

Aus der neurologischen Klinik
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Klaus Fassbender

**Nichtinvasive Messung des
Herzzeitvolumens mit Thorakaler
Bioimpedanz bei diabetischer
Autonomer Neuropathie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2008

vorgelegt von

Silke Henzen

Geboren am 11.06.1973 in Bietigheim

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Zusammenfassung	4
1.1 Nichtinvasive Messung des Herzzeitvolumens mit thorakaler Bioimpedanz bei diabetischer autonomer Neuropathie	4
1.2 Acquisition of hemodynamic parameters in diabetic cardiac autonomic neuropathy by the thoracal impedance cardiography	6
2 Einleitung	8
2.1 Historischer Hintergrund	8
2.2 Epidemiologie der diabetischen autonomen Neuropathie	9
2.3 Anatomie des peripheren autonomen Nervensystems	9
2.4 Pathogenese der diabetischen autonomen Neuropathie	10
2.5 Kardiale Auswirkungen der diabetischen autonomen Neuropathie	11
2.6 Diagnose der autonomen Neuropathie	12
2.7 Diagnose der kardialen autonomen Neuropathie	12
2.7.1 <i>Autonome Testung</i>	12
2.8 Verfahren zur Untersuchung der kardialen Innervation	13
2.8.1 <i>PET mit C11-Hydroxyephedrin</i>	13
2.8.2 <i>SPECT mit 123 I-Metaiodobenzylguanidin (123 I-MIBG)</i>	13
2.9 Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens	14
2.9.1 <i>Thermodilutionsmethode mittels Pulmonalkatheter</i>	14
2.9.2 <i>Echokardiographie</i>	14
2.9.3 <i>Radionuklid-Ventrikulographie</i>	15
2.10 Thorakale Impedanz-Kardiographie	15
2.11 Fragestellung der eigenen Arbeit	16
3 Material und Methoden	17
3.1 Patienten	17
3.2 Erlanger Beschwerdefragebogen bei Polyneuropathie	18
3.3 Autonome Testung	21
3.3.1 <i>Orthostase-Reaktion</i>	22
3.3.2 <i>Ewing-Ratio</i>	22
3.3.3 <i>Atemtest</i>	23
3.3.4 <i>Valsalva-Manöver</i>	23
3.3.5 <i>Handgrifftest</i>	24
3.3.6 <i>Gesamtergebnis</i>	25
3.4 Thorakale Impedanz-Kardiografie mit dem IQ-System	25
3.4.1 <i>Arbeitsweise des IQ-Systems</i>	25
3.4.2 <i>Ausgewertete Parameter</i>	26
3.4.3 <i>Messung der Daten</i>	27

3.5	Statistik.....	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Ergebnisse der autonomen Testung.....	29
4.2	Eigenschaften der Patienten in den einzelnen Gruppen	30
4.3	Auswertung des Erlanger Beschwerdefragebogens	33
4.3.1	<i>Symptome einer sensomotorischen Polyneuropathie.....</i>	<i>34</i>
4.3.2	<i>Symptome einer autonomen Neuropathie</i>	<i>34</i>
4.3.3	<i>Begleiterkrankungen.....</i>	<i>34</i>
4.4	Ergebnisse der hämodynamischen Parameter	35
4.4.1	<i>Herzfrequenz (HR).....</i>	<i>36</i>
4.4.2	<i>Veränderungen der Herzfrequenz nach dem Aufstehen.....</i>	<i>37</i>
4.4.3	<i>Schlagvolumen (SV).....</i>	<i>39</i>
4.4.4	<i>Veränderungen des Schlagvolumens nach dem Aufstehen</i>	<i>40</i>
4.4.5	<i>Cardiac output (CO).....</i>	<i>41</i>
4.4.6	<i>Veränderungen des Cardiac output nach dem Aufstehen.....</i>	<i>42</i>
4.4.7	<i>Cardiac Index (CI).....</i>	<i>42</i>
4.4.8	<i>Veränderung des Cardiac Index nach dem Aufstehen.....</i>	<i>43</i>
4.4.9	<i>Ejektionsfraktion (EF)</i>	<i>44</i>
4.4.10	<i>Veränderungen der Ejektionsfraktion nach dem Aufstehen.....</i>	<i>45</i>
4.4.11	<i>Präejektionsperiode (PEP).....</i>	<i>45</i>
4.4.12	<i>Veränderungen der Präejektionsperiode nach dem Aufstehen.....</i>	<i>47</i>
5	Diskussion.....	48
5.1	Methodische Diskussion	48
5.1.1	<i>Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Entwicklung einer kardialen autonomen Neuropathie</i>	<i>48</i>
5.1.2	<i>Patientenauswahl.....</i>	<i>51</i>
5.1.3	<i>Vergleichbarkeit und Zuverlässigkeit der Thorakalen Impedanz-Kardiographie</i>	<i>51</i>
5.1.4	<i>Methodik der HZV-Messung.....</i>	<i>53</i>
5.2	Ergebnisdiskussion.....	54
5.2.1	<i>Begleiterkrankungen und Diabetes-Folgeerkrankungen</i>	<i>54</i>
5.3	Beurteilung der Ergebnisse des Erlanger Beschwerdefragebogens	55
5.4	Beurteilung der Ergebnisse aus der Messung mit dem IQ-System	56
5.4.1	<i>Herzfrequenz.....</i>	<i>56</i>
5.4.2	<i>Schlagvolumen.....</i>	<i>57</i>
5.4.3	<i>Cardiac output / Cardiac Index.....</i>	<i>58</i>
5.4.4	<i>Ejektionsfraktion.....</i>	<i>58</i>
5.4.5	<i>Präejektionsperiode.....</i>	<i>59</i>
5.4.6	<i>Zusammenfassung und Ausblick.....</i>	<i>60</i>
6	Literatur	62
7	Anhang.....	68
8	Dank.....	75
9	Lebenslauf	76

1 Zusammenfassung

1.1 Nichtinvasive Messung des Herzzeitvolumens mit thorakaler Bioimpedanz bei diabetischer autonomer Neuropathie

Einleitung

Eine Dysfunktion in der Regulation des autonomen kardiovaskulären Systems wird normalerweise mit Hilfe der Herzfrequenzvariabilität und der Blutdruckreaktion ("Ewing Batterie") getestet. Schlagvolumen (SV), Kardialer Auswurf (CO), Kardialer Index (CI), Ejektionsfraktion (EF) und die Dauer der Präejektionsperiode (PEP) sind hämodynamische Parameter, die ebenfalls direkt über das autonome Nervensystem kontrolliert werden. Daher könnten sie für die Testung des autonomen Nervensystems herangezogen werden. Bisher konnten diese Parameter jedoch nicht für Screening-Tests verwendet werden, da die bisherigen Messungen, die Thermodilutionsmethode oder Ventrikulographie, invasiv waren. In dieser Studie untersuchten wir die Thorakale Impedanz-Kardiographie (TIC) als eine nicht-invasive Methode zur Messung der hämodynamischen Parameter bei der autonomen Testung von Diabetikern.

Material und Methoden

Wir untersuchten 70 Patienten und 25 gesunde Vergleichspersonen. 19 Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ I und 51 einen Diabetes mellitus Typ II. Das Durchschnittsalter der Diabetiker betrug 55 ± 13 Jahre mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 15 ± 10 Jahren. Das Durchschnittsalter der gesunden Personen betrug 47 ± 17 Jahre. Patienten mit einer Anamnese oder Zeichen einer Herzinsuffizienz, koronaren Herzkrankheit oder Arrhythmie wurden ausgeschlossen.

Bei allen Patienten wurde die "Ewing Batterie" durchgeführt. Zusätzlich wurde die thorakale Impedanzmethode (TIC) im Liegen und nach dem Aufstehen mit der Messung der Herzfrequenz (HR), des Schlagvolumens (SV), des kardialen Auswurfs (CO), des kardialen Index (CI), der Ejektionsfraktion (EF) und der Präejektionsperiode (PEP) durchgeführt.

Ergebnisse

Gemäss den Ergebnissen der "Ewing Batterie" wurden die Diabetiker in drei Gruppen eingeteilt. In der Gruppe P1 befanden sich 26 Patienten mit einem normalen Ergebnis in der autonomen Testung, die Gruppe P2 bestand aus 7 Patienten mit einem grenzwertigen

Ergebnis und in der Gruppe P3 waren 37 Patienten mit einem pathologischen Ergebnis. Die gesunden Vergleichspersonen wurden in die Gruppe P4 eingeteilt.

Mit der thorakalen Impedanzmethode konnten keine signifikanten Unterschiede im Schlagvolumen, kardialen Auswurf, kardialen Index, in der Ejektionsfraktion oder Präejektionsperiode zwischen den Gruppen gefunden werden. Der einzige signifikante Unterschied bestand in der Veränderung der Herzfrequenz nach dem Aufstehen ($p < 0,0029$) zwischen der Gruppe P3 und den Vergleichspersonen. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen der autonomen Neuropathie und einer bestehenden Hypertonie, Retinopathie und Nephropathie gefunden.

Schlussfolgerung

Die Messung der hämodynamischen Parameter (SV, CO, CI, EF und PEP) mit Hilfe der thorakalen Impedanz Kardiographie in Ruhe und nach dem Aufstehen ist keine sensitive Methode für die Diagnosestellung einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie. Die Durchführung der autonomen Testung mit der Erweiterung durch die Messung der Herzfrequenzvariabilität sind sensitivere Methoden.

1.2 Acquisition of hemodynamic parameters in diabetic cardiac autonomic neuropathy by the thoracic impedance cardiography

Background

Disorders of autonomic cardiovascular regulation are usually assessed by tests of heart rate variation and blood pressure responses (“Ewing battery”). Stroke Volume (SV), Cardiac Output (CO), Cardiac Index (CI), Ejection Fraction (EF), and the duration of the Preejection Period (PEP) are hemodynamic parameters which are directly controlled by the autonomic nervous system, too. Therefore, they may also be useful for testing autonomic functions. Until now, however, these parameters could not be evaluated in routine screening tests, because their standard measurements, the thermodilution method or ventrikulography, are invasive. In this study, we investigated the usefulness of the thoracic impedance cardiography (TIC) as a noninvasive tool for hemodynamic measurements in autonomic testing in diabetes.

Subjects and Methods

We examined 70 patients and 25 healthy subjects. 19 patients had diabetes mellitus type I and 51 had diabetes mellitus type II. The average age in the diabetic group was 55 ± 13 years with an average duration of diabetes of 15 ± 10 years. The average age in the healthy group was 47 ± 17 years. Patients with a history or signs of heart failure, coronary heart disease, or arrhythmia were excluded.

In all patients, the “Ewing battery” was performed. In addition, the thoracic impedance method (TIC) was performed with measurements of Heart Rate (HR), Stroke Volume (SV), Cardiac Output (CO), Cardiac Index (CI), Ejection Fraction (EF), and Preejection Period (PEP) at rest and after standing up.

Results

The diabetic patients were classified into three groups according to the results of the “Ewing battery”. In group P1, there were 26 patients with a normal autonomic test response, group P2 consisted of 7 patients with a borderline response, and in group P3, there were 37 patients with a pathological autonomic test result. The healthy subjects were classified as group P4. With the thoracic impedance method, no significant differences in Stroke Volume, Cardiac Output, Cardiac Index, Ejection Fraction, and Preejection Period were found between these groups. There was only a significant difference between P3 and the healthy patients in the heart rate response to standing up ($p < 0,0029$). Significant correlations were found between an autonomic neuropathy and hypertension, retinopathy and nephropathy.

Conclusion

Measurement of hemodynamic parameters (SV, CO, CI, EF, and PEP) by thoracic impedance cardiography at rest and in response to standing is no sensitive test for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy. Autonomic testing and measurement of heart rate variability are more sensitive.

2 Einleitung

2.1 Historischer Hintergrund

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen. In Europa und den USA beträgt die Prävalenz 5%. Bekannt ist das Krankheitsbild schon seit 1500 v. Chr. Erste Dokumentationen darüber findet man im Papyrus Ebers, in dem der übermäßige Harnfluss erwähnt wurde (BEYER, 1996). Erst 1798, also circa 3300 Jahre später erwähnte Rollo in seiner Veröffentlichung die Neuropathie der Diabetiker. Diese Entdeckung blieb aber weiterhin unbeachtet, bis Marchal de Calvi die Polyneuropathie 1864 als eine der wichtigsten Komplikationen des Diabetes mellitus erkannte (GRIES 1996). Eine autonome diabetische Neuropathie wurde erst 1945 als eigenes Krankheitsbild beschrieben (RUNDLES, 1945). Nochmals vergingen 35 Jahre, bis 1980 Ewing, Campell und Clarke darauf aufmerksam machten, dass diese bis dahin wenig beachtete autonome Neuropathie zu einer erhöhten Mortalität bei Diabetikern führt. Sie kann nicht nur zu Funktionsausfällen führen, die sich als orthostatische Hypotension, Harnblasendysfunktion, Diarrhö und erektile Impotenz manifestieren und damit die Lebensqualität der Betroffenen einschränken, sondern sie geht auch mit einem dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko einher, kann zu Arrhythmien, einem plötzlichen Herztod, erhöhter intraoperativer kardiovaskulärer Labilität und Myokardinfarkten führen. (EWING et al. 1980, ZIEGLER et al. 2006).

Wegen der vielgestaltigen klinischen Manifestation der autonomen Neuropathie ist die Diagnosestellung schwierig. 1988 wurde in San Antonio eine Konsensuskonferenz abgehalten, bei der der Stand der Forschung zur diabetischen Neuropathie evaluiert, die Nomenklatur vereinheitlicht, Richtlinien für eine weitere Forschung festgelegt und schliesslich empfohlen wurde, standardisierte Messverfahren anzuwenden. Auf dieser Konferenz wurde die Definition der diabetischen autonomen Neuropathie wie folgt festgelegt: „Diabetic neuropathy is a descriptive term meaning a demonstrable disorder, either clinically evident or subclinical, that occurs in the setting of diabetes mellitus without other causes for peripheral neuropathy. The neuropathic disorder includes manifestation in the somatic and/or autonomic parts of the peripheral nervous system.“ (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1988)

2.2 Epidemiologie der diabetischen autonomen Neuropathie

Die autonome Neuropathie als eine der häufigsten Komplikationen des Diabetes mellitus entwickelt sich bei ca. 20-40% aller Diabetiker (LINSTEDT et al., 1993). Bei 9,2% der Typ I-Diabetiker liegt eine grenzwertige autonome Neuropathie bereits bei Diagnosestellung des Diabetes vor, und bei 7,7% der Typ I-Diabetiker sogar eine manifeste autonome Neuropathie (ZIEGLER et al., 1996).

Die kardiale autonome diabetische Neuropathie (KADN) ist für die bei Diabetikern besonders häufig auftretenden Arrhythmien und den plötzlichen Herztod verantwortlich. Die Mortalitätsrate bei KADN variiert in vielen Studien. ZIEGLER et al. (1996) gaben aufgrund mehrerer prospektiver Studien über einen Zeitraum von 5-10 Jahren eine Mortalitätsrate von 27-53% bei Diabetikern mit einem pathologischen Funktionstest an, im Vergleich zu 5-15% bei Diabetikern ohne KADN. Die Ursache dieser breiten Spanne liegt darin, dass bei Patienten mit Diabetes auch andere Begleiterkrankungen vorhanden sind und nicht exakt bestimmt werden kann, ob die Mortalität direkt von der autonomen Neuropathie verursacht wird. VINIK et al. (1992) beschreiben Studien, in denen die Mortalitätsrate bei Patienten mit abnormalen autonomen Funktionstests bei 44% in 2,5 Jahren und 56% in 5 Jahren lag, verglichen mit einer Gruppe mit normalen Funktionstests, bei denen die Mortalitätsrate bei 15% in 2,5 Jahren und 21% in 5 Jahren lag. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Diabetesdauer und der Dauer der Neuropathie bestanden zwischen diesen beiden Patientengruppen nicht.

2.3 Anatomie des peripheren autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem ist sehr komplex aufgebaut und hat die Aufgabe, das innere Milieu des Körpers durch Aufrechterhalten der Homöostase und der visceralen Funktionen zu regeln. Die meisten Funktionen laufen unbewusst über Reflexe ab. So hat das autonome Nervensystem einen schnellen und direkten Einfluss auf Änderungen von Organfunktionen, z.B. Anpassung des Kreislaufes bei Lagewechsel oder Regulation der Hautdurchblutung und der Schweisssekretion bei Anstrengung.

Die Regelung erfolgt über die zwei Komponenten des autonomen Nervensystems, den Sympathikus und den Parasympathikus.

Die präganglionären Neurone des sympathischen Systems liegen in den thorakalen und oberen lumbalen Segmenten des Rückenmarks. Die postganglionären Neurone liegen beidseits der Wirbelsäule in den paravertebralen Ganglien, dem Grenzstrang, der sich von der Schädelbasis bis zum Steissbein erstreckt und in den unpaarigen Ganglien, die in der

Umgebung der grossen Bauchgefässe und vor der Wirbelsäule liegen. Von dort aus erstrecken sich die postganglionären Fasern über eine grosse Distanz bis zu den Endorganen: die glatte Muskulatur, das Herz und die endo- und exokrinen Drüsen. Die präganglionären Fasern besitzen eine Myelinscheide, die postganglionären Fasern besitzen keine Myelinscheide.

Die parasympathischen präganglionären Neurone liegen im Hirnstamm und im sakralen Teil des Rückenmarks. Die präganglionären Fasern sind myelinisiert und haben eine lange Verbindung zu den cholinergen postganglionären Neuronen, die sich meist sehr nahe am innervierten Erfolgsorgan befinden und von denen wiederum nur kurze, unmyelinisierte Fasern ausgehen. Die Erfolgsorgane sind die Augen, die Tränen- und Speicheldrüsen, die Lunge, das Herz, der Magen-Darm- und der Urogenitaltrakt. Acetylcholin ist der klassische Neurotransmitter in den präganglionären Neuronen des Sympathikus und des Parasympathikus und den postganglionären Neuronen des Parasympathikus. In den postganglionären Neuronen des Sympathikus ist Norepinephrin der hauptsächliche Transmitter, mit Ausnahme der sudomotorischen Fasern, die als Überträgerstoff ebenfalls Acetylcholin enthalten

Der Sympathikus und Parasympathikus wirken durch Förderung oder Hemmung der Endorgane meist antagonistisch, doch häufig hat ein System das Übergewicht in der Einflussmöglichkeit. Nur die Speicheldrüsen werden synergistisch innerviert und die Gefässweite wird nur durch den Sympathikus reguliert. (KLINKE et al., 1994; SCHIEBLER et al., 1991).

2.4 Pathogenese der diabetischen autonomen Neuropathie

Die autonome Neuropathie beginnt meist mit einer Schädigung der präganglionären Parasympathikusfasern, da diese länger sind als die Fasern des Sympathikus. Die Ursachen, die zur Schädigung der Nerven beim Diabetes mellitus führen, sind nicht genau bekannt. Die Autoren VINIK et al. (1992), HOROWITZ (1993) und NEUNDÖRFER et al. (1996) diskutieren metabolisch-toxische, immunologische und vaskuläre Ursachen: Zu Beginn der autonomen Neuropathie steht eine metabolische Ursache. Durch die Hyperglykämie wird die Aldose-Reductase aktiviert, dies führt zu einer erhöhten Sorbitolkonzentration. Dies wiederum bedingt eine erhöhte nervale Hydratation. Durch die nun gestörte Osmoregulation wird Myoinositol vermindert zellulär aufgenommen. Infolgedessen wird die Aktivität der Na/K-ATP-ase gestört. Es kommt dadurch zur Depolarisation der Nervenzellmembran und damit zur Verzögerung der Nervenleitgeschwindigkeit. Des Weiteren wird Sorbitol durch die Sorbitol-Dehydrogenase zu Fructose metabolisiert. Dadurch steigt die NADH-Konzentration. Die Folge davon ist eine verminderte Redox-System-Aktivität, was wiederum zu oxidativem

Stress und zur Schädigung der Endothelien der nervenversorgenden Gefäße und der Axone führt. Eine weitere Folge der chronischen Hyperglykämie ist die Anhäufung von "Advanced Glycosylation End Products" (AGEs). AGEs sind chemisch nicht mehr metabolisierbare Substanzen, die durch eine nicht-enzymatische Glykosilierung entstehen. Sie lagern sich in den Gefäßwänden ab und verbinden sich mit Eiweißmolekülen peripherer Nerven. Diese Strukturschädigung der Nerven führt zu einer Demyelinisierung. Die vaskuläre Schädigung resultiert aus einer durch die Hyperglykämie bedingten Stoffwechselstörung essentieller Fettsäuren und einer verminderten Produktion von Prostaglandinen und Thromboxan A2. Dies führt zu einer Vasokonstriktion und zu einem vermindertem endoneuralen Blutfluss mit segmentaler Demyelinisierung. Eine weitere Hypothese diskutiert einen autoimmunen Prozess. So wurden bei Typ I- und Typ II-Diabetikern Antikörper gegen parasymphatische Neurone gefunden. Diese Antikörper können eine Gefässentzündung mit sekundärer Ischämie der Nerven auslösen.

2.5 Kardiale Auswirkungen der diabetischen autonomen Neuropathie

Die oben genannten Nervenschädigungen haben schwerwiegende Auswirkungen auf die kardiale Regulation. Eines der ersten Symptome ist eine Verminderung der Herzfrequenzvariation. Bei einer ausschliesslichen Vagusläsion kann es zu einer Ruhetachykardie kommen. Tritt im fortgeschrittenen Stadium zusätzlich eine Sympathikusläsion ein, kann die Herzfrequenz wieder abnehmen. In seltenen Fällen kommt es durch eine kardiale Denervierung zu einer starren Herzfrequenz, die sich weder in Ruhe noch Anstrengung ändert. Darüber hinaus kann im fortgeschrittenen Stadium eine orthostatische Hypotonie eintreten, die sich in den Symptomen Schwindel, Benommenheit, Schwächegefühl und Synkopen äussern kann. Die KADN kann damit gefährliche Konsequenzen nach sich ziehen. Innervationsstörungen können bei Überwiegen des Sympathikus zur Reduktion der myokardialen Flimmerschwelle und damit zu gefährlichen Arrhythmien bis zum Kammerflimmern führen. Durch reduziert weitergeleitetes Schmerzempfinden ist die Angina pectoris bei einer koronaren Herzkrankheit nicht als Warnzeichen wirksam, so dass eine kardiale Überlastung und ein plötzlicher Tod durch einen Herzinfarkt möglich sind (MARKUSZEWSKI et al. 2005; ZIEGLER & GRIES, 1994; LINSTEDT et al., 1993).

