

**Ist die Herzfrequenz-Turbulenz geeignet, bei Patienten mit Diabetes mellitus
Veränderungen der autonomen kardialen Modulation zu quantifizieren?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Anja Gebauer
aus Göttingen

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg O. Schwab
2. Gutachter: PD Dr. med. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung : 26.05.2010

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Bonn
Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	8
1.1 Grundlagen	8
1.2 Diabetes mellitus	11
1.2.1 Geschichtlicher Überblick	11
1.2.2 Klassifikation	11
1.2.3 Epidemiologie	13
1.2.4 Medizinische Problematik der Diabetes mellitus-Erkrankung	14
1.2.5 Sozioökonomische Problematik des Diabetes mellitus	16
1.3 Parameter der Risikostratifizierung	17
1.3.1 Invasive Verfahren	17
1.3.2 Nichtinvasive Verfahren	17
1.3.2.1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	19
1.4 Untersuchte Parameter des Langzeit-EKG	21
1.4.1 Herzfrequenzturbulenz	21
1.4.1.1 Historischer Abriss	22
1.4.1.2 Pathophysiologische Mechanismen	23
1.4.2 Herzfrequenzvariabilität	24
1.4.2.1 Historischer Abriss	24
1.4.2.2 Pathophysiologische Mechanismen	26
1.5 Untersuchungsziel der Arbeit	26
2 Material und Methoden	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.2 Untersuchungsmethoden	30
2.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	30
2.2.2 Langzeit-EKG	31
2.2.3 Herzfrequenzturbulenz	32
2.2.3.1 Turbulence-Onset	32

2.2.3.2 Turbulence-Slope	34
2.2.4 Herzfrequenzvariabilität	37
2.3 Statistische Analysen	38
3 Ergebnisse	39
3.1 Allgemeine Daten	39
3.2 HRT	42
3.3 HRV	44
3.4 LVEF	45
4 Diskussion	47
4.1 Ziel der Studie	48
4.2 Vergleich mit vorausgegangenen Studien	48
4.2.1 HRV und Diabetes mellitus	48
4.2.2 HRT und Diabetes mellitus	49
4.2.3 LVEF und Diabetes mellitus	50
4.3 Vergleiche mit der vorliegenden Studie	51
4.3.1 HRV und begleitende kardiale und nichtkardiale Erkrankungen	51
4.3.2 HRT und Diabetes mellitus	52
4.3.3 LVEF und Diabetes mellitus	52
4.4 Perspektiven für den klinischen Alltag	53
5 Zusammenfassung	54
6 Abbildungsverzeichnis	56
7 Tabellenverzeichnis	57
8 Literaturverzeichnis	58
9 Danksagung	70
10 Lebenslauf	71

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ATRAMI	Autonomic tonus and reflexes after myocardial infarction
AVID	Antiarrhythmics versus implantable defibrillator
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
BRS	Baroreflexsensitivität
CAMIAT	Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia Trial
CASH	Cardiac arrest study Hamburg
CIDS	Canadian implantable defibrillator study
CMP	Cardiomyopathie
CODE-2	Costs of diabetes in Europe-2 study
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DINAMIT	The defibrillator in acute myocardial infarction trial
DCCT	Diabetes control and complications trial
EKG	Elektrokardiogramm
EMIAT	European myocardial infarction amiodarone trial
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	High frequency
HRT	Heart rate turbulence
HRV	Heart rate variability
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Low frequency
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MABIS	Munich and Berlin infarction study
MADIT	Multicenter automatic defibrillator implantation trial
MRT	Magnetresonanztomographie
MUSTT	Multicenter unsustained tachycardia trial
NYHA	New York heart association
OGTT	Oraler Glucose-Toleranztest

PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RMSSD	Quadratwurzel der quadrierten Mittelwerte von Delta RR
SCD	Sudden cardiac death
SCD-HeFT	Sudden cardiac death in heart failure trial
SDNN	Standardabweichung der Normal-Intervalle
TO	Turbulence onset
TP	Total power
TS	Turbulence slope
ULF	Ultra low frequency
UKPDS	United Kingdom prospective diabetes study
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VLF	Very low frequency
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen. Bei nahezu jedem zweiten Verstorbenen in Deutschland führten 2004 und in den Vorjahren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zum Tode (EUROCISS 2003, Petersen et al., 2005, Statistisches Bundesamt, 2005). Allein in Deutschland fordert der plötzliche Herztod (SCD) jährlich circa 100.000 Opfer (Blaeser-Kiel, 2002), was einer Inzidenz von 0,1-0,2 % entspricht.

Der plötzliche Herztod wird von der American Heart Association (2005) als kardialer Organausfall, entstanden durch einen plötzlichen Verlust der Herzfunktion (primary cardiac arrest) mit vorausgehendem Bewusstseinsverlust meist innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn, definiert. Die vorausgehenden Symptome sind meist unspezifisch: Angina pectoris, Palpitationen, Dyspnoe oder Schwindel. Bei den Betroffenen liegt nicht in allen Fällen eine vorher diagnostizierte koronare Herzkrankheit vor. Zwei Drittel aller Todesfälle werden durch ventrikuläre Tachyarrhythmien verursacht, ca. 15 % durch Bradyarrhythmien, und die verbleibenden 5-10 % durch andere Ursachen wie Aortenruptur, Perikardtamponade oder Lungenembolie (Zheng et al., 2001). Die üblichen Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit gelten auch für Menschen mit plötzlichem Herztod: fortgeschrittenes Alter, erhöhter systolischer Blutdruck, erhöhtes Serum-Cholesterin, eingeschränkte pulmonale Vitalkapazität, Zigarettenrauchen, Adipositas, Diabetes mellitus, erhöhte Herzfrequenz und EKG Abnormalitäten (Kannel et al., 1985/1975, Schatzkin et al., 1984, Curb et al., 1995, Kagan et al., 1989, Holmes et al., 1989). Koronare Läsionen zeigen sich nach Farb et al., 1995 in >80 % der Fälle mit plötzlichem Herztod. Eine „flächendeckenden“ Prävention ist daher wegen der fehlenden spezifischen kardiovaskulären Warnzeichen nicht möglich (Blaeser-Kiel, 2002). Trotz des stetigen Rückgangs der Mortalität an ischämischen Herzerkrankungen (Gillum et al., 1985, Zipes et al., 1998) und dem Fortschritt bei Reanimationsbehandlungen, ist die Behandlung von Opfern des plötzlichen Herztodes häufig erfolglos (Vreede-Swagemakers et al., 1997). Nach Robertson (2000) und Eisenberg (2001) werden in den meisten Bevölkerungsgruppen erfolgreiche Reanimationen nur bei unter 5 % der Fälle erreicht, obwohl die sich durch eine „Rettungskette“ ergebenden Möglichkeiten zur Behandlungsverbesserung sehr wohl bekannt

sind. Der geringe Erfolg bei Reanimationen ist auch darauf zurückzuführen, dass 60 % aller Fälle von plötzlichem Herztod ausserhalb des Krankenhauses und somit ausserhalb professioneller medizinischer Betreuung auftreten und häufig als sogenannte Laienreanimation durchgeführt werden. (Andresen et al., 2004, Hinkle et al., 1968, Teich et al., 2005). Zusätzlich sind die enormen Behandlungskosten von über 169 Billionen € pro Jahr in der Europäischen Union ein limitierender Faktor bei der Behandlungsverbesserung von Koronarerkrankungen mit tödlichem Ausgang (Petersen et al., 2005).

Deshalb ist die Prävention, die diagnostische und therapeutische Begleitung bei koronarer Herzerkrankung sowie besonders die Erarbeitung prädiktiver Faktoren und Identifikation von Hoch-Risikogruppen für den plötzlichen Herztod besonders wichtig. Mit Hilfe einer multivariaten Risikostratifizierung könnten Patienten mit einem hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod identifiziert werden. Diese Patienten stellen dann Kandidaten für einen implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) dar. In mehreren großen, randomisierten Studien (AVID, CIDS, CASH, MADIT I und II, MUSTT, SCD-HeFT) wurde, wie in Abbildung 1 dargestellt, überwiegend die Überlegenheit einer ICD-Therapie gegenüber konventioneller, medikamentöser Therapie erwiesen (siehe Abb.1), besonders in der Sekundärprävention bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod oder anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmie (Huikuri et al., 2003). Da das Erstereignis einer malignen ventrikulären Arrhythmie in den meisten Fällen jedoch nicht überlebt wird, wird durch die Sekundärprävention nur ein kleinerer Teil der gefährdeten Patienten erfolgreich geschützt.

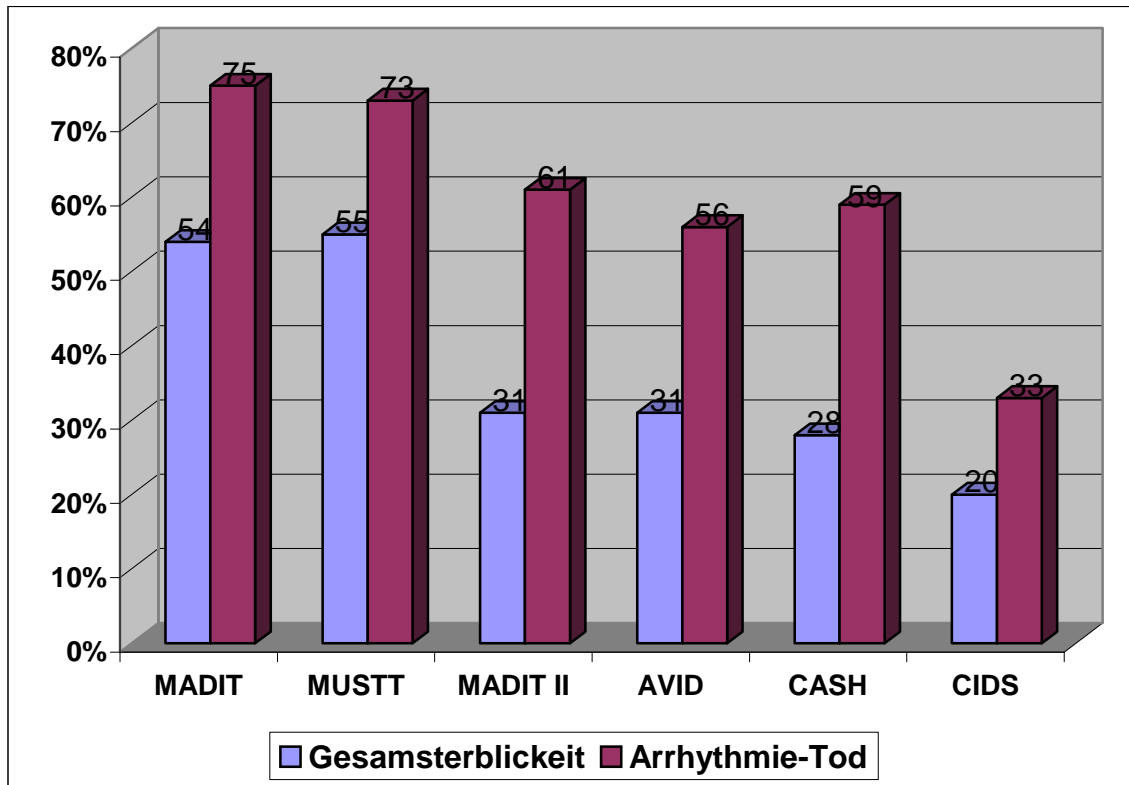


Abb.1: ICD-bedingte Mortalitätsreduktion in % in Primär- und Sekundärpräventionsstudien (nach Schirdewahn et al. , 2004).

