

Aus dem Institut für Klinische Diabetologie des Deutschen Diabetes-
Zentrums DDZ der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Roden

**Spontane Baroreflexsensitivität bei Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes
mellitus Typ 1**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Simon Johannes Flümman

2012

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

**gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan**

Referent: Prof. Dr. Ziegler

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Schott

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen	1
2	Einleitung	1
2.1	Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie	1
2.1.1	Definition	1
2.1.2	Epidemiologie	2
2.1.3	Prognose	4
2.1.4	Pathologie	6
2.1.5	Klinische Befunde und Symptome	9
2.1.6	Diagnostik	16
2.1.7	Therapie	24
2.2	Zielsetzung der Studie.....	26
3	Patienten und Methoden.....	26
3.1	Patienten und Probanden	26
3.1.1	Einschlusskriterien	26
3.1.2	Ausschlusskriterien	27
3.1.3	Kontrollpersonen	27
3.2	Messung der spontanen Baroreflexsensitivität	27
3.2.1	Erfassung von systolischem Blutdruck und R-R-Intervallen	27
3.2.2	Spektralanalyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität	28
3.2.3	Cross-Spektralanalyse	28
3.2.4	Sequenzanalyse	29
3.3	Statistische Analysen.....	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Demographische und klinische Daten.....	30
4.2	Spektralanalyse	31
4.3	Cross-Spektralanalyse	33
4.4	Sequenzanalyse.....	35
5	Diskussion.....	37
6	Zusammenfassung.....	41
7	Literaturverzeichnis.....	42
8	Eidesstattliche Versicherung	53

1 Abkürzungen

ADN	Autonome diabetische Neuropathie
AGE	<i>advanced glycation end products</i>
ANS	Autonomes Nervensystem
BMI	<i>Body Mass-Index</i>
CAN	<i>cardiovascular autonomic neuropathy</i>
DAN	<i>diabetic autonomic neuropathy</i>
HF	<i>high frequency</i>
HRV	Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz
IGT	<i>impaired glucose tolerance</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KADN	Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie
KI	Konfidenzintervall
LF	<i>low frequency</i>
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SBD	Systolischer arterieller Blutdruck
SMI	Stumme Myokardischämie
VLF	<i>very low frequency</i>

2 Einleitung

2.1 Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie

2.1.1 Definition

Neben selteneren primären Formen von autonomer Neuropathie kommen Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems heute vor allem als sekundäre Manifestationen anderer Erkrankungen vor. Hier ist in erster Linie der Diabetes mellitus zu nennen, mögliche Ursachen wie Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Malignome, Alkoholabusus und Niereninsuffizienz sind jedoch differentialdiagnostisch zu bedenken [1].

Die klinische Entität der autonomen diabetischen Neuropathie (ADN) wurde erstmals im Jahr 1945 beschrieben [2]. Grundsätzlich unterschieden werden ein subklinisches, nur durch autonome Funktionstests diagnostizierbares Stadium und die klinisch manifeste ADN [3]. Bedingt durch die große Zahl autonom innervierter Organe ist das Spektrum der Symptome entsprechend breit gefächert. Aufgrund ihrer besonderen diagnostischen und prognostischen Bedeutung sind jedoch die durch ADN bedingten kardiovaskulären Funktionsstörungen von zentralem Interesse. Strukturelle Läsionen und/oder funktionelle Störungen der sympathischen und parasympathischen Innervation von Herz und Blutgefäßen führen hierbei zu einer herabgesetzten dynamischen Anpassungsfähigkeit von Herztätigkeit und Gefäßtonus an wechselnde zirkulatorische Bedingungen. Da spezifische klinische Symptome erst relativ spät im Verlauf der Erkrankung auftreten und geeignete diagnostische Tests in den Frühstadien nicht häufig eingesetzt werden, gilt die kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN) als eine der am häufigsten übersehenen schweren Komplikationen des Diabetes mellitus [4-5].

2.1.2 Epidemiologie

Eine Metaanalyse von Vinik et al. aus dem Jahr 2003, die fünfzehn Studien zur Häufigkeit der KADN einschloss, ergab stark differierende Prävalenzen in einem Bereich zwischen 1% und 90% in Beziehung zu den verwendeten diagnostischen Kriterien [6]. Als ursächlich hierfür wurden von den Autoren eine Reihe von Gründen angeführt. Die Studien untersuchten zum Teil sehr unterschiedliche Populationen und gingen von verschiedenen Definitionen der KADN aus (z.B. bezüglich des Vorhandenseins von Symptomen), darüber hinaus wurde eine Vielzahl von Tests eingesetzt, die zum Teil unzureichend standardisiert waren, so dass die Ergebnisse dieser Studien nicht direkt vergleichbar sind. So wurde eine extrem hohe Prävalenz von 90% bei Typ 1 Diabetikern angegeben, die für eine Pankreastransplantation vorgesehen waren [7-8]. Außerdem erschwerte eine Reihe von Einflussfaktoren die Auswertung der Daten, wie etwa Alter, Größe und Geschlecht der Patienten, sowie Diabetestyp und -dauer und Güte der Diabeteseinstellung. Auch das gleichzeitige Vorliegen anderer mikro- und makroangiopathischer Komplikationen wie Nephropathie und Retinopathie korreliert mit einem Anstieg der Prävalenz der KADN [9]. In einem aktuellen Review des KADN-Subkomitees des Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy aus dem Jahr 2011 geben die Autoren eine mittlere Prävalenz der KADN bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern von 20% an, die in Abhängigkeit von Alter und Diabetesdauer auf bis zu 65% ansteigt. Bei Typ 1 Diabetikern nimmt die Inzidenz um 2% pro Jahr zu, bei Typ 2 Diabetikern um 6% pro Jahr. Zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnose können bereits bei 7% der Patienten pathologische autonome Reflextests festgestellt werden [10].

Einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von peripherer und autonomer Neuropathie zeigte die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführte DiaCAN-Studie [11]. In über der Hälfte der Fälle mit symptomatischer peripherer Neuropathie lag gleichzeitig eine KADN vor. Wurden 3 oder mehr auffällige Ergebnisse aus einer Batterie von sechs autonomen Funktionstests für die Diagnose gefordert, so erbrachte die Untersuchung eine Prävalenz von 16,8% bei Typ 1 bzw. 22,1% bei Typ 2 Diabetikern. Die Kriterien einer grenzwertigen (beginnenden) KADN mit zwei von sechs auffälligen Tests erfüllten immer noch 8,5% bzw. 12,2% der Patienten. Eine Studie von Wang et al. aus dem Jahr 2011 zeigte zudem eine Assoziation von sensomotorischer peripherer Neuropathie mit einer Verminderung der Baroreflexsensitivität als Ausdruck einer gestörten autonomen

Regulation von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck bei Typ 1- und Typ 2 Diabetikern [12]. Andere Untersuchungen zeigten darüber hinaus deutliche Korrelationen der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Komponenten des metabolischen Syndroms wie Nikotinabusus, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie mit autonomen Funktionsstörungen [13-15]. In der internationalen, multizentrischen „EURODIAB IDDM Complications Study“ betrug die Prävalenz der orthostatischen Hypotonie bei Typ 1 Diabetes 5,9% (Abfall des systolischen Blutdrucks um >30 mmHg), eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Marker der KADN wurde bei 19,3% der Patienten festgestellt (30:15-Quotient $\leq 1,0$). Die mittlere Diabetesdauer in dieser Studie betrug 14,7 Jahre [16]. Eine Reihe von Risikofaktoren und -indikatoren korrelieren signifikant mit der Entwicklung einer ADN: Alter, Diabetesdauer, HbA1c, Blutdruck, niedriges HDL, diabetische Retinopathie, Albuminurie, KHK, Rauchen und Hypertriglyzeridämie [14]. Die EURODIAB-Studie zeigte einen hohen prädiktiven Wert von HbA1c, arterieller Hypertonie, distalsymmetrischer Polyneuropathie und Retinopathie für die Entwicklung der KADN [17]. Die Korrelation zwischen der KADN und der Diabetesdauer bzw. unzureichender Diabeseinstellung deutet zunächst daraufhin, dass es sich hierbei um eine diabetische Spätkomplikation handelt [9]. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes wurden jedoch bei 9,2% der Patienten eine grenzwertige und bei 7,7% eine gesicherte KADN festgestellt [11, 18]. Diese Beobachtung scheint gerade deshalb bemerkenswert, weil der Manifestationszeitpunkt des Typ 1 Diabetes in der Regel eindeutig zu definieren ist und die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms hier eine geringere Rolle spielen als beim Typ-2-Diabetes mellitus. Keresztes et al. sehen jedoch auch bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 klassische Gefäß-Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie als bedeutsam für die Entwicklung einer KADN an. In ihrer Untersuchung bei 40 frisch-manifesten Typ 1 Diabetikern (mittleres Alter $34,7 \pm 11,3$ Jahre) wiesen bereits 12 Patienten (30%) mindestens einen abnormen autonomen Funktionstest auf, wobei die oben genannten Faktoren das Risiko hierfür signifikant erhöhten [19]. Schon in verschiedenen älteren Studien wurden Störungen sowohl der autonomen, als auch der peripheren, somatischen Nervenfunktion in frühen Phasen des Diabetes nachgewiesen [20-25]. Aktuelle Daten zeigen darüberhinaus, dass bereits bei prädiabetischen Patienten mit gestörter Glucosetoleranz (*impaired glucose tolerance* [IGT]) asymptomatische Störungen der kardialen autonomen Regulation zu finden sind [26]. Be-

reits zuvor hatten mehrere große epidemiologische Studien eine verringerte HRV bei Personen mit Hyperinsulinämie beobachtet [27-29]. Vor diesem Hintergrund scheint die weitere Entwicklung verlässlicher, standardisierter und in der klinischen Routine einsetzbarer Methoden zur Frühdiagnostik von besonderem Interesse zu sein.

Die Ergebnisse des Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) zeigen, dass eine verbesserte Stoffwechseleinstellung das Auftreten der ADN hinauszögern und ihre Progression verlangsamen kann [30]. In einer Untersuchung von Ziegler et al. korrelierte die Entwicklung einer herabgesetzten HRV innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung eines Typ 1 Diabetes ebenfalls mit der Qualität der Blutzuckereinstellung [31]. Daher gilt es, Risikopatienten in möglichst frühen, asymptomatischen Stadien der Erkrankung zu identifizieren, mit dem Ziel, die durch KADN bedingte Exzessmortalität (siehe Kap. 2.1.3) durch gezieltere sekundärpräventive Maßnahmen reduzieren zu können.

2.1.3 Prognose

Bedingt durch das häufig gemeinsame Auftreten von autonomen Funktionsstörungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) bei längerer Diabetesdauer ist eine Abschätzung der eigenständigen Auswirkung der KADN auf die Mortalität schwierig. Auch müssen andere Folgeschäden bzw. Komorbiditäten wie Nephropathie und arterielle Hypertonie bedacht werden und Studiendaten entsprechend sorgfältig adjustiert werden [4]. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus treten autonome Funktionsstörungen im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen wie KHK, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt auf und nehmen Einfluss auf die Prognose [32].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2003 verglich 15 Studien, die den Langzeitverlauf nach Diagnosestellung der KADN untersucht hatten. Sämtliche Studien basierten auf der von Ewing et al. vorgeschlagenen Batterie kardiovaskulärer autonomer Reflextests [33]. Bei mindestens zwei abnormen Testresultaten war das relative Mortalitätsrisiko mit 3,45 [95% Konfidenzintervall 2,66-4,47] erhöht [6, 34]. In der populationsbasierten MONICA/KORA-Studie war die Mortalitätsrate nach neun Jahren bei Diabetikern mit reduzierter HRV mit 37,5% deutlich erhöht gegenüber 23,9% in der Gruppe der Diabetiker mit normaler HRV [35]. In der EURODIAB-Studie wurde kürzlich bei einer Kohorte von 2787 Typ

1 Diabetikern die Bedeutung der autonomen Neuropathie für die erhöhte Sterblichkeit bestätigt. Um die Faktoren Alter und Diabetesdauer adjustiert, betrug die standardisierte Hazard-Ratio für KADN während eines siebenjährigen Beobachtungszeitraumes 2,40 [95% KI 1,32-4,36]. Autonome Neuropathie war damit der stärkste Prädiktor für die Mortalität, auch unabhängig vom Vorliegen einer KHK [36]. In der populationsbasierten, prospektiven Hoorn-Studie hatten Diabetiker, bei denen Zeichen einer Schädigung des autonomen Nervensystems vorlagen, ein zweifach erhöhtes Sterberisiko gegenüber Diabetikern mit unauffälligen autonomen Testergebnissen. Dieses Ergebnis war konsistent sowohl für die Spektralanalyse der HRV und die klassischen Ewing-Tests, als auch für die Messung der Baroreflexsensitivität (BRS) [37]. Eine Auswertung der Hoorn-Kohorte aus dem Jahr 2009 bestätigte diesen Zusammenhang [38]. Eine kürzlich publizierte populationsbasierte Studie bei Diabetikern in Dänemark zeigte nach 15,5 Jahren Beobachtungsdauer ein relatives Mortalitätsrisiko bei KADN von 2,85 [95% KI 1,75-4,65] [39].

Ein verbreiteter Erklärungsansatz für die reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit beruht auf der Verlängerung der QT-Dauer, die bei KADN-Patienten gehäuft beobachtet wird. Es wird vermutet, dass in Analogie zum idiopathischen Long-QT-Syndrom eine Prädisposition für maligne ventrikuläre Arrhythmien besteht, wodurch das Risiko für einen plötzlichen Herztod steigen könnte [5]. Die MONICA/KORA-Studie zeigte, dass ein verlängertes QTc-Intervall sowohl bei Diabetikern, als auch bei Nicht-Diabetikern einen unabhängigen Prädiktor für erhöhte Mortalität darstellt [40]. Weitere Evidenz für die prognostische Bedeutung einer QT-Verlängerung lieferte eine skandinavische Studie bei Typ 1 Diabetikern. In einer Gruppe von 391 Patienten, die über 10 Jahre beobachtet wurden, lag die Hazard-Ratio (kardiovaskulärer Tod) für reduzierte HRV nach Adjustierung um klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei 2.5 [95% KI 0.9-6.8], die für eine isolierte QTc-Verlängerung bei 2.3 [1.3-4.0]. Die Kombination beider Faktoren erhöhte die Hazard-Ratio auf 6.7 [1.8-25] [41].

Eine weitere Hypothese besagt, dass eine zentrale Fehlregulation der Atmung, wahrscheinlich bedingt durch ein sympathovagales Ungleichgewicht, die Prognose der Patienten verschlechtert. So soll die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber Hyperkapnie und Hypoxämie reduziert und die Oxygenierung, vor allem im Schlaf, gestört sein [5]. Nicht nur der eigenständige Beitrag der KADN zur erhöhten Mortalität der Diabetes-Patienten unterstreicht die Bedeutung frühzeitiger Diagnostik und Therapie, sondern auch die erhöh-

te Morbidität im weiteren Verlauf der Erkrankung durch klinische Symptome wie orthostatische Hypotonie, die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen können.