POPOVIC-PEJICIC et al. (1996) fanden eine signifikante Korrelation zwischen einer autonomen diabetischen Neuropathie und einer koronaren Herzkrankheit. Sie diskutieren die autonome diabetische Neuropathie als eine Hauptursache der Arteriosklerose und der koronaren Herzkrankheit.

Um den oben genannten Komplikationen vorbeugen zu können, ist eine frühe Erkennung der KADN durch eine für Untersucher und Untersuchten einfach durchführbare, nicht invasive, reproduzierbare, sensitive und spezifische Methode wichtig.

2.6 Diagnose der autonomen Neuropathie

Eine klinische Diagnosestellung einer autonomen Neuropathie ist oft schwierig, da sich die Symptome sehr uneinheitlich präsentieren und die Patienten sehr lange asymptomatisch sein können. Deshalb wurden verschiedene Tests zur Untersuchung des autonomen Nervensystems entwickelt. Zum Teil beruhen sie auf der durch den Sympathikus gesteuerten Schweißregulation. Die klassischen Tests hierfür sind Folgende:

Sympathetic Skin Response (SSR)

Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART)

Thermoregulation-Schweißtest (TST)

Schweiss-Abdruck-Test

Die Nachteile der oben genannten Tests sind, dass sie viel Zeit in Anspruch nehmen, die Durchführung zum Teil für den Patienten unangenehm ist, teilweise spezielle aufwändige Messgeräte benötigt werden und somit nicht überall durchführbar sind. (RAVITS, 1997).

2.7 Diagnose der kardialen autonomen Neuropathie

Mit den oben erwähnten Tests für die Funktion des sudomotorischen Systems kann nicht die Funktion der kardiovagalen, kardiosympathischen und adrenergen vasomotorischen Fasern beurteilt werden. Da jedoch die kardiovaskuläre autonome Neuropathie einen entscheidenden Prognosefaktor des Diabetes mellitus darstellt, war es nötig, geeignete Testmethoden zu finden, die leicht durchführbar und nicht invasiv sind, gut reproduzierbar sind, eine hohe Spezifität und Sensitivität zeigen und ein frühzeitiges Erkennen erlauben, um ein entsprechendes präventives Eingreifen zu ermöglichen.

2.7.1 Autonome Testung

Die erste standardisierte Testbatterie, die ohne grossen apparativen Aufwand durchführbar ist, wurde von Ewing und Clarke 1980 entwickelt. Zu dieser Testbatterie gehören der Orthostase-Test, das Valsalva-Manöver, der Ewing-Test, der Handgriff-Test und der Atemtest. Die Tests basieren auf Reflexbögen ausgehend von Volumenrezeptoren in der Lunge und Druckrezeptoren im Atrium des Herzens und in den grossen Gefässen (Aorta und Karotiden), über die nach Umschaltung in der venterolateralen Medulla oblongata des Gehirns Herzfrequenz und Blutdruck reguliert werden. Bei der autonomen Testung wird sowohl die

parasympathische Funktion als auch die sympathische Funktion gemessen, indem die Tests in unterschiedlichem Grade die Funktion der beiden Schenkel des Nervensystem untersuchen. Auf die Durchführung der einzelnen Test und ihre Wertung wird in Kapitel 3 noch näher eingegangen. Zusammengefasst lässt sich mit Hilfe dieser autonomen Testbatterie eine kardiovaskuläre autonome Neuropathie festzustellen, wenn sie noch nicht klinisch manifest ist (EWING et al.,1980)

Die autonome Testbatterie nach Ewing und Clarke kann über den genauen Ort der Schädigung nichts aussagen. Um die nervale Schädigung des Herzens aufzeigen zu können, gibt es noch andere Methoden, die jedoch invasiv und sehr zeit- und kostenaufwendig sind. Einige dieser Methoden werden hier vorgestellt:

2.8 Verfahren zur Untersuchung der kardialen Innervation

2.8.1 PET mit C11-Hydroxyephedrin

Zur Untersuchung der kardialen Innervation wurden mehrere nuklearmedizinische Untersuchungen durchgeführt.

Mit Hilfe der PET-Methode (Positronenemissions-Tomographie) wurde eine sehr spezifische Aufnahme und Retention von C-11-Hydroxyephedrin in sympathische Nervenendigungen des Herzens festgestellt. Verglichen mit der autonomen Testung nach Ewing und Clarke konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer steigenden Zahl abnormer Funktionstests und einer verminderten Aufnahme von C-11-Hydroxyephedrin festgestellt werden (ALLMAN et al., 1993) Diese Untersuchung ist sehr aufwendig, invasiv und dient der Forschung, ist jedoch nicht geeignet als Screening-Methode.

2.8.2. SPECT mit 123 I-Metaiodobenzylguanidin (123 I-MIBG)

In anderen Untersuchungen konnte mit Hilfe der SPECT und 123 I-Metaiodobenzylguanidin (123I-MIBG) das efferente kardiale sympathische System untersucht werden. Metaiodobenzylguanidin ist ein Derivat von Norepinephrin und besitzt denselben Aufnahmemechanismus in das sympathische Nervenende. In einer Studie von SCHNELL et al. (1995) wurden 22 IDDM-Patienten ohne autonome kardiale Neuropathie und 20 Patienten mit autonomer kardialer Neuropathie untersucht. In der Kontrollgruppe fanden sich 9 Nicht-Diabetiker. Die durchschnittliche globale Aufnahme von 123I-MIBG war signifikant kleiner in der Gruppe mit KADN als in der Gruppe ohne KADN. Eine verminderte Aufnahme des 123I-MIBG wurde auch bei Diabetikern festgestellt, bei denen die autonome Testung noch

nicht pathologisch war. Man kann also davon ausgehen, dass die SPECT-Untersuchung sensibler ist als die autonome Testung.

Die Vorteile der Untersuchung mit ¹²³I-MIBG sind ihre Objektivierbarkeit und die Möglichkeit, unterschiedliche anatomische Regionen des Herzens darzustellen. Die grossen Nachteile sind die radioaktive Belastung der ¹²³I-MIBG-Untersuchung und die Tatsache, dass nur das sympathische System untersucht werden kann, während mit der autonomen Testung auch das parasympathische System erfasst werden kann. Weitere Nachteile sind der grosse Aufwand und die Kosten der Methode, so dass eine Routineuntersuchung mit dieser Methode bisher noch nicht möglich ist (SCOTT et al., 2004)

Inwieweit die hämodynamische Funktion des Herzens bei einer Schädigung des autonomen Systems betroffen ist, lässt sich durch die oben genannten Untersuchungen nicht erkennen. Die hämodynamische Funktion lässt sich jedoch mit folgenden Methoden bestimmen, bei denen das Herzzeitvolumen (HZV) gemessen wird:

2.9 Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens werden heute verschiedene Methoden eingesetzt. Dazu gehören die Thermodilutionsmethode mittels Pulmonalkatheter und - als weniger invasive Methode - die transösophageale Echokardiographie. Die Radionuklid-Ventrikulokardiographie wird nur wenig eingesetzt. Die Thorakale Impedanz-Kardiographie ist im klinischen Einsatz bisher nicht etabliert.

2.9.1 Thermodilutionsmethode mittels Pulmonalkatheter

Diese Untersuchung ist eine invasive Methode zur Bestimmung des HZV und ist mit Komplikationen wie supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien, Lungeninfarkt, Gefässruptur, Schädigung der Herzklappen, Thrombosen, Infektionen, Luftembolien und Ventrikelperforation mit Perikardtamponade verbunden und dem Einsatz unter intensivmedizinischen Bedingungen vorbehalten.

2.9.2 Echokardiographie

Mit der Echokardiographie lässt sich die systolische und diastolische Herzfunktion untersuchen. Die Echokardiographie wird heutzutage als Standardverfahren zur Untersuchung von Herzerkrankungen angewendet. In einer Studie von TASKIRAN et al. (2004) liess sich ein Zusammenhang zwischen einer autonomen Neuropathie und einer linksventrikulären Hypertrophie und diastolischen Dysfunktion feststellen bei Typ I Diabetikern. POIRIER et al. (2002) fanden auch einen Zusammenhang zwischen der autonomen Neuropathie bei Typ II

Diabetikern und einer linksventrikulären diastolische Dysfunktion. Der Vorteil der Echokardiographie liegt darin, dass das Verfahren nicht invasiv ist. Von Nachteil ist jedoch, dass die Untersuchung zeitaufwändig ist, von einem Spezialisten durchgeführt werden muss und untersucherabhängig ist.

2.9.3 Radionuklid-Ventrikulographie

Mit Hilfe der Radionuklid-Ventrikulographie lässt sich sowohl in Ruhe als auch unter Belastung die kardiale Funktion feststellen. Die Untersuchung wird mit Hilfe von radioaktiv markierten Blutkörperchen durchgeführt. Eine Kamera kann dann den Blutdurchstrom durch das Herz erfassen.

ZOLA et al. (1986) zeigten in einer Studie eine signifikant verminderte linksventrikuläre Auswurfraction und eine abnormale diastolische Füllung des Herzens bei Diabetikern mit KADN im Vergleich zu Diabetikern ohne KADN. Es fand sich auch ein unterschiedlicher Mittelwert der Ejektionsfraction in Ruhe zwischen den beiden Gruppen. Dieser Unterschied wurde noch grösser in Bewegung. Es wurde zudem eine umgekehrte Korrelation festgestellt zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraction und dem Ausmass der KADN. Es konnte aber kein Unterschied ausgemacht werden zwischen der maximalen Herzfrequenz und dem maximalen systolischen Blutdruck zwischen Diabetikern mit und ohne verminderter Ejektionsfraction bei Bewegung, auch fanden sich keine Abnormalitäten in der Wandbewegung in Ruhe und in Bewegung. Aufgrund der Invasivität und der radioaktiven Belastung bleibt diese Untersuchung jedoch wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten.

2.10 Thorakale Impedanz-Kardiographie

Die Technik der Thorakalen Impedanz-Kardiographie (TIC) beruht auf der Messung von Veränderungen des thorakalen elektrischen Widerstandes, der als Folge von pulsatilen Veränderungen des Blutflusses in der Aorta entsteht. Daraus können mit Hilfe eines Mikroprozessors das Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, Schlagvolumen, Peak Flow, Ejektionsfraction, enddiastolisches Volumen, Kontraktilitätsindex, Beschleunigungsindex, ventrikuläre Austreibungszeit und systolisches Zeitverhältnis errechnet werden. (CASTOR et al., 1989). Es gibt Untersuchungen dazu, dass eine gute Korrelation zwischen dieser Methode und anderen, bereits vorgestellten Methoden besteht. Ein kommerziell erhältliches Messgerät für die thorakale Impedanz-Kardiografie ist z.B. das IQ-System der Firma Renaissance Technologies.

2.11 Fragestellung der eigenen Arbeit

Die Diagnostik einer kardialen autonomen Neuropathie bei Diabetes mellitus ist, wie bereits erwähnt, prognostisch wichtig. Klinisch ist sie bisher nicht zuverlässig möglich.

Die autonome Testung, die in der Einleitung vorgestellt wurde ist ein etabliertes und validiertes Testverfahren, das rasch und einfach durchführbar ist. Bei diesen Tests werden hämodynamische Auswirkungen (CO, EF, HZV) der autonomen Neuropathie nicht erfasst. Es gibt Untersuchungen über Veränderungen dieser Parameter bei diabetischer KADN (Ventrikulografie etc.). Diese Untersuchungsverfahren sind jedoch aufgrund der Invasivität, der Strahlenbelastung und der Durchführung durch einen Spezialisten nicht als Screening-Verfahren geeignet. Geeignet wäre ein Testverfahren, das einfach einsetzbar ist und mit dem frühzeitig eine kardiale autonome Neuropathie festgestellt werden kann.

Die Thorax-Impedanz-Kardiografie ermöglicht Untersuchungen der hämodynamischen Parameter nicht-invasiv und ohne zusätzliche Gesundheitsbelastung für den Patienten. Dadurch könnten alle Diabetiker mit einer KADN frühzeitig erfasst werden. Die Thorax-Impedanz-Kardiographie kann durch geschultes Personal durchgeführt werden und ist untersucherunabhängig, des Weiteren benötigt sie nur eine geringe Mitarbeit vom Patienten. Da sie zum gleichen Zeitpunkt und unter den gleichen Bedingungen wie die autonome Testung durchgeführt werden kann, lassen sich die Ergebnisse gut miteinander vergleichen.

Daraus ergeben sich folgende Fragen:

- Ist eine schnelle und einfache ambulante Untersuchung der hämodynamischen Parameter mit dem IQ-System durchführbar?
- Gibt es Veränderungen in den hämodynamischen Parametern wie Auswurfvolumen, Schlagvolumen, Ejektionsfraktion, Herzfrequenz oder der Präejektionsperiode bei Diabetikern ohne KHK, die mit dem IQ-System gemessen werden können? Sind diese Veränderungen bereits in Ruhe manifest oder erst nach dem Aufstehen?
- Korrelieren diese Veränderungen mit dem Grad der autonomen Neuropathie, der durch die etablierten Tests gemessen werden kann?
- Kann die Untersuchung mit dem IQ-System die autonome Testung vervollständigen?

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Untersucht wurden 70 Patienten (35 Frauen und 35 Männer) mit gesichertem Diabetes mellitus. Die Rekrutierung erfolgte aus Patienten, die im Jahr 1998 von der Diabetologischen Ambulanz der Universitätsklinik Homburg zur Untersuchung auf das Vorliegen einer sensomotorischen oder autonomen Neuropathie in der Abteilung für klinische Neurophysiologie vorgestellt wurden. Die Patienten wurden über die zusätzliche Untersuchung mit der Thorax-Impedanz-Kardiografie aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung. Patienten mit einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz (\geq NYHA II) oder höhergradigen Herzrhythmusstörungen, bekannter KHK sowie Patienten mit einem abnormalen Ruhe-EKG wurden nicht eingeschlossen. Die Patienten waren zwischen 21 und 84 Jahre alt. Ihr Durchschnittsalter betrug 55 ± 13 Jahre. Die Frauen hatten ein Durchschnittsalter von 52 ± 16 Jahren, die Männer ein Durchschnittsalter von 53 ± 14 Jahren. Unter ihnen waren 19 Typ I-Diabetiker (9 Frauen und 10 Männer) und 51 Typ II-Diabetiker (26 Frauen und 25 Männer). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 15 ± 10 Jahre mit einer Zeitspanne von 4 Monaten bis zu 40 Jahren seit der Erstdiagnose. Auf die Einzelheiten der Patienteneigenschaften wird in den Ergebnissen unter Tabelle 4.2. näher eingegangen.

In der Vergleichsgruppe wurden 25 gesunde Freiwillige (13 Frauen und 12 Männer) untersucht. Sie waren im Alter von 25 bis 75 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 47 ± 17 Jahren. Probanden mit bekannten Herz-Kreislaufkrankungen sowie abnormem Ruhe-EKG wurden ausgeschlossen.

Von den 70 Diabetikern waren eingestellt:

allein diätetisch	2	(2,9 %)
medikamentös	13	(18,6 %)
mit Insulin	55	(78,6 %)

22 (31%) Patienten nahmen kreislaufwirksame Medikamente ein:

ACE-Hemmer	7	(10%)
ACE-Hemmer, Diuretika, Ca-Antagonisten	4	(5,7%)
Diuretika	3	(4,3%)
Digoxin	2	(2,8%)

ACE-Hemmer, Nitratpräparate, Digoxin, Diuretika	1	(1,4%)
Beta-Blocker	2	(2,8%)
ACE-Hemmer, Beta-Blocker	1	(1,4%)
Nitrate, ACE-Hemmer	2	(2,8%)

Bei 40 (57,1%) Patienten wurden anamnestisch folgende Begleiterkrankungen erhoben:

Hypertonie	14	(20%)
Hypertonie und Retinopathie	6	(8,6%)
Retinopathie	8	(11,4%)
Retinopathie und Nephropathie	0	(0%)
Hypertonie und Nephropathie	3	(4,3)
Nephropathie	2	(2,8%)
Hypertonie, Retinopathie, Nephropathie	7	(10%)

3.2 Erlanger Beschwerdefragebogen bei Polyneuropathie

Anhand des Erlanger Beschwerdefragebogens (NEUNDÖRFER, 1995) wurden die Patienten zu Symptomen einer peripheren und autonomen Neuropathie befragt. Sie sollten nach eigenem Ermessen eine Einteilung ihrer Beschwerden in die Kategorien „nicht vorhanden“, „leicht“, „mittel“ und „stark“ vornehmen. Zudem sollten sie ihre Schmerzen – wenn vorhanden – charakterisieren und ebenfalls in Schweregrade einteilen.

Tabelle 1: Erlanger Beschwerdefragebogen (NEUNDÖRFER 1995)

Welche Beschwerden haben sie in der letzten Zeit?	Wie stark sind die Beschwerden (bitte keine Zeile auslassen)			
	nicht vorhanden	leicht	mittel	stark
1. Muskelkrämpfe				
2. Pelzigkeitsgefühl				
3. Gefühl, als wären die Gliedmassen eingeschlafen				
4. Ich habe in den Gliedmassen ein Gefühl, als wären sie eingeschnürt, angespannt oder eingepresst				
5. Taubheitsgefühl				
6. Kribbeln				
7. Gefühl „wie Ameisenlaufen“				
8. Herabgesetztes Schmerzempfinden				
9. Ich bin überempfindlich bei Berührung (z.B. die Bettdecke lastet zu schwer auf mir)				
10. Prickeln				
11. Gefühl „wie Nadelstiche“				
12. Unruhige Beine				
13. Schwächegefühl in den Beinen				
14. Gefühl, wie auf Samt und Watte zu gehen				
15. Brennende Füße				
16. Kalte Zehen/ Füße				
17. Ich habe krampfartige Schmerzen in den Waden, nachdem ich ein Stück gegangen bin				

Geben sie bitte an, welche Beschwerden sie in der letzten Zeit hatten	Wie stark waren die Beschwerden? (Bitte keine Zeile auslassen)			
	nicht vorhanden	leicht	mittel	stark
1. Herzjagen ohne besondere Anstrengung				
2. Schwindelgefühl mit Schwarzwerden vor den Augen				
3. Schweissige Füße				
4. Hände zittern				
5. Kältegefühl				
6. Schwitzen am ganzen Körper				
7. Blähungen				
8. Unfähigkeit den Urin zu halten				
9. Fehlendes Schwitzen (trockene Hände und Füße)				
10. Gewichtsabnahme				
11. Potenzstörungen				
12. Vermehrtes Durstgefühl				
13. Hitzegefühl				

Geben sie bitte an, welche Schmerzen Sie im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung in der letzten Zeit hatten:	Wie stark waren die Schmerzen? (Bitte keine Zeile auslassen)			
	nicht vorhanden	leicht	mittel	Stark
1. stechend				
2. dumpf				
3. einschiessend				
4. quälend				
5. brennend				
6. bohrend				
7. andauernd				
8. tief drinnen				
9. an- und abschwellend				
10. vor allem nachts				
11. scharf				
12. ziehend				

Zur Auswertung wurden die Symptome in Gruppen zusammengefasst:

- Taubheit: Pelzigkeitsgefühl; Taubheitsgefühl; herabgesetztes Schmerzempfinden; Gefühl, wie auf Samt und Watte zu gehen.
- Par- und Dysästhesien: Gefühl, als wären die Gliedmassen eingeschlafen; Gefühl, als wären die Gliedmassen eingeschnürt, angespannt oder eingepresst; Kribbeln; Gefühl wie „Ameisenlaufen“; Überempfindlichkeit bei Berührung; Prickeln; Gefühl „wie Nadelstiche“; unruhige Beine; brennende Füße; kalte Zehen/Füße; krampfartige Schmerzen in den Waden, nachdem ich ein Stückchen gegangen bin.

- Motorik: Schwächegefühl in den Beinen
- Schweissdysregulation: Schweissige Füße; Schwitzen am ganzen Körper; fehlendes Schwitzen (trockene Hände und Füße).
- Temperaturdysregulation: Kältegefühl; Hitzegefühl
- Händezittern
- Potenzstörungen
- Blasenentleerungsstörungen: Unfähigkeit den Urin zu halten
- Schwindel: Schwindelgefühl mit Schwarzwerden vor den Augen
- Herzjagen: Herzjagen ohne besondere Anstrengung
- Schmerzen: Muskelkrämpfe; Angaben aus der Tabelle mit der Frage nach der Schmerzqualität.
- Vermehrtes Durstgefühl

Zusätzlich wurden den Patienten noch Fragen nach Diarrhöen oder Obstipation und nach Erbrechen, Übelkeit und Völlegefühl gestellt. Diese zusätzlichen Fragen wurden mit dem Symptom „Blähungen“ in einer Gruppe zusammengefasst.

In die Auswertung nicht mit hinein genommen wurde die Gewichtsabnahme, da die Patienten zum Teil eine Diät durchgeführt und bewusst Gewicht verloren haben und dadurch die Auswertung verfälscht werden würde.

Für die Auswertung war die jeweils stärkste Angabe über die Beschwerden in einer Gruppe ausschlaggebend. Die verschiedenen Schmerzcharakteristika, die in dem Erlanger Fragebogen angegeben sind, wurden bei der Auswertung nicht weiter berücksichtigt, sondern allgemein unter dem Symptom „Schmerz“ zusammengefasst.

3.3 Autonome Testung

Die Untersuchung wurde am Vormittag durchgeführt, in ruhiger Umgebung und bei einer Zimmertemperatur von ca. 21 Grad. Die Patienten konnten sich vor Untersuchungsbeginn ca. 20 Minuten im Untersuchungsraum auf einer Liege ausruhen. Es wurden dann die fünf standardisierten Tests der Ewing-Batterie vorgenommen:

- Orthostase-Reaktion
- Ewing-Ratio
- Atemtest
- Valsalva-Manöver
- Handgriff-Test

(EWING & CLARKE, 1982; JOST & SCHIMRIGK, 1993).