1.2 Diabetes mellitus

1.2.1 Geschichtlicher Überblick

Der Begriff „Diabetes mellitus“ leitet sich aus dem Griechischen ab und bedeutet soviel wie „honigsüßer Durchfluss“. Bereits 400 v. Chr. klassifizierte der Inder Susruta erstmals verschiedene Diabetes-Typen und beschrieb klebrigen, süßen Urin. Erste schriftliche Aufzeichnungen von Symptomen, die an Diabetes denken lassen, finden sich jedoch schon um 1550 v. Chr. in einer ägyptischen Schriftrolle aus Theben. Im 6 Jh. n. Chr. wies der indische Arzt Charaka auf die Erkrankung „Madhumeha“ hin, was soviel wie „Honigurin“ bedeutet. 20 n. Chr. beschrieb Aulus Cornelius Celsus dann als erster Arzt des abendländischen Kulturkreises die Diabetes-Symptomatik. In der Geschichte des Diabetes ist ein bekannter Name der des Aretaios von Kappadokien. Seine Beschreibung des Diabetes um 100 n. Chr führt sehr präzise die Symptome auf, die wir auch heute noch besonders bei Menschen mit unbehandeltem Diabetes mellitus kennen. Er bewertete den Diabetes als rätselhafte Erkrankung. Der englische Anatom Thomas Willis (1621-1675) ist der erste abendländische Arzt, dem aufgefallen war, was Susruta schon 2000 Jahre vor ihm beschrieb: den honigsüßen Geschmack des Urins von Diabetikern. Er unterscheidet daher den Diabetes von anderen Erkrankungen, die mit vermehrter Diurese einhergehen und stellte fest, er glaube "dass der Diabetes mehr und unmittelbarer eine Erkrankung des Blutes als eine der Nieren sei". Ausserdem beschreibt Willis eine heilbare und eine unheilbare Form der Erkrankung. Bei Verdacht auf eine Diabeteserkrankung war die sensorische Urinprüfung („Urinschmecken“) für den Arzt früherer Zeiten ein wertvolles Hilfsmittel für die Diagnose.

1838 konnte die süsse Substanz im Diabetikerurin als Glucose identifiziert werden, und 1889 fand Paul Langerhans im Pankreas inselartige Bereiche, deren Bedeutung er jedoch noch nicht abschätzen konnte. Im selben Jahr erzeugten Mering und Minkowski erstmals durch Pankreatektomie tierexperimentell einen Diabetes mellitus. Nach einigen Versuchen durch Mering und Minkowski, Blumenthal und Zuelzer, Extrakte aus Pankreassekret zu injizieren, die aber als Nebenwirkung zu schweren Gewebnekrosen führten, gelang es den Forschern Banting und Best 1921, Insulin aus Bauchspeicheldrüsengewebe zu gewinnen und einem Hund zu injizieren. 1922 konnte der erste Diabetiker erfolgreich mit Insulin aus Kälber-Pankreas

behandelt werden. 1923 wurde schliesslich der Nobelpreis für Medizin und Physiologie den Forschern Banting und Mac Leod für die Entdeckung des Insulins zuerkannt. Nachdem 1923 Glucagon als Gegenspieler des Insulins von Mac Leod entdeckt wurde, wurden 1926 zum ersten Mal orale Antidiabetika (in Form von Biguaniden) durch Frank eingeführt, dicht gefolgt vom ersten Einsatz eines injizierbaren Depotinsulins durch Hagedorn. 1940 schliesslich brachte die Firma Hoechst eine neue Form von Depot-Insulinen heraus, die Surfen-Insuline, die eine genauere Dosierung zulassen. 1942 wurden die Sulfonylharnstoffe von Franke und Fuchs entdeckt. Nachdem 1955 die Aminosäuresequenz des menschlichen Insulins durch Sanger analysiert wurde, gelang Obermeyer und Geiger 1976 die erste chemische Umwandlung von Schweineinsulin in Humaninsulin, und 1979 erstmals die gentechnologisch vollsynthetische Herstellung von Humaninsulin durch Goeddel und seine Forschungsgruppe. Mit der Einführung der Insulinanaloga seit 1996 und der Glinide und Glitazone seit 2000 stehen Präparate zur Verfügung, die direkt an den Ursachen der Insulinresistenz ansetzen, diese vermindern und somit zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen einer Typ-II Diabetes mellitus-Erkrankung beitragen.

1.2.2 Klassifikation

Diabetes mellitus beschreibt einen pathologischen Formenkreis, der alle Arten der akuten und chronischen Hyperglykämie einschliesst, die mit einer Störung des Kohlenhydrat- und Lipidintermediärstoffwechsels einhergehen (Mehnert et al. 2001). Ursache ist ein Insulinmangel und/oder eine Insulinresistenz. Je nach Ätiologie und Symptomatik unterscheidet man verschiedene Diabetestypen: einen Typ I-, einen Typ II-Diabetes mellitus, einen Typ III-Diabetes mit bekannten Ursachen und den Gestationsdiabetes als Typ IV. Der Typ I-Diabetes mellitus manifestiert sich durch eine Zerstörung der β -Zellen des Pankreas, die zum absoluten Insulinmangel führt und wird in einen häufigen immunologisch bedingten und in einen, in Europa selteneren, idiopathischen Typ unterteilt. Der Typ II-Diabetes mellitus reicht dabei in seiner Ausprägung vom relativem Insulinmangel bis zum totalen Insulin-Sekretionsdefizit. (Kerner 1998).

Die diagnostischen Kriterien des Diabetes mellitus werden durch die Symptome des Diabetes:

- Polyurie, Polydipsie und sonst nicht zu erklärender Gewichtsverlust

und laborchemisch durch:

- ein Zufalls-Plasmaglukosewert $> 200\text{mg/dl}$ oder $11,1\text{ mmol/l}$ zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages
- eine Nüchtern-Plasmaglukose $> 126\text{ mg/dl}/7,0\text{ mmol/l}$ oder
- eine 2h-Plasmaglukose $> 200\text{ mg/dl}/11,1\text{ mmol/l}$ während eines oralen Glucose-Toleranztests (OGTT) bestätigt.

1.2.3 Epidemiologie

Etwa 5 % der Bevölkerung in Deutschland leiden an Diabetes mellitus. Dies entspricht einer Erkrankungszahl von ca. 4 Millionen (Bellach et al. 1998, Hauner et al. 1992, Helmert et al. 1994, Thefeld 1999, Ratzmann 1991). Etwa 90 % sind am Typ II- Diabetes mellitus, der sich meist nach dem 35. Lebensjahr manifestiert und 5 % am Typ I-Diabetes, der sich meist vor dem 35. Lebensjahr manifestiert, erkrankt. Die meisten Diabetiker sind im Alter zwischen 40 und 59 Jahren, wobei 10 % mehr Frauen erkrankt sind. Es bestehen für beide Formen genetische Prädispositionen (Hauner et al. 1999). Ab dem 35. Lebensjahr ist der Typ II-Diabetes die häufigste Diabetesform. Seit 1998 wird sie von der WHO als Insulinresistenz (Hyperinsulinismus) und dadurch resultierenden Insulinmangel definiert. In der Folge kommt es zur nachlassenden oder komplett versagenden Insulinproduktion. Der Typ II-Diabetes tritt oft im Zusammenhang mit Adipositas und dem Metabolischen Syndrom auf (früher auch Altersdiabetes oder Erwachsenenenddiabetes genannt).

Die Prävalenz steigt bis zum 80. Lebensjahr deutlich an, wie Tabelle 1 verdeutlicht: von 2 % bei 40-jährigen bis zu 20 % in höheren Lebensaltern (Icks et al. 2005). Laut Zahlen der "International Diabetes Federation" werden im Jahre 2025 weltweit 333 Millionen Diabetiker erwartet.

Altersklasse [Jahre]	Männer			Frauen		
	gesamt	Ost	West	gesamt	Ost	West
18 - 39	0,6	1,1	0,5	1,3	0,5	1,4
40 - 49	1,2	0,4	1,4	2,6	2,7	2,5
50 - 59	8,0	10,2	7,4	2,8	5,4	2,1
60 - 69	12,9	19,9	11,2	11,4	15,0	10,4
70 - 79	13,0	22,0	11,3	19,4	25,1	18,0
gesamt	4,7	6,5	4,3	5,6	6,9	5,2

**Tabelle 1: Prävalenzzahlen zum Diabetes mellitus (%) aufgrund der Angaben der 18-79-jährigen Teilnehmer des Bundes-Gesundheitssurvey bei der ärztlichen Befragung.
N=7.099, gewichtet entsprechend der Bevölkerungsstruktur 1998**

1.2.4 Medizinische Problematik einer Diabetes mellitus-Erkrankung

Seit Einführung der Insulintherapie sind weniger die akuten Stoffwechsellstörungen als vielmehr die Sekundärkomplikationen für eine erhöhte Mortalität und eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität verantwortlich. Einen Beitrag zur Reduktion der Sekundärkomplikationen leistet nicht zuletzt die möglichst normnahe Einstellung der Blutglucosespiegel. Die Sekundärkomplikationen stellen hauptsächlich kardiovaskuläre Erkrankungen dar (Mehnert et al., 2001). In großen prospektiven klinischen Studien, wie Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) und United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen Hyperglycämie und dem Auftreten von Angiopathien nachgewiesen (DCCT Group 1993, UKPDS Group 1998). Dabei gelten nicht nur die chronische Hyperglycämie, sondern ebenso die akuten postprandialen Blutzuckerspitzen als Ursache für die Entwicklung kardiovaskulärer Folgeschäden.

Andere Studien bestätigen das erhöhte Risiko anhand verschiedener Populationen. (Kannel et al. 1979, Manson et al. 1991, Schuhmacher et al. 1988, Butler et al. 1985, Morrish et al. 1991, Mihara et al. 1986). Einige Langzeit-Studien, wie die Framingham Studie, zeigen, dass bei Diabetikern das Risiko für artherosklerotische kardiovaskuläre Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung verdoppelt ist (Kannel et al. 1979). Diese Risikoerhöhung wird stark durch das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren beeinflusst (Airaksinen 2001, Henry et al. 1997,

O'Sullivan et al. 1991, und Torremocha et al. 2001). Neuere Studien bestätigen diesen Zusammenhang, besonders bei Patienten mit schon klinisch diagnostizierten mikrovaskulären Veränderungen (Jouven et al. 2005).