2.1.4 Pathologie

Autonome Funktionsstörungen werden grundsätzlich zwei Manifestationsformen zugeordnet: Einerseits kommt es durch funktionelle Störungen zu einer autonomen Dysfunktion ohne strukturelle Läsionen, andererseits führen direkte Schädigungen der peripheren sympathischen und parasympathischen Neurone zu Funktionsstörungen der vom ANS innervierten Organe [3]. Morphologische Untersuchungen autonomer Nervenfasern am Myokard von Diabetikern zeigten sowohl eine Verdickung und Fragmentierung, als auch eine absolute Abnahme der Faserdichte, die mit einer Reduktion der lokalen atrialen Azetylcholinfreisetzung einhergehen. Auch elektronenmikroskopisch ließen sich axonale Schäden, insbesondere der Mitochondrien, nachweisen. In besonderem Maße ist der N. vagus, Hauptmediator parasympathischer Erregung, vom Verlust myelinisierter Fasern betroffen [5]. Da im Rahmen peripherer Polyneuropathien die längsten Nerven typischerweise zuerst betroffen sind, scheint eine frühe Beteiligung des N. vagus im Verlauf der ADN plausibel [42]. Vor dem Hintergrund, dass dieser Nerv für etwa 75% der parasympathischen Aktivität verantwortlich gemacht wird, erklärt dieser Umstand das breite Spektrum autonomer Funktionsstörungen schon früh im Verlauf der ADN [6].

Ältere Untersuchungen der Ruheherzfrequenz bei Diabetikern trugen zu der Hypothese bei, dass die parasympathische Schädigung der sympathischen Neuropathie vorausgeht [43]. Verschiedene Studien haben jedoch dieses Konzept relativiert: So ließen sich auch bei Diabetikern, die keine Zeichen parasympathischer Dysfunktion aufwiesen, verringerte Spiegel von Katecholaminen im Blutplasma unter körperlicher Belastung feststellen [44]. Weiterhin wurde die Beobachtung einer Störung der Sudomotoren mit verminderter Schweißproduktion kurz nach Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes als Zeichen für eine frühzeitige sympathische Neuropathie interpretiert [45]. Andererseits zeigen zwei Studien, dass es zu Beginn einer KADN zu einem gesteigerten Tonus des Sympathikus am Herzen kommt, was möglicherweise einem Versuch der Kompensation einer beginnenden peripheren Denervierung entspricht. Später dann degenerieren die sympathischen Fasern „aufstei-

gend“ von der Herzspitze zur Herzbasis, ähnlich dem typischen Verteilungsmuster der peripheren diabetischen Neuropathie [46-47]. Das resultierende sympathovagale Ungleichgewicht könnte einen negativen Einfluss auf den Stoffwechsel des Myokards ausüben und zu regionalen Wandbewegungsstörungen, funktionellen Defiziten und Kardiomyopathie führen und auf diese Weise das Risiko für kardiale Ereignisse erhöhen [42].

Vinik et al. beschreiben das sympathovagale Ungleichgewicht als ein zentrales Element der Pathophysiologie der KADN. Bereits im prädiabetischen Stadium kommt es zu einer Abschwächung der vagalen und Zunahme der sympathischen Aktivität. Diese Verschiebung zugunsten des Sympathikus könnte über die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (Il-6) die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit begünstigen [48]. Eine Störung bzw. Aufhebung des physiologischen zirkadianen Rhythmus zwischen Para- und Sympathikotonus mit konsekutiv gesteigerter sympathischer Aktivität in der Nacht könnte ebenfalls zur erhöhten kardialen Mortalität bei KADN beitragen [49].

Es erscheint daher wenig sinnvoll, den jeweiligen Beitrag der beiden Arme des ANS zur KADN streng voneinander getrennt zu betrachten, da sie korrespondierende Teile eines zentral regulierten Systems darstellen. Eine andere Untersuchung zu diesem Thema wirft darüberhinaus die Frage auf, ob sich der natürliche Verlauf der ADN zwischen den beiden Diabetestypen in diesem Punkt grundlegend unterscheidet. Freccero et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Schädigung des Sympathikus nur bei Typ 1 Diabetikern mit der Schädigung des Parasympathikus korreliert. Sie schließen daraus, dass bei Typ-2-Diabetikern die parasympathische der sympathischen Neuropathie vorausgeht [50].

Arterielle Barorezeptoren, die zu einem großen Teil im Aortenbogen und dem Karotissinus lokalisiert sind, spielen eine wichtige Rolle in der Anpassung von Herzfähigkeit und peripherem Widerstand an sich kurzfristig ändernde zirkulatorische Bedingungen. Ihr morphologisches Korrelat stellen freie, afferente Nervenendigungen in den Wänden der Gefäße dar, die mechanisch durch Dehnung erregt werden und zusätzlich die Änderungsgeschwindigkeit des Druckes über der Gefäßwand registrieren. Sie dienen als Messfühler des Blutdruckes und übermitteln ihre Informationen über Fasern des N. vagus und des N. glossopharyngeus an die Medulla oblongata. Steigt der Blutdruck, üben sie durch Hemmung des sympathischen Einflusses auf Herz und Gefäße einen blutdrucksenkenden Einfluss aus. Umgekehrt führt ein Absinken des Druckes zu einer verringerten Impulsrate und

so zu einer Enthemmung des Sympathikus. Da dieses System mit sehr geringer zeitlicher Verzögerung arbeitet, können Änderungen des arteriellen Blutdruckes von Herzschlag zu Herzschlag korrigiert werden, was eine kontinuierliche Organperfusion gewährleistet [51]. Tamura et al. fanden bei Diabetikern eine Reduktion der mittleren Dichte myelinisierter Fasern des Karotissinusnerven, eines Astes des N. glossopharyngeus, der afferente Signale des Barorezeptorreflexes zum Hirnstamm leitet [52]. Dieser Befund wird als neuropathologisches Korrelat der im Rahmen der KADN gestörten Barorezeptorenfunktion gewertet [5].

2.1.5 Pathogenese

Als ursächlich für die Schädigung der Nerven im Rahmen der ADN werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Eine direkte metabolische Schädigung der Nervenfasern, Mikroangiopathie der Vasa nervorum, Autoimmunprozesse und ein Mangel an bestimmten neuronalen Wachstumsfaktoren scheinen zu unterschiedlichen Teilen eine Rolle zu spielen [6, 53]. Die Hyperglykämie induziert eine Umsatzsteigerung im Polyolstoffwechsel, wodurch es in den Nervenzellen zu einer Akkumulation von Sorbitol kommt [54]. Dies korreliert mit einer Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) [55]. Aktivitätssteigerung der Proteinkinase C und darauffolgende Vasokonstriktion scheinen ebenso zu hypoxischer Schädigung der Axone beizutragen, wie durch oxidativen Stress verursachte Endothelschäden und Veränderungen in der Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) [6]. Die Bildung von sogenannten *advanced glycation end products* (AGEs) im Rahmen der nicht-enzymatischen Glykierung und deren irreversible Bindung an Struktur- und Funktionsproteine wird für eine Steigerung der Gefäßpermeabilität und einen Elastizitätsverlust der Gefäßwand verantwortlich gemacht [55]. Andererseits stehen auch rezidivierende Hypoglykämien im Verdacht, Funktionsstörungen des ANS bewirken zu können. Vinik et al. spekulieren daher, dass eine Häufung von Hypoglykämien zumindest mitverantwortlich für die erhöhte Mortalität unter sehr intensiver Diabetestherapie sein könnte, wie sie in der ACCORD-Studie bei Typ 2 Diabetikern festgestellt wurde [48, 56]. Weiterhin scheinen Veränderungen im Metabolismus von Linolensäure zu Veränderungen der Zellmembranen und reduzierter Produktion vasoaktiver Substanzen mit nachfolgender Hypoxie der Neurone zu führen [57]. Neuere Untersuchungen beschäftigen sich mit den Wechselwirkungen

zwischen dem Fettgewebe und dem ANS, wobei hier vor allem die Hormone Leptin und Adiponectin im Fokus stehen. Über die Förderung von oxidativem Stress scheint das Fettgewebe an der Entstehung und Progression der autonomen Neuropathie beteiligt zu sein. Daher könnten sich im Fettgewebe produzierte Hormone und Zytokine in Zukunft möglicherweise als Biomarker für das Vorliegen, den Schweregrad oder die Prognose einer KADN eignen [48]. Letztendlich unklar ist in diesem Zusammenhang, ob die KADN als Folge des metabolischen Syndroms und der damit verbundenen Stoffwechselveränderungen zu sehen ist, oder ob sie nicht, z.B. über die Förderung von chronischen Inflamationsprozessen, selbst zu dessen Progression beiträgt [48].

Die gemeinsame Endstrecke dieser Prozesse ist ein sich im Verlauf der Erkrankung veränderndes sympathovagales Gleichgewicht am Herzen. Regionale Unterschiede in der Innervation des Myokards mit einer Prädominanz der sympathischen Dysfunktion an der Hinterwand führen zu elektrischer Instabilität und prädisponieren für Arrhythmien [58]. Ein zunehmendes Verständnis dieser Prozesse und ihrer Interaktionen bildet die Basis für die Entwicklung kausaler und pathogenetisch begründeter Therapieansätze. Grundlage der Prävention und Behandlung neuropathischer Veränderungen bildet jedoch weiterhin die möglichst normnahe Diabeteseinstellung.

2.1.5 Klinische Befunde und Symptome

Aufgrund des nahezu ubiquitären Einflusses des autonomen Nervensystems im Körper ist die Symptomatik im Rahmen der ADN sehr vielfältig. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die möglichen klinischen Befunde.

Kardiovaskuläres System	Reduzierte Herzfrequenzvariabilität, Ruhetachykardie, gestörte zirkadiane Rhythmik von Herzfrequenz und Blutdruck, stumme/ schmerzlose bzw. –arme Myokardischämie, orthostatische Hypotonie/Synkopen, Denervierungshypersensitivität, Belastungsintoleranz, linksventrikuläre Dysfunktion, perioperative Instabilität, abnorme Regulation kreislaufwirksamer Hormone, Verlängerung der QTc-Dauer
Gastrointestinaltrakt	Motilitätsstörungen des Ösophagus, Gastroparese, Obstipation, diabetische Enteropathie mit Diarrhoe (häufig nachts), Stuhlinkontinenz
Urogenitaltrakt	Erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation, Reduktion der Vaginalsekretion, diabetische Blasenentleerungsstörung
Neuroendokrines System	Herabgesetzte Hypoglykämiewahrnehmung, reduzierte Sekretion von Katecholaminen bei Belastung/Lagewechsel/Hypoglykämie
Haut	Störung der Sudomotoren mit Anhidrose, Wärmeintoleranz, gustatorisches Schwitzen, trockene Haut/trophische Störungen
Augen	Störung der Pupillenmotorik mit verminderter Hell- und Dunkeladaptation

Tabelle 1: Klinische Manifestationen der autonomen diabetischen Neuropathie. Modifiziert nach [5-6, 55].

Das Spektrum der klinischen Manifestationen der KADN ist breit gefächert und ihre Konsequenzen reichen von einer Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten des Patienten und somit seiner Lebensqualität bis hin zu potentiell lebensgefährlichen Komplikationen. Da die Symptomatik einerseits relativ spät im Verlauf der Erkrankung auftritt und andererseits zum Teil recht unspezifisch erscheint, wird die Diagnose einer KADN häufig mit Verspätung oder gar nicht gestellt, was die Möglichkeiten einer wirksamen Therapie einschränken kann. Aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung und der Verfügbarkeit quantita-

tiver Untersuchungsverfahren der kardiovaskulären autonomen Funktion rückt die KADN in den Fokus der Diagnostik [6].

2.1.5.1 Reduzierte Herzfrequenzvariabilität und Ruhetachykardie

Im Gegensatz zu einer Verminderung der HRV, die als das früheste Zeichen der vagalen KADN gilt [5], treten Ruhetachykardie von 90 bis 130 Schlägen/min oder sogar eine fixierte Herzfrequenz erst spät im Verlauf auf. Bei einer isolierten parasymphathischen Schädigung wird die höchste Ruheherzfrequenz beobachtet. Tritt jedoch im weiteren Verlauf eine Störung der sympathischen Innervation hinzu, kann die Herzfrequenz wieder sinken [59]. Daher stellt der Frequenzanstieg kein zuverlässiges diagnostisches Kriterium dar [4-5]. Eine vollständige Frequenzstarre unter Belastung oder im Schlaf spiegelt die nahezu komplette Denervierung des Herzens wieder und wird nur selten beobachtet. Eine Störung der Tag-Nacht-Rhythmik kann bei KADN-Patienten zu deutlich höherer Herzfrequenz im Schlaf führen [9]. Eine unklare Ruhetachykardie bei Diabetikern sollte eine gezielte Diagnostik zum Ausschluss einer KADN zur Folge haben [10].

2.1.5.2 Belastungsintoleranz

Unabhängig vom Vorliegen einer KHK reduziert die vagale KADN die adäquate Anpassung von Herzzeitvolumen und peripherem Widerstand an körperliche Belastung. Sie ist assoziiert mit einer Einschränkung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion [5]. Die maximal erreichbare Herzfrequenz während der Ergometrie stellt kein zuverlässiges Kriterium für die Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit dar [5]. Vielmehr sollte den Patienten zu einer kardiologisch/sportmedizinischen Diagnostik vor Aufnahme einer sportlichen Tätigkeit und der Orientierung an der individuellen, subjektiven Belastungstoleranz geraten werden [4]. Bei der Ausarbeitung spezifischer Trainingsprogramme sollte der reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten Rechnung getragen werden [5]. Möglicherweise profitieren bestimmte Hochrisiko-Gruppen von einer kardialen Stress-Bildgebung zur Früherkennung subklinischer KHK vor Beginn der Teilnahme an derartigen Programmen [60].

2.1.5.3 Perioperative Instabilität

Patienten mit Diabetes mellitus haben eine zwei- bis dreifach erhöhte perioperative kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [61]. Während der Einleitungsphase einer Allgemeinanästhesie und im Rahmen von endotrachealer Intubation und Extubation kommt es gehäuft zu Blutdruckabfällen. Intraoperative Hypotonien und bradykarde Phasen und die Notwendigkeit der Gabe von vasopressorisch aktiven Substanzen sind ebenfalls häufiger [62]. Ebenso ist die Neigung zu Hypothermien bei diesen Patienten gesteigert, was zu einem verlangsamten Abbau von Medikamenten und gestörter Wundheilung führen kann [63]. Ein gestörter Atemantrieb durch Hypoxie macht eine intensivere Überwachung der Patienten auch in der postoperativen Phase erforderlich [64]. Präoperative Identifikation und entsprechend angepasstes Vorgehen im Rahmen von Operationen durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Internisten, Anästhesiologen und Chirurgen werden zur Senkung der genannten Risiken empfohlen [4-5].