3.3.1 Orthostase-Reaktion

Mit einem automatischen Blutdruckmessgerät werden dem Patienten im Liegen minütlich der Blutdruck und die Pulsfrequenz gemessen. Nach 6 Messungen wird er zum Aufstehen ohne Hilfe und in weniger als 5 Sekunden aufgefordert. Dann werden über einen Zeitraum von weiteren 10 Minuten im 1-Minuten-Intervall der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen. Durch das schnelle Aufstehen kommt es zu einer Verschiebung des Blutes in die venösen Kapazitätsgefäße, wodurch eine Abnahme des venösen Rückflusses erfolgt. Reflektorisch wird nun das sympathische Nervensystem aktiviert, was zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und zu einer Zunahme der kardialen Inotropie führt. Gleichzeitig wird die Herzfrequenz erhöht. Diese Anpassungsvorgänge sind in ca. 30 Sekunden abgeschlossen. In den darauf folgenden 2 Minuten stabilisiert sich das System. Der systolische Blutdruck sollte während dem Stehen $\leq 20\text{mmHg}$ im Vergleich zu dem im Liegen ermittelten mittleren Blutdruck abfallen. Der diastolische Blutdruck sollte um ca. 10mmHg und die Herzfrequenz um $10/\text{min}$ zunehmen. Bei dem Orthostase-Test wird insbesondere durch Messung des systolischen Blutdrucks die Sympathikusaktivität beurteilt. Bei einer autonomen Neuropathie ist der reflektorische Regelkreis gestört, was sich in einem übermässigen Abfall des systolischen Blutdrucks äussert.

Ein systolischer Blutdruckabfall von $\geq 30\text{mmHg}$ gilt als pathologisch (EWING & CLARKE, 1982; JOHNSON, 1984). Ein Blutdruckabfall zwischen 21 und 29mmHg gilt als grenzwertig (MCLEOD & TUCK, 1987).

3.3.2 Ewing-Ratio

Dieser Test wird parallel zu dem Orthostase-Test durchgeführt. Der Patient hat vor dem Test mindestens 10 Minuten lang gelegen. Nach Aufforderung erfolgt das Aufstehen in weniger als 5 Sekunden. Nach dem schnellen Aufrichten aus dem Liegen kommt es physiologischerweise zu einer Tachykardie mit einem Maximum jeweils nach 3 und 12 Sekunden, gefolgt von einer Bradykardie mit einem Maximum nach 20 Sekunden. Zur Beurteilung der autonomen Frequenzregulation lässt sich im Elektrokardiogramm das kürzeste RR-Intervall um den 15. Herzschlag, entsprechend der maximalen Tachykardie, und das längste RR-Intervall um den 30. Herzschlag, entsprechend der maximalen Bradykardie, in Millimetern messen und hieraus eine 30/15-Ratio bilden. Für diese Veränderung der Herzfrequenz ist der Vagusnerv verantwortlich. Bei Diabetikern mit einer autonomen Neuropathie zeigt sich nach dem Aufstehen nur ein geringer oder gar kein Anstieg der Herzfrequenz. Zur Auswertung zogen wir altersangepasste Normwerte heran. Der Test gilt als

normal bei einer Ratio von $> 1,17$ für 10 bis 29 Jährige, $> 1,09$ für 30 bis 49 Jährige und $> 1,03$ für über 50 Jährige. Bei einer Ratio unter den entsprechenden Werten wird der Test als pathologisch gewertet. (WHEELER & WATKINS, 1973).

3.3.3 Atemtest

Beim Atemtest wird vor allem die Funktion des Parasympathikus beurteilt. Der Test ist sehr empfindlich für eine autonome kardiale Neuropathie, da die Vagusfasern aufgrund ihrer Länge häufig zuerst betroffen sind.

Der Patient muss eine Minute lang im 5-Sekunden-Rhythmus tief ein- und ausatmen. Bei diesem Rhythmus kommt es bei der Inspiration zu einer Zunahme der Herzfrequenz und bei Expiration zu einer Abnahme. Die geringste Herzfrequenz beim Ausatmen wird von der höchsten Herzfrequenz beim Einatmen subtrahiert. Aus den 6 Zyklen wird der Mittelwert errechnet. Mit zunehmendem Alter ist eine deutliche Reduktion der Herzfrequenzvariabilität bei forcierter In- und Expiration feststellbar. Aus diesem Grund wird der Test bei folgenden altersbezogenen Normwerten als normal eingestuft: 10-40 Jahre > 18 bpm; 41-50 Jahre > 16 bpm; 51-60 Jahre > 12 bpm; über 61 Jahre > 8 bpm. Liegen die Mittelwerte unter diesen Werten, wird der Test als pathologisch eingestuft (LOW, 1993; LOW et al., 1997). Bei einer autonomen Neuropathie ist die Veränderung der Herzfrequenz stark eingeschränkt oder gar nicht mehr vorhanden.

3.3.4 Valsalva-Manöver

Das Valsalva-Manöver beruht auf einem komplexen Regelkreis zwischen dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem. Die Testung erfolgt über die Messung der Herzfrequenzvariabilität. Der Patient soll mit Hilfe eines Manometers einen intrathorakalen Druck von ca. 40mmHg 15 Sekunden lang aufrechterhalten. Nach Beendigung des Pressens soll der Patient in Ruhe normal weiteratmen. Nach einer einminütigen Pause wird die Messung wiederholt.

Der physiologische Ablauf des Valsalva-Manövers kann in vier Phasen unterteilt werden. In der ersten Phase kommt es durch die Erhöhung des intrathorakalen Drucks zu einer mechanischen Kompression der Aorta, woraufhin ein kurzzeitiger Blutdruckanstieg für wenige Sekunden erfolgt. Die Phase II kann aufgeteilt werden in eine frühe und eine späte Phase. In der frühen Phase kommt es aufgrund des anhaltend erhöhten intrathorakalen Drucks zu einer deutlichen Reduktion des venösen Rückstroms, dies führt zu einer verminderten kardialen Vorlast, einem verminderten Schlagvolumen und zu einem Abfall des Blutdrucks. Etwa nach 4 Sekunden beginnt die späte Phase II. Vermittelt über Barorezeptoren kommt es

zu einem Anstieg der Herzfrequenz und einer peripheren Vasokonstriktion, so dass der arterielle Blutdruck wieder auf den Ausgangswert steigt. In der Phase III erfolgt nach Beendigung des Pressens ein kurzzeitiger Blutdruckabfall für 1-2 Sekunden, der hervorgerufen wird durch eine Erweiterung der pulmonalen Kapazitätsgefäße. In Phase IV kommt es dann zu einem überhöhten Blutdruckanstieg, da der venöse Rückfluss und somit das Schlagvolumen zunehmen, der Gefässtonus der arteriellen Gefäße aber aufgrund der noch gesteigerten sympathischen Aktivität erhöht ist. Die Herzfrequenz zeigt hingegen aufgrund des erhöhten Blutdrucks eine Baroreflex-bedingte Bradykardie. Die Phase IV beginnt ungefähr 15-20 Sekunden nach Beendigung des Pressens und dauert ca. 1 Minuten lang an. Zur Auswertung der Valsalva-Reaktion reicht das Messen der Herzfrequenz. Der Valsalva-Quotient wird gebildet aus dem längsten RR-Intervall in der Phase IV (15-20 Sekunden nach Beendigung des Pressvorgangs) und dem kürzesten RR-Intervall in Phase II. Mit zunehmendem Alter wird der Valsalva-Quotient kleiner. Entspricht dieser Quotient den altersabhängigen unteren Normgrenzwerten gemäss Tabelle 2 gilt der Test als normal. Liegt der Quotient unter diesen Werten, ist der Test als pathologisch einzustufen.

Tabelle 2 Altersabhängig genormter Valsalva-Quotient

Alter	15 J	20 J	25 J	30 J	35 J	40 J	45 J	50 J	55 J	60 J	≥65 J
Valsalva-Quotient	1,23	1,22	1,22	1,21	1,20	1,19	1,19	1,18	1,17	1,17	1,16

(ZIEGLER & KRIES, 1994; RAVITS, 1997)

3.3.5 Handgrifftest

Der Handgrifftest wird zur Beurteilung des Sympathikus verwendet, da dieser bei einer isometrischen Muskelkontraktion aktiviert wird und so den Blutdruck ansteigen lässt. Der Patient muss einen Gummiball mit angeschlossenem Manometer mit 30% seiner Maximalkraft für mindestens 3 Minuten gedrückt halten. Der Blutdruck wird im Abstand von 1 Minute gemessen, und zwar bereits dreimal vor dem Test und dann mindestens dreimal während des Tests. Bei einer ausgeprägten sympathischen Neuropathie steigt der diastolische Blutdruck nur gering oder gar nicht an. Zur Auswertung werden der mittlere diastolische Blutdruckwert vor dem Test und der höchste diastolische Blutdruckwert während des Tests herangezogen. Das Testergebnis ist als unauffällig zu werten, wenn der diastolische Blutdruck um mehr als 15mmHg ansteigt. Beträgt der Anstieg weniger als 10mmHg, wird der Test als pathologisch gewertet (EWING & CLARKE 1982).

3.3.6 Gesamtergebnis

Sind alle fünf Tests unauffällig ausgefallen, so kann mit hoher Sicherheit eine autonome Neuropathie ausgeschlossen werden. Sind mindestens zwei Tests pathologisch, kann eine autonome Neuropathie angenommen werden. Ist nur ein Test grenzwertig oder pathologisch, wird das Gesamtergebnis als normal bewertet. Eine autonome Beteiligung kann hingegen nicht sicher ausgeschlossen werden („grenzwertiger Befund“), wenn ein Test grenzwertig und ein Test pathologisch ist oder wenn mindestens zwei Tests grenzwertig sind (EWING & CLARKE, 1982; JOST & SCHIMRIGK, 1993).

Anhand dieses Ergebnisses der autonomen Testung wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen eingeteilt und mit der Referenzgruppe verglichen:

P1: Normalbefund

P2: Grenzwertiger Befund

P3: Pathologischer Befund

P4: Referenzgruppe

3.4 Thorakale Impedanz-Kardiografie mit dem IQ-System

3.4.1 Arbeitsweise des IQ-Systems

Die Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte mit dem IQ-System der Firma Renaissance Technologies, Inc, Philadelphia, USA. Bei der Untersuchung wird ein hochfrequenter Wechselstrom niedriger Stärke zwischen oberer und unterer Thoraxapertur angelegt. Die Impedanzveränderungen werden durch zwei bifunktionelle Elektrodenpaare erfasst. Sie werden an der rechten und linken Halsseite sowie in der mittleren Axillarlinie in Höhe des Xyphoids angebracht. Zudem erfolgt eine EKG-Ableitung mit drei Brustwand-Elektroden. Die Grösse und das Gewicht der Patienten müssen angegeben werden.

Das IQ-System leitet aufgrund des EKGs bestimmte Phasen der Herzaktion ab. Es hält sich an die RR-Wellenform und ist so im Stande, sich an Veränderungen der Herzfrequenz anzupassen und Artefakte des EKGs auszuschliessen. Nach der Identifikation des QRS-Komplexes wird die Veränderung der Impedanz $Z\delta$ in einer Kurve dargestellt. Aus dieser Kurve erfolgt die Ableitung in Bezug zur Zeit, es entsteht die dZ/dt Wellenform. Daraus können klar definierte Punkte des Herzzyklus abgeleitet werden. Die zweidimensionale dZ/dt -Wellenform wird in eine dreidimensionale Darstellung übertragen, wobei auf der X-Achse die Zeit, auf der Y-Achse die Energie und auf der Z-Achse die Häufigkeit abgebildet wird. Dadurch lassen sich unklare Signale, die in der zweidimensionalen Form auftreten, nochmals

besser von Artefakten differenzieren. So ist z.B. das Öffnen der Aortenklappe in der zweidimensionalen Wellenform schwierig zu erkennen. Dieser Punkt hat aber eine bestimmte Frequenz, die in der dreidimensionalen Form leicht von den Frequenzen anderer Ereignisse unterschieden werden kann. Zur Erhöhung der Arbeitsgeschwindigkeit, und um eine Echtzeitübertragung mit exakter Berechnung zu gewährleisten, wurde ein Koeffizient-Filter-System in das IQ-System integriert.

Nach einer Formel von „Sramrek“ wird aus den Impedanzänderungen das Schlagvolumen errechnet unter Einbeziehung der Herzfrequenz und daraus folgende Werte abgeleitet: Cardiac Output, Cardiac Index, Peak flow, Ejektionsfraktion, enddiastolisches Volumen, Kontraktilitätsindex, Beschleunigungsindex, ventrikuläre Austreibungszeit und systolisches Zeitverhältnis. Die Formel nach „Sramrek“ lautet:

$$SV = L^{3/4} \cdot 2(LVET) \cdot (dZ/dt)_{\max} / Z_0$$

SV = Schlagvolumen

L = Länge zwischen den Elektroden am Hals und am Thorax in cm

LVET = Linksventrikuläre Ejektionszeit

Z₀ = Baseline Impedanz zwischen den Elektroden

dZ/dt Max = Maximale Frequenz der Impedanzvariabilität während der Systole

Ein wesentlicher Vorteil des IQ-Systems gegenüber der Thermodilutionsmethode liegt in der fehlenden Invasivität. Weiterhin sind die Kosten für die Messung mit der Thermodilutionsmethode 13mal höher als für die Messung mit dem IQ-System. Es bestehen nur wenige Fehlerquellen bei der Messung mit dem IQ-System. Diese sind: eine ungewöhnliche Thoraxform, ungenaue Positionierung oder Fixierung der Elektroden, ausgeprägte Herzrhythmusstörungen, Herzklappenfehler sowie ein Lungenödem (RENAISSANCE TECHNOLOGIES, INC).

3.4.2 Ausgewertete Parameter

Zur Auswertung der Patientendaten wurden sechs durch das IQ-System errechnete Parameter mit folgenden Referenzwerten herangezogen:

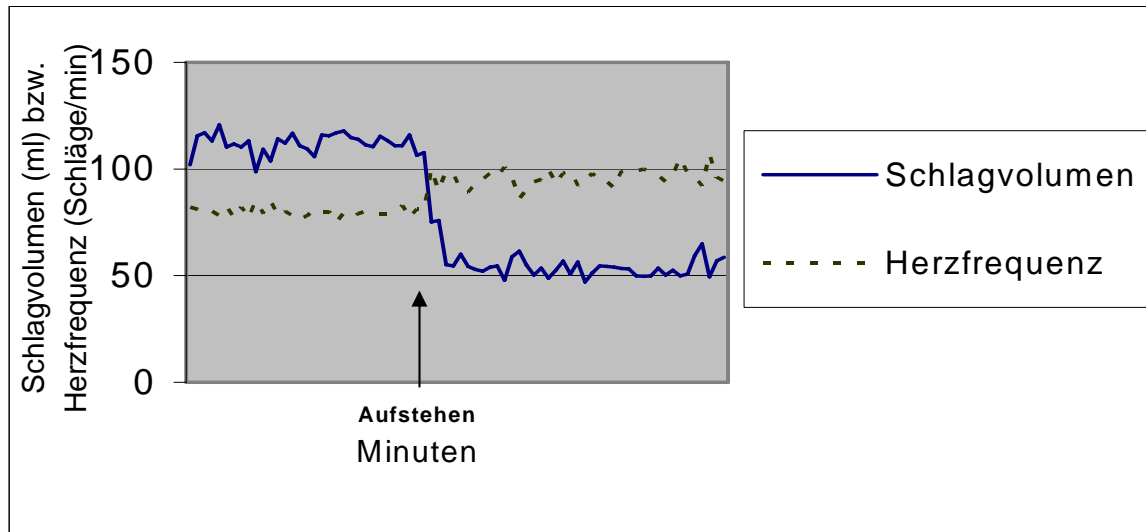
1. Herzfrequenz: (HR): Referenzwert: 65-90 Schläge / Minute
2. Schlagvolumen (SV): Der volumetrische Auswurf des linken Ventrikels bei jeder Kontraktion.
Referenzwert: 60-120 ml
3. Kardialer Auswurf (CO): Das Blutvolumen, dass das Herz in einer Minute pumpt.
Referenzwert: 4-9 l/min

4. Kardialer Index (CI): Der Kardiale Auswurf normalisiert auf die Körperoberfläche (CO/KOF). CI wird benutzt, um das CO von verschiedenen grossen Individuen zu vergleichen.
Referenzwert: 2,0-4,5 l/min/m²
 5. Ejektionsfraktion (EF): Repräsentiert die volumetrische Leerungseffizienz des linken Ventrikels, d.h. den Prozentsatz des enddiastolischen Gesamtvolumens (EDV), der in den systemischen Kreislauf gepumpt wird. ($EF = SV/EDV$)
Referenzwert: 0,64-0,84
 6. Präejektionsperiode (PEP): Die Dauer vom Beginn der ventrikulären elektrischen Aktivität bis zum Öffnen der Aortenklappen (inklusive der isovolumetrischen Kontraktion).
Referenzwert: 0,05-0,112 sek
- (Referenzwerte nach Angaben von RENAISSANCE TECHNOLOGIES, INC).

3.4.3 Messung der Daten

Die Messung der Daten erfolgte gleichzeitig mit dem Orthostase-Test. Nach einer 20-minütigen Ruhezeit des Patienten im Liegen wurden 10 bis 20 Basismessungen durchgeführt. Nach dem schnellen Aufstehen zum Orthostase-Test erfolgten weitere Messungen alle 20 Sekunden während 10 Minuten. Die Mittelwerte im Liegen wurden verglichen mit den Mittelwerten bzw. mit dem Minimum beim Schlagvolumen (SV), Kardialen Auswurf (CO), Kardialen Index (CI), Ejektionsfraktion (EF), Präejektionsperiode (PEP) oder dem Maximum der Herzfrequenz (HR) in der Standphase. Für das Schlagvolumen und die Herzfrequenz ergaben sich Abbildungen ähnlich der Folgenden:

Abbildung 1 Messung von Schlagvolumen und Herzfrequenz mit dem IQ-System



3.5 Statistik

Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Superior Performing Software System) erfolgte die statistische Auswertung der gemessenen Werte.

Die anhand der Ausprägung der autonomen Neuropathie definierten drei Patientengruppen (P1-3) und das Normalkollektiv (P4) wurden miteinander verglichen.

Bei nicht-quantitativen Parametern (Diabetes-Typ, Therapie, Vorhandensein von Beschwerden nach dem Erlanger Polyneuropathie-Fragebogen) wurde die Aufstellung von Kreuztabellen angewandt. Die Überprüfung signifikanter Zusammenhänge erfolgte durch den Mantel-Haenszel-Test. Mit $p < 0,05$ gilt der Zusammenhang als statistisch signifikant.

Zur statistischen Auswertung der quantitativen Parameter (Alter, Erkrankungsdauer, Ergebnisse der hämodynamischen Tests) wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test für mehrere unabhängige Stichproben eingesetzt. Der Vorteil dieses Tests besteht darin, dass keine Normalverteilung vorliegen muss. Falls sich hierbei ein signifikanter Unterschied fand, wurde dieser in multiplen Mann-Whitney-U-Tests näher analysiert. Mit diesem Test lassen sich jeweils zwei unabhängige Stichproben miteinander vergleichen und auf signifikante Zusammenhänge überprüfen. Die wirklichen Datenwerte werden dabei durch Ränge ersetzt. Zur Korrektur des Signifikanzniveaus α bei multiplen Vergleichen wurde das Bonferroni-Holm-Verfahren angewendet. Hierbei werden die p-Werte der k Einzeltests ($p_1 \dots p_k$) in aufsteigender Größe angeordnet. Anschließend wird überprüft, ob $p_1 < \alpha/k$; falls dies der Fall ist, wird p_2 mit $\alpha/k-1$ verglichen etc. Wenn ein p-Wert größer oder gleich dem jeweiligen Signifikanzniveau ist, wird die zugehörige Hypothese verworfen und die Prozedur gestoppt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der autonomen Testung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Einzeltests sowie die Bewertung der autonomen Testbatterie insgesamt dargestellt:

Tabelle 3 Ergebnisse der Patienten bezogen auf die einzelnen Tests

	unauffälliges Ergebnis		grenzwertiges Ergebnis		pathologisches Ergebnis		Nicht auswertbar	
	Anzahl Patienten	Prozent	Anzahl Patienten	Prozent	Anzahl Patienten	Prozent	Anzahl Patienten	Prozent
Ewing - Ratio	40	57,1%	0	0%	21	30,0%	9	12,9%
Orthostase - Test	48	68,6%	11	15,7%	10	14,3%	1	1,4%
Atemtest	15	21,4%	0	0%	55	78,6%	0	0%
Valsalva - Test	36	51,4%	0	0%	30	42,9%	4	5,7%
Handgrifftest	46	65,7%	11	15,7%	6	8,6%	7	10%

Aus Tabelle 3 lässt sich erkennen, dass der Atemtest häufig positiv und bei vielen Patienten als einziger Test pathologisch ist. Wie in Kapitel 3.3.6 aufgeführt, wird das Gesamtergebnis bei einem grenzwertigen oder pathologischen Test jedoch als unauffällig gewertet. Am nächst häufigsten pathologisch werden zumeist das Valsalva-Manöver und die Ewing-Ratio, während die Orthostase-Reaktion und der Handgrifftest weniger oft positiv ausfallen. Bei 21 Patienten waren ein oder mehrere Einzeltests nicht auswertbar und konnten somit nicht in die Gesamtbewertung mit einfließen. Die Gründe dafür waren:

- 1 Orthostase-Test wurde von einem Patient aufgrund von Schwindel abgebrochen.
- Bei 5 Ewing-Tests lag ein technischer Fehler vor; bei 4 Ewing-Tests standen die Patienten zu langsam auf, was die Ergebnisse verfälschte.
- Bei 4 Valsalva-Tests lag ein technischer Fehler vor.
- Bei 7 Handgriff-Tests mangelte es an Compliance, so dass der Test vorzeitig abgebrochen wurde.

Anhand der Ergebnisse der fünf Einzeltests wurde ein Gesamtergebnis der autonomen Testbatterie definiert, wie in Kapitel 3.3.6 beschrieben. Es ergaben sich die Gruppen

„normal“ (P1), „grenzwertig“ (P2) und „pathologisch“ (P3). Die Vergleichsgruppe aus gesunden Probanden wurde als vierte Gruppe (P4) bezeichnet.