Durch Einführung der Insulintherapie hat sich die Lebenserwartung der Patienten abrupt erhöht, sodass zunehmend Sekundärkomplikationen den Verlauf und die Prognose des Diabetes mellitus bestimmen (Mehnert 2001). Die Assoziationen zwischen plötzlichem Herztod und Diabetes lassen sich sowohl auf mikro- und makroangiopathische Veränderungen, als auch auf eine Kombination beider zurückführen. Die Mikroangiopathie betrifft unter anderem die Retina, die renalen Glomerula, das periphere Nervensystem und somit auch die cardiale autonome Modulation (Nathan 1993). Diese kann sich in Form von prolongierten QT-Intervallen, erhöhter QT-Dispersion oder verminderter Herzfrequenzvariabilität ausdrücken. Diese Faktoren wiederum können das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien begünstigen (Erwing et al. 1991, Naas et al. 1998, Singh et al. 2000, Whitsel et al. 2001). Bei der Makroangiopathie handelt es sich um atherosklerotische Veränderungen der großen Widerstands- und Leitungsgefäße. Dazu zählen hauptsächlich die Aorta, die Koronararterien und die Mesenterialarterien. Die diabetische Makroangiopathie ist jedoch zusätzlich zu den für Atherosklerose typischen Veränderungen (erhöhte Plättchenaggregation, verringerte Fibrinolyse) auf hyperglycämieinduzierte, proatherogene Mediatoren zurückzuführen (Brownlee et al., 1988). Sie stellt eine gravierende Komplikation mit fatalen Folgen wie koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt oder apoplektischer Insult dar. Im Gegensatz zur Atherosklerose bei Nichtdiabetikern setzt die Makroangiopathie bei Diabetikern in früheren Lebensstadien ein und nimmt einen schwereren Verlauf (Giannattasio et al., 1999). Die frühe Mortalität der Diabetiker ist vor allem auf die Entwicklung der Makroangiopathie zurückzuführen (Sowers et al., 2001, Weidmann et al., 1979). Zusätzlich haben viele Diabetiker zu Beginn ihrer Krankheit eine fehlende Krankheitseinsicht und somit eine mangelnde Compliance. Therapie-Empfehlungen, die Blutglucose, arteriellen Blutdruck, Körpergewicht und Blutlipide in ihren Normgrenzen zu halten, werden deshalb häufig nicht beachtet. Aktuelle Studien schätzen die Compliance von Diabetikern auf 20-80 %, diätetische Maßnahmen auf ca. 65 %, Blutglucosetestungen auf 57-70 % und körperliche Massnahmen auf 19-30 %. McNabb et al. zeigten 1997, dass nur 7 % der Diabetiker voll compliant in Bezug auf alle Aspekte ärztlicher Verordnungen und Ratschläge sind. Mehr als 95 % der Diabetes-Behandlung wird vom Patienten selbst ausgeführt und der Arzt hat wenig Kontrolle über das Management der Erkrankung zwischen den ärztlichen Konsultationen. In der

Costs of Diabetes in Europe 2-Studie (CODE-2) waren in Deutschland 1998 nur 26 % der Patienten auf HbA1c-Werte $<6,5$ % entsprechend den therapeutischen Zielen der „European Diabetes policy group“ eingestellt. 50 % der Typ-II Diabetiker wiesen schon mikro- und/oder makrovaskuläre Komplikationen auf (Liebl et al. 2001). Dies veranschaulicht die extreme Gefährdung von Diabetikern, mit schlecht eingestellten Blutglucosewerten an verschiedenen mikro- und makroangiopathischen Folgeerkrankungen zu erkranken. Zudem führt die Zerstörung der afferenten Nervenfasern, welche die kardiale Nozizeption gewährleisten, besonders häufig zu stillen Ischämien und/oder Myokardinfarkten (Glazier et al. 1991). Dies erschwert sowohl die akute Therapie, als auch die Prävention lebensgefährlicher Ereignisse.

1.2.5 Sozioökonomische Problematik einer Diabetes mellitus-Erkrankung

Die Kostensituation bei Typ-II-Diabetikern ist ein wichtiges sozioökonomisches Problem. Gemäß der CODE-2-Studie waren die Gesamtkosten in Deutschland für Typ II-Diabetiker höher als Schätzungen erwarteten. Diabetes assoziierte Komplikationen und Begleiterkrankungen waren ein Hauptgrund für diese hohen Kosten. Insgesamt beliefen sich die entstandenen volkswirtschaftlichen Gesamtkosten auf 16,05 Milliarden € (31,4 Mrd. DM). Den größten Anteil hiervon trugen die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen mit 61 %. Ein Patient mit Typ-II-Diabetes verursachte, abhängig von seinem Komplikationsstatus, 1,3- (keine Komplikationen) bis 1,4-fach (mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen) höhere Kosten als durchschnittlich für gesetzlich krankenversicherte Personen ausgegeben wurde. Die Hälfte der Gesamtkosten wurde durch die stationäre Behandlung verursacht, 13 % für die ambulante Behandlung und 27 % der Ausgaben entfielen auf die medikamentöse Behandlung (Liebl et al. 2001).

1.3 Parameter zur Risikostratifizierung

1.3.1 Invasive Verfahren

Die Koronarangiographie stellt derzeit den Goldstandard zum Nachweis atherosklerotisch bedingter oder durch kongenitale Veränderungen hervorgerufener Zirkulationsstörungen der Koronarien dar. Nur mit ihr gelingt bis heute der eindeutige Nachweis und die genaue Quantifizierung von Stenosen der Koronargefäße. Die invasive Diagnostik ist deshalb zur Zeit noch immer die unverzichtbare Voraussetzung für wichtige Therapieentscheidungen. Zudem spielt die direkte Kombinationsmöglichkeit mit einem nachfolgenden therapeutischen Eingriff, z. B. einer Ballondilatation oder Stentimplantation eine wichtige Rolle. Diese besitzt, wenn sie von einem eingeübten Team durchgeführt wird, eine äußerst geringe Komplikationsrate von 0,31 % (BQS Qualitätsreport, 2004).

1.3.2 Nichtinvasive Verfahren

In den letzten 15 bis 20 Jahren ist die dominierende Rolle des autonomen Nervensystems bei der Entstehung des plötzlichen Herztodes nachgewiesen worden. Invasive und nicht invasive diagnostische Verfahren zur Primär- und Sekundärprävention eines erhöhten Risikos für einen plötzlichen Herztod konzentrieren sich daher zunehmend auf das autonome Nervensystem und ventrikuläre Repolarisationsstörungen. Das Interesse an der Erfassung ventrikulärer Repolarisationsstörungen leitet sich dabei vor allem aus deren unmittelbaren Bedeutung für die Auslösung und/oder Progredienz fataler ventrikulärer Tachyarrhythmien ab.

Die nichtinvasive Risikostratifikation von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung hat in den letzten Jahren viele Parameter hinzugewonnen und somit die Identifikation von Risikopatienten erheblich verbessert. Besonders das Anfertigen nicht invasiver Untersuchungen, zur Erleichterung der Praktikabilität und Erhöhung der Patienten-Compliance, stellt einen wesentlichen Anspruch an die Risikostratifikation. Neben Ergometrie, Stress-Echokardiographie, Myokardperfusionsszintigraphie, Single-Photonen-Emissions-, Mehrschicht-Spiral- und

Elektronenstrahlcomputertomographie, Positronenemissionstomographie, Stress-, dreidimensionale Magnetresonanztomographie (3D-MRT) und Magnetresonanztomographie-Spektroskopie, bietet sich das Ruhe- und vor allem das Langzeit-EKG mit seinen vielfältigen Möglichkeiten an. Pathologische Spätspotentiale werden mit speziellen Langzeit-EKG-Geräten meist in fünfminütige Abschnitte unterteilt, kontinuierlich aufgezeichnet. Es handelt sich hierbei um niedrig-amplitudige, hochfrequente Potenziale am Ende eines QRS-Komplexes. Sie repräsentieren fragmentierte elektrische Aktivität in Myokardregionen mit inhomogener Gewebsverteilung, besonders in Grenzbereichen eines zurückliegenden Infarktes. Dieses "arrhythmogene Substrat" kann die Grundlage für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien sein (Fetsch 1999).

Unter dem T-Wellen-Alternans versteht man Veränderungen der T-Welle im Mikrovoltbereich unter Belastung, die Dispersion und Heterogenität der ventrikulären Repolarisation repräsentieren. Diese Veränderungen wurden erstmals 1908 von H. E. Hearing beschrieben und in den folgenden Jahrzehnten weiterentwickelt (Zehender 1999). Nach aktueller Studienlage wird durch den hohen negativen Vorhersagewert eine Prädiktion für Patienten mit einem Risiko für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen ermöglicht. Patienten ohne pathologischen T-Wellen-Alternans haben somit ein geringes Risiko für eine ventrikuläre Tachyarrhythmie (Armoundas et al. 1998, Hohnloser et al. 2003, Rosenbaum et al. 1994). In Postinfarktstudien zeigte sich eine Inzidenz eines positiven T-Wellen-Alternans von 25 % (Schwab et al. 2001), bzw. 28 % und in Kombination mit linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 50 % (Ikeda et al. 2000).

Die Baroreflexsensitivität (BRS) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sind ebenso wesentliche Bestandteile im Rahmen der aktuellen Risikostratifikation. Die Baroreflex-Mechanismen sind zentrale Bestandteile der Kreislaufregulation. Obwohl beide Anteile des autonomen Nervensystems involviert sind, wird die BRS ganz überwiegend als Ausdruck des parasympathischen Anteils des Baroreflexbogens interpretiert (Hohnloser 1999). Bei der Bestimmung der BRS wird die Reaktion von Blutdruck und Herzfrequenz auf die Injektion des α -Mimetikums Phenylephrin untersucht. Der Wert für die BRS stellt die Steigung einer Regressionsgeraden des Blutdrucks mit der jeweiligen Herzfrequenz (beziehungsweise der Zykluslänge in ms) dar (Schwab et al. 2003). Die Bestimmung der BRS kann heute unter klinischen Alltagsbedingungen vollständig nicht invasiv durchgeführt werden. Erste klinische Ergebnisse zur prognostischen Wertigkeit der BRS nach Myokardinfarkt wurden 1988 von La Rovere et al. vorgelegt. Sie zeigten in ihrer prospektiven Studie an 78 Patienten eine Korrelation

zwischen kardiovaskulärer Mortalität und erniedrigter BRS. In den folgenden Jahren konnte auch in weiteren Studien gezeigt werden, dass eine erniedrigte BRS (definiert als ein Wert < 3 ms/mmHg) als Maß für die vagale Reflexaktivierbarkeit mit dem höchsten Risiko eines plötzlichen Herztodes assoziiert war, insbesondere bei Postmyokardinfarkt-Patienten (Farrell et al. 1992, Hohnloser et al. 1994). Weiterhin konnte die Hypothese einer reduzierten BRS als Marker für eine gesteigerte elektrische Instabilität des Myokards 1991 von Farrell et al. in elektrophysiologischen Untersuchungen bestätigt werden. Ende der 90er Jahre folgte dann die erste prospektive Studie, die ATRAMI-Studie (autonomic tonus and reflexes after myocardial infarction). An 1284 Patienten < 28 d nach Myokardinfarkt wurden BRS, HRV und LVEF bestimmt. Eine erniedrigte BRS ($< 3,0$ ms/mmHg) erwies sich als statistisch unabhängiger Prädiktor der kardialen Mortalität. Das zusätzliche Vorhandensein einer erniedrigten HRV und einer linksventrikulären EF < 35 % erhöhte das Risiko auf das 3,9 bis 4,7-fache.

1.3.2.1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Quantifizierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ist der häufigste benutzte Parameter zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes. Nichtinvasiv kann sie mittels Echokardiographie oder Myokardperfusionsszintigraphie bestimmt werden. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die LVEF, besonders nach stattgehabtem Myokardinfarkt einer der stärksten Prädiktoren für den plötzlichen Herztod darstellt (Buxton et al., 2002). Mehrere Mortalitätsstudien zeigten, dass eine höhergradig eingeschränkte LV-Pumpfunktion bei Postinfarktpatienten den entscheidenden Risikoparameter für den plötzlichen Herztod darstellt: CAMIAT, EMIAT, MABIS (Cairns et al., 1997; Julian et al., 1997). Zur Identifikation dieser Patienten wurde von Moss et al. 1996 die MADIT-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) als erste große prospektiv und randomisiert angelegte Studie (n=196) durchgeführt. Das Risikopotential wurde anhand der Einschlusskriterien: Postinfarktpatienten (≤ 3 Wochen nach Ereignis) mit einer eingeschränkten LVEF ≤ 35 % und asymptomatischen, nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien und in der elektrophysiologischen Untersuchung induzierbaren, aber nicht durch das Klasse I-Antiarrhythmikum Procainamid supprimierbaren

ventrikulären Tachykardien stratifiziert. Die Gesamtmortalität des Kollektivs konnte durch die Therapie mittels internem ICD im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie um 54 % reduziert werden.