2.1.5.4 Orthostatische Hypotonie

Die American Autonomic Society und die American Academy of Neurology definieren die orthostatische Hypotonie als Abfall des systolischen arteriellen Blutdruckes um mindestens 20 mmHg oder Abfall des diastolischen Druckes um mindestens 10 mmHg innerhalb von drei Minuten aufrechten Stehens oder auf dem 60° geneigten Kipptisch unabhängig vom Auftreten subjektiver Symptome [65]. In manchen Studien wird jedoch mit 30 mmHg ein höherer Schwellenwert für das Absinken des systolischen Blutdruckes nach dem Aufstehen verwendet [4]. Typische Orthostasesymptome umfassen Schwindel und Schwächegefühl bis hin zu Synkopen, Sehstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, Übelkeit, Palpitationen, Nervosität, sowie Kopf- und Nackenschmerzen [66]. Seltener ist die postprandiale Hypotonie, die durch eine mangelhafte Kompensation der Vasodilatation im Splanchnikus-Gebiet nach der Nahrungsaufnahme hervorgerufen wird. Die genannten Symptome können als Hypoglykämie oder Medikamentennebenwirkung fehlgedeutet werden und bis zur Invaliderität der Patienten führen. Als ursächlich wird eine Schädigung der efferenten sympa-

thischen Innervation der Blutgefäße, die Teil des arteriellen Baroreflexbogens ist, angenommen. Dies führt zu einer unzureichenden Kompensation des Blutdruckabfalls im Stehen (venöses „*Pooling*“) durch Anhebung des totalen peripheren Widerstandes. Im Rahmen dieser hypoadrenergen Form ist der Plasmanoradrenalin-Spiegel vermindert. Möglich ist hierbei auch eine gleichzeitige Denervierungshypersensitivität gegenüber Katecholaminen. Im Falle der hyperadrenergen Reaktionsform kommt es aufgrund eines verminderten Ansprechens der Gefäße trotz erhöhten Plasmanoradrenalin-Spiegels zu einem Blutdruckabfall. Zusätzlichen Einfluss können ein inadäquat niedriges Herzzeitvolumen, Hypovolämie und Anämie, sowie Medikamentennebenwirkungen, z. B. von Diuretika, Insulin und trizyklischen Antidepressiva, ausüben [4-5]. Letztere sind in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung, da sie häufig zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Das Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy empfahl im Jahr 2011 ein jährliches Screening auf orthostatische Hypotonie bei jedem Diabetiker unabhängig vom Auftreten orthostatischer Symptome, insbesondere bei Patienten über 50 Jahre und mit begleitender arterieller Hypertonie. Die Autoren wiesen darauf hin, dass eine symptomatische orthostatische Hypotonie nach Ausschluss anderer Ursachen eine fortgeschrittene KADN anzeigt und Anlass zu weiterer Diagnostik sein sollte [10].

2.1.5.5 Stumme Myokardischämie

Eine erhöhte Wahrnehmungsschwelle der myokardialen Ischämie kann dazu führen, dass eine körperliche Belastung trotz zunehmender Minderperfusion des Herzmuskels fortgesetzt und damit die unter Umständen lebensrettende Diagnostik und Therapie verzögert wird [67]. Aufgrund der Komorbidität von KHK und KADN bei Diabetes ist es schwierig, den eigenständigen Beitrag der KADN zu einer erhöhten Frequenz stummer Myokardischämien (SMI) zu untersuchen. Eine stumme Ischämie kann bedingt sein durch KADN, durch autonome Dysfunktion auf dem Boden einer KHK oder durch die Kombination beider Faktoren. Eine ältere Auswertung der Framingham-Studie ergab eine mit 39%, allerdings nicht statistisch signifikante Erhöhung der Rate unerkannter Myokardinfarkte bei Diabetikern im Vergleich zu 22% bei Nicht-Diabetikern [68]. Nach einer Meta-Analyse von Vinik et al. von 12 Studien, die das Auftreten von SMI bei Diabetikern mit und ohne

KADN untersucht hatten, ist das Risiko für eine stumme Ischämie während der Ergometrie bei Diabetikern mit KADN im Vergleich zu denen ohne KADN ca. 2-fach erhöht [6].

Die Wahrnehmungsschwelle für Angina pectoris war in einer Studie von Ambepityia et al. bei Diabetikern deutlich erhöht. Mittels Ergometrie wurde hier eine Gruppe von KHK-Patienten mit und ohne Diabetes bis zur Angabe pektanginöser Beschwerden belastet. Die zeitliche Latenz zwischen dem Auftreten von Ischämie-Zeichen im Elektrokardiogramm und der subjektiven Wahrnehmung von Beschwerden war bei Diabetikern signifikant verlängert [69]. In einer Analyse des National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMI-2) stellte sich heraus, dass 33% der über 400.000 aufgeführten Infarkt-Patienten keinen Thorax-Schmerz angegeben hatten. Der Anteil der Diabetiker unter den Patienten ohne Thorax-Schmerz war mit 32% höher als unter denen mit Thorax-Schmerz (25,4%) [70]. Eine Studie auf der Grundlage von 24-Stunden-EKG-Aufzeichnungen zeigte eine erhöhte Prävalenz von SMI bei Diabetikern mit KADN gegenüber denen ohne KADN [71]. In der Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics study (DIAD) Studie war die KADN ein bedeutender Prädiktor kardialer Endpunkte, mit einer 4,3-fachen Risikosteigerung für kardiogenen Tod oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt über 4,8 Jahre [54].

Zwei weitere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass unter Patienten mit SMI signifikant häufiger Diabetiker mit abnormen autonomen Funktionstests zu finden seien. Hier konnte der Einfluss unterschiedlicher Stadien von KHK und linksventrikulärer Funktionsstörung jedoch eliminiert werden, da die Gruppen bezüglich dieser Einflussfaktoren auf der Grundlage von Koronarangiographie und Ventrikulographie vergleichbar waren [72-73]. Auch wenn damit etliche Hinweise auf eine bedeutsame Rolle der KADN für die Entwicklung stummer Ischämien vorliegen, so zweifeln doch einige Autoren an der Kausalität und interpretieren die erhöhte Inzidenz von SMI unter Diabetikern als Ausdruck einer akzele-rierten Koronarsklerose [74-75]. Da die Pathogenese der SMI noch unzureichend verstan-den ist, sind weitere Studien nötig, um die Rolle der KADN in diesem Kontext weiter auf-zuklären [1, 4-5]. In der klinischen Routine sollten jedoch gerade bei Diabetikern folgende Warnsymptome für einen Myokardinfarkt bedacht werden: Husten, Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Schwächegefühl/Müdigkeit [4]. Eine rechtzeitige leitliniengerechte Diagnostik sollte nicht durch das Fehlen bzw. eine nur diskrete Ausprägung pektanginöser Beschwer-den verzögert werden.

2.1.5.6 Nächtliche Blutdruckerhöhung

Während der Nacht kommt es bei Gesunden durch ein Überwiegen des Parasympathikus zu einem Absinken des Blutdrucks, vor allem in der ersten Hälfte der Schlafphase. Zum Morgen hin steigen Sympathikotonus und Blutdruck wieder an [76-77]. Im Rahmen der KADN kommt es jedoch zu einer sympathischen Prädominanz im Schlaf mit daraus folgender nächtlicher Blutdrucksteigerung und einem Abfall des Blutdrucks in den frühen Morgenstunden [78-80]. Diese Störung der physiologischen Tag-Nacht-Rhythmik ist assoziiert mit einer erhöhten Rate an linksventrikulärer Hypertrophie und tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären und renalen Ereignissen [79, 81-82]. Über eine Veränderung der nächtlichen glomerulären Funktion und der renalen Hämodynamik mit gesteigerter Natriumretention wird eine Interaktion von KADN und diabetischer Nephropathie vermutet, welche die Prognose der Patienten zusätzlich verschlechtern könnte [5].

2.1.5.7 QT-Verlängerung

Das QT-Intervall (oder QT-Zeit) bezeichnet die Dauer der intraventrikulären Erregung vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle und wird rechnerisch um die Herzfrequenz korrigiert (QTc). Eine Verlängerung der QTc-Dauer bei autonomer Dysfunktion wurde in mehreren Studien beobachtet [9]. So wiesen in einer epidemiologischen Studie 31% der Diabetiker mit KADN eine QTc-Verlängerung auf, unter Diabetikern ohne Zeichen einer KADN waren es 24% und bei Gesunden nur 8%. Da allerdings unter den Patienten mit QTc-Verlängerung umgekehrt nur weniger als 50% unter einer KADN litten, wird die QT-Zeit nicht als sensitiver Marker der autonomen Funktionsstörung angesehen [5]. Auch die Ergebnisse einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2000 stützen diese Einschätzung [83]. Wie unter 2.1.3 beschrieben, wird der QTc-Verlängerung jedoch eine wichtige Rolle in der Entstehung lebensgefährlicher Arrhythmien bei KADN-Patienten zugesprochen.

2.1.6 Diagnostik

Es existiert kein allgemein anerkannter Einzeltest, der alleine für eine zuverlässige Diagnosestellung der KADN in Studien oder der klinischen Routine ausreichend ist. So beruht die Diagnostik auf Anamnese, körperlicher Untersuchung und der Kombination der im Folgenden besprochenen Verfahren. Sowohl klassische Tests zur Messung der Herzfrequenzvariabilität und der Blutdruckregulation, als auch neuere Verfahren wie die Untersuchung der spontanen Baroreflexsensitivität oder nuklearmedizinische Methoden müssen ihre Zuverlässigkeit und praktische Anwendbarkeit immer wieder im Vergleich miteinander unter Beweis stellen. So wird gefordert, dass die Testmethoden für Untersucher und Untersuchten einfach durchführbar oder sogar unabhängig von der Mitarbeit des Patienten sind, dabei möglichst nicht-invasiv und gut reproduzierbar sind und in Beziehung zu bekannten physiologischen Funktionen stehen [84]. Hohe Sensitivität und Spezifität bilden dabei die Grundlage für eine frühzeitige Diagnosestellung.

Im Jahr 2011 hat das Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy Empfehlungen zur Diagnostik der KADN publiziert, in denen die einzelnen Methoden bewertet werden [10, 85]. Für die Diagnosestellung einer KADN sind demnach in der klinischen Anwendung und in klinischen Studien aktuell folgende Verfahren geeignet: Messung der Herzfrequenzreaktionen auf tiefe Respiration, Aufstehen und Valsalva-Manöver sowie der Blutdruckänderung nach dem Aufstehen. Wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten sind aufgrund mangelnder Verfügbarkeit in der klinischen Routine und teilweise unzureichender Standardisierung zur Zeit noch die Messung der Baroreflexsensitivität, nuklearmedizinische Methoden, die Messung der sympathischen Aktivität im Skelettmuskel und die Untersuchung der Katecholaminausschüttung in Verbindung mit autonomen Reflextests [10].

Die Autoren empfehlen den Beginn eines regelmäßigen Screenings auf das Vorliegen einer KADN unabhängig vom Auftreten von Symptomen bei Typ 2 Diabetikern bereits ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei Typ 1 Diabetikern spätestens nach 5 Jahren. Dies gilt insbesondere dann, wenn weitere Risikofaktoren hinzutreten oder größere chirurgische Eingriffe geplant sind [10].

2.1.6.1 Kardiovaskuläre autonome Reflextests

Ewing und Clarke schlugen 1982 eine Batterie von fünf Tests vor, welche die Reaktionen von Herzfrequenz und Blutdruck auf verschiedene physikalische Stimuli prüfen [86]. Auf der Konferenz von San Antonio wurde durch die American Diabetes Association und die American Academy of Neurology 1988 ein Konsensuspapier erarbeitet, in dem diese Tests zur Diagnostik der KADN empfohlen wurden [3]. Die Batterie bestand im Einzelnen aus der Messung der Herzfrequenzreaktion auf ein Valsalva-Manöver (Valsalva-Quotient), sowie auf tiefe Inspiration (Maximum-Minimum-Herzfrequenz) und Orthostase (30:15-Quotient). Diese drei Parameter weisen auf eine Schädigung des Parasympathikus hin. Weiterhin wurde die Veränderung des Blutdrucks bei Orthostase und in Reaktion auf einen Faustschluß/Händedruck mit 30% der Maximalkraft (*Handgrip-Test*) gemessen. Die beiden letztgenannten Tests zeigen eine sympathische Schädigung an. Da die Autoren jedoch keine altersabhängigen Normwerte vorgeschlagen hatten, der Handgrifftest sich als schlecht reproduzierbar und wenig sensitiv herausstellte und der 30:15-Quotient zu starr definiert war, um der physiologischen Streubreite der Reflexantwort Rechnung zu tragen, wurde Kritik an dieser Testbatterie geübt [9, 87]. In einer populationsbasierten Studie aus Dänemark waren der Valsalva-Quotient, der 30:15-Quotient und der *Handgrip-Test* unabhängige Prädiktoren für die Mortalität in einem Beobachtungszeitraum von 15,5 Jahren [39]. Ziegler et al. schlugen eine alternative Testbatterie vor und definierten hierfür altersabhängige Normbereiche [9, 88-90]. Sie umfasst folgende Messungen: 1.) Variationskoeffizient (VK) der R-R-Intervalle in Ruhe, 2.) Spektralanalyse der Leistungsdichte im VLF-Band in Ruhe, 3.) Spektralanalyse der Leistungsdichte im LF-Band in Ruhe 4.) „*Mean circular resultant*“ (Vektoranalyse) bzw. Expiration/Inspiration(E/I)-Quotient unter tiefer Respiration, 5.) Maximum/Minimum-30:15-Quotient nach Aufstehen aus dem Liegen, 6.) Valsalva-Quotient und 7.) Reaktion des systolischen Blutdrucks nach dem Aufstehen (Orthostase-Test) [4]. Die Diagnose der KADN gilt hiernach bei einer Spezifität von 100% als gesichert, wenn drei oder mehr dieser Test pathologisch ausfallen. Bei zwei abnormen Resultaten wird bei einer Spezifität von 98% von einer grenzwertigen (beginnenden) KADN gesprochen [18, 88]. Das Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy fordert daher das Vorliegen von mehr als einem pathologischen Reflextest für die Sicherung der Diagnose und das Staging einer KADN [10]. Steht kein Computersystem

(s.u.) zur Verfügung, können die letzten vier Parameter mittels konventionellem EKG bestimmt und die Diagnose bei zwei oder mehr abnormen Tests gestellt werden. Unter den Indizes der HRV in Ruhe zeigen der Variationskoeffizient und die spektrale Leistungsdichte im LF-Band die höchste Sensitivität [4].

Die Technik der Spektralanalyse von Herzfrequenzschwankungen zur differenzierten Betrachtung und Quantifizierung der autonomen Steuerung der Herztätigkeit wurde 1981 von Akselrod et al. eingeführt [91]. Sie beruht auf der Untersuchung der Oszillationen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzaktionen auf der Frequenzebene und deren Auftrennung in sinusoidale Funktionen. Daraus ergibt sich ein Leistungsspektrum der HRV, in dem durch Integration verschiedenen Frequenzbereichen spektrale Leistungsdichten zugeordnet werden können. Die hierfür am häufigsten verwendete mathematische Methode ist die schnelle Fourier-Transformation, deren Algorithmus vergleichsweise einfach ist und eine hohe Geschwindigkeit der Berechnung ermöglicht [92]. Das physiologische Leistungsspektrum der HRV setzt sich im Wesentlichen aus drei Peaks zusammen, die den jeweiligen Einfluss unterschiedlicher Teilbereiche des ANS repräsentieren. Die Quantifizierung von Veränderungen der spektralen Leistungsdichten lassen getrennte Aussagen über den Einfluss von Schädigungen des Sympathikus und des Parasympathikus auf die HRV zu. Der Peak im sehr niedrigen Frequenzband („*very low frequency*“, VLF) zwischen 0,003 und 0,04 Hz steht in Beziehung zum sympathischen Einfluss auf den Vasomotoren-tonus, der mit der Thermoregulation in Verbindung gebracht wird. Das Niederfrequenzband („*low frequency*“, LF) zwischen 0,04 und 0,15 Hz ist assoziiert mit dem Barorezeptorreflex, der beide Arme des ANS reflektiert, und beinhaltet den sog. 10- Sekunden-Rhythmus (Mayer-Wellen). Das Hochfrequenzband schließlich zwischen 0,15 und 0,4 Hz ist der respiratorischen Aktivität (respiratorische Arrhythmie) zuzuordnen („*high frequency band*“, HF) [4]. Im Rahmen einer vagal betonten KADN kommt es zu einer Reduktion der spektralen Leistungsdichte im HF- und LF-Band, tritt eine sympathische Dysfunktion hinzu, reduziert sich auch der VLF-Peak. Das Fehlen aller drei Peaks zeigt eine maximal ausgeprägte KADN an [5]. Da die Spektralanalyse unter Ruhebedingungen im Liegen durchgeführt wird, bietet sie den Vorteil der Unabhängigkeit von der aktiven Mitarbeit des Patienten. Bei ihrer Anwendung und der Interpretation ihrer Ergebnisse ist jedoch eine Reihe von Einflussfaktoren wie Alter, Herzfrequenz, Atemfrequenz, arterieller Blutdruck, Nah-

rungsaufnahme, Kaffeegenuss, Rauchen, Medikamente, Körperposition, Volumenstatus, mentale Belastungen, körperliche Aktivität und Tageszeit zu berücksichtigen.