Tabelle 4 Ergebnisse der Gesamtauswertung

	Normal (=P1)		Grenzwertig (=P2)		Pathologisch (=P3)	
Gesamtergebnis	26	37,1%	7	10,0%	37	52,9%

4.2 Eigenschaften der Patienten in den einzelnen Gruppen

Die Gruppen P1 bis P3 werden in den folgenden Tabellen und Grafiken weiter charakterisiert.

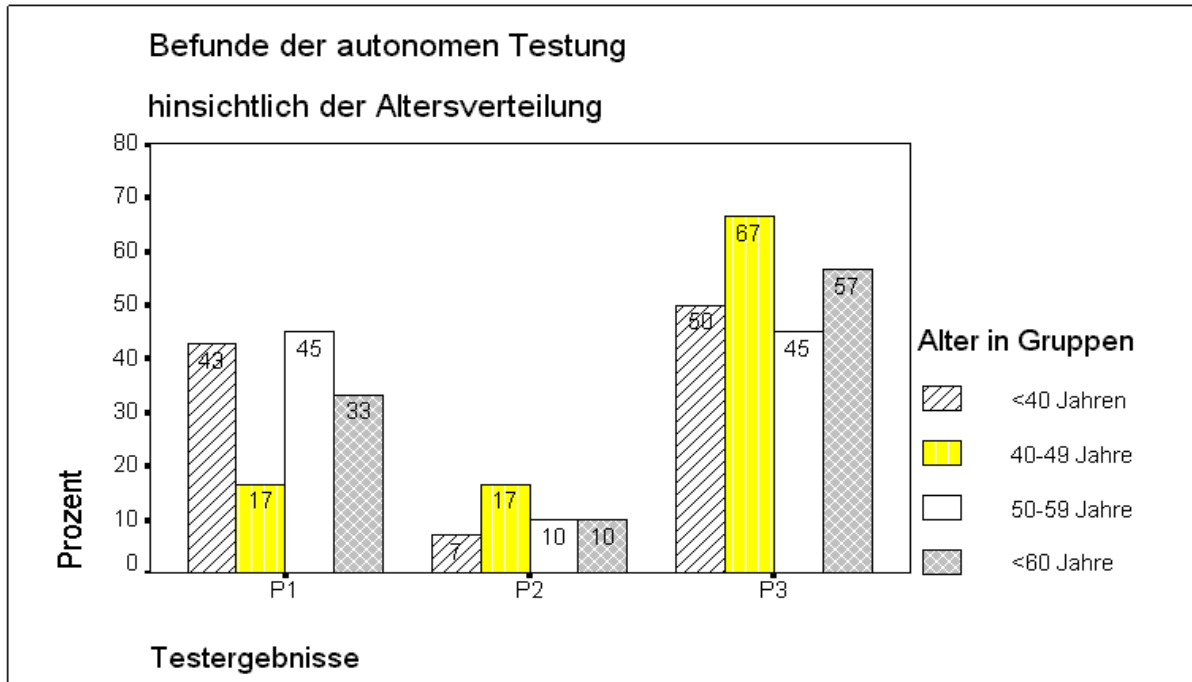
Tabelle 5 Patienteneigenschaften bezogen auf die Gesamtauswertung

	P1	P2	P3	Gesamt
Mittlere Dauer der Erkrankung in Jahren	11±8	18±10	18±11	15±10
Mittleres Alter	54±15	56±12	55±14	55±14
Anzahl der Typ I-Diabetiker	6 (32%)	1 (5%)	12 (63%)	19
Anzahl der Typ II-Diabetiker	20 (39%)	6 (12%)	25 (49%)	51
Anzahl der Diabetiker mit Diät als Therapie	0	0	2	2
Anzahl der Diabetiker mit oraler Medikation	8	0	5	13
Anzahl der Diabetiker mit Insulin	18	7	30	55

Aus Tabelle 5 lässt sich feststellen, dass die Erkrankungsdauer der Patienten aus der Gruppe P1 kürzer ist als die der beiden anderen Gruppen; dieser Unterschied ist mit $p = 0,07$ nicht signifikant.

Auffällig ist auch, dass die Gruppe P3 doppelt so viele Typ I-Diabetiker enthält als die Gruppe P1. Im Mantel-Haenszel-Test treten jedoch bei der Aufteilung nach dem Diabetes-Typ auf die verschiedenen Gruppen keine Signifikanzen auf. Auch die Art der Therapie spielt für die Entwicklung einer autonomen Neuropathie bei den untersuchten Patienten keine Rolle.

Abbildung 2



Das mittlere Alter der Patienten in den drei Gruppen bewegt sich, wie aus Tabelle 5 zu erkennen ist, zwischen 55 und 56 Jahren. Statistisch bestehen somit keine signifikanten Unterschiede. Aus Abbildung 2 lässt sich jedoch erkennen, dass ein hoher Anteil der 40-49-jährigen eine manifeste autonome Neuropathie aufweist und die Manifestation der autonomen Neuropathie bei den älteren Patienten höher ist.

In Abbildung 3 wird die Geschlechtsverteilung der Diabetiker (P1-P3) und der Vergleichsgruppe (P4) auf die Ergebnisse der autonomen Testung dargestellt.

Abbildung 3

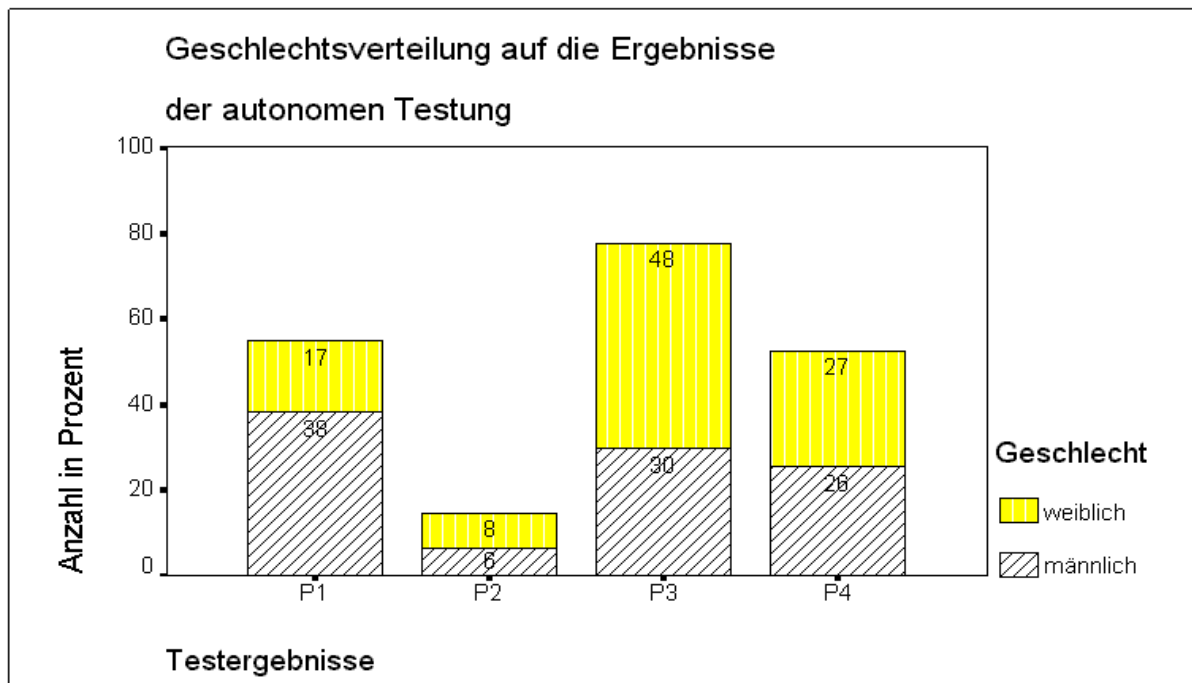


Abbildung 3 zeigt, dass in der Gruppe P1 relativ mehr Männer sind, während in der Gruppe P3 relativ mehr Frauen vorhanden sind. Im Mantel-Haenszel-Test sind diese Verteilungsunterschiede mit $p = 0,016$ signifikant.

Um zu sehen, ob diese Verteilung zurückzuführen ist auf ein höheres Alter oder eine längere Erkrankungsdauer der Frauen, untersuchten wir die Verteilung dieser Parameter bei beiden Geschlechtern in folgender Tabelle:

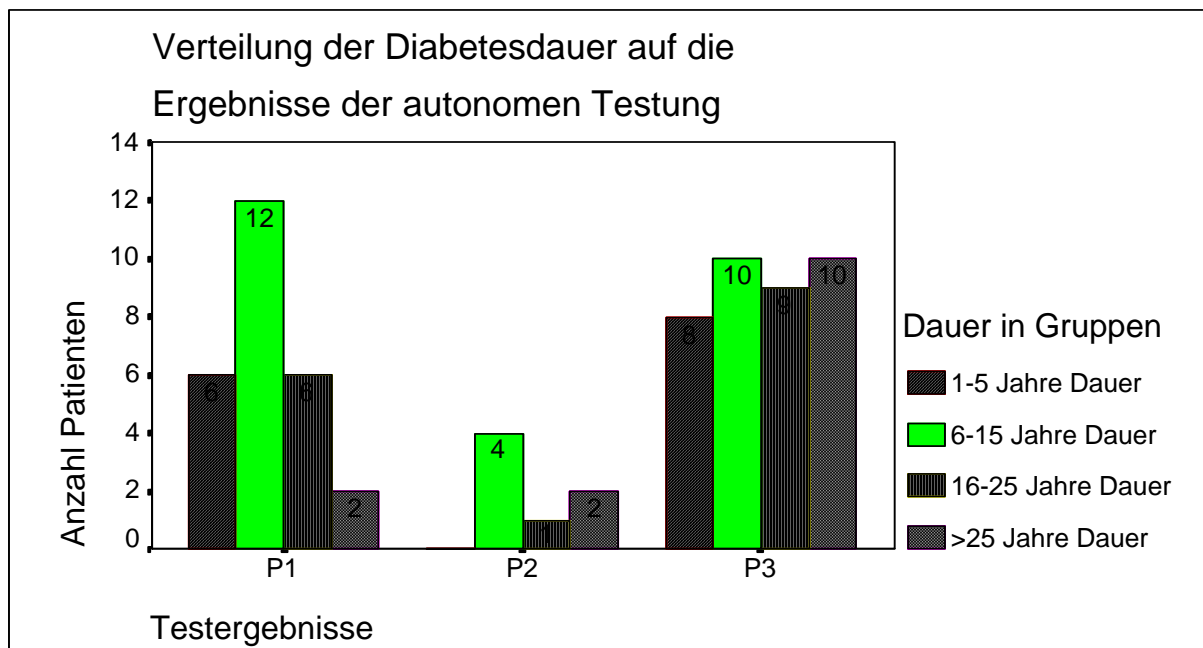
Tabelle 6 Erkrankungsdauer und Alter der Patienten aufgeteilt auf Geschlechter

	P1	P2	P3	Gesamt
Mittlere Dauer der Erkrankung der männlichen Diabetiker in Jahren	12±8	28±6	18±10	16±10
Mittlere Dauer der Erkrankung der weiblichen Diabetiker	11±8	11±3	18±12	15±11
Mittleres Alter der männlichen Diabetiker	54±15	64±6	53±11	55±13
Mittleres Alter der weiblichen Diabetiker	54±17	50±12	56±15	55±15

Im Kruskal-Wallis-Test sind die Altersunterschiede zwischen Männern und Frauen für P1 mit $p = 0,93$, für P2 mit $p = 0,11$ und für P3 mit $p = 0,36$ nicht signifikant. Die Unterschiede in der Erkrankungsdauer zwischen Männern und Frauen sind für P1 mit $p = 0,74$ und für P3 mit $p = 0,93$ nicht signifikant. Für P2 besteht ein signifikante kürzere Erkrankungsdauer bei den Frauen mit $p = 0.034$. Auf die Bedeutung dieser Signifikanz wird in Kapitel 5.1.1.5 näher eingegangen.

Die folgende Abbildung zeigt, wie die Krankheitsdauer mit dem Schweregrad der autonomen Neuropathie korreliert.

Abbildung 4



Aus Abbildung 4 lässt sich erkennen, dass Patienten mit einem langjährigen Diabetes von über 25 Jahren meist eine pathologische Testung aufweisen und dass die Diabetesdauer in P3 länger ist als in P1 und P2. Auffällig ist jedoch auch, dass viele Diabetiker mit einer Erkrankungsdauer von 6-15 Jahren ein pathologisches Ergebnis in der autonomen Testung aufweisen. Wie bereits oben bei Tabelle 5 erwähnt, besteht jedoch keine Signifikanz.

4.3 Auswertung des Erlanger Beschwerdefragebogens

Um zu untersuchen, inwieweit die subjektiven Beschwerden einer sensomotorischen oder autonomen Polyneuropathie mit dem Schweregrad der autonomen Neuropathie zusammenhängen, stellten wir die einzelnen Symptome in Kreuztabellen dar (siehe Anhang) und überprüften sie auf Signifikanzen mit Hilfe des Mantel-Haenszel-Test.

4.3.1 Symptome einer sensomotorischen Polyneuropathie

In der statistischen Auswertung ergab sich für die Symptome „Taubheitsgefühl“ ($p = 0,072$), Parästhesien, Dysästhesien ($p = 0,492$), Schmerzen ($p = 0,207$), eingeschränkte Motorik ($p = 0,218$), „Potenzstörung“ ($p = 0,316$) kein Zusammenhang mit dem Schweregrad der autonomen Neuropathie.

4.3.2 Symptome einer autonomen Neuropathie

Im Mantel-Haenszel-Test ergab sich für die Symptome „Schweissdysregulation“ ($p = 0,1$), „Temperaturdysregulation“ ($p = 0,591$), „Händezittern“ ($p = 0,543$), „Diarrhö/Obstipation“ ($p = 0,596$), „Blasenentleerungsstörung“ ($p = 0,724$), „Herzjagen“ ($p = 0,142$) „vermehrtes Durstgefühl“ ($p = 0,607$) kein Zusammenhang mit dem Schweregrad der autonomen Neuropathie.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Symptomen weisen folgende Symptome einen signifikanten Zusammenhang mit dem Schweregrad der autonomen Neuropathie auf: „Erbrechen/Übelkeit“, „Blähungen“, „Völlegefühl“ ($p = 0,027$), „Schwindel“ ($p = 0,013$).

4.3.3 Begleiterkrankungen

Tabelle 7 Begleiterkrankung: Hypertonie

	P1	P2	P3	Total
keine Hypertonie	19	5	16	40 57,1%
Hypertonie	7	2	21	30 42,9%
Summe	26 37,1%	7 10%	37 52,9%	70 100%

Untersucht man den Zusammenhang zwischen dem Grad der autonomen Neuropathie und dem Auftreten einer Hypertonie, so findet sich im Mantel-Haenszel-Test eine Signifikanz mit $p = 0,02$. Somit besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der autonomen Neuropathie und dem Vorhandensein einer Hypertonie.

Tabelle 8 Begleiterkrankung: Retinopathie

	P1	P2	P3	Total
keine Retinopathie	26	5	18	49 70%
Retinopathie	0	2	19	21 30%
Summe	26 37,1%	7 10%	37 52,9%	70 100%

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Schweregrad einer autonomen Neuropathie und dem Vorhandensein einer Retinopathie besteht eine deutliche Signifikanz im Mantel-Haenszel-Test mit $p = 0,00001$.

Tabelle 9 Begleiterkrankung: Nephropathie

	P1	P2	P3	Total
keine Nephropathie	25	7	26	58 82,9%
Nephropathie	1	0	11	12 17,1
Summe	26 37,1%	7 10%	37 52,9%	70 100%

Bei der Erkrankung an Nephropathie besteht mit einer Signifikanz von $p = 0,006$ im Mantel-Haenszel-Test ein deutlicher Zusammenhang mit dem Schweregrad der autonomen Neuropathie.

4.4 Ergebnisse der hämodynamischen Parameter

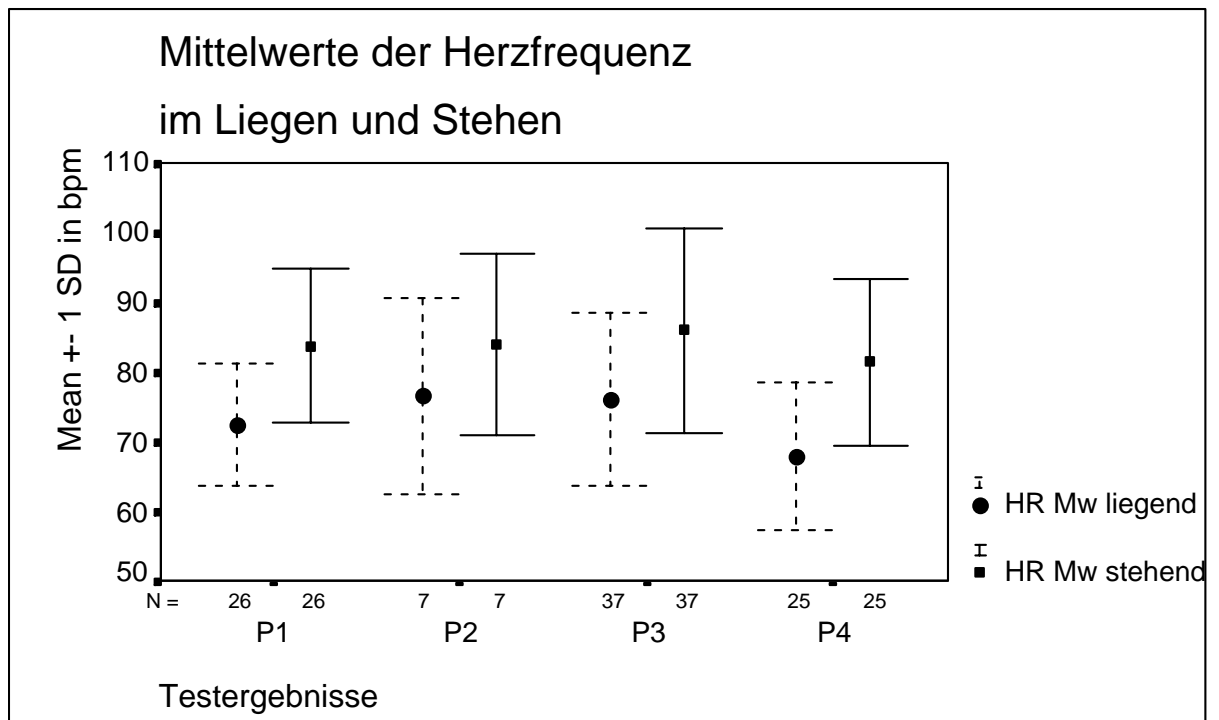
In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der einzelnen Parameter, die wir durch die Bioimpedanz-Methode gemessen haben, dargestellt. Es werden die Mittelwerte (Mw) und die Differenzen der Mittelwerte (Diff.) im Stehen und Liegen sowie die Differenzen der Maximalwerte (Max.) bzw. Minimalwerte (Min.) errechnet und in Schlägen pro Minuten (bpm) angegeben. Die Ergebnisse werden auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen P1-P4 überprüft.

4.4.1 Herzfrequenz (HR)

Tabelle 10 Ergebnisse aus der Messung der HF mit Signifikanzen

	Mittelwerte / Standardabweichung in bpm				p-Werte
	P1	P2	P3	P4	
Mw im Liegen (bpm)	73 ±9	77 ±14	76 ±12	68 ±11	0,0683
Mw im Stehen (bpm)	84 ±11	84 ±13	86 ±15	82 ±12	0,7849
Max im Stehen (bpm)	93 ±13	91 ±15	92 ±15	91 ±14	0,9124
Diff. Mw stehen - Mw liegen (bpm)	11 ±8	7 ±4	10 ±7	13 ±6	0,0688
Prozentualer Anstieg (%)	16 ±12	10 ±5	13 ±9	20 ±10	0,0310
Diff. Max Stehen – Mw liegen (bpm)	20 ±11	14 ±6	16 ±7	22 ±8	0,0129
Prozentualer Anstieg (%)	29 ±16	19 ±9	21 ±10	34 ±13	0,002

Abbildung 5



Wie aus Tabelle 10 und Abbildung 5 zu erkennen ist, ist die mittlere Herzfrequenz im Liegen bei P4 am kleinsten. P1 liegt mit der HR in der Mitte. P2 und P3 unterscheiden sich kaum voneinander, haben aber die höchste Herzfrequenz. Nach dem Aufstehen unterscheidet sich die mittlere und maximale HR von P2 und P3 im Stehen kaum noch von den Werten von P1 und P4. Signifikante Unterschiede liegen nicht vor.