Weitere prospektive Studien schlossen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und durchgemachtem Myokardinfarkt ein, die neben einer Reduktion der LVEF auch Spätpotentiale: CABG-Patch (Coronary artery Bypass graft patch trial investigators. Bigger et al, 1997), induzierbare ventrikuläre Tachyarrhythmien während einer elektrophysiologischen Untersuchung: MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Buxton et al., 1999) und eine reduzierte HRV: DINAMIT (The defibrillator in acute myocardial infarction trial. Hohnloser et al., 2005) aufwiesen. Nachdem DINAMIT die Erwartungen in der Primärprävention des plötzlichen Herztodes mittels ICD nicht erfüllten, schlossen die großen aktuellen Studien gezielt Patienten mit schlechter EF bzw. klinischer Herzinsuffizienzsymptomatik ein. So untersuchte die MADIT II – Studie Postinfarktpatienten mit dem alleinigen Kriterium einer EF von < 30% (Moss et al., 2002). Hierbei konnte durch die ICD-Therapie die Gesamtmortalität im Vergleich zu konventionell behandelten Postinfarkt-Patienten um 31 Prozent gesenkt werden. Die bisher größte ICD-Primärpräventionsstudie: SCD-HeFT (Sudden cardiac death in heart failure trial. Bardy et al., 2005) untersuchte Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und schloss erstmals 2521 Patienten mit dem kombinierten Kriterium einer klinischen Herzinsuffizienz (NYHA II-III) und einer EF < 35% unabhängig von der Grunderkrankung (DCM 48%, KHK 52%) ein. Nach 5 Jahren hatte die ICD-Therapie die Gesamtmortalität gegenüber der rein medikamentösen Therapie um 23% gesenkt (relative Risikoreduktion), die absolute Risikoreduktion betrug 7% (Gesamtmortalität 29% vs 36%). Eine Amiodaron-Therapie ergab im Vergleich zur konservativ medikamentösen Herzinsuffizienztherapie keinen Überlebensvorteil. Die ICD- assoziierte Komplikationsrate betrug perioperativ 5%, im Langzeitverlauf 9%. Leider hat die LVEF nur einen niedrigen positiven prädiktiven Wert von 10-20 % (Haberl et al., 1999).

1.4 Parameter des Langzeit-EKG

1.4.1 Herzfrequenzturbulenz

Die Herzfrequenzturbulenz (Heart Rate Turbulence; HRT) ist einer der neueren Parameter, welcher besonders für die Vorhersage des Risikos bei Patienten nach einem Myokardinfarkt geeignet scheint. Sie beschreibt die physiologische biphasische Reaktion des Sinusrhythmus auf eine ventrikuläre Extrasystole, wie in Abbildung 2 schematisch dargestellt wird: zunächst kommt es zu einer kurzen initialen Beschleunigung mit unmittelbar darauf folgender Verlangsamung der Herzfrequenz.

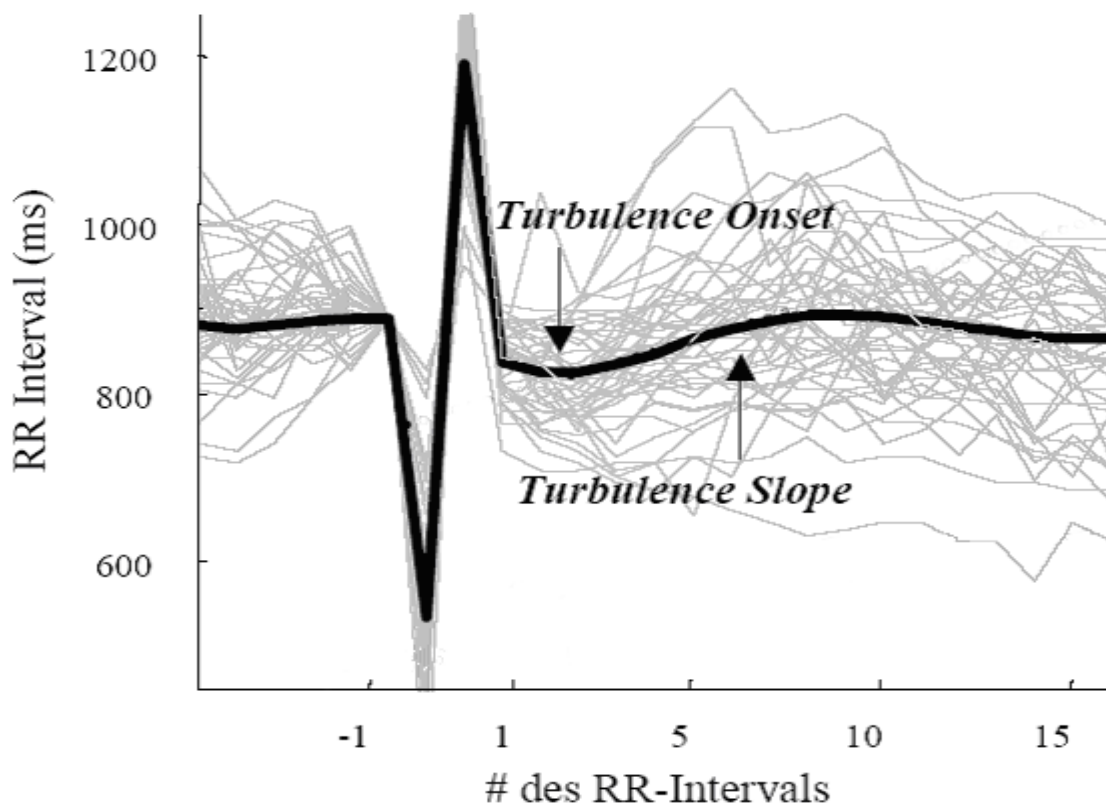


Abbildung 2: Typische HRT-Reaktion bei einem Postinfarktpatienten.

Auf der y-Achse sind die Zeitabstände der RR-Intervalle in ms dargestellt, auf der x-Achse die Anzahl der RR-Intervalle vor und nach einer stattgehabten Extrasystole.

Die schwarze Kurve zeigt das signalgemittelte lokale Tachogramm, das aus den lokalen Tachogrammen einzelner ventrikulärer Extrasystolen (graue Kurven) gemittelt wird.

1.4.1.1 Historischer Abriss

Erste Beobachtungen der sogenannten ventrikulophasischen Sinusarrhythmie wurden 1909 von Erlanger bei einem experimentell erzeugten atrioventrikulären Block beschrieben. Die erste klinische Beschreibung erfolgte 1914 von Hecht bei einem Kind mit Adams-Stokes Syndrom. Später wurde die ventrikulophasische Sinusarrhythmie bei Patienten mit ventrikulär-inhibierten pacing beschrieben (Schmidt et al., 1999).

1979 untersuchte Döhlemann et al. ein Kollektiv von Kinder, indem er die atriale Depolarisation sowohl ösophageal als auch über die Standardmethode ableitete. Auffallend waren hierbei Alternationen der gemessenen RR-Intervalle nach einer vorzeitig einfallenden atrialen Depolarisation. Die RR-Abstände nach einer Extrasystole verkürzten sich zunächst, um nach einigen Schlägen wieder auf die vor der VES bestehenden Länge abzufallen. Döhlemann diskutierte drei mögliche Erklärungen für das gefundene Phänomen: Als erstes vermutete er, dass eine überschießende sympathische Innervation dafür verantwortlich sein könnte. Er führte als Grund auf, dass infolge des Blutdruckabfalls nach einer VES Rezeptoren aktiviert würden, die eine solche Reaktion verursachen, um den Blutdruck angemessen zurückzuregulieren. Als zweite Möglichkeit vermutete er, die erhöhte Spannung des Vorhofgewebes und des Sinusknotens könnte durch die Vorhofkontraktion gegen geschlossene AV-Klappen verantwortlich sein. Zuletzt könnte auch die Änderung des Pulsdrucks in der Sinusknotenarterie die Impulsart verändern.

Detailuntersuchungen wurden schließlich von Schmidt et al. 1999 durchgeführt. Die Forschungsgruppe benannte die Beobachtungen zum ersten Mal Herzfrequenz-turbulenz (HRT) und teilte sie in zwei Parameter ein: den Turbulenz-Onset (TO) und den Turbulenz-Slope (TS), die er mit Hilfe von Daten aus einem digitalen Holter-EKG auswertete. Mit diesen Parametern wird die frühe Akzeleration und spätere Dezeleration des Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole quantifiziert. Entwickelt wurde die Methode an einer Population von 100 Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Um den Voraussagewert und die Stärke der HRT mit anderen gegenwärtig benutzten Nutzen-Risiko-Schätzern zu vergleichen, wurden im Anschluß retrospektiv Daten der Placebo-Gruppe der European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) und des Multicenter Post-Infarction Program (MPIP) gebündelt ausgewertet. Hierbei bewies die HRT einen größeren statistischen Voraussagewert als andere bekannte Risikofaktoren

des Langzeit-EKG. Zusätzlich zeigte sich eine Unabhängigkeit der HRT-Parameter von der Anzahl der VES und der Medikation.

In einem Kollektiv von mehr als 1200 Patienten der ATRAMI-Studie konnte gezeigt werden, dass ein Fehlen der physiologischen HRT eine schlechte Prognose impliziert. Besonders Patienten, bei denen beide Parameter pathologisch verändert waren, wiesen eine hohe Gesamtmortalität auf (Ghuran et al., 2002).

Auch in einer Gruppe von chronisch herzkranken Patienten konnte der Turbulenz-Slope als ein starker prognostischer Faktor zur Voraussage des Herztods ausgewiesen werden, obwohl sich Beschränkungen bei der Vorhersage von tödlichen ventrikulären Arrhythmien zeigten (Koyama et al., 2002; Wichterle et al., 2002). Dabei macht es keinen Unterschied, ob die VES physiologisch entstanden oder in elektrophysiologischen Untersuchungen induziert wurden (Roach et al., 2002). Nachfolgend erwiesen sich die beiden Parameter Turbulenz-Slope und Turbulenz-Onset in einer retrospektiven Studie von Barthel et al. 2003 auch im Vergleich zu anderen Risikoparametern an 1.455 Postinfarktpatienten als potenter Risikofaktor der Gesamtmortalität. Kombiniert mit der Ejektionsfraktion konnte der positive Voraussagewert der kardialen Mortalität von 23 % auf 37 % gesteigert werden.

1.4.1.1 Pathophysiologische Mechanismen

Die Mechanismen der HRT sind noch nicht vollständig identifiziert (Savelieva et al. 2003). Man nimmt jedoch an, dass ein zugrunde liegender Mechanismus die durch einen postextrasystolischen Blutdruckanstieg getriggerte kompensatorische Aktivierung des Barorezeptorreflexes darstellt (Davies et al. 2001, Manson et al. 1991, Mrowka et al. 2000). Durch das verminderte Schlagvolumen der Extrasystole sowie durch die sich anschließende kompensatorische Pause kommt es zu einem geringen Abfall des arteriellen Blutdrucks (Herre et al. 1987, Welch et al. 1989). Die hämodynamischen Veränderungen führen -vermittelt über den Baroreflex- zu einer unmittelbaren Abnahme des Vagotonus und mit einer gewissen Latenz zu einer Zunahme des Sympathikotonus (Marine et al. 2002, Jalife et al. 1983, Pickering et al 1973, Smith et al. 1995, Welch et al. 1989). Die Herzfrequenz steigt bzw. die RR-Intervalle verkürzen

sich. In Folge kommt es zu einem langsamen Anstieg des arteriellen Blutdrucks, der Vagotonus erholt sich und die Herzfrequenz nimmt wieder ab bzw. die RR-Intervalle verlängern sich (Davies et al. 2001, Jalife et al. 1983, Smith et al. 1995, Voss et al. 2002). Die Kenntnis der kurzen Latenzzeit und Dauer von vagalen Effekten und der längeren Latenzzeit und Dauer von sympathischen Einflüssen führte zu der Vermutung, dass die kürzere Phase der Akzeleration mehr auf der fehlenden vagalen Aktivität und einer hämodynamisch ineffizienten Kontraktion, sowie einem fehlenden afferenten Baroreflexsignal, als auf dem sympathischem Einfluß beruht und der folgende Teil der Sinus-Dezeleration eher dem fehlenden sympathischen Einfluß und der Vagus-Aktivierung zuzurechnen ist (Watanabe et al. 2002).