Für das Verständnis der Auswirkungen dieser Faktoren auf die HRV und ihre spektralen Komponenten sind einige grundlegende Überlegungen von Bedeutung: Der efferente Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus auf den Sinusknoten verändert sich weitgehend parallel zum Herzzyklus und wird beeinflusst durch zentrale (Atem- und Kreislaufzentren im zentralen Nervensystem) und periphere (Barorezeptoren und Atembewegungen) „Oszillatoren“ [92]. Diese Oszillatoren verursachen rhythmische Schwankungen in den Efferenzen des ANS, was zu kurz- und langfristigen Fluktuationen der R-R-Intervalldauer führt. Die Spektralanalyse macht nun diese Fluktuationen sicht- und quantifizierbar und reflektiert somit nicht nur den Funktionszustand der autonomen Nerven, sondern auch die Aktivität zentraler Integrationszentren, humorale Faktoren und des Sinusknotens [92].

Die Untersuchung des ANS sollte unter standardisierten Bedingungen erfolgen. So wurde vorgeschlagen, eine autonome Funktionsdiagnostik möglichst morgens nach einer Karenz für Nahrung (8 h), Alkohol (12 h) und Medikamente (8 h) durchzuführen. Die Messungen sollten in ruhiger und entspannter Atmosphäre, nachdem der Patient mit dem Testablauf vertraut gemacht wurde und im Anschluss an eine zehninminütige Ruhephase im Liegen durchgeführt werden. Ausgeschlossen werden sollten eine akute Erkrankung (48 h), Hypoglykämie (8 h), starke körperliche oder emotionale Belastung (24 h) und eine ketoazidotische Stoffwechsellage (1 Woche) [84]. Die Verwendung eines Computersystems wie des VariaCardio TF5-Systems (Advanced Medical Diagnostics Group, Leeds, UK) erlaubt die zuverlässige Messung der R-R-Intervalle mittels Standard- und Spektralanalyse [18, 88, 90].

2.1.6.2 24-h-Herzfrequenzvariabilität

Spektralanalytische Untersuchungen der zirkadianen Rhythmik der sympathovagalen Balance zeigten eine Abschwächung der physiologischen nächtlichen Prädominanz des Parasympathikus bei KADN-Patienten. Entsprechend kommt es nicht zu einem Abfall des LF/HF-Quotienten während der Schlafphase, wie er bei Gesunden zu beobachten ist. Der erhöhte Tonus des Sympathikus in der Nacht führt zu einer Blutdruckerhöhung und könnte zu der erhöhten Mortalität der KADN-Patienten beitragen (s. 2.1.5.6) [78]. Auf Grundlage

der Empfehlungen der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology von 1996 wird die Untersuchung der 24-h-HRV vor allem im kardiologischen Bereich zur Risiko-Stratifizierung eingesetzt [92]. Verschiedene Studien weisen auf eine höhere Sensitivität der 24-h-HRV gegenüber den autonomen Reflextests im Hinblick auf die Früherkennung der KADN hin [93-96].

2.1.6.3 Nuklearmedizinische Methoden

Wie in 2.1.4 dargestellt, spielen ein gestörtes sympathovagales Gleichgewicht und regionale Heterogenität der sympathischen Innervation des Herzens eine bedeutsame Rolle für Arrhythmogenese durch elektrische Instabilität, reduzierte koronare Perfusionsreserve und gestörte linksventrikuläre Funktion. Die Einführung szintigraphischer Verfahren zur direkten Visualisierung und Quantifizierung der sympathischen Innervation des Herzens erweiterte das Verständnis dieser Prozesse und bietet sich nicht nur als sensitives Instrument der Frühdiagnostik, sondern auch zur Darstellung potentiell reversibler Anteile der KADN an, die mit klassischen autonomen Tests unentdeckt bleiben. Auch wenn diese Techniken zurzeit noch weitgehend Forschungszwecken vorbehalten sind, könnten sie doch in Zukunft helfen, die Effekte therapeutischer Strategien besser zu überprüfen [97].

Erstmals untersuchten Mäntisaari et al. im Jahr 1992 die sympathische Innervation des Herzens mit Hilfe der Metajodobenzylguanidin-(MIBG-)Szintigraphie. Das radioaktive [¹²³J]MIBG wird über den gleichen aktiven Mechanismus wie Noradrenalin in postganglionäre präsynaptische sympathische Nervenendigungen aufgenommen, jedoch nicht durch die Monoaminoxidase oder die Katecholamin-O-Methyltransferase metabolisiert. Die Darstellung der myokardialen Aufnahme dieses Radiopharmakons in Schichtbildern mittels *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) erlaubt eine Quantifizierung der sympathischen Innervation des Herzens. In der Studie konnte gezeigt werden, dass nicht nur bei KADN-Patienten ein gegenüber gesunden Probanden reduzierter [¹²³J]MIBG-Uptake gemessen werden kann, sondern auch bei Diabetikern ohne pathologische autonome Reflextests [98]. Weitere Studienergebnisse wiesen in der Folge ebenfalls auf eine hohe Sensitivität dieser Methode hin [58, 99-105]. Die Defekte in der Aufnahme von [¹²³J]MIBG korrelieren dabei mit einer Verminderung der spektralen Leistungsdichte der HRV, einer Verlängerung der QT-Dauer, Autoantikörpern gegen sympathische Ganglien

und einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung [5]. Bereits kurz nach Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 1 ließen sich so bei 77% der Patienten kardiale sympathische Innervationsdefizite nachweisen [105]. Das typische Muster dieser Defizite ist durch eine ausgeprägte Beteiligung der Herzhinterwand gekennzeichnet und festigt sich bei längerer Erkrankungsdauer [97].

Untersuchungen mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung des Noradrenalinanalogons [¹¹C]Hydroxyephedrin (HED) bestätigten die MIBG-Daten [106]. Mit Hilfe von PET konnte gezeigt werden, dass die sympathische Dysinnervation an Hinterwand und Apex des Herzens von einer Hyperinnervation an der Basis kompliziert wird [58] und in diesem Bereich der Rückgang der koronaren Perfusionsreserve besonders ausgeprägt ist [107].

Interessanterweise waren in verschiedenen Studien die mit [¹²³J]MIBG und HED nachweisbaren Frühveränderungen unter verbesserter Stoffwechseleinstellung partiell reversibel [100, 104, 108-109]. Die Tatsache, dass diese nuklearmedizinisch messbaren Therapieeffekte von klassischen autonomen Funktionstests nicht detektiert werden konnten, deutet auf eine höhere Sensitivität dieser Techniken hin. Vielleicht ergibt sich so in Zukunft auch die Möglichkeit, funktionelle autonome Defizite, die unter Umständen in der Frühphase des Diabetes mellitus eine besondere Rolle spielen, von therapeutisch schwerer zu beeinflussenden, strukturellen Veränderungen zu unterscheiden. Die Entwicklung von Tracern, die eine Untersuchung der parasympathischen Komponente ermöglichen, könnte zu einer weiteren Aufklärung der pathophysiologischen Zusammenhänge führen [4].

2.1.6.4 Spontane Baroreflexsensitivität

Die neuronale Modulation des Sinusknotens im Rahmen des arteriellen Baroreflexes stellt einen wichtigen Mechanismus zur kurzfristigen Regulation des Kreislaufs dar (s. 2.1.4). Die Messung der Baroreflexsensitivität (BRS) wird seit Ende der 1960er Jahre in der Untersuchung des ANS eingesetzt, wobei verschiedene Methoden zum Einsatz kamen. Smyth et al. stellten 1969 eine Technik vor, bei der schlafenden Versuchspersonen ein Bolus Angiotensin intravenös verabreicht wurde, was einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes um bis zu 30 mmHg zur Folge hatte. Dies führte zu einer Barorezeptor-vermittelten Senkung der Herzfrequenz bzw. einer Verlängerung des folgenden Pulsintervalles. Der Regressi-

onskoeffizient des Korrelationsdiagrammes ergab die BRS in ms/mmHg [110]. Im Folgenden setzte sich in diesem Zusammenhang die Verwendung von Phenylephrin durch, einem Agonisten am α 1-adrenergen Rezeptor mit Noradrenalin-ähnlicher Wirkung [111]. Umgekehrt wurde der Anstieg des Plasma-Noradrenalinpiegels in Reaktion auf die Gabe des Vasodilatators Nitroprussid zur Schätzung der BRS gemessen [112]. Ein alternativer Ansatz war die Stimulation der Barorezeptoren im Karotissinus durch Aufsetzen einer kleinen Unterdruckkammer auf den Hals (*neck suction*) [113]. Auch wurde die Integrität des Baroreflexes untersucht, in dem die zeitlichen Latenzen zwischen einem Valsalva-Manöver und den resultierenden Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz gemessen wurden [114].

Ein grundlegendes Problem der BRS-Diagnostik wurde gelöst durch die Einführung der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung durch Geräte wie FinaPres, die nach der Methode von Penaz et al. arbeiten [115-116]. Bis dahin schränkte die Notwendigkeit der arteriellen Kanülierung zur Messung von Blutdruck und Pulsintervalllänge von Schlag zu Schlag die praktische Anwendung der Methode stark ein. Es konnte gezeigt werden, dass FinaPres von vergleichbarer Aussagekraft wie die invasive Technik ist [114], vor allem, wenn weniger die absoluten Werte, sondern mehr die Blutdruckänderungen von Interesse sind.

Robbe et al. untersuchten 1987 die Möglichkeit, BRS mit Hilfe der Spektralanalyse ohne pharmakologische Beeinflussung zu messen [117]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die „Gain“-Funktion (R-R-Intervallverlängerung in ms pro Änderung des systolischen Druckes um 1 mmHg) im Frequenzband von 0,07 bis 0,14 Hz ähnliche Resultate liefert wie die Phenylephrin-Methode. Vorteilhaft sei hierbei die Vermeidung von unangenehmen Nebenwirkungen der Substanz, die beliebige Wiederholbarkeit der Messungen und die Tatsache, dass kein Eingriff in den Reflexbogen stattfindet, der die Ergebnisse beeinflussen könnte [117]. Die Ebenbürtigkeit der „spontanen“ BRS mit den pharmakologischen Methoden konnte im Weiteren bestätigt werden [118-119]. Zwei Methoden kommen hierbei heute am häufigsten zum Einsatz: Die (Cross-)Spektralanalyse und die Sequenz-Methode (s. 3.2), die auf Bertinieri et al. zurückgeht [120]. Es wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass beide Verfahren eine frühere Diagnose der KADN als klassische autonome Reflextests ermöglichen [121-123]. Verminderte BRS wurde bei Typ 1- und Typ 2 Diabetikern über weite Bereiche von Alter und Diabetesdauer hinweg gefunden und wird

als sensitiver Marker der autonomen kardiovaskulären Regulation angesehen [124-128]. Die klare Überlegenheit einer einzelnen Technik zur BRS-Messung konnte dennoch bisher nicht belegt werden [129].

Auch steht das Fehlen etablierter altersabhängiger Normbereiche einer Anwendung in der klinischen Routine bisher entgegen. Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf klassische autonome Tests ist schon seit längerer Zeit bekannt [88, 130-131]. Höheres Alter korreliert auch mit einer Abnahme der BRS [111]. Christou et al. zeigten dass der arterielle Baroreflex bei prämenopausalen Frauen Blutdruckschwankungen weniger effektiv abpuffert als bei Männern [132]. Hier wurde allerdings nicht die spontane BRS gemessen, sondern der Blutdruck pharmakologisch beeinflusst.

Um die prognostische Bedeutung spontaner BRS-Indices bei Diabetikern aufzuklären, sind prospektive Studiendaten erforderlich. Im kardiologischen Bereich gibt es jedoch bereits eine Reihe von Untersuchungen, die auf die Eignung der BRS zur Risikostratifizierung für das Outcome von Patienten mit Myokardinfarkt [133-135], Herzinsuffizienz [136-137] und arterieller Hypertonie [138-139] hinweisen. In der ATRAMI-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der BRS mit erhöhter Mortalität nach einem Myokardinfarkt einhergeht [133].

Nuklearmedizinische Studien (s. 2.1.6.3) lieferten Hinweise darauf, dass gewisse Anteile der bei neu-diagnostizierten Diabetikern messbaren Defizite der kardialen autonomen Regulation reversibel sein könnten. Dies warf die Frage auf, zu welchen Teilen Frühveränderungen der BRS Ausdruck funktioneller Dysfunktionen oder struktureller Schädigungen sind. Rosengard-Bärlund et al. zeigten kürzlich, dass die BRS bei Typ 1 Diabetikern mit einer Diabetesdauer von 6-12 Jahren zwar vermindert ist, während eines speziellen Atemmanövers (sechs vertiefte Atemzüge pro Minute) aber wieder ansteigt und annähernd Werte von Gesunden erreicht [140]. Diese Beobachtung war zwar bereits zuvor in anderen Untersuchungen gemacht worden [141-143], hier wurde jedoch zusätzlich eine Gruppe von herztransplantierten Patienten untersucht, in der kein Anstieg der BRS während unter tiefer Atmung festgestellt werden konnte. Die Autoren schließen daraus, dass die Verminderung der BRS, vor allem in frühen Krankheitsstadien, zu einem großen Teil funktionell bedingt sein könnte. Sie warnen jedoch gleichzeitig davor, die mögliche prognostische Bedeutung einer frühen BRS-Diagnostik aufgrund dieser Ergebnisse zu unterschätzen und damit die Chance zu verpassen, strukturelle irreversible Schäden des ANS im Verlauf der Erkrankung

zu verhüten oder hinauszuzögern [140]. Die mittlere Diabetesdauer lag in dieser Studie jedoch bei 8,9 Jahren, so dass unklar bleibt, zu welchem Zeitpunkt nach Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes eine initiale Störung der BRS nachweisbar ist. In einer kürzlichen Untersuchung zeigte dieselbe Arbeitsgruppe, dass eine reduzierte BRS bei Typ 1 Diabetikern auch nach 30 Jahren Erkrankungsdauer noch funktionell bedingt und somit potentiell reversibel sein kann, solange die Patienten noch keine pathologischen kardiovaskulären Reflextests aufweisen [144]. Dies unterstreicht die Bedeutung der BRS-Messung zur Erkennung von subklinischen Stadien der KADN, in denen sekundär-präventive Maßnahmen besonders wirksam sein könnten.

Das Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy wies der BRS-Messung einen prognostischen Wert hinsichtlich Mortalität und Morbidität bei kardialen Erkrankungen und Diabetes mellitus zu, die auch zur frühzeitigen Identifizierung besonders gefährdeter Patienten beitragen könnte. Auch wenn die spontane BRS praktische Vorteile gegenüber der pharmakologischen Methode hat, kann zum jetzigen Zeitpunkt keine definitive Aussage zur Überlegenheit einer einzelnen Technik der BRS-Messung getroffen werden. Als Haupteinflussfaktoren auf die BRS sind Alter sowie Atemfrequenz und -tiefe bei der Durchführung und Bewertung der Messergebnisse zu beachten. Die Etablierung altersabhängiger Normwerte steht weiterhin aus [85].