4.4.2 Veränderungen der Herzfrequenz nach dem Aufstehen

Abbildung 6

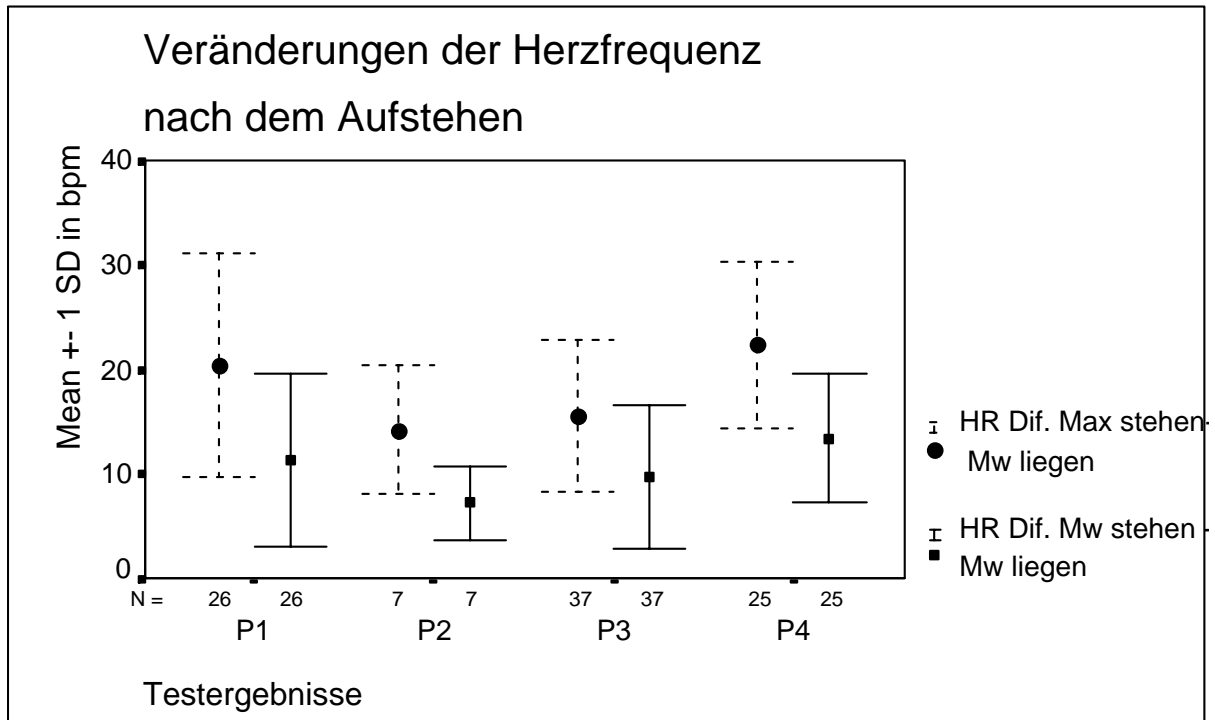
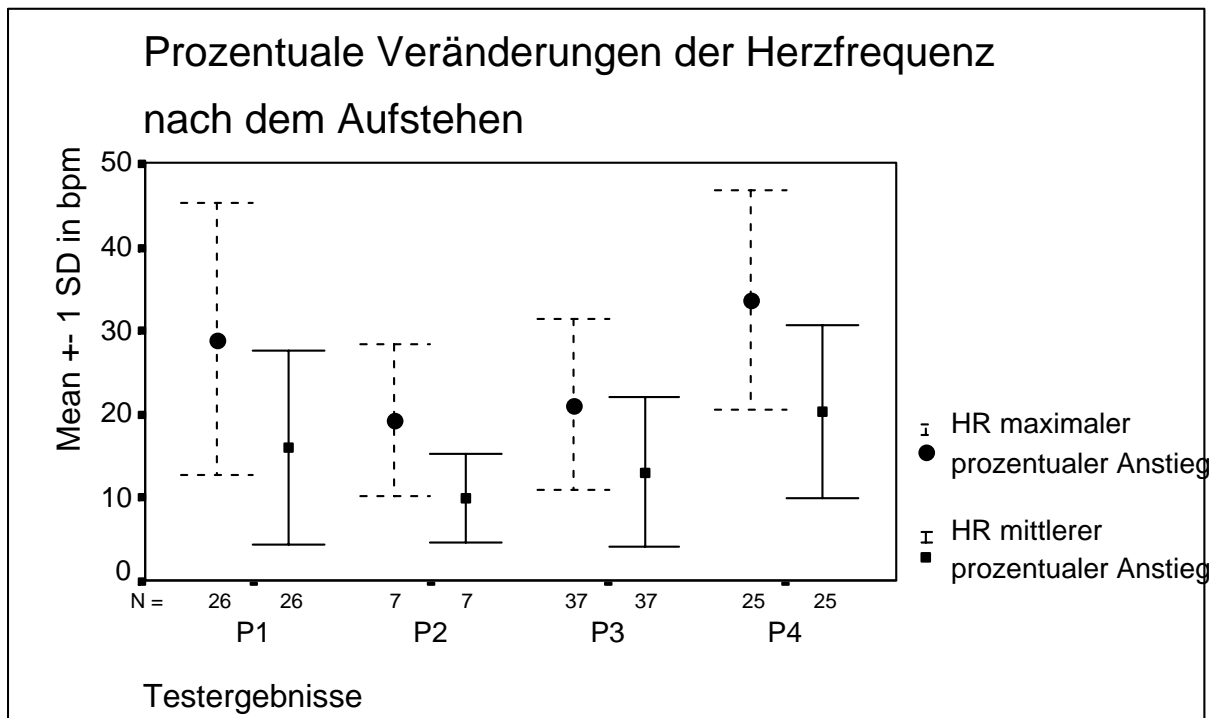


Abbildung 7



Wie aus der Tabelle 10 und den Abbildungen 6 und 7 ersichtlich wird, steigt mit dem Aufstehen die mittlere Herzfrequenz bei P4 absolut und prozentual gesehen am meisten an, danach folgt P1 mit einem etwas geringeren Herzfrequenzanstieg. Die Herzfrequenz von P2 steigt am wenigsten an. Im Kruskal-Wallis-Test finden sich signifikante Unterschiede beim

prozentualen Anstieg der mittleren Herzfrequenz und beim prozentualen sowie absoluten Anstieg der maximalen Herzfrequenz.

Diese Signifikanzen werden im Mann-Whitney-U Tests mit der Niveauadjustierung nach dem Bonferroni-Holm-Verfahren näher analysiert. Hierbei werden die p-Werte aus dem Mann-Whitney-U Test nach aufsteigenden Werten angeordnet. Das Signifikanzniveau von 0,05 wird nun durch die Anzahl der Tests in absteigender Reihenfolge geteilt. Ist der somit erhaltene Wert in der linken Spalte grösser als der Wert aus dem Mann-Whitney-U Test gilt das Ergebnis als signifikant.

Tabelle 11 p-Werte der Mann-Whitney-U Tests

	Signif. P1/P2	Signif. P1/P3	Signif. P2/P3	Signif. P4/P1	Signif. P4/P2	Signif. P4/P3
Prozentualer Anstieg der mittl. HF	0,2176	0,3642	0,4703	0,1690	0,0114	0,0100
Diff. Max Stehen – Mw liegen	0,3551	0,1544	0,8348	0,2068	0,0270	0,0015
Prozentualer Anstieg der max. HF	0,2176	0,0912	0,7121	0,1501	0,0167	0,0002

Tabelle 12 -Bonferroni-Holm-Verfahren

	p-Werte aus den Mann-Whitney-U-Tests nach aufsteigenden Werten geordnet		
	Prozentualer Anstieg der mittleren HF	Diff. Max. Stehen-Mw. Liegen	Max. prozentualer Anstieg
0,05/6=0,0083	0,0100	0,0015	0,0002
0,05/5=0,01	0,0114	0,0270	0,0167
0,05/4=0,0125	0,1690	0,1544	0,0912
0,05/3=0,0167	0,2176	0,2068	0,1501
0,05/2=0,025	0,3642	0,3551	0,2176
0,05/1=0,05	0,4703	0,8348	0,7121

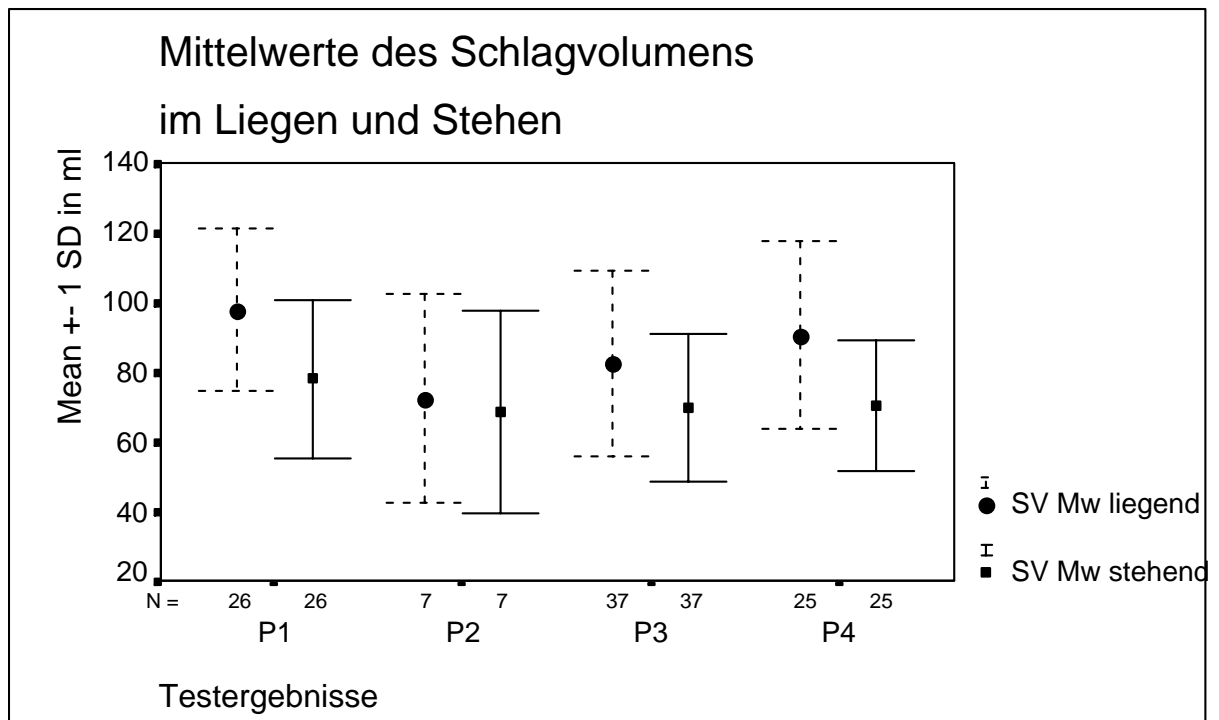
Hierbei stellt sich heraus, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen P3 und P4 bei der Differenz zwischen dem Mittelwert der Herzfrequenz im Liegen und dem Maximum im Stehen und dem prozentualen Anstieg vom Mittelwert im Liegen zum Maximum im Stehen besteht.

4.4.3 Schlagvolumen (SV)

Tabelle 13 Ergebnisse der Messung des SV mit Signifikanzen

	Mittelwerte / Standardabweichung in ml				p-Werte
	P1	P2	P3	P4	
Mw im Liegen	98 ±23	73 ±30	83 ±27	91 ±27	0,0404
Mw im Stehen	78 ±23	69 ±29	70 ±21	71 ±19	0,3390
Min im Stehen	62 ±20	56 ±27	54 ±18	58 ±16	0,5138
Diff. Mw liegen- Mw stehen	21 ±21	4 ±16	13 ±18	20 ±25	0,2358
Diff. Mw liegen- Min stehen	36 ±18	17 ±18	28 ±19	33 ±24	0,1438
Prozentualer Abfall des mittleren SV	21 ±20	4 ±28	13 ±20	18 ±25	0,3866
Prozentualer Abfall zum minimalen SV im Stehen	37 ±15	22 ±29	32 ±17	33 ±23	0,6491

Abbildung 8



Wie aus Tabelle 13 und Abbildung 8 zu erkennen ist, sind die Mittelwerte des Schlagvolumens im Liegen und im Stehen bei P1 am grössten und fallen über P4 und P3 nach P2 ab. Im Kruskal-Wallis-Test (Tabelle 13) findet man signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen beim Mittelwert im Liegen, während die Unterschiede im Stehen gering sind.

Als nächstes untersuchen wir die Gruppenunterschiede beim Mittelwert im Liegen im Mann-Whitney-U Test näher:

Tabelle 14-Mann-Whitney-U Test

	Signifikanz P1/P2	Signifikanz P1/P3	Signifikanz P2/P3	Signifikanz P4/P1	Signifikanz P4/P2	Signifikanz P4/P3
Mw im Liegen	0,0428	0,0197	0,2683	0,2137	0,1158	0,2145

Diese Signifikanz wird weiter nach dem bereits erwähnten Bonferroni-Holm-Verfahren analysiert.

Tabelle 15 Bonferroni-Holm-Verfahren

	Signifikanzen aus dem Mann-Whitney-U-Test nach aufsteigenden Werten geordnet
	<i>Mw liegen</i>
0,05/6=0,0083	0,0197
0,05/5=0,01	0,0428
0,05/4=0,0125	0,1158
0,05/3=0,0167	0,2137
0,05/2=0,025	0,2145
0,05/1=0,05	0,2683

Nach dem Bonferroni-Holm-Verfahren liegen die Werte aus dem Mann-Whitney-U Test über den errechneten Werten in der linken Spalte und somit sind keine Signifikanzen ersichtlich. Somit kann man schliessen, dass die unterschiedlichen Schlagvolumina zwischen den vier Gruppen zufällig sind.

4.4.4 Veränderungen des Schlagvolumens nach dem Aufstehen

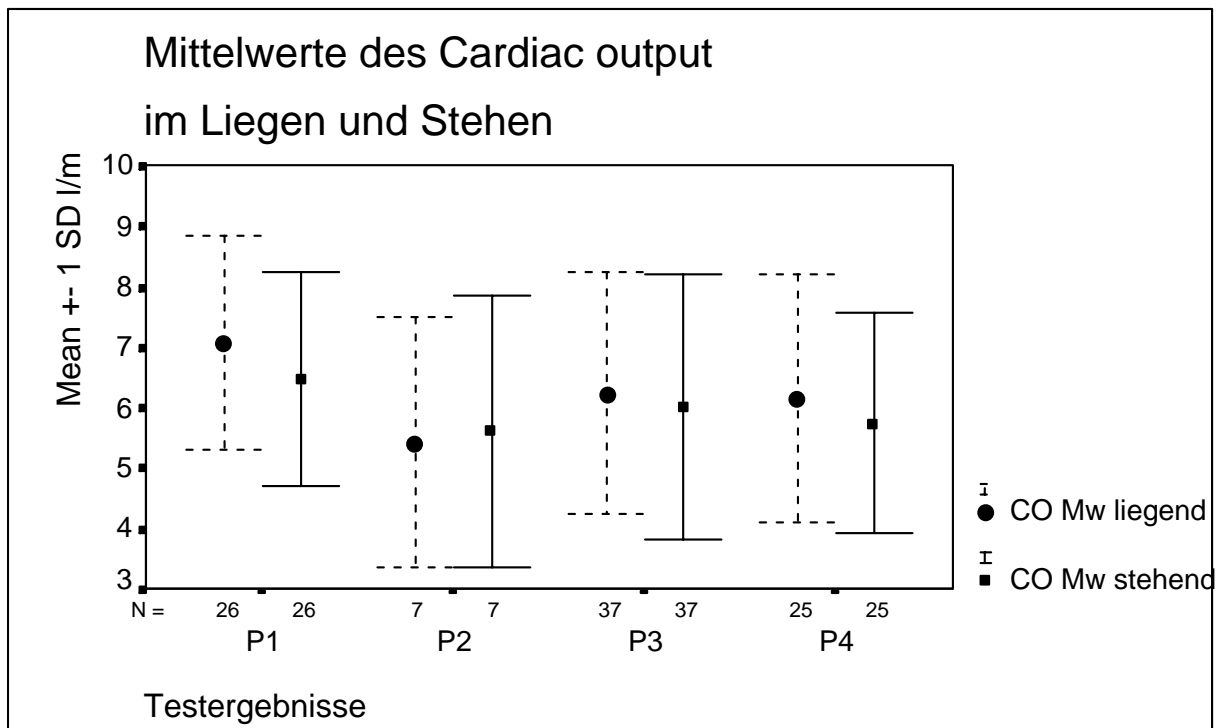
Aus Tabelle 13 ist zu erkennen, dass das mittlere und das minimale Schlagvolumen nach dem Aufstehen sowohl absolut als auch prozentual bei P1 am stärksten, bei P4 am zweitstärksten und bei P2 am geringsten abfällt. Somit gleichen sich die Schlagvolumina im Stehen aneinander an. Es treten keine signifikanten Unterschiede bei den Differenzen vom Liegen zum Stehen auf.

4.4.5 Cardiac output (CO)

Tabelle 16: Ergebnisse aus der Messung des CO mit Signifikanzen

	Mittelwerte / Standardabweichung in l/min				p-Werte
	P1	P2	P3	P4	
Mw im Liegen	7,08 ±1,77	5,44 ±2,08	6,25 ±2,01	6,07 ±2,06	0,1448
Mw im Stehen	6,48 ±1,78	5,63 ±2,25	6,01 ±2,19	5,75 ±1,84	0,3128
Min im Stehen	5,18 ±1,62	4,55 ±2,06	4,71 ±1,84	4,74 ±1,58	0,5176
Diff. Mw liegen- Mw stehen	0,60 ±1,30	-0,19 ±1,30	0,23 ±1,47	0,41 ±1,85	0,6007
Diff. Mw liegen- Min stehen	1,90 ±1,33	0,89 ±1,27	1,54 ±1,39	1,42 ±1,80	0,5985
Prozentualer Abfall des mittleren CO	7,38 ±17,54	-6,23 ±32,63	1,70 ±21,48	3,01 ±27,83	0,7711
Prozentualer Abfall zum minimalen CO im Stehen	26,29 ±16,80	15,59 ±33,38	23,38 ±19,41	19,88 ±25,83	0,9640

Abbildung 9



Wie aus Tabelle 16 und Abbildung 9 zu sehen ist, lässt sich bei den Mittelwerten des Herzzeit-Minutenvolumens im Liegen und im Stehen kein geordneter Zusammenhang

zwischen den Gruppen erkennen. Signifikante Unterschiede finden sich im Kruskal -Wallis-Test nicht, so dass davon ausgegangen werden muss, dass unterschiedliche Werte zwischen den Gruppen zufällig sind.

4.4.6 Veränderungen des Cardiac output nach dem Aufstehen

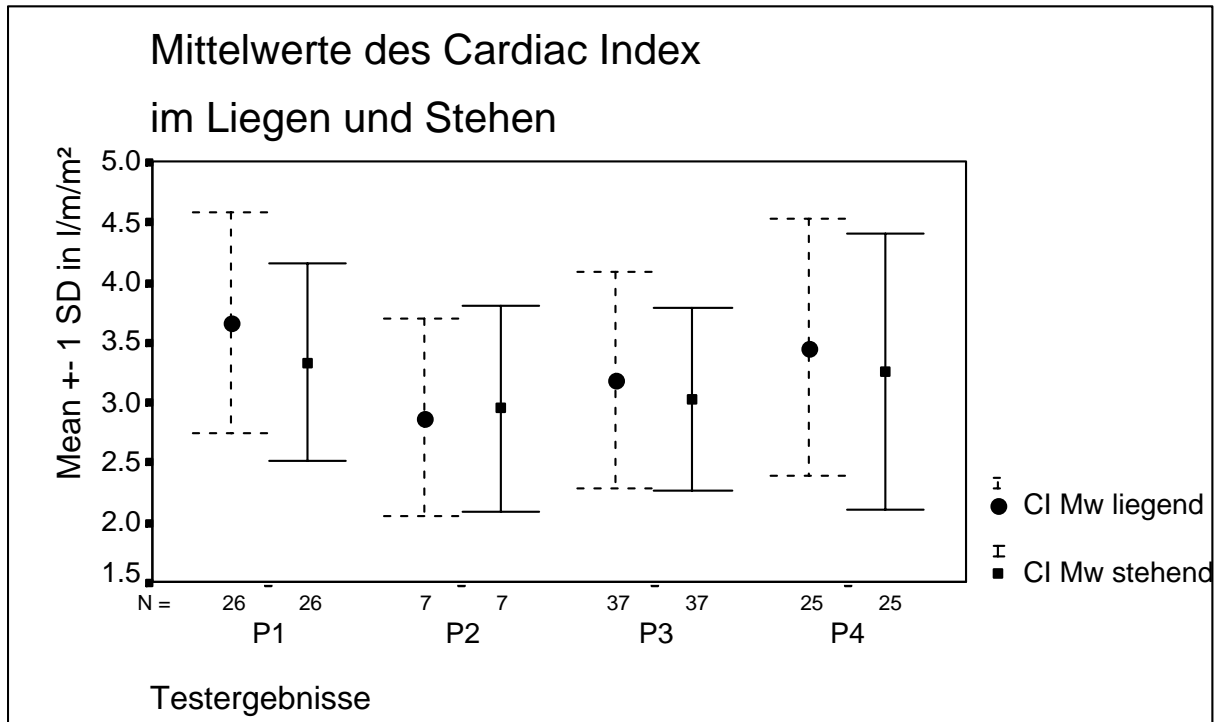
Wie aus der Tabelle 16 weiter ersichtlich wird, sind bei P1 aufgrund eines höheren Ruhevolumens die mittleren und minimalen Werte im Stehen trotz eines höheren Absinkens des mittleren und minimalen CO nach dem Aufstehen im Vergleich zu den anderen Gruppen am höchsten. Die minimalen und mittleren Werte bei P2 sind im Stehen trotz einer Zunahme des CO nach dem Aufstehen im Vergleich mit den anderen Gruppen am kleinsten. Während der prozentuale Abfall des mittleren CO bei P4 grösser ist als bei P3, ist der prozentuale Abfall des minimalen CO bei P3 grösser. Es bestehen jedoch auch hier keine Signifikanzen, so dass man davon ausgehen kann, dass die Ergebnisse zufällig sind.

4.4.7 Cardiac Index (CI)

Tabelle 17 Ergebnisse aus der Messung des CI mit Signifikanzen

	Mittelwerte / Standardabweichung in l/m/mm ²								p-Werte
	P1		P2		P3		P4		
Mw im Liegen	3,66	±0,93	2,87	±0,82	3,19	±0,90	3,46	±1,07	0,1707
Mw im Stehen	3,34	±0,82	3,00	±0,86	3,03	±0,77	3,26	±1,15	0,2744
Min im Stehen	2,68	±0,80	2,39	±0,84	2,38	±0,69	2,70	±1,06	0,4643
Diff. Mw liegen- Mw stehen	0,32	±0,71	-0,08	±0,63	0,16	±0,76	0,20	±1,21	0,6665
Prozentualer Abfall des mittleren CI im Stehen	7,30	±17,62	-6,21	±32,64	1,74	±21,47	2,95	±27,83	0,7793
Diff. Mw liegen- Min stehen	0,98	±0,71	0,49	±0,70	0,81	±0,74	0,76	±1,16	0,7210
Prozentualer Abfall des minimalen CI im Stehen	26,28	±16,78	14,53	±33,32	23,37	±19,39	19,89	±25,84	0,9656

Abbildung 10



Aus Tabelle 17 und Abbildung 10 lässt sich erkennen, dass die Mittelwerte des CI im Liegen und Stehen von P1 über P4 und P3 nach P2 abnehmen. Signifikanzen sind keine zu erkennen.