Ein weiteres Phänomen ist die Frequenzabhängigkeit der HRT. Watanabe et al. stellte 2002 eine negative Korrelation zwischen der durchschnittlichen Herzfrequenz und dem Turbulenz Slope fest: eine niedrige Herzfrequenz führte zu einem höheren durchschnittlichen Slope und vice versa. Hierfür kommen mehrere Erklärungen in Betracht. Eine Erklärung könnte sein, dass sich mit der Herzfrequenz die Funktion des Baroreflexes selbst ändert. Es ist bekannt, dass die Funktion des Baroreflexes durch eine Reihe von Faktoren, u.a. Bluthochdruck (Dorward et al., 1982), Ischämie (Hallowill et al., 2002; Iriki et al., 1977), Hormone (Chen et al., 1990), Plättchenfunktion (Li et al., 1992) und körperliche Anstrengung beeinflusst wird (DiCarlo et al., 1992; Ludbrook et al., 1985; Rowell et al., 1990).

1.4.2 Herzfrequenzvariabilität

1.4.2.1 Historischer Abriss

Erste Beobachtungen zum Phänomen der HRV reichen über 1.700 Jahre zurück in das 3. Jahrhundert nach Christus. Damals analysierte der chinesische Arzt Wang Shuhe in seinen Schriften verschiedene Puls-Typen und beschrieb ihre klinische Bedeutung. Eine seiner Feststellungen erinnert frappierend an das Phänomen der HRV: "Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird

der Patient innerhalb von vier Tagen sterben." (Zheng 1986). Der chinesische Gelehrte hatte schon damals erkannt, dass ein variabler Herzschlag Zeichen von Gesundheit ist.

Erste Untersuchungen zu zyklischen Variationen der Herzfrequenz und des Blutdruckes wurden von Traube 1865 und von Mayer 1876 durchgeführt. Von Wenckebach und Winterberg wiesen 1927 in ihrem Werk „Die unregelmäßige Herztätigkeit“ auf die Bedeutung der HRV als Indikator für eine normale Herzfunktion hin. Das Phänomen „Pulsstarre“ galt als pathologisch (Esperer 1992).

In der modernen Wissenschaft wird die HRV erstmals Mitte der 60er Jahre als diagnostisch wichtiges Phänomen beschrieben. Große Bedeutung erlangte sie von Anfang an in der Geburtshilfe, wo sie in Form der "Kardiotokografie" bis heute eine wichtige Rolle spielt. Die Kardiotokografie arbeitet zwar (noch) nicht mit den gängigen HRV-Begriffen (sie spricht vor allem von Oszillation, Dezeleration und Akzeleration), misst aber der Variabilität der fetalen Herzfrequenz eine wichtige prognostische Bedeutung zu. Eine einfache Analyse der HRV, also von Schwankungen der Herzfrequenz, ist schon in den frühen 60er Jahren verwandt und beschrieben worden. Sie wurde in der Geburtshilfe zur fetalen Herzfrequenz-Messung als Hypoxie-Quantifizierung eingesetzt (Hon 1963).

Bereits in den späteren 70er Jahren wurde eine reduzierte HRV mit gesteigerter Mortalität (Wolf 1978) beschrieben. 1981 wurde dann von Akselrod et al. die Leistungsspektralanalyse eingeführt. 1987 zeigte Kleiger et al. in einer Studie mit 808 Patienten, dass Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit deutlich reduzierter HRV (SDNN <50 ms) ein 5,3 mal so hohes Risiko eines plötzlichen Herztodes haben im Vergleich zu Patienten mit normaler HRV. Er vermutete einen Zusammenhang zwischen erhöhter sympathischer und reduzierter parasympathischer Aktivität und resultierender rhythmogener Instabilität. Spätere Studien unterstützen diese Daten. Auch Hohnloser et al und Makikallio et al. beschreiben 1997 und 2001 eine verminderte HRV als prädiktiven Parameter zur Risikostratifizierung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Risiko eines plötzlichen Herztodes. Ebenso fanden La Rovere et al. 2003 eine Assoziation zwischen einer reduzierten HRV bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und erhöhter Mortalität.

1.4.2.2 Pathophysiologische Mechanismen

Die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität erlaubt es, die Aktivität des autonomen Nervensystems im Rahmen von physiologischen und pathophysiologischen Geschehnissen zu untersuchen und überwachen und kann das Gleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem Einfluss auf das Herz beurteilen. Ein wichtiger Anwendungsbereich ist die Überwachung von Patienten nach Myokardinfarkt. Ein sympathovagales Ungleichgewicht kann aber auch in der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse von Patienten beobachtet werden, die an koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie leiden. Zu weiteren beeinflussenden Faktoren zählen die koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, neurologische Krankheiten, sowie Verletzungen des zentralen Nervensystems.

1.5 Untersuchungsziel der Arbeit

Inwieweit die Herzfrequenz-Turbulenz zur Quantifizierung der Alteration der kardialen autonomen Modulation bei Diabetikern geeignet ist, wurde bisher noch nicht vollständig untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird der aktuelle Kenntnisstand der nicht-invasiven Risikostratifikation in Hinblick auf den Stellenwert des 24-h-Langzeit-EKG und vor allem der Herzfrequenz-Turbulenz bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von Nicht-Diabetikern beschrieben. Es soll untersucht werden, inwieweit die Herzfrequenz-Turbulenz neben der Herzfrequenzvariabilität geeignet ist, Veränderungen der autonomen kardialen Modulation bei ambulanten Patienten zu beschreiben.

2 Material und Methoden:

2.1 Patientenkollektiv:

Das Patientenkollektiv umfasste 300 Patienten, die in der Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikum Bonn über einen Zeitraum von 13 Monaten und 10 Tagen (01.01.2003 – 11.02.2004) ein 24 h EKG erhielten. Neben Geschlecht und Geburtsdatum wurde zusätzlich das Alter erfasst. Im folgenden Kreisdiagramm ist die Geschlechtsverteilung des Untersuchungskollektiv dargestellt:

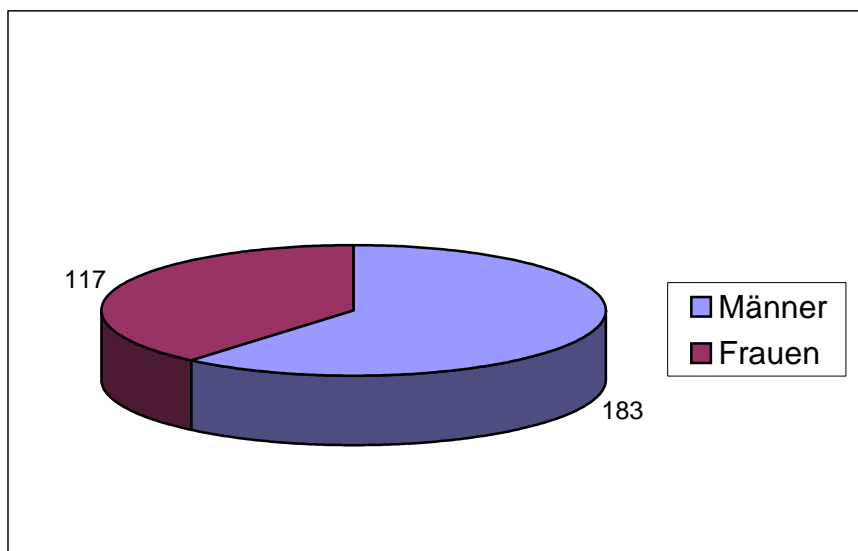


Abb.3: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n = 300 Patienten)

Von der Gesamtzahl des Patientenkollektivs waren, wie in Abbildung 4 ersichtlich wird, 12 % (36) Patienten an Diabetes mellitus Typ II erkrankt (Abb. 4).

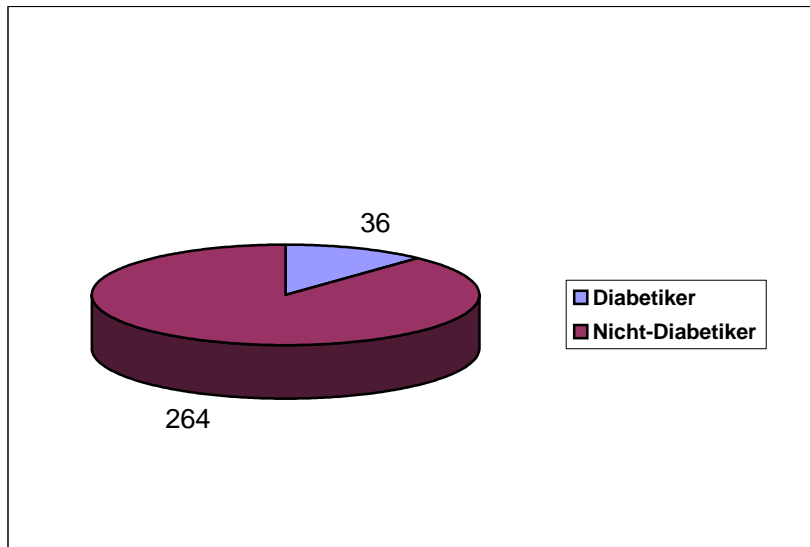


Abb. 4: Anteil der Diabetiker am Gesamtkollektiv

Zum Zweck einer multivariaten Analyse wurde ein bekannter Diabetes mellitus und sämtliche weitere Vorerkrankungen anhand von aktuellen Entlassungs- und Überweisungsbriefen recherchiert. Zur Bearbeitung sämtlicher Daten wurde eine individuelle Datenbank programmiert. Als Basis diente hierbei Filemaker®, eine Datenbanksoftware für den professionellen Einsatz in Unternehmen, die seit 1984 auf dem Markt vertreten ist und die standardisiert zur Datenarchivierung benutzt wird.

An weiteren Vorerkrankungen (VE) wurde das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK), aorto-koronaren Venen-Bypässe (ACVB), Kardiomyopathien (CMP), Aorten- und Mitralklappenab Grad II, Zustand nach Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Herzinsuffizienz ab NYHA Grad III und Trikuspidalinsuffizienz ab Grad II erfasst, wie Abbildung 5 und 6 als relative Zahlen in Prozent veranschaulicht.