2.1.7 Therapie

Der einzig verfügbare Ansatz zur kausalen Therapie und Prävention der KADN beruht auf einer möglichst früh im Krankheitsverlauf einsetzenden, normnahen Stoffwechseleinstellung [1, 10]. An der Kohorte der DCCT-Studie wurde gezeigt, dass eine intensivere Insulintherapie die Inzidenz der KADN unter Typ 1 Diabetikern um 53 % vermindern kann und eine Senkung des HbA1c vor mikrovaskulären Komplikationen schützt [30, 145-146]. Andere Studien bestätigten diese Beobachtung [147]. Das Auftreten autonomer Funktionsstörungen im Langzeitverlauf des Diabetes konnte jedoch bisher nicht vollständig verhindert werden. Bei Typ 2 Diabetikern scheint zudem eine multifaktorielle Intervention zur Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren notwendig zu sein, um präventive Effekte zu erzielen [4, 10, 148-151]. Kontrovers diskutiert wird in letzter Zeit der anzustrebende HbA1c-Wert. In der ACCORD-Studie von 2008 war die Mortalität von Typ 2 Diabetikern

signifikant höher, wenn der HbA1c von 7,5 % auf 6,4 % gesenkt worden war [56]. Auf der Suche nach möglichen Ursachen wurde die Neuropathie als wichtiger Prädiktor für die Exzessmortalität identifiziert, während für Alter, Diabetesdauer und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese keine Interaktion festgestellt werden konnte [152]. Weitere Daten sind zur Aufklärung dieser Zusammenhänge erforderlich, um klare Aussagen zur Therapiesicherheit treffen zu können.

Auf der Basis tierexperimentell gewonnener Erkenntnisse zur Pathophysiologie der ADN wurden medikamentöse Behandlungsformen im Sinne einer pathogenetisch begründbaren Therapie entwickelt. Eingesetzt wurden Substanzen wie z. B. α -Liponsäure, Vitamin E, γ -Linolensäure, PKC- β - und Aldosereduktaseinhibitoren, Aminoguanidin und Nervenwachstumsfaktoren [1]. Da chronische Inflammationsprozesse nach heutigem Kenntnisstand eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese spielen, könnten antiinflammatorische Medikamente in Zukunft möglicherweise einen Therapieansatz darstellen [48]. Einen festen Stellenwert in der Behandlung der KADN hat jedoch nach wie vor die symptomorientierte Therapie. Besonders schwierig gestaltet sich dabei die Beeinflussung der orthostatischen Hypotonie, deren Verminderung durch z.B. die Gabe vasokonstriktiver Substanzen wie Midodrin oder dem Mineralokortikoid Fludrocortison nicht mit einem zu starken Blutdruckanstieg im Liegen erkaufte werden darf [10]. Zunächst sollten die Möglichkeiten der physikalischen Maßnahmen ausgeschöpft (Tragen von Kompressionsstrümpfen, moderates körperliches Training, vorsichtiges Aufstehen aus liegender oder sitzender Position und Kreuzen der Beine im Stehen) und der negative Einfluss von Medikamenten wie Diuretika und Psychopharmaka bedacht werden. Weitere Ansätze sind die Erhöhung von Kochsalz- und Wasserzufuhr und bei bestimmten Patienten mit KADN-assoziierten Anämie eventuell der Einsatz von Erythropoetin [1]. Im Gegensatz zur Behandlung mit Somatostatinanaloga, unter der über starke Blutdruckanstiege berichtet wurde, scheint die Gabe von Pyridostigmin besser vertragen zu werden [42]. Dieser Inhibitor der Azetylcholinesterase verbessert die ganglionäre Signalübertragung und erhöht den Blutdruck im Liegen dabei nur mäßig [4]. Zur Behandlung einer ausgeprägten Sinustachykardie können β 1-selektive Betablocker eingesetzt werden [10].

2.2 Zielsetzung der Studie

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, festzustellen, ob die spontane Baroreflexsensitivität (BRS) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, nach Korrektur von initialer Ketoazidose und Hyperglykämie, vermindert ist. Darüberhinaus sollte überprüft werden, welche der eingesetzten Verfahren zur Messung der BRS bezüglich einer Früherkennung besonders sensitiv sind.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten und Probanden

Aus der klinischen Abteilung der Deutschen Diabetes-Klinik am Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ), Düsseldorf, wurden 48 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 rekrutiert, ebenso 44 gesunde Probanden, die als Kontrollgruppe dienten. Alle Studienteilnehmer erklärten nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki für klinische Studien in ihrer Fassung aus dem Jahr 2000 durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt.

3.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Typ 1 Diabetes nach den Kriterien der American Diabetes Association ([153]) innerhalb von 1-12 Wochen nach Korrektur der initialen hyperglykämischen Entgleisung mit bzw. ohne Ketoazidose. Die Blutglukose zum Zeitpunkt der BRS-Messung sollte in einem Bereich von 70-250 mg/dl liegen. Bei allen Patienten bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes die Notwendigkeit der Insulintherapie.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien umfassten koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Typ 2 Diabetes, autonome Dysfunktion nicht-diabetischer Genese und andere neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte, Dauer des Typ 1 Diabetes >12 Wochen und Blutglukose zum Zeitpunkt der BRS-Messung <70 bzw. >250 mg/dl. Ebenfalls zum Ausschluss führten die Einnahme von Medikamenten, die potentiell Einfluss auf die Funktion des autonomen Nervensystems nehmen können, sowie eine signifikante Ketonurie innerhalb einer Woche vor Durchführung der BRS-Messung.

3.1.3 Kontrollpersonen

Als Kontrollpersonen wurden 44 gesunde altersentsprechende Mitarbeiter des DDZ rekrutiert.

3.2 Messung der spontanen Baroreflexsensitivität

Zur Messung der spontanen BRS wurden zwei Verfahren eingesetzt: Die Sequenz-Analyse und die Cross-Spektralanalyse [141].

3.2.1 Erfassung von systolischem Blutdruck und R-R-Intervallen

Nach einer zehnmütigen Ruhephase wurde der systolische arterielle Blutdruck (SBD) der liegenden Kontrollpersonen bzw. Patienten mit Hilfe eines FinaPres-Monitors (FMS, Finapres Medical Systems BV, Amsterdam) über einen Sensor in einer Manschette am Zeigefinger der rechten Hand kontinuierlich über einen Zeitraum von fünf Minuten unter normaler Atmung gemessen und aufgezeichnet. Anschließend wurden die Probanden gebeten, sich frei hinzustellen und die rechte Hand etwa auf Höhe des rechten Herzvorhofes zu halten, während über weitere fünf Minuten der Blutdruck aufgezeichnet wurde. Die gewonnenen Blutdruck-Werte wurden mit Hilfe der FinaPres 1.3-Software digitalisiert (ADS

Software, Universität Leipzig). Aus den Pulsintervallen wurden die jeweiligen Herzfrequenzen berechnet und die R-R-Intervalle abgeleitet. Jedem Herzschlag entsprach hierbei ein Blutdruck-Wert [mmHg] und ein R-R-Intervall [ms][154].

3.2.2 Spektralanalyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität

Die Variabilität von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck wurde mit Hilfe einer schnellen Fourier-Transformation quantifiziert (stationäre 1024-Punkte-Serie bzw. 102,4 Sekunden Periodendauer). Hierfür wurde die Anapres-Software (Notochord Systems, Igny, Frankreich) verwendet. Die Niedrigfrequenz-Komponente wurde durch Integration der Werte aufeinanderfolgender Bänder des Blutdruck- oder R-R-Intervall-Spektrums zwischen 0,049 und 0,137 Hz berechnet. Die Hochfrequenz-Komponente, Äquivalent der respiratorischen Sinus-Arrhythmie, wurde zentriert auf den höchsten Ausschlag im Spektrum zwischen 0,2 und 0,5 Hz, mit einer totalen Bandweite von 0,068 Hz. Die Leistungsdichte der Spektren von Blutdruck und R-R-Intervall haben hierbei Einheiten von mmHg^2 bzw. ms^2 [123, 154].

3.2.3 Cross-Spektralanalyse

Das Verhältnis (Cross-Spektrum) spontaner Blutdruck- und R-R-Intervall-Schwankungen als Ausdruck der BRS wurde auf der Frequenzebene mit Hilfe einer Transfer-Funktion untersucht. Diese Analysemethode liefert Werte für die sogenannte Kohärenz und die Amplitude oder „*gain*“. Die Kohärenz ist ein Maß für den Grad der linearen Abhängigkeit zweier Signale (hier Blutdruck und R-R-Intervall) über der Frequenz und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Die *Gain*-Funktion beschreibt den Quotienten aus Blutdruck- und R-R-Intervall-Änderungen in einem gegebenen Frequenzbereich in ms/mmHg . Kohärenz und *Gain* wurden hier jeweils für die HF- und die LF-Komponente des Spektrums berechnet und dienen in dieser Untersuchung als Maß für die spontane BRS [117, 123, 155-156].

3.2.4 Sequenzanalyse

Bei dieser Methode zur Messung der spontanen BRS werden Sequenzen aus drei oder mehr Herzschlägen identifiziert, in denen sich Blutdruck und Herzfrequenz gegenläufig verhalten, d.h. entweder steigt der Blutdruck und das R-R-Intervall verlängert sich (entsprechend einer verringerten Herzfrequenz) oder umgekehrt. Die „spontane“ Veränderung dieser beiden physiologischen Parameter in Abhängigkeit voneinander wird als Ausdruck der Aktivität des arteriellen Baroreflexbogens angesehen. Diese Methode wurde erstmals von Bertinieri et al. in einer Studie an Katzen angewandt [157], später dann von Parati et al. auf den Menschen übertragen [158]

In dieser Studie wurde eine Änderung des SBD um 1 mmHg als unterer Schwellenwert festgelegt. Für die Änderung der Länge des R-R-Intervalls wurde keine Grenze definiert. Eine detektierte Sequenz wurde in die Auswertung einbezogen, wenn für sie der lineare Korrelationskoeffizient zwischen Blutdruck und R-R-Intervall größer oder gleich 0,85 betrug. Als Ergebnis der Sequenzanalyse erhält man folgende Parameter:

- Zahl der „aufsteigenden“ Sequenzen (+R-R/+SBD) und Zahl der „abnehmenden“ Sequenzen (-R-R/-SBP)
- Prozentualer Anteil der Herzschläge, die in Baroreflex- Sequenzen involviert sind und
- die mittlere Steigung [ms/mmHg] für jeden Datensatz.

3.3 Statistische Analysen

Die Ergebnisse wurden berechnet als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Standardfehler des Mittelwertes. Es wurden ein Levene-Test der Varianzgleichheit und ein T-Test für die Mittelwertgleichheit durchgeführt. Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen (zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$).

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Daten

Die demographischen und klinischen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden beim Geschlecht (höherer Anteil von Männern in der Diabetes-Gruppe), sowie bei Körpergröße und -gewicht (jeweils $p < 0,05$).

	Kontrollpersonen (n=44)	Diabetiker (n=48)
Alter (Jahre)	39,5 ± 10,1	35,3 ± 10,8
Körpergröße (cm)	172 ± 10,8	177 ± 8,1 *
Körpergewicht (kg)	70,2 ± 19,1	79,1 ± 20,6 *
BMI (kg/m²)	23,61 ± 7,09	25,32 ± 7,00
Geschlecht (m/w)	18/26	34/14 *
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	67,2 ± 11,4	71,4 ± 15,9
Systolischer Blutdruck (mmHg)	123 ± 16,8	119 ± 15,9
Insulin-Dosis (IU/Tag)	-	39,9 ± 25,4
HbA1c bei Diagnosestellung (%)	-	11,1 ± 2,5
Blutglukose bei BRS-Messung (mg/dl)	-	146 ± 50,8

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der beiden Gruppen. Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder n; * $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe..

Der höhere Mittelwert für die Körpergröße in der Diabetes-Gruppe reflektiert den höheren Männer-Anteil in dieser Gruppe. Daraus ergibt sich auch der höhere Mittelwert für das Körpergewicht. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich für Alter, *Body-Mass-Index* (BMI), Herzfrequenz und systolischen Blutdruck. Der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ 1 Diabetes war erwartungsgemäß stark erhöht. Der minimale bzw. maximale Blutglukosewert zum Zeitpunkt der BRS-Messung lag bei 74 bzw. 247 mg/dl.

4.2 Spektralanalyse

Die spektralen Leistungsdichten in beiden Frequenzbändern zeigt Tabelle 3. Abgesehen von einer Ausnahme ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der spektralen Leistungsdichten für HRV und SBP im HF- und LF-Band. Lediglich die Leistungsdichte im HF-Band des systolischen Blutdruckes im Stehen war in der Diabetesgruppe paradoxerweise signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$) (Tabelle 3).

		Kontrollgruppe	Diabetesgruppe
HF-Band HRV (ms ²)	Liegen	603,2 ± 1249,1 (n=44)	394,2 ± 824,4 (n=48)
	Stehen	117,0 ± 168,2 (n=42)	110,3 ± 201,6 (n=46)
LF-Band HRV (ms ²)	Liegen	525,2 ± 1177,9 (n=44)	438,0 ± 787,6 (n=48)
	Stehen	635,3 ± 1300,7 (n=42)	406,7 ± 725,9 (n=45)
HF-Band SBP (mmHg ²)	Liegen	1,3 ± 1,1 (n=44)	1,4 ± 1,0 (n=48)
	Stehen	1,8 ± 1,6 (n=42)	3,3 ± 3,2 (n=44) *
LF-Band SBP (mmHg ²)	Liegen	3,5 ± 2,6 (n=44)	4,0 ± 4,4 (n=48)
	Stehen	11,4 ± 16,1 (n=42)	13,0 ± 16,8 (n=46)

Tabelle 3: Spektrale Leistungsdichten im HF- und LF-Band für die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und Variabilität des systolischen Blutdruckes (SBP) im Liegen und im Stehen. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *: $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe; n: Anzahl der Probanden.

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die spektralen Leistungsdichten für das HF-Band der R-R-Intervalldauer bzw. für das LF-Band des systolischen Blutdruckes.