4.4.8 Veränderung des Cardiac Index nach dem Aufstehen

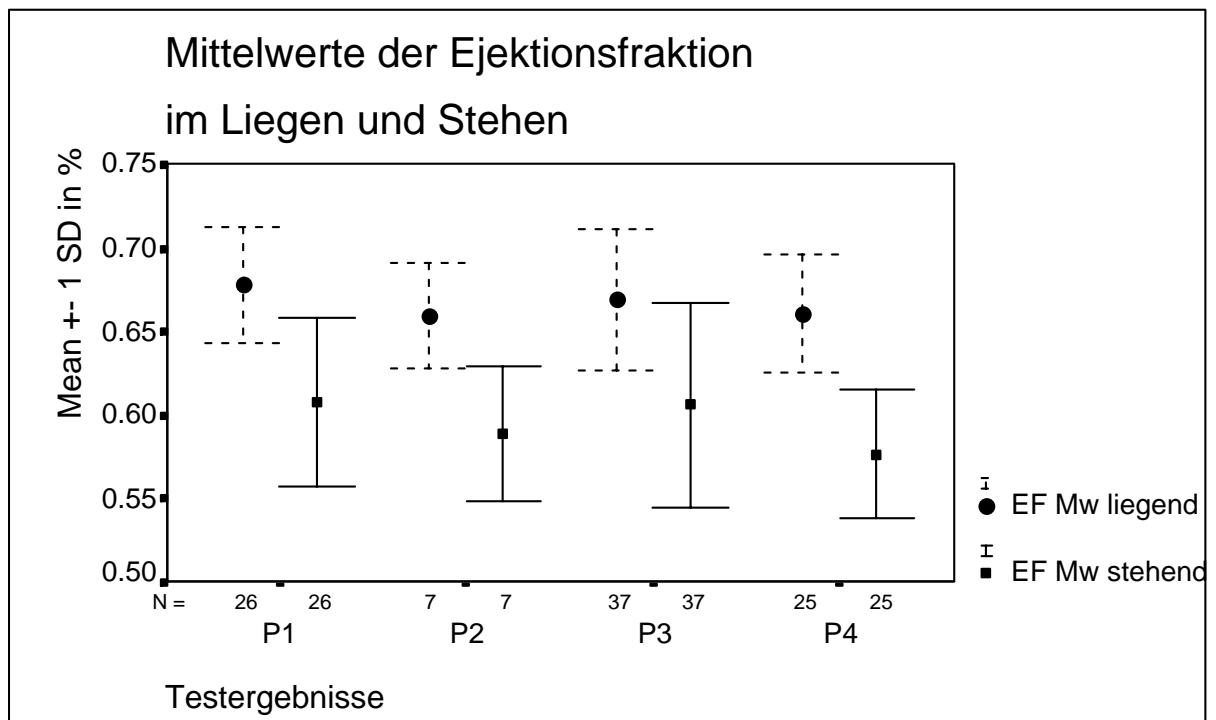
Eine Abnahme des CI von P1 und P4 nach P3 und P2 findet sich bei der absoluten und prozentualen Differenz der Mittelwerte im Stehen und Liegen. Bei P2 kommt es zu einer leichten Zunahme des CI nach dem Aufstehen. Der maximale Abfall des CI nach dem Aufstehen ist bei P1 grösser als bei P4, so dass sich bei höherem CI von P1 im Liegen die minimalen Werte im Stehen von P1 und P4 annähernd gleichen. Während sich bei P2 ein kleiner maximaler Abfall des CI findet, fällt das CI bei P3 sogar stärker ab als bei P4, so dass die Werte von P2 und P3, die sich im Liegen noch stark unterscheiden, beim Minimum im Stehen sich annähernd gleichen, jedoch beide noch kleiner sind als die Werte von P1 und P4. Auch hier lässt sich keine bestimmte Reihenfolge erkennen und keine Signifikanzen feststellen, so dass man annehmen muss, dass die Werte zufällig sind.

4.4.9 Ejektionsfraktion (EF)

Tabelle 18 Ergebnisse aus der Messung der EF mit Signifikanzen

	Mittelwerte / Standardabweichung in %								p-Werte
	P1		P2		P3		P4		
Mw im Liegen	0,68	±0,04	0,66	±0,03	0,67	±0,04	0,66	±0,04	0,4101
Mw im Stehen	0,61	±0,05	0,59	±0,04	0,61	±0,06	0,58	±0,04	0,0572
Min im Stehen	0,53	±0,07	0,51	±0,05	0,52	±0,08	0,51	±0,04	0,8741
Diff. Mw liegen- Mw stehen	0,07	±0,05	0,07	±0,05	0,06	±0,05	0,08	±0,03	0,2647
Prozentualer Abfall der mittleren EF im Stehen	10,32	±6,38	10,65	±7,24	9,45	±7,32	13,38	±4,69	0,1177
Diff. Mw liegen- Min stehen	0,16	±0,05	0,15	±0,06	0,15	±0,07	0,15	±0,04	0,6201
Prozentualer Abfall der minimalen EF im Stehen	23,76	±8,25	21,92	±8,72	22,97	±10,78	22,80	±5,61	0,7652

Abbildung 11



Aus Tabelle 18 und Abbildung 11 lassen sich bei der EF im Liegen und im Stehen keine unterschiedlichen Werte erkennen.

4.4.10 Veränderungen der Ejektionsfraktion nach dem Aufstehen

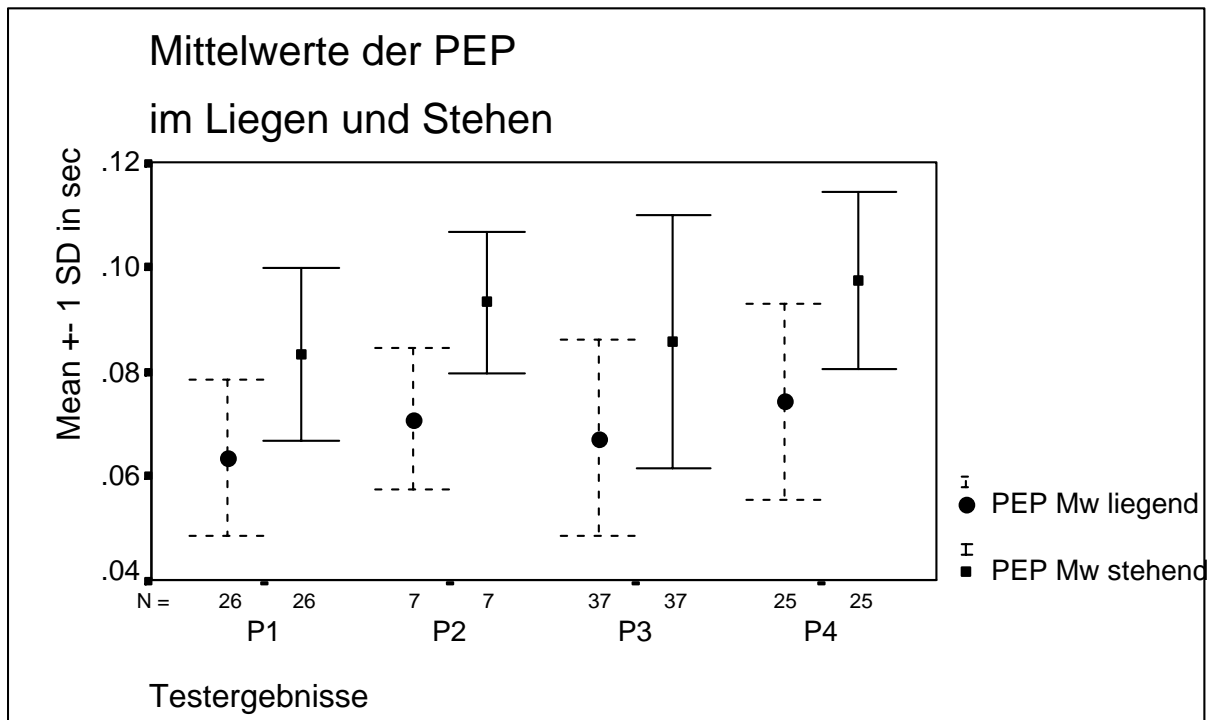
In Tabelle 18 fällt auf, dass der prozentuale Abfall von P4 bei der mittleren EF am grössten ist, darauf folgen P2 und P1, wobei die Werte dieser Gruppen nahe beieinander liegen. P3 weist den kleinsten prozentualen Unterschied auf. Beim maximalen prozentualen Abfall besteht ein kleinerer Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Somit lässt sich bei der Ejektionsfraktion weder eine bestimmte Reihenfolge erkennen, noch eine Signifikanz finden.

4.4.11 Präejektionsperiode (PEP)

Tabelle 19 Ergebnisse der Messung der PEP mit Signifikanzen

	Mittelwerte / Standardabweichung in Sekunden				p-Werte
	P1	P2	P3	P4	
Mw im Liegen	0,064 ±0,015	0,071 ±0,013	0,067 ±0,019	0,074 ±0,019	0,2225
Mw im Stehen	0,083 ±0,017	0,093 ±0,014	0,086 ±0,024	0,098 ±0,017	0,0235
Diff Mw liegen- Mw stehen	0,020 ±0,015	0,022 ±0,016	0,017 ±0,018	0,022 ±0,014	0,5063
Prozentualer Anstieg der mittleren PEP im Stehen	35,24 ±31,00	35,46 ±25,74	28,37 ±29,64	31,76 ±25,50	0,7450
Diff. Max Stehen - Mw liegen	0,046 ±0,024	0,039 ±0,017	0,048 ±0,022	0,042 ±0,012	0,7530
Prozentualer Anstieg der maximalen PEP im Stehen	78,34 ±43,98	58,81 ±30,62	77,48 ±45,02	60,09 ±24,33	0,3775

Abbildung 12



Wie sich aus Tabelle 19 und Abbildung 12 erkennen lässt, findet sich bei den Mittelwerten im Liegen und Stehen die längste PEP bei P4 und die Kürzeste bei P1. Im Stehen besteht nach dem Kruskal-Wallis-Test (Tabelle 19) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei dem Vergleich der einzelnen Gruppen mit Mann-Whitney-U Tests und nach weiterer Korrektur des Signifikanzniveaus nach dem Bonferroni-Holm-Verfahren zeigt sich ein gerade grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen P1 und P4.

Tabelle 20 Mann-Whitney-U Test

	Signifikanz P1/P2	Signifikanz P1/P3	Signifikanz P2/P2	Signifikanz P4/P1	Signifikanz P4/P2	Signifikanz P4/P3
Mw im Stehen	0,1343	0,8341	0,1830	0,0083	0,5383	0,0139

Tabelle 21 Bonferroni-Holm-Verfahren

	Signifikanzen aus dem Mann-Whitney-U-Test nach aufsteigenden Werten geordnet
	<i>Mw liegen</i>
0,05/6=0,0083	0,0083
0,05/5=0,01	0,0139
0,05/ 4=0,0125	0,1343
0,05/3=0,0167	0,1830
0,05/2=0,025	0,5383
0,05/1=0,05	0,8341

4.4.12 Veränderungen der Präejektionsperiode nach dem Aufstehen

Betrachtet man die Differenzen vom Liegen zum Stehen in Tabelle 19, so erkennt man kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bei den absoluten mittleren und maximalen Werten. Die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen sind grösser, es findet sich jedoch keine bestimmte Reihenfolge, nach der die PEP länger oder kürzer wird. Signifikanzen finden sich ebenfalls keine weiteren, so dass man davon ausgehen kann, dass die Werte zufällig sind.

5 Diskussion

Ziel der Studie war herauszufinden, ob sich die nichtinvasive Methode der thorakalen Impedanz-Kardiographie zur Diagnosestellung einer diabetischen kardialen autonomen Neuropathie eignet. Gleichzeitig untersuchten wir, wie sich Geschlecht, Alter, Diabetestyp, Erkrankungsdauer und Begleiterkrankungen auf die Entwicklung einer kardialen autonomen Neuropathie auswirken, und wie die Symptome einer autonomen Neuropathie und anderer Komplikationen des Diabetes mellitus mit dem Schweregrad der kardialen autonomen Neuropathie zusammenhängen, beurteilt anhand der autonomen Testung.

5.1 Methodische Diskussion

5.1.1 Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Entwicklung einer kardialen autonomen Neuropathie

5.1.1.1 *Alter*

In Kapitel 4.2. untersuchten wir, ob eine Assoziation besteht zwischen dem Alter und dem Schweregrad der autonomen Neuropathie. Ein signifikanter Zusammenhang liess sich nicht darstellen. Auffällig in der graphischen Abbildung 2 war ein hoher Anteil Patienten im Alter von 40-49 Jahren mit einer manifesten autonomen Neuropathie. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von FLYNN et al. (1995) überein, die die Prävalenz der autonomen und peripheren Neuropathie bei 506 insulinabhängigen Diabetikern untersuchten. In verschiedenen Studien unter anderem bei ZIEGLER et al. (1993) konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter und einer autonomen Neuropathie gefunden werden, welcher auf die gesteigerte Anfälligkeit des Nervensystems im Alter zurückgeführt wurde. Auch in unserer Studie liess sich eine Zunahme der autonomen Neuropathie mit steigendem Alter feststellen, die jedoch nicht signifikant war. Die unterschiedlichen Ergebnisse führen wir darauf zurück, dass neben dem Alter andere Einflussgrössen wie Therapie und Erkrankungsdauer, auf die in den folgenden Kapiteln eingegangen wird, vorhanden sind und unsere Patienten ausserdem durch die Diabetes Ambulanz präselektiert waren.

Studien, in denen die Entwicklung einer autonomen Neuropathie in Abhängigkeit vom Alter und Diabetestyp untersucht wurden, fanden sich in der Literatursuche nicht.

5.1.1.2 Erkrankungsdauer

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Entwicklung einer autonomen Neuropathie konnte in unserer Studie nicht erkannt werden. Tendenziell fanden sich in der Gruppe der Patienten mit einer manifesten autonomen Neuropathie jedoch deutlich mehr Patienten mit einer Diabetesdauer von über 25 Jahren als in der Gruppe ohne Neuropathie. Es fanden sich jedoch auch viele Diabetiker mit einer manifesten autonomen Neuropathie mit einer kürzeren Erkrankungsdauer. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, in denen erfasst werden konnte, dass mit längerer Diabetesdauer das Risiko, eine autonome Neuropathie zu entwickeln ansteigt. VINIK et al. (1992) beschreiben eine Prävalenz von bis 42% bei einer Diabetesdauer von weniger als 5 Jahren und bis zu 80% bei einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren. Die Prävalenzraten schwanken jedoch stark in Abhängigkeit von der Methode, die zur Diagnostik angewandt wird. Bei über 20% der 50jährigen Diabetiker kann bereits bei Entdeckung oder kurz nach Entdeckung des Diabetes mellitus eine autonome Neuropathie diagnostiziert werden. Bei Typ II-Diabetikern ist jedoch die genaue Festlegung des Manifestationszeitpunktes des Diabetes schwierig, da ein erhöhter Blutzucker zum Teil vor Diagnosestellung schon lange vorhanden ist. Desweiteren ist die Entwicklung einer autonomen Neuropathie neben der Erkrankungsdauer auch von einer engmaschigen Blutzuckerkontrolle abhängig. Auf diesen Faktor bei der Entwicklung einer autonomen Neuropathie wird in Kapitel 5.1.1.4 weiter eingegangen.

5.1.1.3 Diabetestyp

In unserer Studie fanden wir 63% Typ I-Diabetiker und 49% Typ II-Diabetiker mit einer autonomen Neuropathie. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetestyp und autonomer Neuropathie konnte nicht gefunden werden. Im Vergleich geben ZIEGLER et al. (1996) Prävalenzen von 25% bei Typ I-Diabetikern und 35% bei Typ II-Diabetikern an. In einer Studie von KEMPLER et al. (2002) fand sich bei der Untersuchung von 3007 Typ I-Diabetikern eine Prävalenz der autonomen Neuropathie von 36%. Die unterschiedlichen Prävalenzen können darauf zurückgeführt werden, dass die Untersuchungen auf eine autonome Neuropathie nicht mit einer einheitlichen Methode durchgeführt wurden. So diagnostizierten KEMPLER et al. (2002) eine autonome Neuropathie aufgrund klinischer Beschwerden und mit Hilfe der Orthostase-Reaktion und der Ewing-Ratio, während ZIEGLER et al. (1996) neben einer autonomen Testung die Untersuchung mit Hilfe der Spektralanalyse durchführten.

5.1.1.4 Therapieart

Ein Zusammenhang zwischen der Art der Therapie (Diät, oral oder mit Insulin) und dem Auftreten einer autonomen Neuropathie konnte in unserer Studie nicht gefunden werden. Jedoch untersuchten wir in unserer Studie nicht, wie genau der Blutzucker eingestellt ist.

Gemäss der DCCT Studie (Diabetes Control and Complications Trial, 1998) ist eine engmaschige Blutzuckerkontrolle ein bedeutender Faktor, um ein Fortschreiten der autonomen Neuropathie zu verlangsamen und damit die diabetischen Komplikationen zu reduzieren. TÖYRY et al. (1996) fanden bei ihrer Untersuchung eine schlechtere Blutzuckerkontrolle bei Patienten, die im Verlauf von 10 Jahren eine Neuropathie entwickelten. Ein guter Parameter zur Langzeitkontrolle ist dabei das HbA1c, das in ihrer Studie bei diesen Patienten signifikant erhöht war.

5.1.1.5 Geschlecht

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,016$ in der Prävalenzrate einer manifesten kardialen autonomen Neuropathie mit 65,7% bei Frauen und 40% bei Männern, obwohl hinsichtlich der Diabetesdauer und des Alters bei den untersuchten Patienten keine bedeutenden Unterschiede vorhanden sind. Andere Gründe für die höhere Prävalenzrate bei Frauen können Folgende sein:

Möglicherweise erkranken Frauen mit einem Diabetes früher an einer autonomen Neuropathie als Männer. Dies lässt sich aus unserer Beobachtung schließen, dass Patientinnen mit einer grenzwertigen autonomen Neuropathie eine signifikant kürzere Diabetesdauer aufweisen und jünger sind als die männlichen Patienten mit grenzwertiger autonomer Neuropathie. Aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Gruppe können jedoch darüber keine eindeutigen Aussagen gemacht werden. In der Literatur findet sich bei Angaben über die Prävalenz der autonomen Neuropathie eine grosse Spannbreite von 8% bis 90% (MASER, 1998), aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsmethoden und unterschiedlicher Patientenkohorten (Diabetes Typ I und Typ II), möglicherweise auch aufgrund unterschiedlicher Zahlen von rekrutierten Männern und Frauen. Die Ergebnisse unserer Studie sind vergleichbar mit der Studie von TÖYRY et al. (1996). Darin fand sich bei der Untersuchung von 133 Patienten mit einem Nicht-insulinabhängigen-Diabetes bei Frauen eine höhere Prävalenz für eine parasympathische Neuropathie als bei Männern.

Eine unterschiedliche Reaktion der Herzfrequenz und des Blutdrucks in verschiedenen Altersklassen bei den autonomen Funktionstests wurde bereits erwiesen (WHEELER & WATKINS, 1973; LOW, 1993; ZIEGLER & KRIES, 1994; LOW et.al., 1997; RAVITS, 1997). Diese Altersunterschiede wurden in unserer Studie berücksichtigt (Kapitel 3.3.2-

3.3.4). Möglicherweise sind die Reaktionen der Herzfrequenz und des Blutdrucks auch geschlechtsabhängig, so dass bei Frauen schneller eine autonome Neuropathie diagnostiziert wird als bei Männern. PIHA et al. (1993) untersuchten dazu 224 gesunde Testpersonen und analysierten die Ergebnisse der autonomen Funktionstests geschlechtsspezifisch. Im Valsalva-Manöver fand sich ein höherer Quotient bei Frauen unter 50 Jahren als bei Männern unter 50 Jahren. Im Atemtest stellte sich heraus, dass die Herzfrequenz bei Frauen unter 50 Jahren eine kleinere Differenz zeigt als bei Männern unter 50 Jahren. Im Handgrifftest stieg der diastolische Blutdruck bei Männern unter 50 Jahren mehr an als bei Frauen gleichen Alters. Aus diesen Ergebnisse wurde von dem Autor geschlossen, dass signifikante Geschlechtsunterschiede bei den autonomen Funktionstests bestehen. Inwieweit sie relevant sind, und ob sie der Grund sind für eine höhere Prävalenzrate der autonomen Neuropathie bei Frauen sind, kann mit unserer Studie nicht geklärt werden. Dazu müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

5.1.2 Patientenauswahl

In der Einleitung wurde erwähnt, dass uns die Patienten zur Untersuchung aus der Diabetesambulanz zugewiesen wurden. 31% der Diabetiker nahmen kreislaufwirksame Medikamente ein, die möglicherweise eine Beeinflussung der Ergebnisse bewirkten. Wir belassen die Medikation der Patienten und schlossen sie mit in die Studie ein. Gründe hierzu waren, dass in der Studie eine geeignete ambulante Screening-Methode untersucht werden sollte. Im Praxisalltag ist es oft schwierig diese Untersuchung unter optimalen Bedingungen durchzuführen, da ein frühzeitiges Absetzen der Medikation oft nicht zu verantworten oder praktikabel ist.

Eine Herzerkrankung wurde anamnestisch und durch ein Ruhe-EKG ausgeschlossen. Eine weitere Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit mittels Belastungs-EKG oder invasiv lag nicht vor, daher besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse durch eine klinisch nicht erkannte Herzerkrankung verfälscht sein können

5.1.3 Vergleichbarkeit und Zuverlässigkeit der Thorakalen Impedanz-Kardiographie

Die Messgenauigkeit der Bioimpedanzmethode wurde in mehreren Studien untersucht und zeigte zum Teil gute Korrelation mit den im Kapitel 2.8. beschriebenen Messmethoden der Hämodynamik.