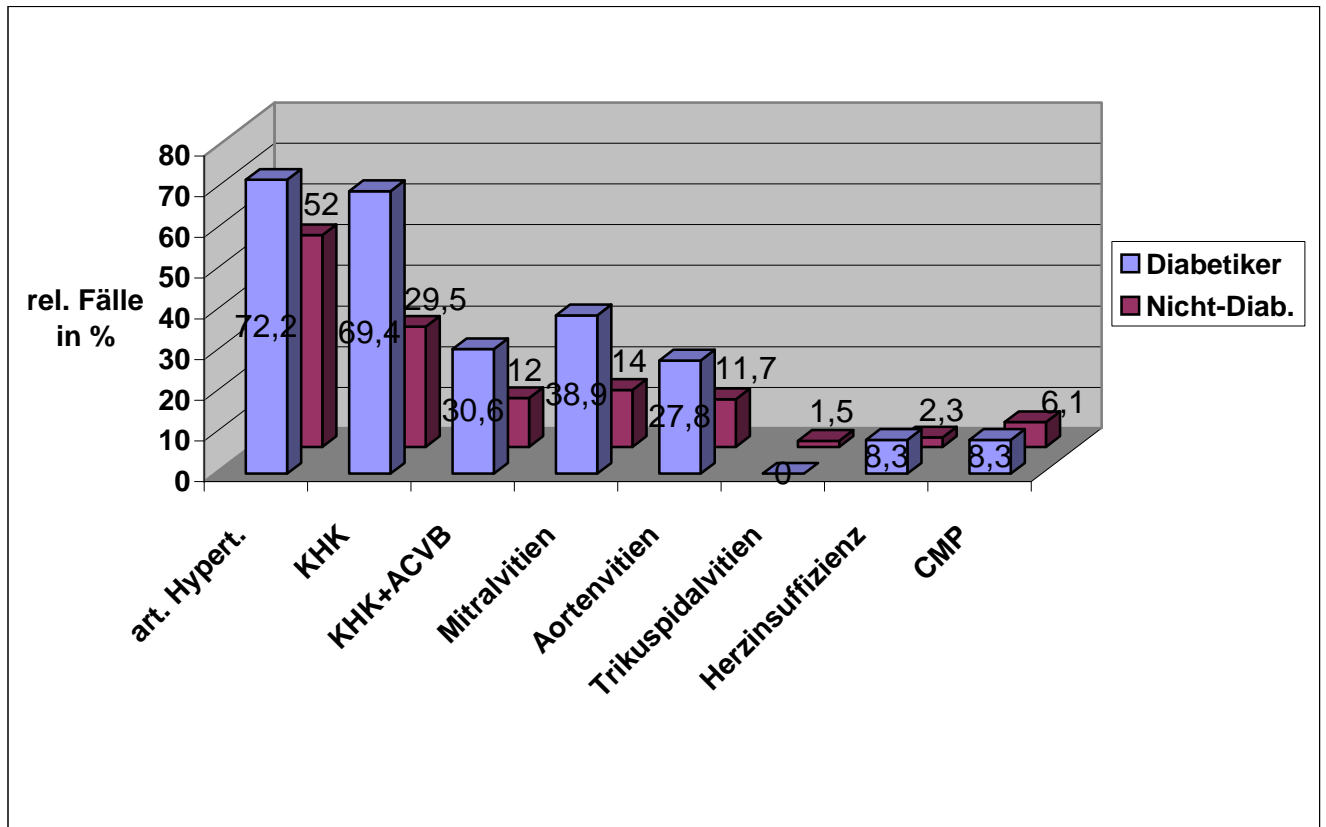


Abb.5: Kardiale Vorerkrankungen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker

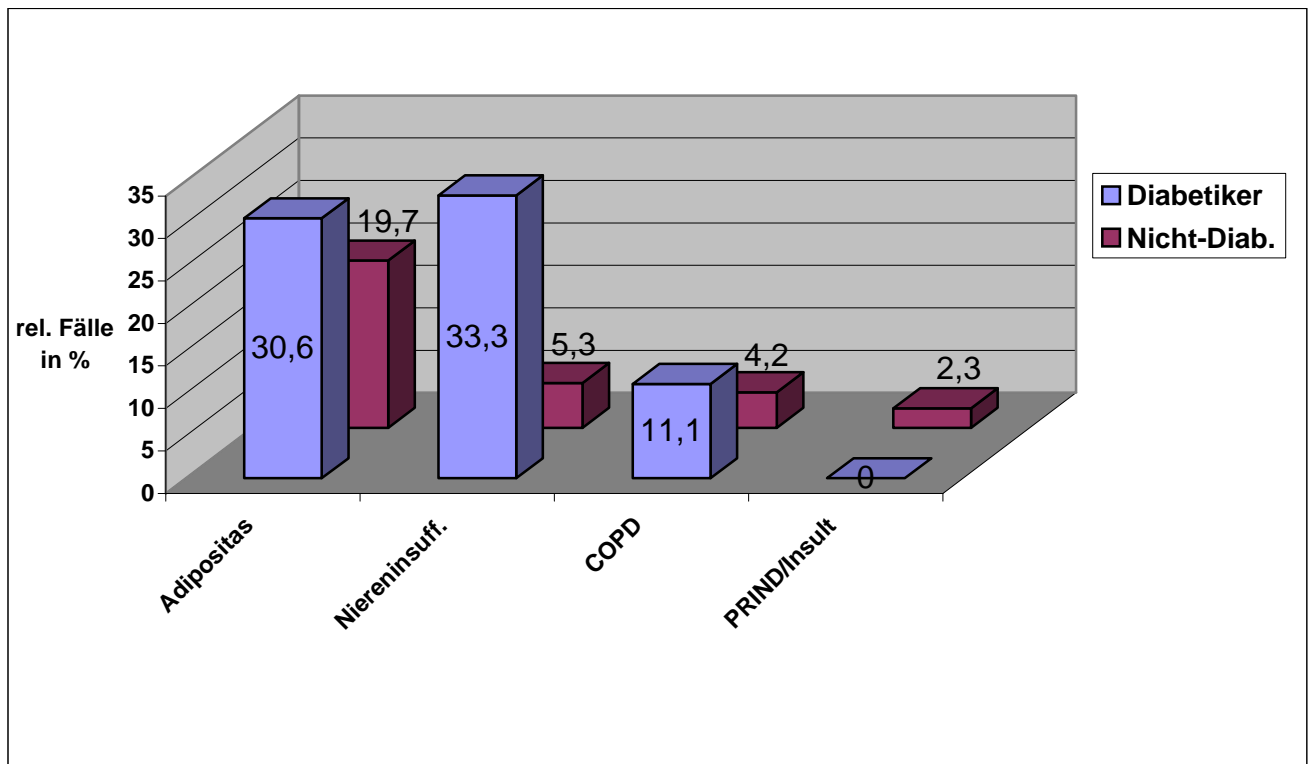


Abb. 6.: Nichtkardiale Vorerkrankungen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zur Quantifizierung der kardialen Pumpfunktion wurden die aktuelle linksventrikulären Ejektionsfraktionen (LVEF) erfasst. Die Berechnungen der LVEF basieren auf einer modifizierten Simpson rule Algorithmus im apikalen 4-Kammerblick.

Definiert wurde eine normale EF bei $> 53\%$ der Auswurfraction, eine leichtgradig reduzierte (leichtgr.red.) bei 40-52%, eine mittelgradig reduzierte (mittelgr.red.) bei 30-39 % und eine hochgradig reduzierte (hochgr.red.) bei $< 30\%$ linksventrikulärer Auswurfraction. Die prozentuale Aufteilung des Gesamtkollektivs wird in Abbildung 7 dargestellt.

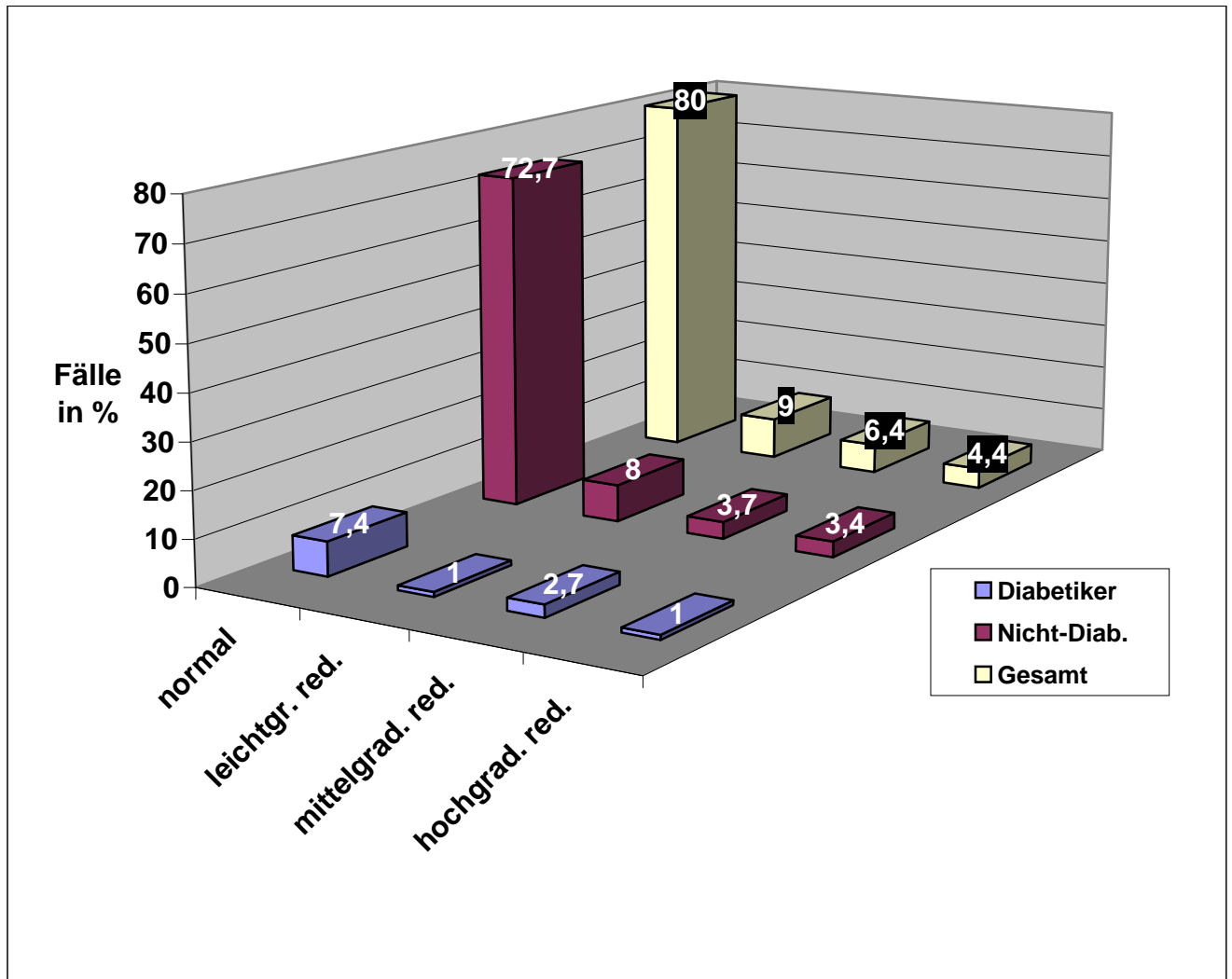


Abb.7: Verteilung der Ejektionsfraktionen der verschiedenen Kollektive.

