akalin S: QT dispersion in type 2 diabetic patients with altered diurnal blood pressure rhythm. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 7:136-143, 2005
261. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE: Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 150:1282-1288, 1999
262. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME: The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 29:914-919, 2006
263. Aronson D: Pharmacologic modulation of autonomic tone: implications for the diabetic patient. *Diabetologia* 40:476-481, 1997
264. Ebbehøj E, Arildsen H, Hansen KW, Mogensen CE, Molgaard H, Poulsen PL: Effects of metoprolol on QT interval and QT dispersion in Type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia* 47:1009-1015, 2004

## 14 Eigene Publikationen

### Buchpublikationen:

- 2006 Hofer M (Hrsg.), Abanador N, Kamper L, Rattunde H, **Zentai C**  
Chest X-Ray Trainer – Röntgen-Thorax-Diagnostik  
Düsseldorf, Didamed-Verlag, 1. Auflage, 224 Seiten, 2006

### Kongressbeiträge:

- 09/03 Ziegler D, **Zentai CP**, Perz S, Rathmann W, Haastert B,  
Schneider A, Löwel H.  
The Metabolic Syndrome is associated with diminished Heart  
Rate Variability and prolonged QTC-Interval - The MONICA  
Augsburg Survey 2  
6th Diabetic Neuropathy Satellite Symposium of the 18th In-  
ternational Diabetes Federation Congress in conjunction with  
13th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group  
of the EASD (NEURODIAB XIII). Saint-Malo, France, 30.8. -  
2.9.2003  
*J Peripher Nerv Syst.* 2003 Sep; 8(3):169-203.
- 11/03 **Zentai CP**, Worku D, Tuncali K, Zou KH, Morrison PR,  
Silverman SG, Warfield SK.  
Validation of 3D-Assessment in MRI-Guided percutaneous  
Cryotherapy of a RCC 2. Jahrestagung der Deutschen Gesell-  
schaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CU-  
RAC 2003), Hotel Maritim, Nürnberg, Germany, 4.-7.11.2003  
[http://www.curac.org/journal\\_curac2003.htm](http://www.curac.org/journal_curac2003.htm), ISSN: 1619-2745
- 11/03 Schellen C, Sultan L, Schulz C et al.; Vortrag: **Zentai CP**  
Observer-Variabilität in der Segmentierung von 3D-Ultraschall-  
Daten – Validierung mittels „Expectation Maximization“-  
Algorithmus  
2. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer-  
und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC 2003), Hotel Mari-  
tim, Nürnberg, Germany, 4.-7.11.2003  
[http://www.curac.org/journal\\_curac2003.htm](http://www.curac.org/journal_curac2003.htm), ISSN: 1619-2745
- 11/03 Sultan C, Schellen C, Zodan-Marin T et al.; Vortrag: **Zentai CP**  
In Vivo Evaluation geburtsbedingter Veränderungen der Be-  
ckenbodenmorphologie mittels 3D-Ultraschall-basierter Virtuel-  
ler Modellierung  
2. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer-  
und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC 2003), Hotel Mari-  
tim, Nürnberg, Germany, 4.-7.11.2003  
[http://www.curac.org/journal\\_curac2003.htm](http://www.curac.org/journal_curac2003.htm), ISSN: 1619-2745

- 04/04 *Zou KH, Tuncali K, Warfield SK, **Zentai CP**, Worku D, Silverman SG.*  
 A Three-Dimensional Assessment of Multi-Performer Repeated Segmentations in MR-Guided Cryotherapy: The Value of Supervised Learning  
 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Association of University Radiologists (AUR 2004),  
 San Francisco Marriott, San Francisco, CA, USA, 21.-24.4.2004
- 06/04 ***Zentai CP**, Worku D, Tuncali K, Zou KH, Morrison PR, Warfield SK, Seibel RM, Silverman SG.*  
 Validation of 3D-assessment in MR Imaging-guided percutaneous cryotherapy of a Soft-tissue Metastasis  
 18<sup>th</sup> International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2004), Hilton & Towers Hotel, Chicago, IL, USA, 23.-26.6.2004  
 Proceedings of CARS 2004: International Congress Series 1268 (2004): 313-317

#### **Publikationen:**

- 04/05 *Zou KH, Tuncali K, Warfield SK, **Zentai CP**, Worku D, Morrison PR, Silverman SG*  
 Three-Dimensional Assessment of MRI-Guided Percutaneous cryotherapy Using Multi-Performer Repeated Segmentations: The Value of Supervised Learning  
 invited paper to Academic Radiology (Radiology Alliance for Health Service Research RAHSR)  
 Acad Radiol. 2005 Apr;12(4):444-50
- 04/06 *Ziegler D, **Zentai C**, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Löwel H; KORA Study Group.*  
 Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population.  
 Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006 Apr;14(4):153-9.
- 03/08 *Ziegler D, **Zentai C**, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring, A, Meisinger C; KORA Study Group.*  
 Prediction of Mortality Using Measures of Cardiac Autonomic Dysfunction in the Diabetic and Nondiabetic Population – The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study  
 Diabetes Care. 2008 March. 31:556-561, 2008

## **15 Danksagung**

In erster Linie danke ich Herrn Professor Dan Ziegler für die Überlassung des Themas, seine Geduld, die fachliche Anleitung und die treffsicheren kritischen Anmerkungen.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Helmholtz Zentrums München für die Bereitstellung der Rohdaten, hier seien Herr Perz und Frau Dr. Löwel für die gute Zusammenarbeit erwähnt.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. Burkhard Haastert für die kompetente und freundliche Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Frau Professor Kammersängerin Csilla und Dr. Attila K. Zentai, die mir meine Ausbildung als Voraussetzung für eine solche Dissertation ermöglichten und mir den pekuniären Rücken frei und den Geist offen hielten. Nicht genug danken kann ich meinem Vater für die unermüdliche Unterstützung und die schier unendliche Energie beim Pressieren auf einen Abschluss der Arbeit.

Vielleicht überraschend möchte ich auch meiner Schwester Dr. jur. Susanna Zentai danken, die mir mit dem Abschluss ihrer eigenen Promotion verdeutlichte, dass auch in der entlegensten Ecke Hoffnung verborgen liegt – man muss sie nur finden.

Ich danke auch meinen Freunden Carsten Beckenbach und Dr. jur. Jürgen Einbeck, die zwar vermutlich nie so recht wussten, worum es hier eigentlich geht, mir aber bei der Digitalisierung der Rohdaten durch stumpfes Vorlesen von unendlich erscheinenden Zahlenketten viel halfen und durch stete Aufmunterung den Eintritt des Wahnsinns zu vereiteln wussten.

Nicht zuletzt danke ich Sr. Doreen Apel von ganzem Herzen. Durch geschickt gewählte und immer wechselnde Kombinationen aus Zuckerbrot und Peitsche (mit zunehmender Tendenz zu Letzterem...) verstand sie es in den letzten Jahren immer wieder auf's Neue, mir die notwendige Motivation und Kraft zum Erstellen dieser Arbeit zu schenken.

All diesen Menschen und denen, die hier namentlich nicht genannt werden können und doch in unterschiedlicher Weise am Gelingen dieser Arbeit Teil haben, danke ich aufrichtig.