NEWMAN et al. (1999) führen mehrere Studien auf, in denen die TIC mit den etablierten invasiven Methoden der Thermodilution oder der Farbstoffdilution verglichen wurde. Dabei fanden sich Korrelationen von 0,41 bis 0,94. Diese grosse Spanne ist auf die verschiedenen

invasiven Messmethoden, verschiedenen Patientengruppen und verschiedenen Impedanzmessmethoden zurückzuführen. Diese unterschiedlichen Korrelationen führten zu verschiedenen Meinungen. SALANDIN et al. (1988) kamen in einer Untersuchung zu dem Schluss, dass die Messgenauigkeit der Bioimpedanzmethode im Vergleich mit einer Herzkatheteruntersuchung die gleiche Fehlerwahrscheinlichkeit zeigt wie die Thermodilutionsmethode oder die Fick-Methode. EKMAN et al. (1990), die die TIC mit der Thermodilutionsmethode bei 10 Patienten, die vor einem gefässchirurgischen Eingriff standen, verglichen, erhielten eine gute Korrelation und waren somit der Meinung, dass die Bioimpedanzmethode zuverlässig ist. PEPKE-ZABA et al. (1990) verglichen bei 21 Patienten nach einer Herztransplantation die Farbstoffdilutionsmethode mit der TIC und erhielten Korrelationen zwischen 0,88-0,94, woraus der Schluss gezogen wurde, dass die TIC gute Messergebnisse bei Herztransplantierten ergibt. SPINALE et al. (1988) fanden in einer Studie bei 10 Patienten nach einer koronaren Bypass-Operation, dass die TIC bei Patienten mit pathologisch erhöhtem oder erniedrigtem CO höhere Werte mass als die Thermodilutionsmethode, während SPAHN et al. (1990) in einer Studie mit 25 Patienten nach koronarer Bypass-Operation mit der TIC ein niedrigeres CO massen als mit der Thermodilutionsmethode. THOMAS et al. (1991) führten eine Studie durch, in der sie bei 28 Patienten nach einer koronaren Bypass-Operation das CO mit der Hämodilutionsmethode massen und mit der Messung, die sie mit der Bioimpedanzmethode erhielten, verglichen. Dabei fanden sich in den ersten 12 Stunden nach der Operation signifikant tiefere Werte mit der Bioimpedanzmethode. In Messungen, die später als 12 Stunden nach der Operation durchgeführt wurden, fanden sich keine signifikanten Unterschiede mehr in den Messwerten der beiden Methode. SHOEMAKER et al. (1994) führten eine repräsentative Studie mit dem IQ-System durch, in der sie bei 68 intensivpflichtigen Patienten, die einen Pulmonalkatheter benötigten, gleichzeitig eine Messung mit der Bioimpedanzmethode durchführten. Insgesamt erhielten sie so über drei Tage hinweg 842 gleichzeitige Messungen des Auswurfsvolumens mit der Thermodilutionsmethode und der bioelektrischen Impedanz. Bei diesen Messungen wurde eine gute Korrelation zwischen den beiden Methoden mit $r = 0,86$ eruiert. Die Präzision betrug $\pm 1,4$ l/min mit einer Standardabweichung von $\pm 0,013$.

NEWMAN et al. (1999) kommen in ihrem Artikel letztendlich zu dem Ergebnis, dass über einen längeren Zeitraum ermittelte TIC-Mittelwerte eine gute Übereinstimmung mit invasiven Messmethoden ergeben. Damit ist die TIC eine zuverlässige Methode, um längerfristige Veränderungen des CO oder SV zu messen und eignet sich für Messungen in Studien, die die hämodynamischen Effekte bei verschiedenen Interventionen untersuchen. Darüber hinaus ist

die TIC auch zuverlässig genug, absolute Werte der hämodynamischen Parameter zwischen verschiedenen Patientengruppen zu vergleichen (MEHLSSEN et al., 1991).

In allen diesen Studien wurden die Messungen jedoch über einen längeren Zeitraum hinweg geführt (ca. 3 Tage). Wie SHOEMAKER et al. (1994) berichten, sind die absoluten Werte der Bioimpedanz nicht zuverlässig, durch eine längere Messung nähern sich die einzelnen Werte jedoch aneinander an und somit lässt sich eine gute Korrelation zu mit anderen Methoden erhobenen Werten feststellen (SHOEMAKER et al., 1994; NEWMAN et al., 1999). Bei kurzen Messintervallen zeigt sich jedoch eine schlechte Übereinstimmung der mit Bioimpedanz gemessenen Werte zu invasiv gewonnenen Daten durch eine weite Streuung der Messwerte (MARIK et al. 1997). Im Rahmen eines ambulanten Screenings in unserer Studie betrug der Zeitraum, in dem die Herzparameter gemessen wurden, lediglich 30 Minuten und lag damit weit unter den Messperioden der anderen Studien. Während dieser kurzen Messperiode konnte es zu mehreren Fehlerquellen kommen, z.B. durch das Aufstehen des Patienten während der Messung oder durch sonstige Bewegungen durch den Patienten. Berücksichtigt man nun die verschiedenen externen und internen Fehlerquellen, die bei einer Messung über einen kurzen Zeitraum Einfluss haben können, müssen die Ergebnisse unserer Studie bei den geringen Unterschieden in den Werten der Herzparameter kritisch betrachtet werden. Es ergibt sich die Frage, ob der Einsatz der Bioimpedanzmethode zum ambulanten Screening der Herzparameter gerechtfertigt ist.

5.1.4 Methodik der HZV-Messung

In mehreren Studien zur Untersuchung der Herzfunktion bei Diabetikern wurden auch dynamische Methoden wie Ergometrie, Stimulation mit Kälte oder dynamische Übungen angewendet. RADICE et al. (1996) untersuchten in einer Studie die Herzparameter von 108 nicht-insulinabhängigen Patienten und 112 gesunden Kontrollpatienten und fanden keine Unterschiede in der Herzfrequenz, weder in Ruhe noch unter Anstrengung.

FISHER et al. (1985) zeigten in ihrer Studie die unterschiedlichen Reaktionen der EF unter statischen und dynamischen Bedingungen, indem sie mit Hilfe der Radionuklid-Ventrikulographie 40 IDDM und 19 gesunde Kontrollpersonen untersuchten. Die linksventrikuläre Funktion wurde dabei in Ruhe, unter Stimulation mit Kälte, unter dynamischer Übung und unter statischer Übung gemessen. Die EF fiel bei beiden Gruppen während der Stimulation mit Kälte und während den statischen Übungen ab, während sie in beiden Gruppen während der dynamischen Übung anstieg. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Auffällig in dieser Studie waren lediglich zwei Frauen mit einer

langen Diabetesdauer, die eine abnorme Reaktion mit einer Verminderung der EF während der dynamischen Übung zeigten.

Die Herzparameter lassen sich somit unter statischen als auch unter dynamischen Bedingungen messen. In unserer Studie haben wir uns für die statischen Messungen entschieden. Ob eine Messung unter dynamischen Bedingungen andere Messergebnisse und eventuell deutliche Unterschiede zwischen Diabetikern mit KADN und ohne KADN ergibt, müsste in weiteren Studien untersucht werden.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Begleiterkrankungen und Diabetes-Folgeerkrankungen

In unserer Studie fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der autonomen Neuropathie und der Häufigkeit des Auftretens einer Hypertonie (Kapitel 4.3.3), wie auch in anderen Studien beschrieben (JERMENDY 2003). Berücksichtigt werden muss in diesem Zusammenhang, dass diese Erkrankung allgemein mit steigendem Alter häufiger auftritt. In unserer Studie bestand jedoch kein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten zwischen den Gruppen P1 bis P3. PERIN et al. (2001) beschreiben ein doppelt so häufiges Auftreten eines Hypertonus bei Diabetikern als in der Normalbevölkerung. Die Ursache liegt in einer Schädigung des Parasympathikus infolge einer autonomen Neuropathie, dies führt zu einer relativen Dominanz des Sympathikus. Meist besteht zuerst ein fehlender nächtlicher Blutdruckabfall. Durch Stimulation des Renin-Angiotensin-System durch den Sympathikus kommt es in der Folge zu einer manifesten Hypertonie.

ZANDER et al. (1997) untersuchten in einer Studie mit 1218 insulinabhängigen und 748 nicht-insulinabhängigen Diabetikern den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der autonomen Neuropathie und einer Retinopathie. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen einer Retinopathie und der Diabetesdauer sowie einer autonomen Neuropathie. FONG et al. (1995) stellten in einer Studie mit 88 Diabetikern ebenfalls einen engen Zusammenhang fest zwischen einer Retinopathie und einer autonomen Neuropathie. Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenfalls in unserer Studie (Kapitel 4.3.3). Es wird angenommen, dass die autonome Neuropathie zu einem veränderten Blutfluss in den retinalen Gefäßen führt und in der Folge zur Ischämie der Retina und zur Veränderungen der Kapillaren (ZIEGLER et al. 1993).

Zusätzlich gab es in unserer Studie eine Korrelation zwischen einer autonomen Neuropathie und einer diabetischen Nephropathie (Kapitel 4.3.3). NEUMANN et al. (1995) fanden in ihrer

Studie mit 132 Diabetikern, davon 67 mit einer manifesten autonomen Neuropathie und 65 ohne ein autonome Neuropathie eine erhöhte Prävalenz für eine proliferative Retinopathie und eine Nephropathie. ZANDER et al. (1989) untersuchten 69 Diabetiker mit verschiedenen Stadien einer diabetischen Nephropathie auf das Vorhandensein einer KADN und verglichen diese mit 30 Diabetiker ohne diabetische Nephropathie und 17 Gesunden. Dabei fanden sie heraus, dass die Prävalenz der KADN mit zunehmendem Fortschreiten der Nephropathie zunimmt. Der genaue pathogenetische Zusammenhang ist jedoch nicht bekannt.

5.3 Beurteilung der Ergebnisse des Erlanger Beschwerdefragebogens

Eine positive Korrelation fand sich zwischen den Symptomkomplexen „Erbrechen/Übelkeit, Blähungen, Völlegefühl“ und „Schwindel“ und dem Schweregrad einer kardialen autonomen Neuropathie. Das Symptom „Schwindel“ ist sehr unspezifisch und kann zahlreiche Ursachen haben. VINIK et al. (2003) beschreibt einen Zusammenhang mit einer KADN als Ausdruck einer orthostatischen Hypotension. Der lineare Zusammenhang zwischen kardialer autonomer Neuropathie und dem Symptomenkomplex „Erbrechen/Übelkeit, Blähungen, Völlegefühl“ weist auf eine gleichzeitig bestehende gastrointestinale autonome Neuropathie hin durch strukturelle und funktionelle Schädigung der efferenten und afferenten parasympathischen und sympathischen Nervenfasern, die den Magen-Darm Trakt innervieren. Eine diabetische Gastropathie findet sich bei 20-30% der Typ I und Typ II Diabetiker und tritt in fortgeschrittenen Stadien der KADN auf. (HASLBECK et al, 2004)

Keine Beziehung fand sich hingegen zu den Symptomen einer sensomotorischen Polyneuropathie bzw. zu Temperaturregulations- und urogenitalen Störungen. Die fehlende Korrelation zwischen einer sensomotorische Neuropathie und einer autonomen Neuropathie kann damit zusammenhängen, dass die sensomotorische Neuropathie sich langsam entwickelt und am Anfang nur durch klinische Tests entdeckt werden kann. Wenn die Patienten Beschwerden angeben, ist die Neuropathie bereits fortgeschritten. Das Gleiche gilt auch für die Temperaturregulationsstörung. Von der American Diabetes Association werden bestimmte Test empfohlen, um eine Temperaturdysregulation festzustellen, dazu gehören die Bestimmung der sympathischen Hautantwort, Prüfung des quantitativen Sudomotor-Axonreflexetests. Fallen diese Test positiv aus, kann man auf eine KADN schliessen. (HASLBECK, 2004). Urogenitale Symptome finden sich häufig bei Diabetikern. WABREK et al. (1979) fand eine Impotenz bei über 50% der Diabetiker, die deutlich mit dem Alter der Patienten korrelierte. Die erektile Dysfunktion ist im Vergleich zu Nichtdiabetikern doppelt so hoch. (HASLBEK et al., 2004) Ein Zusammenhang mit der Diabetesdauer liess sich in den Literaturangaben nicht finden.

LOW et al. (2004) führten eine Studie durch, in der sie mit einem speziellen Fragebogen Symptome einer autonomen Neuropathie erfragten und die Teilnehmer wurden gleichzeitig auf eine Neuropathie getestet durch eine Untersuchung der postganglionären sudomotorischen sowie der sympathischen und parasympathischen Funktion des Nervensystems. Es fand sich nur eine schlechte Korrelation zwischen den erfragten Symptomen und den Testergebnissen.

5.4 Beurteilung der Ergebnisse aus der Messung mit dem IQ-System

5.4.1 Herzfrequenz

In unserer Studie war die Herzfrequenz, gemessen in Ruhe, bei den Diabetikern etwas höher als beim Vergleichskollektiv. Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht feststellen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von AHMED et al. (1975) überein. Sie verglichen die Herzfrequenz in Ruhe von 25 Diabetikern mit 37 gesunden Vergleichspersonen, ohne deutliche Unterschiede festzustellen. Diese Ergebnisse decken sich zudem mit einer Studie von MILDENBERGER et al. (1984), in der 20 Diabetiker und 18 gesunde Kontrollpersonen mittels Radionuklid-Ventrikulographie untersucht wurden und keine Unterschiede in der Herzfrequenz der beiden Gruppen festgestellt werden konnte.

IRACE et al. (1991) fanden hingegen bei Diabetikern mit KADN eine signifikant höhere Herzfrequenz und einen signifikant höheren Blutdruck während eines ergometrischen Belastungstests, als bei Diabetikern ohne KADN. Diese Ergebnisse führten sie zurück auf eine sympathische Hyperaktivität bei Schädigung des Parasympathikus. KAHN et al. (1986) wiederum stellten bei der Untersuchung von 17 Diabetikern mit KADN und 13 Diabetikern ohne KADN fest, dass die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck unter Ergometrie signifikant niedriger war als bei den Diabetikern ohne KADN.

HILSTED et al. (1981) untersuchten bei 23 Diabetikern mit unterschiedlichen Schweregraden der autonomen Neuropathie und 7 gesunden Kontrollpersonen die Reaktion der Herzfrequenz während des Orthostase-Tests und stellten keine Unterschiede im Anstieg der Herzfrequenz nach dem Aufstehen bei den verschiedenen Gruppen fest.

In unserer Studie stellten wir ebenfalls während der Standphase keine Unterschiede in der Herzfrequenzrate zwischen den verschiedenen Gruppen fest. Der maximale Anstieg der Herzfrequenz war jedoch bei Diabetikern mit manifester autonomer Neuropathie signifikant geringer als bei den gesunden Kontrollpersonen.

Diese unterschiedlichen Befunde aus den oben genannten Studien, können aus der Pathophysiologie der KADN erklärt werden. Es gibt bei der autonomen Neuropathie

verschiedene Stadien der Nervenschädigung. Zunächst kommt es meist zur Schädigung des Parasympathikus, aus der eine Hyperaktivität des Sympathikus mit einer erhöhten Ruhfrequenz resultiert. Im fortgeschrittenen Stadium tritt dann zusätzlich eine Schädigung des Sympathikus auf, was seinerseits zur verminderten Reaktion des Sympathikus unter Belastung oder nach dem Aufstehen führt (LINSTEDT et al., 1993; ZIEGLER et al., 1994).

5.4.2 Schlagvolumen

In unserer Studie zeichnete sich tendenziell ab, dass das Schlagvolumen im Liegen und im Stehen bei der Kontrollgruppe und bei Diabetikern ohne autonome Neuropathie größer war als bei den beiden anderen Gruppen, auch wenn signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen nicht gefunden werden konnten (Kapitel 4.4.3). DIDANGELOS et al. (2003) fanden bei Diabetikern mit KADN ein im Vergleich zu Diabetikern ohne KADN signifikant reduziertes Schlagvolumen in Ruhe mit der Radionuklid-Ventrikulografie. HAENNEL et al. (1993) beschreiben in einer Studie, in der 20 insulinabhängige Diabetiker mit 20 Vergleichspersonen verglichen wurden, die Reaktion des Schlagvolumens unter Belastung. Bei sieben Diabetikern fiel das Schlagvolumen etwas ab, acht Diabetiker zeigten einen verspäteten Anstieg des Schlagvolumens, und bei fünf Diabetikern war nur ein langsamer kontinuierlicher Anstieg des Schlagvolumens bis zum Ende der Belastungsübung festzustellen. Im Gegensatz dazu stieg das Schlagvolumen bei allen Personen in der gesunden Vergleichsgruppe unter Belastung langsam an und blieb dann bis zum Ende der Übung gleich.

RAEV (1993) stellte die Hypothese auf, dass es bei der diabetischen KADN verschiedene Stadien der Herzschädigung gibt. Im Anfangsstadium zeichnet sich demzufolge die KADN durch eine erhöhte Kontraktilität des Herzens aus, im Stadium II ist die systolische und diastolische Funktion noch intakt, während es im Stadium III zu einer Schädigung der diastolischen Herzfunktion kommt und im Stadium IV die systolische und die diastolische Funktion betroffen sind. Andere Untersuchungen zeigen, dass zunächst eine Schädigung der diastolischen linksventrikulären Funktion mit beeinträchtigtem enddiastolischem Volumen auftritt und erst später eine Beeinträchtigung der systolischen Funktion (JERMENDY 2003). Diese stufenweise Schädigung des Herzens würde die uneinheitlichen Messwerte des Schlagvolumens in den verschiedenen vorgestellten Studien und unserer eigenen Studie erklären.

5.4.3 Cardiac output / Cardiac Index

CO und CI werden zusammengefasst. Beide Parameter messen das Cardiac output, CI stellt jedoch das Cardiac output bezogen auf die Körperoberfläche dar und eignet sich somit besser zum Vergleich zwischen verschiedenen Patienten. In der Literatur wird häufig das CO aufgeführt, so dass wir diesen Wert auch in unserer Studie gemessen und ausgewertet haben.

Die Messwerte des CO und des CI der vier Gruppen unterscheiden sich nicht während dem Liegen. Nach dem Aufstehen kommt es zu einem gleichartigen Absinken der Werte in allen vier Gruppen. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Ergebnissen aus der Studie von HILSTED et al. (1981), in der 7 gesunde Vergleichspersonen und 23 Diabetiker mit verschiedenen Schweregraden einer Neuropathie untersucht wurden. Während des Orthostase-Tests zeigten die vier Gruppen annähernd gleiche Werte des CO und des CI. Auch DIDANGELOS et al. (2003) fanden keine Unterschiede zwischen Diabetikern mit und ohne KADN bezüglich CO und CI.

5.4.4 Ejektionsfraktion

Die EF zeigte in unserer Studie sowohl im Liegen als auch im Stehen nur minimale Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffallender waren die Veränderungen, die sich durch das Aufstehen ergaben. Die EF der Vergleichsgruppe fiel prozentual am meisten ab, während sich die EF der Gruppe P3 durch das Aufstehen prozentual gesehen kaum veränderte.

In anderen Studien wurde ebenfalls kein Unterschied der in Ruhe gemessenen EF zwischen Diabetikern und Vergleichspersonen gefunden. So untersuchten VERED et al. (1984) 30 Männer mit Diabetes mellitus und verglichen diese mit 20 männlichen Kontrollpersonen gleichen Alters mittels Radionuklid-Ventrikulographie. Während sich die EF in den beiden Gruppen im Liegen nicht voneinander unterschied, verhielt sie sich unter Anstrengung in der Gruppe der Diabetiker unterschiedlich: Bei 17% verminderte sich die EF, bei 27% blieb sie unverändert, und bei 56% stieg sie an. In der Vergleichsgruppe stieg die EF bei allen an. MILDENBERGER et al. (1984) untersuchten in einer Studie 20 Diabetiker und 18 Kontrollpersonen mittels Radionuklidangiographie. Hier zeigten beide Gruppen eine ähnliche EF in Ruhe ($65,4 \pm 6,2\%$ und $63,71 \pm 6,5\%$). Unter dynamischen Übungen zeigte sich bei 7 Patienten in der Gruppe der Diabetiker eine Verminderung der EF unter Anstrengung, während sich in der Kontrollgruppe nur bei einer Person eine Verminderung der EF unter Anstrengung fand. Somit liess sich in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen der EF der Diabetiker und der EF der Kontrollgruppe unter Anstrengung feststellen. Wie sich aus diesen Studien zeigt, reagiert die EF bei Diabetikern unter Anstrengung unterschiedlich.

Unklar bleiben jedoch die Mechanismen, die bei den einen Diabetikern zu einer Verminderung der EF unter Anstrengung und bei anderen Diabetikern zu einem Anstieg der EF oder zu ausbleibenden Veränderungen führen. Eine mögliche Erklärung wäre der unterschiedlich weit fortgeschrittene Schweregrad der autonomen Neuropathie. Die unterschiedlichen Ergebnisse nämlich eine Verringerung der EF bei der Vergleichsgruppe in unserer Studie und ein Anstieg der EF bei den Kontrollpersonen in den anderen Studien lassen sich durch die unterschiedlichen Messbedingungen, statisch versus dynamisch, erklären.

5.4.5 Präejektionsperiode

In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in der Länge der Präejektionsperiode zwischen den vier Gruppen gemessen werden. AHMED et al. (1975) untersuchten in einer Studie die systolische Herzfunktion bei Diabetikern mittels EKG, Herztönen und der Karotispulskurve und haben dabei gleichzeitig die PEP bei 25 Diabetikern im Alter von 20-56 Jahren und 37 gesunden Vergleichspersonen gemessen. Eine Einteilung der Diabetiker in unterschiedliche Schweregrade der autonomen Neuropathie wurde nicht vorgenommen. Sie fanden bei Diabetikern eine längere PEP als bei den Vergleichspersonen. Ähnliche Ergebnisse fanden OTO et al. (1982) in ihrer Studie, in der sie mittels Echokardiographie 24 Diabetiker mit 18 gesunden Patienten verglichen: Die PEP bei Diabetikern war signifikant verlängert im Vergleich zur PEP von gesunden Personen. Gleiche Ergebnisse mit einer signifikant verlängerten PEP bei Diabetikern fanden JERMENDY et al. (1983) bei einem Vergleich von 32 Diabetikern mit 29 Kontrollpersonen. Die Untersuchung wurde ebenfalls mit der Echokardiographie durchgeführt. Zudem fanden sie bei Gesunden eine Veränderung des systolischen Zeitintervalls und damit eine Zunahme der linksventrikulären Funktion bei erhöhter Volumenzufuhr, die hervorgerufen wurde durch das Anheben der Beine oder durch den Handgrifftest. Bei Diabetikern fanden sich jedoch bei Volumenbelastung keine Veränderungen in der linksventrikulären Funktion. Diese auffallenden Veränderungen wurden als Frühsymptome einer diabetischen Kardiomyopathie gewertet. Die Veränderungen der PEP bei Diabetikern waren mit der TIC in unserer Studie unter den statischen Messungen nicht genau erfassbar und die Standardabweichungen waren zu gross, als dass man eine Aussage über das Verhalten der PEP bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie, ohne autonome Neuropathie und gesunden Vergleichspersonen machen könnte. Wie bereits in Kapitel 5.1.4 beschrieben, könnte man hier versuchen unter dynamischen Bedingungen grössere Unterschiede in der PEP der verschiedenen Gruppen zu

erreichen. Somit kann die mit TIC unter statischen Bedingungen gemessene PEP zur Differenzierung zwischen Diabetikern mit KADN und ohne KADN nicht eingesetzt werden.