2.2.2 Langzeit-EKG

Die Langzeit-EKGs wurden aufgrund individueller Indikationen der Patienten durchgeführt, die Auswahl der Personen erfolgte zufällig aus der Datenbank der EKG-Ambulanz. Lediglich eine absolute Arrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern oder -flattern oder häufigen Phasen von paroxysmalem Vorhofflimmern in der Anamnese und völliges Fehlen von spontanen ventrikulären Extrasystolen (VES) in der Phase der Langzeit EKG-Aufzeichnung galt als Ausschlusskriterium, da hierdurch die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität und vor allem der

Herzfrequenz-turbulenz-turbulenz unmöglich ist (Francis et al. 2005). Die Langzeit-EKGs (Oxford Medical™ FD3-System, Abtastfrequenz 1024 Hz) wurden während eines Tages mit normaler körperlicher Aktivität aufgezeichnet. Alle Langzeit-EKGs wurden einzeln überprüft, um asymptotische Fälle von Vorhofflimmern oder -flattern zu detektieren. Bei Mehrfachuntersuchungen eines Patienten wurde jeweils das zeitlich letzte Langzeit-EKG ausgewählt. Um eine möglichst hohe Standardisierung der Daten zu erhalten, wurden nur die zeitlich neusten EKG über einen Zeitraum von 13 Monaten und 10 Tagen verwendet, um technische und apparative Voraussetzungen vergleichbar zu gestalten. Die Zwei-Kanal 24h EKGs wurden auf PCMCIA Flash Cards aufgezeichnet und mithilfe eines handelsüblichen Digital-scanners (SyneTec™, Version 2.00, Ela Medical, Paris, France) ausgewertet. Die RR-Intervalle wurden zusätzlich in Tag (8:00-21:00)- und Nachtperioden (23:00-6:00) eingeteilt.

2.2.3 Herzfrequenz-turbulenz

Basierend auf dem Langzeit-EKG wurde die Herzfrequenz-turbulenz, die Herzfrequenzvariabilität und die durchschnittliche Herzfrequenz berechnet. Schmidt et al. beschreiben 1996 die Herzfrequenz-turbulenz als eine biphasische kurzzeitige Oszillation der Sinuszykluslänge nach einer ventrikulären Extrasystole, welche nach dem Vorschlag von Schmidt et al. 1999 mit zwei numerischen Parametern beschrieben werden: dem Turbulence-Onset (TO) und dem Turbulence-Slope (TS).

2.2.3.1 Turbulence-Onset

Der Turbulence-Onset ist ein Maß für die initiale Akzeleration. Er gibt die Änderung der Herzfrequenz nach der ventrikulären Extrasystole im Vergleich zu den RR-Intervallen unmittelbar davor wieder. TO wird definiert als relativer prozentualer Unterschied zwischen dem Mittelwert der ersten beiden einer VES folgenden Sinusrhythmus-Intervalle und den letzten

beiden der VES vorangehenden Sinusrhythmus-Intervalle geteilt durch den Mittelwert der letzten beiden RR-Intervalle vor der VES: In Anlehnung an Schmidt et al. wird die Formel

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{RR_{-2} + RR_{-1}}$$

benutzt, wobei RR_i der i -te Sinusrhythmus nach ($i > 0$) der postextrasystolischen kompensatorischen Pause ist oder dem Intervall der VES vorrausgehend ($i < 0$), wie anhand des Rhythmusstreifens in Abbildung 8 verdeutlicht wird.

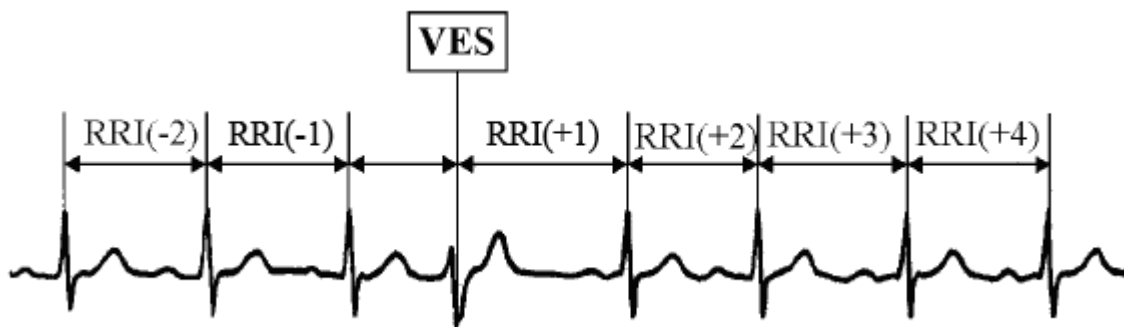


Abb.8: Nomenklatur der RRI's um eine VES

Aus praktischen Gründen wird der Wert des Turbulence Onset in Prozent angegeben. Positive Werte ($TO > 0$ %) bezeichnen eine postextrasystolische Sinusrhythmus-Dezeleration, negative Werte ($TO < 0$ %) eine Akzeleration. Der optimale Cut-off Wert für den TO (zur Abgrenzung einer normalen von einer pathologischen Reaktion) beträgt 0 %, d.h. ein $TO < 0$ % ist normal (Schmidt et al. 1999).

2.2.3.2 Turbulence-Slope

TS wurde als die Steigung der steilsten linearen Regressionsgeraden, die durch fünf konsekutive RR-Intervalle innerhalb des ersten und zwanzigsten postextrasystolischen RR-Intervall gelegt werden kann definiert (siehe Abbildung 9).

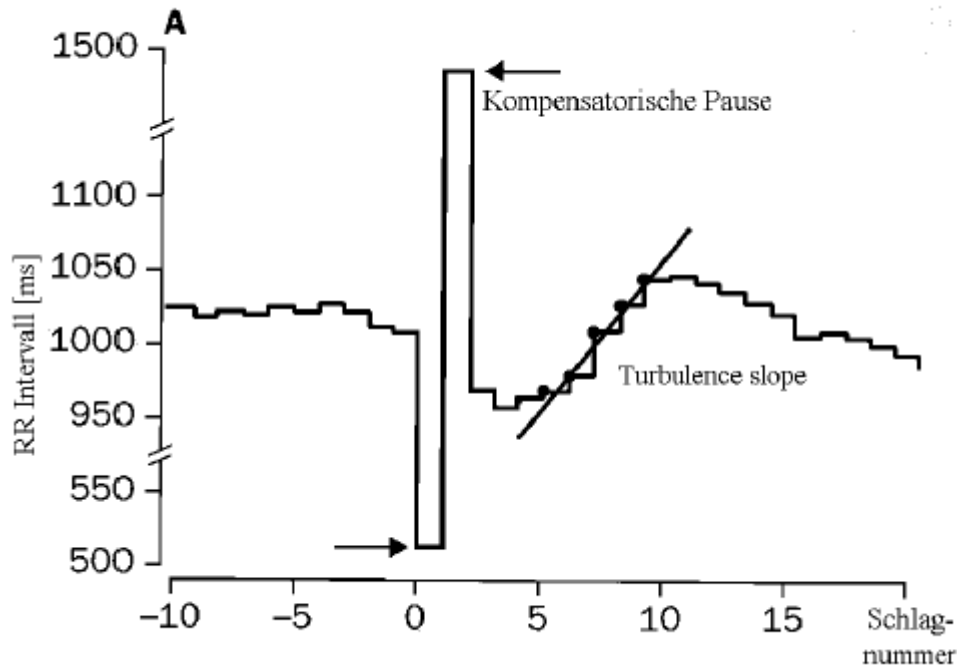


Abb. 9 :Turbulence Slope im lokalen Tachogramm

Die Einheit ist ms/RR-Intervall. Der definierte Cut-off Wert für TS liegt bei 2,5 ms/RR-Intervall, d.h. $TS \geq 2,5 \text{ ms/RR-Intervall}$ ist normal (Schmidt et al. 1999).

Da sich die postextrasystolischen Fluktuationen der RR-Intervalle im Bereich von Millisekunden abspielen und von Herzfrequenzvariabilität anderen Ursprungs (Atmung, Stress, körperliche Anstrengung, etc.) überlagert werden, wird die HRT in einem sogenannten signalgemittelten lokalen Tachogramm dargestellt. Hierzu werden die RR-Intervalle, welche die einzelnen VES umgeben, gegen ihre relative Position zur VES aufgetragen und anschließend zum sogenannten „signalgemittelten lokalen Tachogramm“ gemittelt, wie in Abbildung 10 dargestellt.

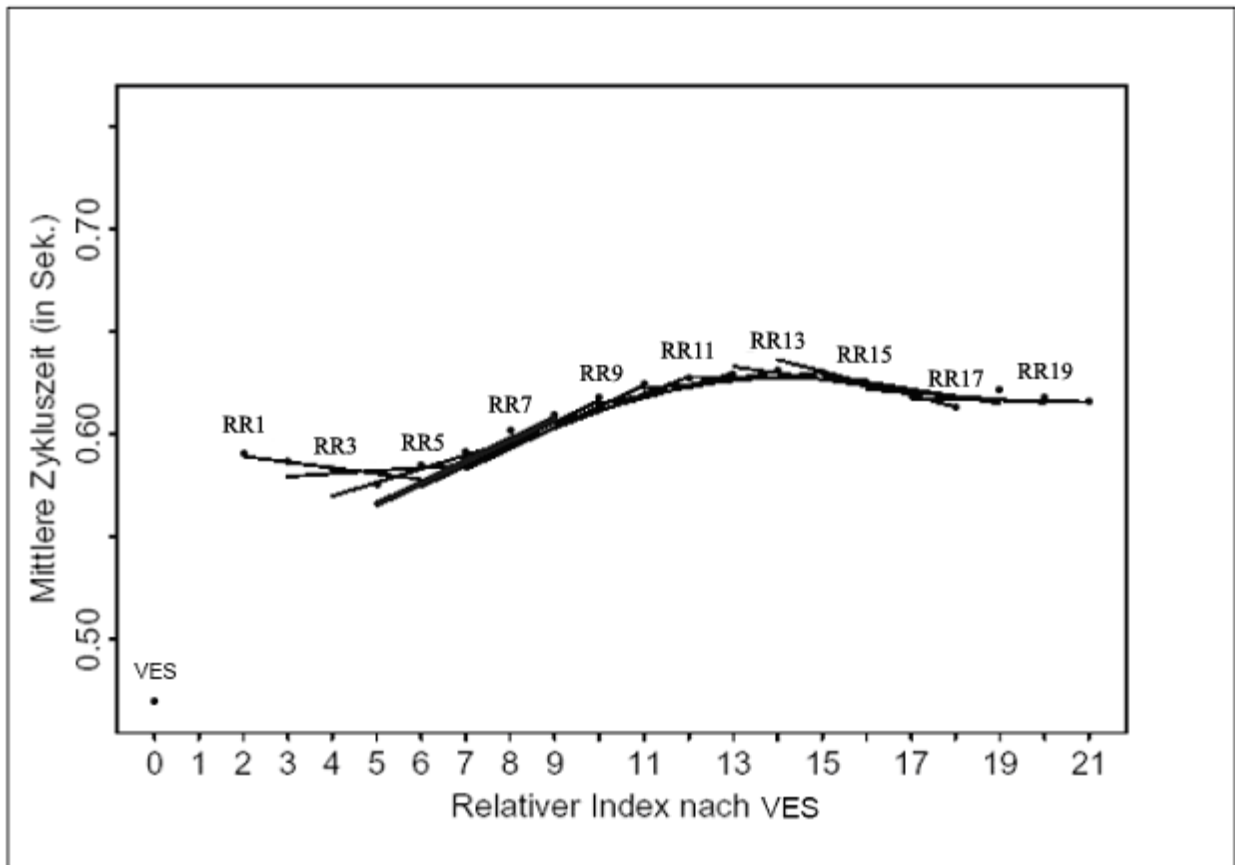


Abbildung 10: Beispiel für eine Darstellung der Regressionsgeraden über den RR-Intervallen bei der HRT-Slope-Berechnung (modifiziert nach G. Veit, Marburg).