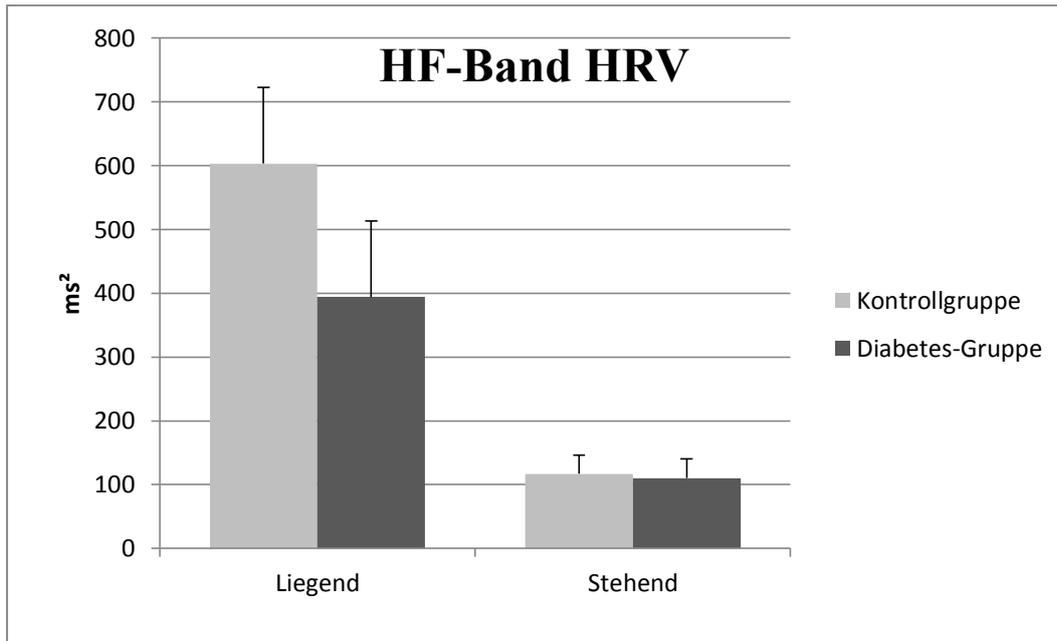


Abbildung 1: Spektrale Leistungsdichte im HF-Band der R-R-Intervalldauer (Herzfrequenzvariabilität). Balken repräsentieren die Mittelwerte + Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

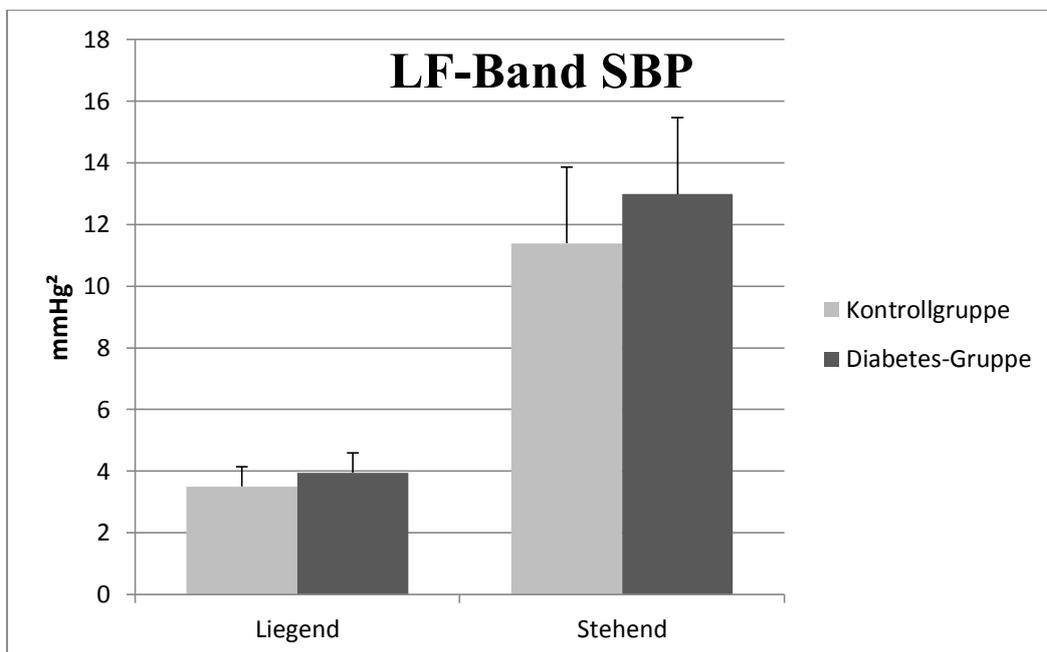


Abbildung 2: Spektrale Leistungsdichte im LF-Band der Blutdruckvariabilität (SBD: systolischer arterieller Blutdruck). Balken repräsentieren die Mittelwerte + Standardfehler des Mittelwertes.

4.3 Cross-Spektralanalyse

Die Werte für die *Gain*- und die Kohärenz-Funktion im Cross-Spektrum von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität sind in Tabelle 4 dargestellt.

		Kontrollgruppe	Diabetesgruppe
HF-Band Gain (ms/mmHg)	Liegen	21,2 ± 19,3 (n=44)	13,9 ± 8,9 (n=48) *
	Stehen	8,1 ± 5,2 (n=42)	5,6 ± 3,9 (n=46) *
LF-Band Gain (ms/mmHg)	Liegen	12,4 ± 10,0 (n=44)	10,6 ± 6,5 (n=48)
	Stehen	7,0 ± 4,3 (n=42)	5,6 ± 3,2 (n=45) +
HF-Band Kohärenz	Liegen	0,86 ± 0,14 (n=44)	0,88 ± 0,12 (n=48)
	Stehen	0,84 ± 0,12 (n=42)	0,83 ± 0,17 (n=46)
LF-Band Kohärenz	Liegen	0,80 ± 0,12 (n=44)	0,74 ± 0,15 (n=48) *
	Stehen	0,84 ± 0,12 (n=42)	0,83 ± 0,17 (n=46)

Tabelle 4: Maximale Amplitude oder Gain und Kohärenz im Cross-Spektrum von R-R-Intervalldauer und Blutdruck. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung. * $p < 0,05$, + $p = 0,085$, jeweils vs. Kontrollgruppe; n: Anzahl der Probanden.

Sowohl im Liegen als auch im Stehen war der maximale *Gain* im HF-Band in der Diabetesgruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert ($p < 0,05$). Im LF-Band war der maximale *Gain* bei den Diabetikern im Stehen ebenfalls geringer, jedoch nur auf grenzwertig signifikantem Niveau ($p = 0,085$). Die Kohärenz im LF-Band im Liegen in der Diabetesgruppe war signifikant gegenüber der Kontrollgruppe vermindert ($p < 0,05$). Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen die *Gain*-Werte für beide Frequenzbänder als Säulendiagramme.

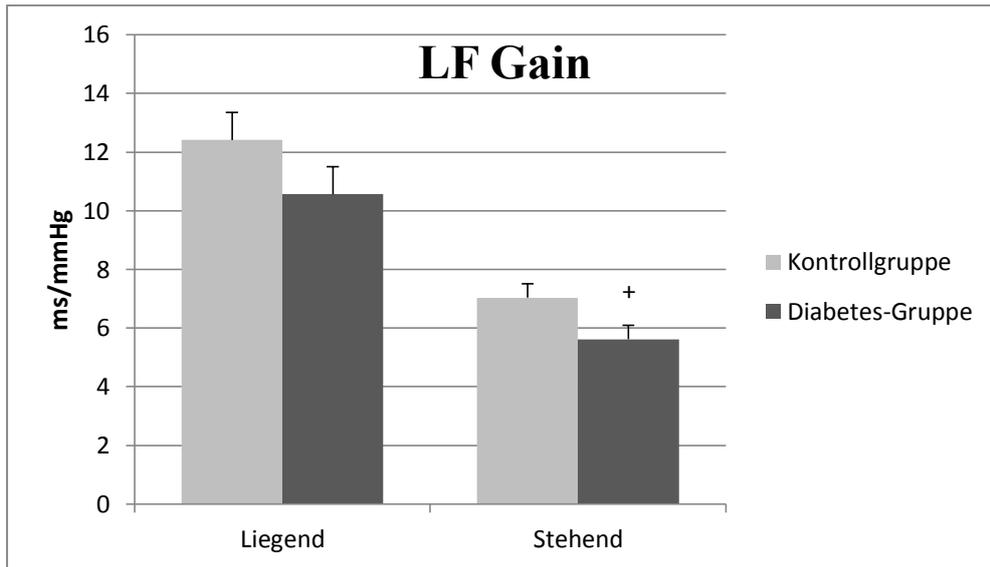


Abbildung 3: Maximaler Gain im LF-Band des Cross-Spektrums. Balken repräsentieren die Mittelwerte + Standardfehler des Mittelwertes, ⁺ $p=0,085$ vs. Kontrollgruppe.

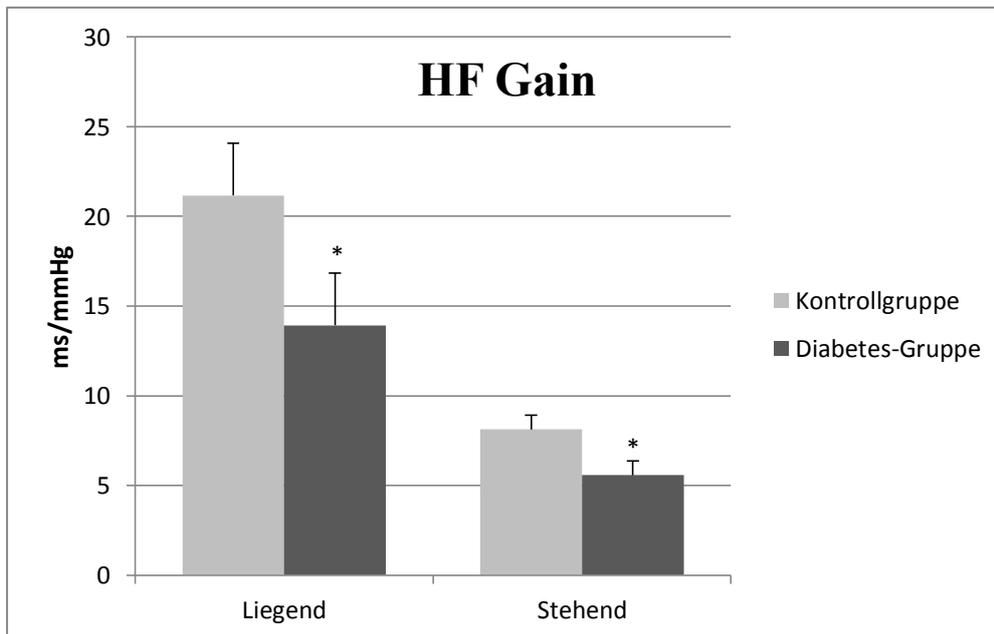


Abbildung 4: Maximaler Gain im HF-Band des Cross-Spektrums. Balken repräsentieren die Mittelwerte + Standardfehler des Mittelwertes, * $p<0,05$ vs. Kontrollgruppe.

4.4 Sequenzanalyse

Sowohl bei der Anzahl der Baroreflex-Sequenzen (+R-R/+SBD oder -R-R/-SBD) als auch beim prozentualen Anteil der Herzschläge, die in derartigen Sequenzen vorkommen, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetes- und Kontrollgruppe. Die mittlere Steigung der Sequenzen war in der Diabetes- im Vergleich zur Kontrollgruppe grenzwertig signifikant geringer ($p=0,058$) (Tabelle 5).

		Kontrollgruppe	Diabetesgruppe
Anzahl der Sequenzen	Liegen	46,9 ± 42,3 (n=44)	61,8 ± 45,2 (n=48)
	Stehen	49,4 ± 37,1 (n=42)	95,2 ± 46,5 (n=46)
Anteil Schläge in Sequenzen (% aller Herzschläge)	Liegen	24,1 ± 18,2 (n=44)	24,9 ± 17,9 (n=48)
	Stehen	34,1 ± 18,3 (n=42)	37,1 ± 15,8 (n=46)
Mittlere Steigung (ms/mmHg)	Liegen	15,1 ± 10,9 (n=44)	13,9 ± 8,0 (n=48)
	Stehen	7,8 ± 4,0 (n=42)	6,3 ± 3,1 (n=46) +

Tabelle 5: Ergebnisse der Sequenzanalyse. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung.
+ $p=0,058$; n: Anzahl der Probanden.

Die mittlere Steigung der Baroreflex-Sequenzen und der Anteil von Herzschlägen, die in Baroreflex-Sequenzen involviert sind, zeigen Abbildung 5 und Abbildung 6 als Säulendiagramme.

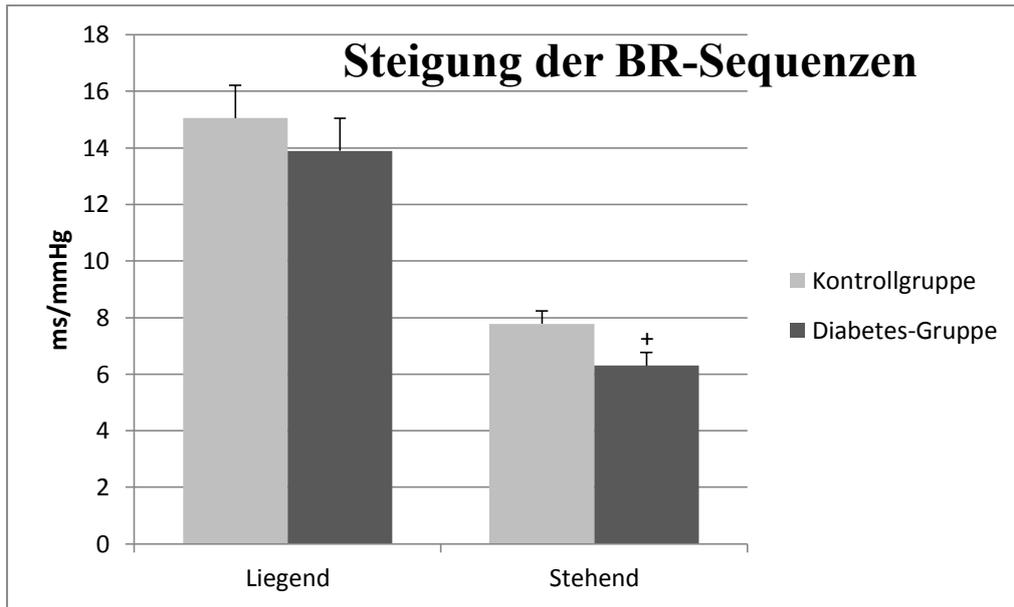


Abbildung 5: Mittlere Steigung der Baroreflex- Sequenzen. Balken repräsentieren die Mittelwerte + Standardfehler des Mittelwertes, + $p < 0,058$ vs. Kontrollgruppe.