5.4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die mit der Thorakalen Impedanz-Kardiographie gemessenen Parameter in dieser Untersuchung bestätigen die Ergebnisse, die aus Studien mit anderen Messmethoden zu erwarten sind. Eine genaue Differenzierung zwischen Gesunden, Diabetikern ohne und mit kardialer autonomer Neuropathie ist hiermit bei fehlenden Signifikanzen nicht möglich. Somit ist die Bioimpedanzmethode in Ruhe zur Diagnosestellung der kardialen autonomen Neuropathie nicht sensitiv genug und damit nicht geeignet, um die autonome Testung zu vervollständigen oder zu ersetzen.

Weiterhin gilt jedoch die Durchführung der autonomen Testbatterie zur Diagnosestellung neben der Anamnese, körperlichen und laborchemischen Untersuchung der Patienten als Standardmethode in der Diagnostik der autonomen Neuropathie. Eine andere Methode zur Verbesserung der Diagnostik sind Computer gesteuerte Systeme, die uns bei der Untersuchung unserer Patienten 1998 nicht zur Verfügung gestanden haben. Mit Hilfe dieser Computersysteme lässt sich die Herzfrequenzvariabilität am liegenden Patienten über 5 Minuten messen. Neben dem Variationskoeffizient, der sich aus den Blutdruckintervallen errechnen lässt, lassen sich mit der Spektralanalyse drei verschiedene Frequenzbänder abgrenzen: das Niederfrequenzband, das überwiegend dem Sympathikus zugeordnet wird, das Mittelfrequenzband, das durch beide, den Sympathikus und den Parasympathikus beeinflusst wird, und das Hochfrequenzband, das überwiegend den Parasympathikus abbildet. Zur Auswertung gibt es altersabhängige und geschlechtsspezifische Normwerte. Eine autonome Neuropathie besteht dann, wenn mindestens drei der sieben Werte von den Normwerten abweichen, eine grenzwertige autonome Neuropathie wird angenommen, wenn zwei abnorme Befunde vorliegen. Eine Tabelle mit Normwerten wurden von ZIEGLER und GRIES (1996) veröffentlicht.

DUVNJAK et al. (2001) fanden in einer Studie, in der Typ I Diabetiker mit einer autonomen Neuropathie mit Typ I Diabetikern ohne Neuropathie verglichen wurden, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der autonomen Neuropathie, einer Reduktion im mittleren und hohen Frequenzband in der Spektralanalyse und einem erhöhten Blutdruck. RUEDIGER et al. (2004) bestätigten durch eine Untersuchung von Patienten mit Bluthochdruck und einer gesunden Vergleichsgruppe, dass durch die Spektralanalyse mit Messung der Herzfrequenzvariabilität frühzeitig eine Veränderung im kardiovaskulären System festgestellt werden kann. So zeigten sich unter mentalem Stress der beiden Gruppen, signifikante

Veränderungen im Niederfrequenzband und im Atemtest im Hochfrequenzband, desweiteren zeigte sich eine verzögerte Erholung im Niederfrequenzband bei Patienten mit einer Hypertonie. KUDAT et al. (2006) führte eine Studie durch, in der er mittels der Spektralanalyse eine Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität bei Diabetikern und gesunden Vergleichspersonen durchführte. Die Herzfrequenzvariabilität bei Diabetiker war geringer als bei den gesunden Teilnehmern, und Diabetiker, die bereits an chronischen Folgeerkrankungen litten, zeigten eine weitere Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität als Diabetiker, die keine weiteren Erkrankungen hatten.

Somit lässt sich also durch eine Analysierung der Herzfrequenz, die durch den Parasympathikus und Sympathikus beeinflusst wird, eine gute Aussage über eine kardiale autonome Neuropathie machen (LEWIS 2005).

Ob mit Hilfe der TIC unter dynamischen Bedingungen bessere Messergebnisse zu erreichen sind und somit auch bessere Aussagen über eine bestehende kardiale Neuropathie gemacht werden können, bleibt offen. In vielen von den vorgestellten Vergleichsstudien konnten unter dynamischen Bedingungen deutlichere Unterschiede der Herzparameter zwischen Diabetikern mit KADN und ohne KADN und den Kontrollpersonen herausgefunden werden. Inwieweit eine Messung mit der TIC unter dynamische Bedingungen möglich ist, da eine hohe Anfälligkeit für Artefakte besteht, müsste noch untersucht werden.

6 Literatur

1. Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, Regan TJ (1975) Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am. Heart J.* 89: 153-158
2. American Diabetes Association (1988) Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *American Diabetes Association American Academy of Neurology. Diabetes care* 11: 592-7
3. Beyer J (1996) Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus im Wandel der Zeit. *Med. Klein.* 91: 3-5 (Suppl.I)
4. Castor G, Motsch J, Altmayer P, Molter G (1989) A computer-assisted noninvasive monitoring system with graphic display of online determination of cardiovascular parameters. *Biomed Tech (Berl)* 34:262-7
5. Didangelos T, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND (2003) Left ventricular systolic und diastolic function in normotensive type I diabetic patients with ot without autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1955-1960
6. Duvnjak I, Vuckovi S, Car N, Metelko Z (2001) Relationship between autonomic function, 24- blood pressure, and albuminuria in normotensive, normoalbuminuric patientss wirh Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 15:314-9
7. Ekman LG, Milsom I, Arvidsson S (1990) Clinical evaluation of an esemble-averaging impedance cardiography for monitoring stroke volume during spontaneous breathing. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 34: 190-6
8. Ewing DJ, Campell IW, Clarke BF (1980) The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q.J.Med.* 49: 95-108
9. Ewing DJ, Campell IW, Clarke BF (1980) Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 92:308-11
10. Ewing DJ, Clarke BF (1982) Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 285:916-18
11. Fisher BM, Gillen G, Ongtone L, Dargie HJ, Frier BM (1985) Cardiac function and insulin dependent diabetes: Radionuclide ventriculographie in young diabetes. *Diabetic med.* 2: 251-6
12. Flynn MD, O'Brien IA, Corall RJ (1995) The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects. *Diabet Med.* 12: 310-3

13. Fong DS, Warram JH, Aiello LM, Rand LI, Krolewski AS (1995) Cardiovascular autonomic neuropathy and proliferative diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol* 120: 317-21
14. Gries A (1996) Diabetische Neuropathie: Einführung in die Thematik der Serie. *Dt. Ärzteblatt* 93: A-678
15. Haennel RG, Teo KK, Suthijumroon A, Senratne MP, Hetherington M, Ryan E, Kappagoda CT (1993) Heart/stroke volume relationship during upright exercise in long term diabetics. *Can. J. Appl. Physiol* 18:148-62
16. Haslbeck M, Luft D, Neudörfer B, Stracke H, Ziegler D (2004) Diagnose und Therapie der autonomen diabetischen Neuropathie. *Deutsche Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie*
17. Hilsted J, Parving HH, Galbo H, Christensen NJ, Benn J (1981) Haemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J. Clin. Invest* 68: 1427-1434
18. Horowitz SH (1993) Diabetic Neuropathy. *Clinical Orthopaedics and related research* 296: 78-85
19. Irace L, Iarussi D, Langella S, Santangelo L, Coppola V, Iacono A (1991) Cardiovascular adaption during cycloergometric exercise test in insulin-dependent diabetic with or without autonomic cardiopathy. *Cardiologie* 36:611-617
20. Jermendy G (2003) Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol.* 40: 370-374
21. Jermendy G, Kammerer L, Koltai ZM, Cserhalmi L, Szelenyi J, Tichy M, Pogatsa G (1983) Preclinical abnormality of left ventricular performance in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol. Lat* 20: 311-320
22. Johnson RH (1984) Clinical assessment of sympathetic function in man. *Exp. Clin. Pharmacol.* 6: 187-95
23. Jost WH, Schimrigk K (1993) Routinediagnostik autonomer Regulationsstörungen. *Fortschr. Med.* 111:293-41
24. Kahn JE, Zola B, Juni JE, Vinik AI (1986) Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes care* 9:389-394
25. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerenyi Z, Tamas G, Ward JD, Fuller JH, Eurodiab IDDM Complications Study Group (2002) Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: The EURODIAB IDDM Complications study. *Diabet. Med.* 19

26. Klinker R, Silbernagel S, Saller H (eds)(1994) Neurovegetative Regulationen. Lehrbuch der Physiologie: 688-691
27. Kudat h, Akkaya V, sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz MT, Guven O (2006) Heart rate variability in diabetes patients. J Int Med Res. 34:291-6
28. Lewis MJ (2005) Heart rate variability analysis: a tool to assess cardiac autonomic function. Comput Inform Nurs. 23:335-41
29. Linstedt U, Jaeger H, Petry A (1993) Die Neuropathie des autonomen Nervensystems. Anaesthesist 42:521-527
30. Low PA (1993) Autonomic nervous system function. J. Clin. Neurophysiol.10:14-27
31. Low PA (1993) Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. Mayo Clin. Proc.68: 748-52
32. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM (1997) Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. Muscle Nerve 20: 1561-1568
33. Low Pa, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ (2004) Autonomic symptoms and diabetic neuropathy. Diabetes care 27: 2942-2947
34. Marik P, Pendelton JE, Smith R (1997) A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. Crit Care Med 25: 1545-1550
35. Markuszewski L, Bissinger A (2005) Application of heart variability in prognosis of patients with diabetes mellitus. Pol Merkus Lekarski 19:548-52
36. Maser RE (1998) Autonomic neuropathy: Patient Care Diabetes Spectrum 11:224-227
37. Mcleod JG, Tuck RR (1987) Disorders of the autonomic nervous system : Part 2. Investigation and treatment. Ann Neurol. 21: 519-29
38. Mehlsen J, Bonde J, Stadeager C (1991) Reliability of impedance cardiography in measuring central haemodynamics. Clin Physiolog 11:411-88
39. Mildenberger RR, Barshlomo B, Druck MN, Jablonsky G, Morch JE, Hilton JD, Kenshole AB, Forbath N, McLaughlin PR (1984) Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. J. Am. Coll. Cardio 4: 234-238
40. Neumann C, Schmid H (1995) Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. Braz. J. Med. Biol Res. 18: 751-7
41. Neundörfer B (ed) (1995) PNP Standard. Nervenheilkunde 14:164-174

42. Neundörfer B, Reichel G (1996) Diabetische Neuropathie-Pathogenese und Therapie der peripheren diabetischen Polyneuropathien. Dt. Ärzteblatt 93:963-968
43. Newman DG, Callister R (1999) The non-invasive assessment of stroke volume and cardiac output by impedance cardiography: A review. Aviat.Space Environ. Med. 70: 780-89
44. Oto A, Oram A, Karakehmetoglu A, Telator F, Akalin S (1982) non-invasive assessment of left ventricular function in diabetics without clinical heart disease. Acta Diabetol. Lat. 19: 49-53
45. Pepke-Zaba J, Higebottam TW, Dinxh Xuan AT (1990) Validation of impedance cardiography measurements of cardiac output during limited exercise in heart transplantat recipients. Transplant int. 3: 108-12
46. Perin PC, Maule S, Quadri R (2001) Sympathetic nervous system, diabetes and hypertension. Clin Exp Hypertens. 23: 44-55
47. Piha SJ (1993) Cardiovascular response to various autonomic tests in males and females. Clin. Auton. Res. 3: 15-20
48. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, Garneua C, Fortin C, Dumensbil JG (2003) Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation if left ventricular diastolic dysfunction to cardia autonomic neuropathy in men with uncomiated well controlled type 2 diabetes. Metabolism. 52:1056-51
49. Popovic-Pejicis S, Todorvic-Dilas L, Pantelinac P (2006) The role of autonomic cardiovascular neuropathy in pathogenesis of ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus. Med Pregl. 59: 118--23
50. Radice MM, Rocca A, Bedon E, Musacchio N, Morabito A, Segalini G (1996) Abnormal response to exercise in middle aged NIDDM patients with and without autonomic neuropathy. Diabet. Med. 13:259-265
51. Raev DC (1993) Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients-one more piece of the puzzle of diabetic cardiopathy. Clin. Cardiol 16: 784-90
52. Ravits JM (1997) AAEM Minimonograph 48, Autonomic nervous system testing. Muscle Nerve 20: 919-937
53. Renaissance Technologies, INC (Jahr unbekannt) The IQ system Approach. 3-D Sophistication in waveform measurement, Processing an Analysis. Inc. Newtown PA
54. Rundles RW (1945) Diabetic neuropathy. Medicinic (Baltimore) 24: 111-160

55. Ruediger H, Seibt R, Scheuch K, Krause M, Alam S (2004) Sympathetic und parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress. *J Hum Hypertens* 18: 307-15
56. Schiebler, Schmidt (eds) (1991) Gliederung des vegetativen Nervensystems. Anatomie, Springer Verlag
57. Schnell O, Kirsch CM, Stemplinger J, Haslbeck M, Standle E (1995) Scintigraphic evidence for cardiac sympathetic dysinnervation in long-term IDDM patients with and without ECG-based autonomic neuropathy. *Diabetologia* 38: 1345-1352
58. Shoemaker WC, Wo CJ, Bishop MH, Appel PL, Van de Water JM, Harrington GR, Wang X, Patil RS (1994) Multicenter trial of a new thoracic electrical bioimpedance device for cardiac output estimation. *Crit. Care Med* 22: 1907-1912
59. Scott LA, Kench PL (2004) Cardiac autonomic neuropathy in the diabetic patient: does ¹²³I-MIBG imaging have a role to play in early diagnosis. *J Nucl Med Technol.* 32: 66-71
60. Spahn DR, Schmid ER, Tornic M (1990) Noninvasive versus invasive assessment of cardiac output after cardiac surgery: clinical validation. *J. Cardiothorac Anesth.* 4: 46-59
61. Spinale FG, Reines HD, Crawford FA (1988) Comparison of bioimpedance to thermodilution methods for determining cardiac output: experimental and clinical studies. *Ann Thorac Surg* 45:412-5
62. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Jensen GB, Hilsted J (2004) Left ventricular dysfunction in normotensive Type I diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet. Med.* 21:524-30
63. Thomas AN, Ryan J, Doran BRH, Pollard BJ (1991) Bioimpedance versus thermodilution cardiac output measurement: the Bomed NCCOM-3 after coronary bypass surgery. *Intensive Care Med.* 17:383-6
64. Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Länsimies EA, Uusitupa MIJ (1996) Occurrence, Predictors, and Clinical Significance of Autonomic Neuropathy in NIDDM. Ten Year Follow-Up From The Diagnosis. *Diabetes* 45:308-14
65. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB (1992) Diabetic neuropathies. *Diabetes care* 12:1926-75
66. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R (2003) Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care* 26:1553-1579
67. Wabrek AJ (1979) Sexual dysfunction associated with diabetes mellitus. *J Fam Pract.* 8:735-40

68. Wheeler T, Watkins PJ (1973) Cardiac denervation in diabetes. *Br.Med. J.* 4: 584-6
69. Zander E, Heinke P, Herfurth S, Reindel J, Ostermann FE, Kerner W (1997) Relations between diabetic retinopathy and cardiovascular neuropathy-a cross sectional study in IDDM and NIDDM patients. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 105: 319-26
70. Zander E, Schulz B, Heinke P, Grimmberger E, Zaud G, Gottschling HD (1989) Importance of cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes care* 12:259-64
71. Ziegler D (1994) Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, treatment. *Diabetes Metab rev* 10:339-383
72. Ziegler D, Gries FA (1996) Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. *Dt. Ärzteblatt* 93: 680-84
73. Ziegler D, Gries FA (1994) Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie. *Diab. Stoffw.* 3: 22-31
74. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F, and the Diacan Multicenter Study Group (1993) Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes & metabolism* 1993:143-151
75. Ziegler D, Claus D, Meinerts T, Gries FA (1996) Klinik, Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen Neuropathie. *Dt. Ärzteblatt* 93:1262-68
76. Ziegler D, Hilz MJ (2006) Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie. *Der Diabetologe* 2:139-148
77. Zola B, Kahn JE, Vinik AI (1986) Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischaemic heart disease. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 63: 208-13
78. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetic Control and Complications Trial (DCCT) (1998). *Diabetologie* 41: 416-23

7 Anhang

In den folgenden Tabellen sind die einzelnen Parameter des Erlanger Fragebogens aufgelistet.

Tabelle 22 Taubheitsgefühl

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	18	4	18	40 57,0%
leicht	2	1	4	7 10,0%
Mittel	5	1	8	14 20,0%
Stark	1	1	7	9 12,9%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 23 Parästhesie, Dysästhesie

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	9	3	13	25 35,7%
leicht	7	1	6	14 20%
Mittel	8	1	11	20 28,6%
Stark	2	2	7	11 15,7%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 24 Schmerzen

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	18	3	20	41 58,6%
leicht	3	2	5	10 14,3%
Mittel	3	1	6	10 14,3%
Stark	2	1	6	9 12,9%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 25 Eingeschränkte Motorik

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	23	4	25	52 74,3%
leicht	0	1	5	6 8,6%
Mittel	2	2	5	9 12,9%
Stark	1	0	2	3 4,3%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 26 Schweißdysregulation

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	18	5	23	46 65,7%
leicht	5	0	9	14 20%
Mittel	0	2	4	6 8,6%
Stark	3	0	1	4 5,7%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 27 Temperaturdysregulation

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	17	5	25	47 67,1%
leicht	3	1	5	9 12,9%
Mittel	3	1	6	10 14,3%
Stark	3	0	1	4 5,7%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 28 Händezittern

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	24	5	28	57 81,4%
leicht	0	2	7	9 12,9%
Mittel	1	0	2	3 4,3%
Stark	1	0	0	1 1,4%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 29 Diarrhoe/Obstipation

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	24	7	32	63 90,0%
leicht	1	0	3	4 5,7%
Mittel	1	0	2	3 4,3%
Stark	0	0	0	0 0%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 30 Potenzstörungen

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	14	2	8	24 34,3%
leicht	1	0	2	3 4,3%
Mittel	3	0	1	4 5,7%
Stark	1	1	3	5 7,1%
Frau	7	4	23	34 48,6%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 31 Blasenentleerungsstörungen

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	21	6	31	58 82,9%
leicht	2	0	2	4 5,7%
Mittel	0	1	2	3 4,3%
Stark	3	0	2	5 7,1%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 32 Erbrechen/Übelkeit, Blähungen, Völlegefühl

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	22	6	23	51 72,9%
leicht	3	1	7	11 15,7%
Mittel	1	0	6	7 10,0%
Stark	0	0	1	1 1,4%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 33 Schwindel

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	20	6	15	41 58,6%
leicht	3	1	15	19 27,1%
Mittel	3	0	4	7 10,0%
Stark	0	0	3	3 4,3%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 34 Herzjagen

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	18	5	31	54 77,1%
leicht	4	1	4	9 12,9%
Mittel	4	1	2	7 10,0%
Stark	0	0	0	0 0%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

Tabelle 35 Durstgefühl

	P1	P2	P3	Total
nicht vorhanden	17	6	16	39 55,7%
leicht	4	1	17	22 31,4%
Mittel	3	0	4	7 10,0%
Stark	2	0	0	2 2,9%
Summe	26 37,1%	7 10,0%	37 52,9%	70 100%

8 Dank

Meinen besonderen Dank möchte ich Herr PD Dr.med. U. Dillmann und Herr Dr.med G. Heide für die Überlassung des Themas und für die zahlreichen Hinweise zur Gestaltung der Arbeit aussprechen, sowie zum Ausstellen eines Posters auf dem European Congress of Clinical Neurophysiology in Lyon, August 2000 unter dem Titel „Cardiac output in diabetic cardiovascular autonomic neuropathy“. Desweiteren danke ich der Diabetes Ambulanz für die Zuweisung von Patienten.

Ich danke Herr Georg von der Medizinischen Informatik für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Ausserdem möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Mann und meinem Sohn für ihre langjährige Unterstützung und ihre Geduld bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei den Probanden für die Teilnahme an der Studie bedanken.

9 Lebenslauf

Von Silke Henzen-Bücking,

geboren am 11.06.1973 in Bietigheim-Bissingen

1979-1983	Grundschule in Kleinsachsenheim
1983-1989	Ellentalgymnasium Bietigheim-Bissingen
1989-1992	Lichtensterngymnasium Sachsenheim
1992	Abitur im Lichtensterngymnasium Sachsenheim
1992-1999	Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
1994	Ärztliche Vorprüfung
1995	1. Staatsexamen
1995-1996	Auslandsjahr an der Universität Oslo (Norwegen)
1998	2. Staatsexamen
Oktober 1999	3. Staatsexamen
Februar 2000-Januar 2001	Assistenzärztin in der Psychiatrischen Klinik Beverin, Cazis (CH)
Februar 2001-August. 2002	JHO in der chirurgischen Abteilung des Mid-West Ulster Hospital, Magherafelt, Nordirland
Oktober 2002-März 2003	Assistenzärztin in der Inneren Medizin, Regionalspital Surselva, Ilanz (CH)
April 2003-März 2004	Assistenzärztin in der Rehabilitation - und Rheumatologie KliniSt. Katharinental, Diessenhofen (CH)
Juli 2004-Juni 2005	Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung des Kreuzspitals Chur (CH)
Juli 2005 – Januar 2006	Assistenzärztin in der Praxis von Dr. med. Th. Metzler, FMH Allgemeine Medizin, Sevelen (CH)
Mai 2006	Praktische Ärztin in der Landarztpraxis in Sevelen (CH)
2006	Facharztprüfung für Allgemeine Medizin FMH seitdem Fachärztin für Allgemeine Medizin (FMH) in Sevelen (CH)