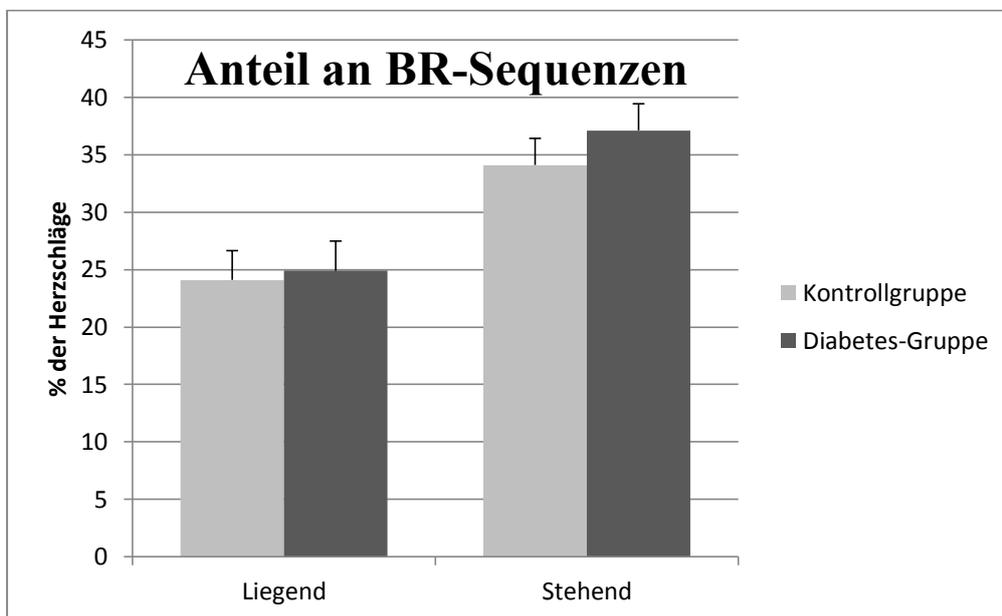


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Herzschläge, die in Baroreflex- Sequenzen involviert sind. Balken repräsentieren die Mittelwerte + Standardfehler des Mittelwertes.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 wurde die spontane Baroreflexsensitivität mit Hilfe von Sequenz- und Cross-Spektralanalyse untersucht und mit der spektralanalytischen Messung von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität verglichen. Dabei ergab sich eine signifikante Reduktion des *Gain* im Cross-Spektrum im HF-Band im Liegen und im Stehen in der Gruppe der frisch manifesten Typ 1 Diabetiker im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollpersonen. Darüber hinaus war die Kohärenz im LF-Band im Liegen erniedrigt, während die Abnahme der mittleren Steigung der Baroreflex-Sequenzen und des *Gain* im LF-Band im Stehen in der Diabetesgruppe grenzwertig signifikant waren. Für die übrigen Parameter der Sequenzanalyse und die klassische Spektralanalyse der HRV ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Eine frühere Studie von Ziegler et al. konnte zeigen, dass bei 7,7% der frisch manifesten Typ 1 Diabetiker trotz Korrektur der initialen Hyperglykämie und Ketose eine gesicherte KADN diagnostiziert wird [138]. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen erstmals, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1, nach Korrektur initialer Ketoazidose und hyperglykämischer Entgleisung, eine Verminderungen der spontanen BRS nachweisbar ist. Die Cross-Spektralanalyse wies dabei die höchste Sensitivität auf, insbesondere der *Gain* im HF-Band, und war damit der Sequenzanalyse in diesem Kollektiv überlegen. Eine Verringerung der Herzfrequenz- oder Blutdruckvariabilität konnte in dieser Untersuchung mit Hilfe der klassischen Spektralanalyse nicht beobachtet werden. Möglicherweise ist also die Messung der spontanen BRS in dieser frühen Krankheitsphase der Spektralanalyse der HRV zur Beurteilung der Integrität des ANS überlegen.

Zusätzliche Vorteile dieser Methode sind die weitgehende Unabhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten, ihre einfache und rasche Durchführbarkeit und die fehlende Invasivität. Der Anwendung in der klinischen Routine steht zum jetzigen Zeitpunkt dennoch die Tatsache entgegen, dass ein entsprechendes Computersystem für die (Cross-)Spektralanalyse inklusive nicht-invasiver, kontinuierlicher Blutdruckmessung vorhanden sein muss (im Gegensatz zu den klassischen autonomen Reflextests) und bisher keine alters- und ge-

schlechtsspezifischen Normwerte der spontanen BRS implementiert worden sind (s. 2.1.6.4). Die relativ große Streuung der Messwerte in der vorliegenden Studie, die sich in hohen Werten für die Standardabweichung ausdrückt, deutet auf eine deutliche interindividuelle Variabilität der BRS-Parameter hin. Dem ist in zukünftigen Studien, in denen altersabhängige Normwerte zu etablieren sind, Rechnung zu tragen. Ohne valide Normgrenzen erlaubt die Messung der spontanen BRS keine Diagnosestellung einer KADN im Vergleich zu den autonomen Reflextests als „Goldstandard“.

Auch wenn die vorliegende Studie nicht darauf ausgerichtet war, Geschlechtsunterschiede in der BRS zu untersuchen, ist zu beachten, dass die Diabetesgruppe einen signifikant höheren Anteil männlicher Probanden aufwies, die nach Christou et al. [132] im Vergleich mit Frauen höhere BRS-Werte zeigen. Es ist daher denkbar, dass die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei ausgeglichener Geschlechtsverteilung noch ausgeprägter sein könnten.

Wie in 2.1.6.4 erläutert, zeigen verschiedene Studien, dass frühe Veränderungen der autonomen Regulation der Herztätigkeit, wie sie mittels BRS und nuklearmedizinischen Methoden nachweisbar sind, zu einem gewissen Teil funktionell und potentiell reversibel sind. Weissman et al. berichteten, dass die akute Erhöhung der Blutglukose bei Schwangeren im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests eine Verringerung der HRV zur Folge hatte [159]. Da beide Arme des ANS betroffen waren, nehmen diese Autoren an, dass der Effekt durch eine Beeinträchtigung der zentralen Integration von Sympathikus und Parasympathikus bedingt sein könnte. Da die Veränderungen bei den Frauen, die an einem Gestationsdiabetes litten, geringer ausgeprägt war, vermuten die Autoren, dass chronische Hyperglykämie und Hyperinsulinämie die zentrale Modulation des ANS abschwächen könnte [159]. Eine tierexperimentelle Untersuchung bei Ratten kam hingegen zu dem Ergebnis, dass eine kurzzeitige Hyperglykämie über 30 Minuten zu keiner Veränderung der spontanen BRS, gemessen mit Cross-Spektralanalyse, führt [160]. Zwei kürzlich publizierte Arbeiten stützen die These, dass die Verminderung der BRS zumindest partiell reversibel ist. Bernardi et al. konnten durch die Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff die reduzierte BRS bei Typ 1 Diabetikern auf das Niveau von nicht-diabetischen Kontrollpersonen anheben. Einen ähnlichen Effekt hatte bei diesen Patienten eine kontrollierte Hypoventilation, die zu einer Erhöhung des Parasympathikotonus führt. Die Autoren schließen daraus, dass eine Reduktion der multifaktoriell bedingten Gewebshypoxie bei Diabetikern zu einer Funktionsver-

besserung des Parasympathikus und somit der BRS führt. Insgesamt könnte eine abgeschwächte respiratorische Antwort auf chronische Hypoxie im Rahmen der autonomen Neuropathie eine Ursache für die erhöhte Mortalität durch eine ADN darstellen [161]. Rosengård-Bärlund et al. konnten zeigen, dass eine Verminderung der BRS bei Typ 1 Diabetikern selbst nach 30 Jahren Diabetesdauer durch langsames kontrolliertes Atmen reversibel ist und damit funktionell sein könnte. Sofern die Patienten jedoch pathologische autonome Reflextests aufwiesen, war der Effekt deutlich geringer ausgeprägt, was auf zunehmende strukturelle Schäden hinweisen könnte [144]. In der vorliegenden Studie ist die zeitliche Latenz zwischen Diagnosestellung des Diabetes und der Durchführung der Messungen bewusst möglichst kurz gewählt worden, um Veränderungen zum frühestmöglichen Zeitpunkt feststellen zu können. Es ist daher denkbar, dass es sich bei der beobachteten Dysfunktion der BRS um ein durch die bei Manifestation des Diabetes vorhandene hyperglykämische Stoffwechsellage induziertes, prinzipiell reversibles Residuum handelt. Daher ist eine Limitation der vorliegenden Studie das Fehlen einer Verlaufsuntersuchung, die Informationen darüber liefern würde, inwieweit die initiale Abnahme der BRS im Verlauf persistiert oder reversibel ist. Möglicherweise wurden hier funktionelle bzw. zentral beeinflusste Veränderungen beobachtet, die keinen strukturellen Schädigungen der peripheren autonomen Nerven entsprechen und daher unter guter Stoffwechseleinstellung zumindest teilweise reversibel sein könnten. Verlaufsuntersuchungen bei frisch manifesten Typ 1 Diabetikern zeigen jedoch, dass die initiale Abnahme der HRV unter langfristig guter Diabeseinstellung konstant bleibt, während bei unzureichender Einstellung die HRV weiter abnimmt [136, 144]. Es ist denkbar, dass dieses Muster auch für die spontane BRS gilt. Zur definitiven Klärung dieser Frage sind weitere prospektive Studien erforderlich, die den natürlichen Verlauf und die Effekte therapeutischer Interventionen auf die Entwicklung der spontanen BRS im Verlauf der Erkrankung untersuchen. So könnte auch eine Empfehlung gegeben werden, zu welchem Zeitpunkt im Verlauf des Diabetes mellitus eine BRS-Messung sinnvoll wäre, um mit sekundär-präventiven Maßnahmen anzusetzen, so lange eine Reduktion der BRS möglicherweise noch reversibel ist

Auch wenn Daten aus dem kardiologischen Bereich bereits darauf hindeuten, dass eine abgeschwächte BRS ein Prädiktor für kardiovaskuläre Endpunkte ist (s. 2.1.6.4), so sind doch für Patienten mit Diabetes eigenständige prospektive Studien erforderlich, um den Wert dieser Methode für die klinische Praxis besser beurteilen zu können. In der großen

multizentrischen ATRAMI-Studie (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) war die 2-Jahres-Mortalität nach einem Myokardinfarkt deutlich erhöht, wenn Baroreflexsensitivität und Herzfrequenzvariabilität vermindert waren (17% vs. 2%). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus als möglicher eigenständiger Prädiktor ist jedoch in dieser Studie nicht mituntersucht worden [133]. Auch bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und linksventrikulärer Ejektionsfraktion $>35\%$ war die herabgesetzte BRS Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität über 5 Jahre [135, 137]. Sowohl in dieser Studie als auch in einer weiteren Kohorte mit chronischer Herzinsuffizienz war ein Diabetes mellitus als Komorbidität nicht erfasst worden [135, 137]. Zukünftige Studien sollten daher der eigenständigen Rolle der KADN bei der Abnahme der BRS Rechnung tragen. Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit eine Reduktion der spontanen Baroreflexsensitivität bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Typ 1 Diabetes. Diese frühzeitige Dysfunktion des ANS lässt sich am eindeutigsten mit Hilfe der Cross-Spektralanalyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität nachweisen. Prospektive Studien sollten klären, inwieweit die hier beobachteten Veränderungen funktionell und daher potentiell reversibel sind oder bereits Nervenschäden mit Vorhersagewert bezüglich Mortalität reflektieren.

6 Zusammenfassung

Die kardiovaskuläre autonome Neuropathie trägt in bedeutendem Maße zur erhöhten Morbidität und Mortalität von Patienten mit Diabetes mellitus bei. Eine Reduktion der Baroreflexsensitivität gilt als Prädiktor für erhöhte Sterblichkeit nach einem Myokardinfarkt und lässt sich auch bei Diabetes nachweisen. Genauere Kenntnisse über den Manifestationsbeginn und die weitere Entwicklung dieser Veränderungen sind jedoch erforderlich, um den diagnostischen und prädiktiven Wert der BRS besser beurteilen zu können.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu evaluieren, ob die spontane Baroreflexsensitivität (BRS) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, nach Korrektur der initialen Hyperglykämie vermindert ist. Darüberhinaus sollte überprüft werden, welches Verfahren zur Messung der BRS zu diesem Zweck am Besten geeignet sind.

Untersucht wurden nach ausführlicher Aufklärung 48 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 [Alter $35,3 \pm 10,8$ Jahre, HbA1c $11,1 \pm 2,5$ %] nach Korrektur der initialen Hyperglykämie [mittlere Blutglukosekonzentration bei der BRS-Messung $154 \pm 8,3$ mg/dl] unter intensiver Insulintherapie. Ausschlusskriterien waren Erkrankungen und Medikation mit potentiell Einfluss auf die Funktion des autonomen Nervensystems. Als Kontrollgruppe dienten 44 gesunde Personen in vergleichbarem Alter mit ähnlichem BMI. Parameter der spontanen BRS wurden jeweils im Liegen und Stehen durch kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruck- und Herzfrequenzmessung mit Hilfe von Cross-Spektral- und Sequenzanalyse bestimmt. Außerdem wurden spektralanalytisch Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität gemessen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei den Diabetikern der maximale *Gain* im Hochfrequenzband des Cross-Spektrums von R-R-Intervall und Blutdruck (Liegend: $13,9 \pm 1,3$ vs. $21,2 \pm 2,9$ ms/mmHg, $p < 0,05$; stehend: $5,6 \pm 0,6$ vs. $8,1 \pm 0,8$ ms/mmHg, $p < 0,05$) sowie die Kohärenz im LF-Band im Liegen ($0,74 \pm 0,15$ vs. $0,80 \pm 0,12$, $p < 0,05$) signifikant reduziert. Grenzwertig signifikante Unterschiede ergaben sich für die mittlere Steigung der Baroreflex-Sequenzen ($6,3 \pm 3,1$ ms/mmHg vs. $7,8 \pm 4,0$ ms/mmHg, $p < 0,058$) und für den *Gain* im LF-Band ($5,6 \pm 3,2$ ms/mmHg vs. $7,0 \pm 4,3$ ms/mmHg, $p < 0,085$) im Stehen. Die übrigen Parameter der Sequenzanalyse und die klassische Spektralanalyse waren bei den Diabetikern im Vergleich zu den Kontrollen nicht vermindert.

Spontane Baroreflexsensitivität ist bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 1 nach Korrektur der initialen Hyperglykämie vermindert. Die Cross-Spektralanalyse zeigte beim Nachweis dieser frühen Dysfunktion des autonomen Nervensystems eine höhere Sensitivität als die Sequenzanalyse und die klassische Spektralanalyse von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität. Inwieweit die beobachteten Veränderungen funktionell und daher potentiell reversibel sind oder strukturelle Nervenschäden reflektieren, könnte ebenso in prospektiven Studien geklärt werden, wie die Frage, ob eine verminderte spontane BRS bei Diabetes mit bzw. ohne KADN einen Prädiktor für erhöhte Mortalität darstellt. Um diese Methode zukünftig diagnostisch hinsichtlich KADN verwerten zu können, ist ihre weitere Validierung einschließlich Implementierung von altersabhängigen Normwerten erforderlich.

7 Literaturverzeichnis

1. Ziegler D, Hilz, M.: Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2006. **2**:139-148.
2. Rundles RW: Diabetic neuropathy. *Bull N Y Acad Med* 1950. **26**:598-616.
3. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988. **11**:592-7.
4. Vinik AI, Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007. **115**:387-97.
5. Ziegler D, *Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie*. in *Diabetes und Herz*, Meinertz T RP, Schörnig A, Tschöpe D, Ziegler D, Editor. 2005, Steinkopff: Darmstadt. p. 174-206.
6. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003. **26**:1553-79.
7. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE: Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995. **45**:773-80.
8. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS: Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990. **322**:1031-7.
9. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994. **10**:339-83.
10. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P: Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011. Jun 22. doi: 10.1002/dmrr.1239. [Epub ahead of print]
11. 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 Diacon Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993. **19**:143-51.
12. Wang S, Randall DC, Knapp CF, Patwardhan AR, Nelson KR, Karounos DG, Evans JM: Blood pressure regulation in diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011. Mar 1;302(5):R541-50. doi: 10.1152/ajpregu.00174.2011. Epub 2011 Nov 2.
13. 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* 1990. **150**:1218-22.
14. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerenyi Z, Tamas G, Ward JD, Fuller JH: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002. **19**:900-9.
15. 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* 2006. **114**:153-9.

16. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994. **37**:278-85.
17. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH: Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005. **48**:164-71.
18. 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* 1992. **15**:908-11.
19. Keresztes K, Istenes I, Hermanyi Z, Vargha P, Barna I, Kempler P: Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003. **26**:2213-4.
20. Ziegler D, Mayer P, Gries FA: Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988. **51**:1420-4.
21. Fraser DM, Campbell IW, Ewing DJ, Murray A, Neilson JM, Clarke BF: Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes* 1977. **26**:546-50.
22. Ziegler D: Peripheral and Autonomic Nerve Dysfunction in Newly Diagnosed Insulin-dependent Diabetes. *Transplantation Proceedings* 1986. **18**:1593-1594.
23. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensink JW, Porte D, Jr.: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984. **7**:447-53.
24. Comi G, Canal N, Lozza L, Beccaria L, Meschi F, Vanini R, D'Arcais AF, Chiumello G: Peripheral nerve abnormalities in newly-diagnosed diabetic children. *Acta Diabetol Lat* 1986. **23**:69-75.
25. Ward JD, Barnes CG, Fisher DJ, Jessop JD, Baker RW: Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet* 1971. **1**:428-30.
26. Wu JS, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Chen JJ, Lu FH, Wu CH, Chang CJ: Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2007. **92**:3885-9.
27. 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* 2005. **28**:668-74.
28. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM: Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2000. **43**:561-70.
29. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D: Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000. **86**:309-12.
30. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998. **41**:416-23.

31. 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* 1991. **34**:822-9.
32. Ziegler D: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 1999. **7**:342-357.
33. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985. **8**:491-8.
34. Maser RE, Lenhard MJ: Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005. **90**:5896-903.
35. Ziegler D ZC, Perz S et al. : Diminished heart rate variability (HRV) and prolonged QTc interval, but not increased QT dispersion (QTD) are predictors of mortality in the diabetic population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study 1989/90. *Diabetes* 2004. [Suppl 2] **53**:A57.
36. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH: Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2008. **31**:1360-6.
37. 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* 2001. **24**:1793-8.
38. Beijers HJ, Ferreira I, Bravenboer B, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD: Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2009. **32**:1698-703.
39. May O, Arildsen H: Long-term predictive power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. *Acta Diabetol* 2011. **48**:311-6.
40. 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* 2008. **31**:556-61.
41. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J: A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2008. **68**:654-9.
42. Pop-Busui R: Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010. **33**:434-41.
43. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981. **1**:183-6.
44. Bergstrom B, Manhem P, Brannert M, Lilja B, Sundkvist G: Impaired responses of plasma catecholamines to exercise in diabetic patients with abnormal heart rate reactions to tilt. *Clin Physiol* 1989. **9**:259-67.
45. Hoeldtke RD, Bryner KD, Horvath GG, Phares RW, Broy LF, Hobbs GR: Redistribution of sudomotor responses is an early sign of sympathetic dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001. **50**:436-43.

46. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, Yamada E, Raffel DM, Stevens MJ: Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004. **44**:2368-74.
47. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Jensen GB, Hilsted J: Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2004. **21**:524-30.
48. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D: Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* 2011. **28**:643-51.
49. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari MR, Vandeia I, Finardi G, Fratino P: Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992. **86**:1443-52.
50. Freccero C, Svensson H, Bornmyr S, Wollmer P, Sundkvist G: Sympathetic and parasympathetic neuropathy are frequent in both type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004. **27**:2936-41.
51. Klinker R, *Physiologie*. Vol. 6. 2010, Stuttgart: Thieme.
52. Tamura N, Baverstock J, McLeod JG: A morphometric study of the carotid sinus nerve in patients with diabetes mellitus and chronic alcoholism. *J Auton Nerv Syst* 1988. **23**:9-15.
53. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL: Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008. **120**:1-34.
54. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE: Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009. **301**:1547-55.
55. Ziegler D, *Diabetische Neuropathie. Charakterisierung, Frühdiagnostik, natürlicher Verlauf, metabolische Einflußfaktoren und Effekte einer pathogenetisch begründeten Intervention*. 1993, München [u.a.]: Urban & Schwarzenberg.
56. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008. **358**:2545-59.
57. Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schonauer U, Thiele H: Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res* 2008. **5**:336-44.
58. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M: Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998. **98**:961-8.
59. Ewing DJ, Clarke BF: Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 1986. **9**:648-65.
60. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ: Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006. **113**:583-92.
61. Milaskiewicz RM, Hall GM: Diabetes and anaesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 1992. **68**:198-206.
62. 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* 1989. **70**:591-7.

63. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R: Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 2000. **92**:1311-8.
64. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI: Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986. **62**:658-63.
65. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996. **46**:1470.
66. The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1996. **58**:123-124.
67. 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* 1990. **16**:1120-4.
68. 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* 1973. **32**:1-7.
69. 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* 1990. **15**:72-7.
70. 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* 2000. **283**:3223-9.
71. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ: Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991. **66**:313-5.
72. 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* 1993. **72**:140-3.
73. 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* 1993. **22**:1433-7.
74. Airaksinen KE, Koistinen MJ: Association between silent coronary artery disease, diabetes, and autonomic neuropathy. Fact of fallacy? *Diabetes Care* 1992. **15**:288-92.
75. Airaksinen KE: Silent coronary artery disease in diabetes--a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia* 2001. **44**:259-66.
76. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978. **1**:795-7.
77. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990. **81**:537-47.
78. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Solda P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P, Menzinger G: Relationship between the circadian rhythms of blood

- pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993. **42**:1745-52.
79. Liniger C, Favre L, Assal JP: Twenty-four hour blood pressure and heart rate profiles of diabetic patients with abnormal cardiovascular reflexes. *Diabet Med* 1991. **8**:420-7.
 80. 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* 1991. **14**:707-11.
 81. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002. **347**:797-805.
 82. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992. **85**:177-91.
 83. 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* 2000. **23**:241-7.
 84. Genovely H, Pfeifer MA: RR-variation: the autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988. **4**:255-71.
 85. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, Ziegler D, Kempler P, Freeman R, Low P, Tesfaye S, Valensi P: Investigation methods for cardiac autonomic function in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Jun 21. doi: 10.1002/dmrr.1224. [Epub ahead of print].
 86. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982. **285**:916-8.
 87. Ryder RE, Hardisty CA: Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia* 1990. **33**:177-9; discussion 180-1.
 88. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA: Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 1992. **9**:166-75.
 89. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA: Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992. **9**:806-14.
 90. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D: Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001. **11**:99-108.
 91. 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* 1981. **213**:220-2.
 92. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996. **93**:1043-65.
 93. Ziegler D, Pilot R, Strassburger K, Lambeck H, Dannehl K: Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm Metab Res* 1999. **31**:672-9.

94. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W: Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991. **65**:239-44.
95. Malpas SC, Maling TJ: Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990. **39**:1177-81.
96. Molgaard H, Christensen PD, Sorensen KE, Christensen CK, Mogensen CE: Association of 24-h cardiac parasympathetic activity and degree of nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1992. **41**:812-7.
97. Schnell O: Szintigraphische Charakterisierung von Blutflussregulation und sympathischer Funktion des Herzens bei Diabetikern. *Dtsch Med Wochenschr* 2002. **127**:965-970.
98. Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lansimies E, Uusitupa M: Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [¹²³I]metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992. **41**:1069-75.
99. Langen KJ, Ziegler D, Weise F, Piolot R, Boy C, Hubinger A, Gries FA, Muller-Gartner HW: Evaluation of QT interval length, QT dispersion and myocardial metaiodobenzylguanidine uptake in insulin-dependent diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Clin Sci (Lond)* 1997. **93**:325-33.
100. Ziegler D, Weise F, Langen KJ, Piolot R, Boy C, Hubinger A, Muller-Gartner HW, Gries FA: Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998. **41**:443-51.
101. Claus D, Feistel H, Brunholzl C, Platsch G, Neundorfer B, Wolf F: Investigation of parasympathetic and sympathetic cardiac innervation in diabetic neuropathy: heart rate variation versus meta-iodo-benzylguanidine measured by single photon emission computed tomography. *Clin Auton Res* 1994. **4**:117-23.
102. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW: Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995. **25**:610-8.
103. Schnell O, Kirsch CM, Stemplinger J, Haslbeck M, Standl E: Scintigraphic evidence for cardiac sympathetic dysinnervation in long-term IDDM patients with and without ECG-based autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1995. **38**:1345-52.
104. Schnell O, Muhr D, Dresel S, Weiss M, Haslbeck M, Standl E: Partial restoration of scintigraphically assessed cardiac sympathetic denervation in newly diagnosed patients with insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus at one-year follow-up. *Diabet Med* 1997. **14**:57-62.
105. Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E: Reduced myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996. **45**:801-5.
106. Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, Hutchins GD, Wolfe ER, Jr., Greene DA, Schwaiger M: Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993. **22**:1425-32.
107. Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, Allman KC, Sandford T, Feldman EL, Wieland DM, Corbett J, Schwaiger M: Scintigraphic assessment of regionalized

- defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1998. **31**:1575-84.
108. Muhr-Becker D, Weiss M, Tatsch K, Wolfram G, Standl E, Schnell O: Scintigraphically assessed cardiac sympathetic dysinnervation in poorly controlled type 1 diabetes mellitus: one-year follow-up with improved metabolic control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999. **107**:306-12.
 109. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM: Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999. **48**:92-101.
 110. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW: Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969. **24**:109-21.
 111. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971. **29**:424-31.
 112. Eckberg DL, Harkins SW, Fritsch JM, Musgrave GE, Gardner DF: Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients. *J Clin Invest* 1986. **78**:366-74.
 113. Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM: A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J Lab Clin Med* 1975. **85**:167-73.
 114. Ferrer MT, Kennedy WR, Sahinen F: Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 1991. **41**:1462-6.
 115. Penaz J, Voigt A, Teichmann W: Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Z Gesamte Inn Med* 1976. **31**:1030-3.
 116. Wesseling KH: Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol* 1996. **85 Suppl 3**:38-44.
 117. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G: Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987. **10**:538-43.
 118. James MA, Panerai RB, Potter JF: Applicability of new techniques in the assessment of arterial baroreflex sensitivity in the elderly: a comparison with established pharmacological methods. *Clin Sci (Lond)* 1998. **94**:245-53.
 119. Parati G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Bouhaddi M, Cerutti C, Cividjian A, Elghozi JL, Fortrat JO, Girard A, Janssen BJ, Julien C, Karemaker JM, Iellamo F, Laude D, Lukoshkova E, Pagani M, Persson PB, Quintin L, Regnard J, Ruediger JH, Saul PJ, Vettorello M, Wesseling KH, Mancia G: Assessing the sensitivity of spontaneous baroreflex control of the heart: deeper insight into complex physiology. *Hypertension* 2004. **43**:e32-4; author reply e32-4.
 120. Bertinieri G, di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G: A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl* 1985. **3**:S79-81.
 121. Frattola A, Parati G, Gamba P, Paleari F, Mauri G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G: Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997. **40**:1470-5.
 122. Weston PJ, Panerai RB, McCullough A, McNally PG, James MA, Potter JF, Thurston H, Swales JD: Assessment of baroreceptor-cardiac reflex sensitivity using time domain analysis in patients with IDDM and the relation to left ventricular mass index. *Diabetologia* 1996. **39**:1385-91.

123. Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL: Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2001. **11**:369-76.
124. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally PG, Potter JF, Thurston H: Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 1998. **42**:141-8.
125. Lefrandt JD, Hoogenberg K, van Roon AM, Dullaart RP, Gans RO, Smit AJ: Baroreflex sensitivity is depressed in microalbuminuric Type I diabetic patients at rest and during sympathetic manoeuvres. *Diabetologia* 1999. **42**:1345-9.
126. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Schwarz HP, Netz H: Impaired short-term blood pressure regulation and autonomic dysbalance in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007. **50**:2417-23.
127. Krause M, Rudiger H, Bald M, Nake A, Paditz E: Autonomic blood pressure control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009. **10**:255-63.
128. Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, Abou-Amara S, Thivolet C, Laville M, Paultre CZ, Fauvel JP: Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care* 1999. **22**:388-93.
129. Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P, Cerutti C, Cividjian A, Di Rienzo M, Fortrat JO, Janssen B, Karemaker JM, Leftheriotis G, Parati G, Persson PB, Porta A, Quintin L, Regnard J, Rudiger H, Stauss HM: Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004. **286**:R226-31.
130. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM: Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997. **20**:1561-8.
131. Gelber DA, Pfeifer M, Dawson B, Schumer M: Cardiovascular autonomic nervous system tests: determination of normative values and effect of confounding variables. *J Auton Nerv Syst* 1997. **62**:40-4.
132. Christou DD, Jones PP, Jordan J, Diedrich A, Robertson D, Seals DR: Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. *Circulation* 2005. **111**:494-8.
133. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998. **351**:478-84.
134. Sleight P: New methods for risk stratification in patients after myocardial infarction autonomic control and substrate sensitivity. *J Am Coll Cardiol* 2007. **50**:2291-3.
135. De Ferrari GM, Sanzo A, Bertoletti A, Specchia G, Vanoli E, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2007. **50**:2285-90.
136. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L: Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997. **96**:3450-8.

137. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F: Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003. **107**:565-70.
138. Mancina G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A: Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986. **8**:147-53.
139. Parati G, Frattola A, Omboni S, Mancina G, Di Rienzo M: Analysis of heart rate and blood pressure variability in the assessment of autonomic regulation in arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1996. **91 Suppl**:129-32.
140. Rosengard-Barlund M, Bernardi L, Fagerudd J, Mantysaari M, Af Bjorkestén CG, Lindholm H, Forsblom C, Waden J, Groop PH: Early autonomic dysfunction in type 1 diabetes: a reversible disorder? *Diabetologia* 2009. **52**:1164-72.
141. Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L: Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001. **19**:2221-9.
142. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, Yeung LY, Sanderson JE, Pedretti R, Tamarin R: Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002. **105**:143-5.
143. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, Bernardi L: Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 2005. **46**:714-8.
144. Rosengard-Barlund M, Bernardi L, Holmqvist J, Debarbieri G, Mantysaari M, Af Bjorkestén CG, Forsblom C, Groop PH: Deep breathing improves blunted baroreflex sensitivity even after 30 years of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011. **54**:1862-70.
145. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003. **290**:2159-67.
146. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary PA, Lachin JM, Herman WH: Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009. **119**:2886-93.
147. Larsen JR, Sjöholm H, Berg TJ, Sandvik L, Brekke M, Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K: Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004. **27**:963-6.
148. Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, Nuttall FQ, Comstock JP, Sawin CT, Silbert C, Rubino FA: The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications* 1999. **13**:307-13.
149. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003. **348**:383-93.
150. Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G: Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *Am J Hypertens* 2004. **17**:223-7.

151. 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* 2006. **29**:914-9.
152. Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, Bonds DE, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Banerji MA, Faylor A, Hamilton B: Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: The ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010. Apr;33(4):721-7. doi: 10.2337/dc09-1471. Epub 2010 Jan 26.
153. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997. **20**:1183-97.
154. Omboni S, Parati G, Frattola A, Mutti E, Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G: Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension* 1993. **22**:26-33.
155. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986. **59**:178-93.
156. Weise F, Laude D, Girard A, Zitoun P, Siche JP, Elghozi JL: Effects of the cold pressor test on short-term fluctuations of finger arterial blood pressure and heart rate in normal subjects. *Clin Auton Res* 1993. **3**:303-10.
157. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G: Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988. **254**:H377-83.
158. Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Pedotti A, Mancia G: Effects of aging on 24-h dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am J Physiol* 1995. **268**:H1606-12.
159. Weissman A, Lowenstein L, Peleg A, Thaler I, Zimmer EZ: Power spectral analysis of heart rate variability during the 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *Diabetes Care* 2006. **29**:571-4.
160. Huber DA, Carmo JM, Castania JA, Fazan R, Jr., Salgado HC: Does acute hyperglycemia alter rat aortic depressor nerve function? *Braz J Med Biol Res* 2007. **40**:1567-76.
161. Bernardi L, Rosengard-Barlund M, Sandelin A, Makinen VP, Forsblom C, Groop PH: Short-term oxygen administration restores blunted baroreflex sensitivity in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011. **54**:2164-73.

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

17.09.2012, Simon Flümman