TO und TS wurden getrennt voneinander mithilfe des Computerprogramms HRT!View® berechnet (abrufbar unter www.h-r-t.com). HRT!View® ist ein Programm zur Visualisierung der Herzfrequenz-turbulenz. Es ermöglicht eine schnelle Untersuchung der individuellen ventrikulären Extrasystole (VES) und ihres korrespondierenden Tachogramms innerhalb des Langzeit EKGs. Das Programm hat durch seine Fähigkeit, falsch positive VES zu erkennen, seine Effizienz bewiesen. HRT!View kann folgende Langzeit EKG Formate untersuchen: Oxford Excel2, Reynolds Pathfinder700 and ELA Medical (ISHNE-Format). Abbildung 11 und 12 verdeutlichen schematisch die physiologischen und pathologischen Veränderungen nach stattgehabter VES.

RR-Intervall (in ms)

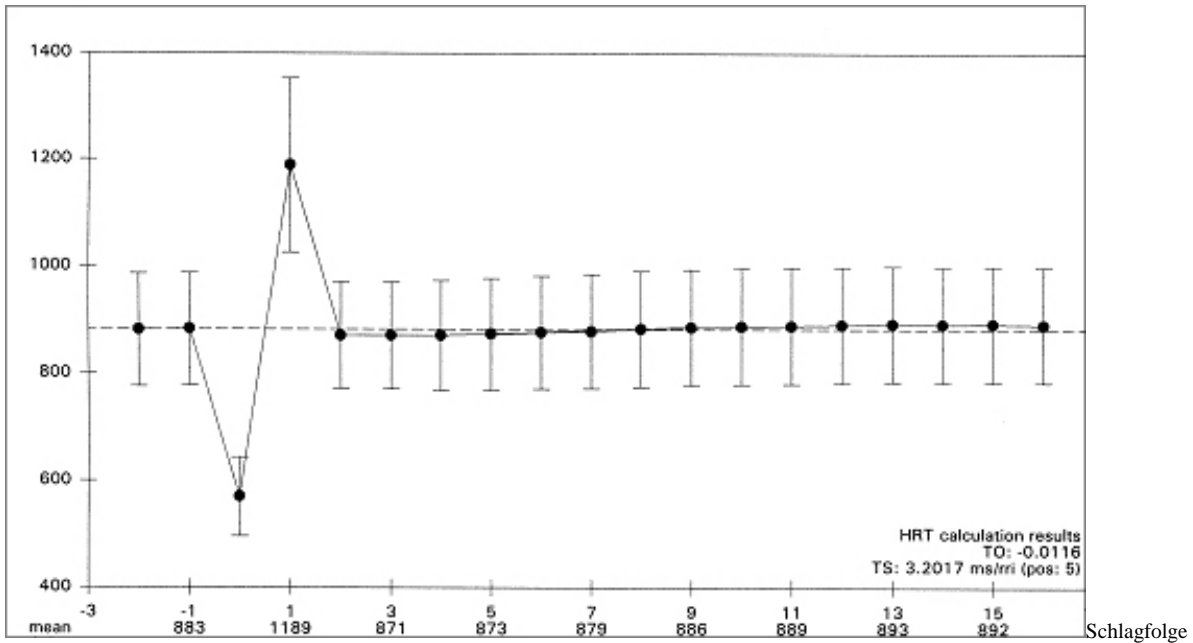


Abb.11: Physiologische postextrasystolische Akzeleration-Dezelerations-Sequenz der RR-Intervalle nach einer VES (nach Schwab 2003, HRT!View®)

RR-Intervall (in ms)

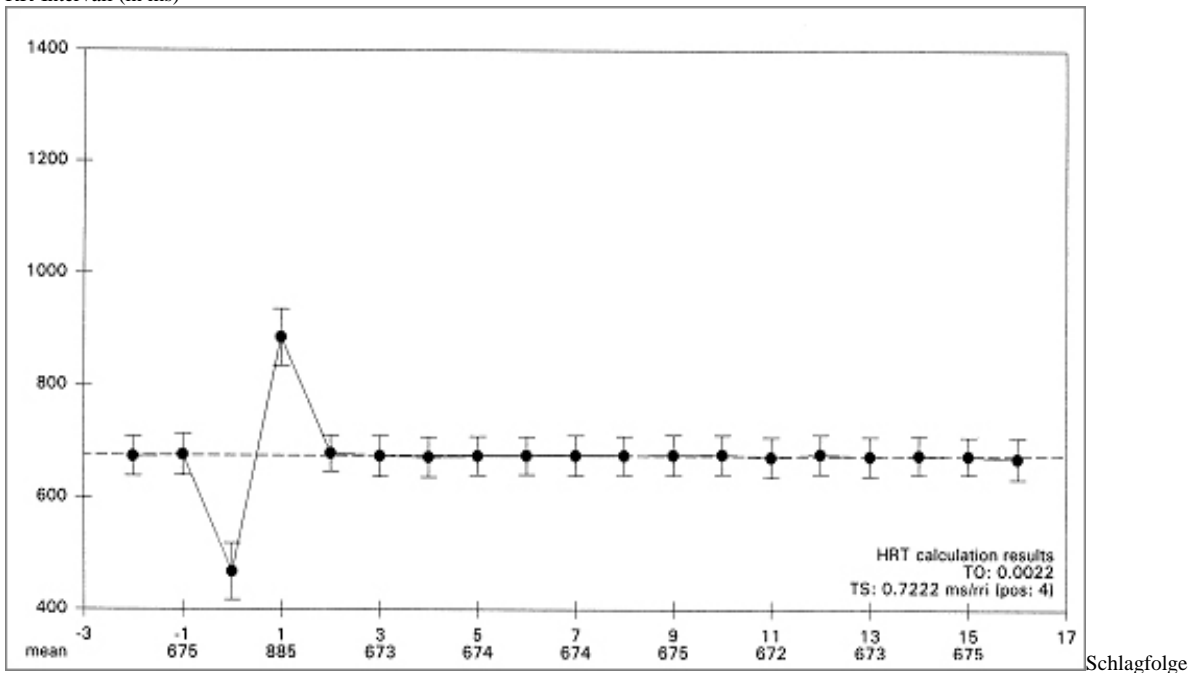


Abb.12.: Pathologischer postextrasystolischer Turbulence Slope (TS) und Turbulence Onset (TO) mit gedrungener, niedriger Oszillation mit fehlender Akzeleration und Dezeleration der Sinus-Zykluslänge. Die Herzfrequenz erreicht fast sofort nach der VES ihr vorheriges Niveau (nach Schwab 2003, HRT!View®).

2.2.4 Herzfrequenzvariabilität

Die HRV beschreibt die zeitliche Variation zwischen aufeinander folgenden Herzschlägen. Da diese Variationen auf Regulationsmechanismen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems beruhen, können aus der HRV Rückschlüsse auf die Aktivität des autonomen Nervensystems gezogen werden. Die Berechnung und Analyse wurde 1996 von der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology standardisiert. Nach diesen Empfehlungen wurde die HRV in der vorliegenden Arbeit berechnet. Die Variationen der Herzfrequenz können durch unterschiedliche Methoden evaluiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl zeit- (time domain), als auch frequenzbezogene (frequency domain) Messungen berücksichtigt. Bei Erfassung der zeitbezogenen Daten kann entweder die Herzfrequenz zu jedem Zeitpunkt, oder die Intervalle zwischen den sukzessiven normalen Komplexen ermittelt werden. In einer kontinuierlichen Langzeit-EKG-Aufzeichnung wird jeder QRS-Komplex erfasst und die sogenannten Normal-zu-Normal (NN)-Intervalle (dies sind alle Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen, die aus einer Depolarisation des Sinusknoten entstehen) ermittelt. Hieraus wurden die Mittelwerte der NN-Intervalle und der Herzfrequenz berechnet. Mathematisch gleichbedeutend zur Varianz ist die Total Power der Spektralanalyse, SDNN reflektiert somit alle zyklischen Komponenten, die in der Phase der EKG-Aufzeichnung für die Variabilität verantwortlich sind. Zusätzlich wurde die RMSSD, als Quadratwurzel aus den quadrierten Mittelwerten von Delta RR berechnet. Zur Analyse der frequenzbezogenen Daten stehen seit den späten 1960er Jahren verschiedene Spektralmethoden (Kay et al. 1981) zur Verfügung. In der vorliegenden Studie wurden nichtparametrische Methoden unter Zuhilfenahme der Fast Fourier Transformation (FFT) als Algorithmus zur Berechnung benutzt. Die FFT ist ein mathematisches Verfahren zur Umwandlung zeitbezogener (Herzfrequenzabstände) in frequenzbezogene Daten. Aus den kontinuierlichen Veränderungen, der Spektraldichteverteilung oder Energiedichteverteilung (power) wurden Frequenzbereiche und daraus abgeleitete Größen berechnet. Neben dieser nichtparametrischen Methode wurden auch parametrische Methoden eingesetzt. Die Komponenten der Kurzzeit-Frequenzanalyse sind: sehr niedrige (very low frequency =VLF: 0,003-0,04 Hz), niedrige (low frequency = LF: 0,04 - 0,15 Hz) und respiratorische oder hohe Frequenzanteile (high frequency =HF: 0,15–0,40Hz). Das Ultra low frequency (ULF)-Band, das per definitionem Fluktuationen darstellt, die alle 5min. bis alle 24 h auftreten, wurden nicht berücksichtigt, da die Software entwickelt wurde, um Kurzzeit-

Spektralanalysen bei Zeitabständen < 5 min. durchzuführen. Die Gesamtkraft (Total Power) ergibt sich anschließend durch die Integration des Kraftspektrums von 0,008 bis 0,50 Hz. Das Frequenz- oder Leistungsspektrum im hochfrequenten Bereich wird dem Parasympathikus zugeordnet, das der niedrigen Frequenzen dem Sympathikus, während die mittleren Frequenzen durch beide Systeme beeinflusst werden (Löllgen et al. 1999). Die Normverteilung der Total Power und der zentralen Frequenz von LF und HF sind nicht starr, sondern variieren in Relation zu Veränderungen der autonomen Modulation des Herzzyklus (Furlan et al. 1990, Malliani et al. 1991, Pagani et al. 1986). Die physiologische Erklärung der VLF ist weniger definiert und die Existenz eines spezifischen physiologischen Prozesses vergleichbar mit den Herzzyklus Veränderungen sind fraglich. Die Messungen der VLF, LF und HF-Komponenten werden in absoluten Werten der Power dargestellt, in der Einheit ms^2 .

2.3 Statistische Analysen

Die gemessenen numerischen Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, Medianwerte mit Angaben des Streubereichs (Minimal- und Maximalwert). Vergleiche zwischen Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test zweiseitig statistisch ausgewertet. Für alle Analysen galt ein Signifikanzniveau von $< 0,05$. Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences Inc. Version 11.0, Chicago, Illinois, USA) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten

In diesem Abschnitt werden die Studienergebnisse der Diabetiker mit denen der Nicht-Diabetiker verglichen.

	p-Wert (Diabetiker / Nicht-Diabetiker)
Alter	0,088
TO	0,069
TS	0,0001
Position	0,17
MHR	0,256
SDNN	0,0001
RMSSD	0,869
VLF	0,002
LF	0,007
HF	0,391
TP	0,012
EF	0,0001

Tabelle 2: Signifikanzverteilung des Gesamtkollektivs (n = 300)

Aus dem Gesamtkollektiv von 300 Patienten waren 36 (12 %) an Diabetes erkrankt. Das mittlere Alter der Diabetiker betrug, wie in Abbildung 13 ersichtlich, 64 Jahre, das der Nicht-Diabetiker 58 Jahre. Der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 85 Jahre. Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen dem diabetischen und dem nicht-diabetischen Patientenkollektiv ($p=0,088$).

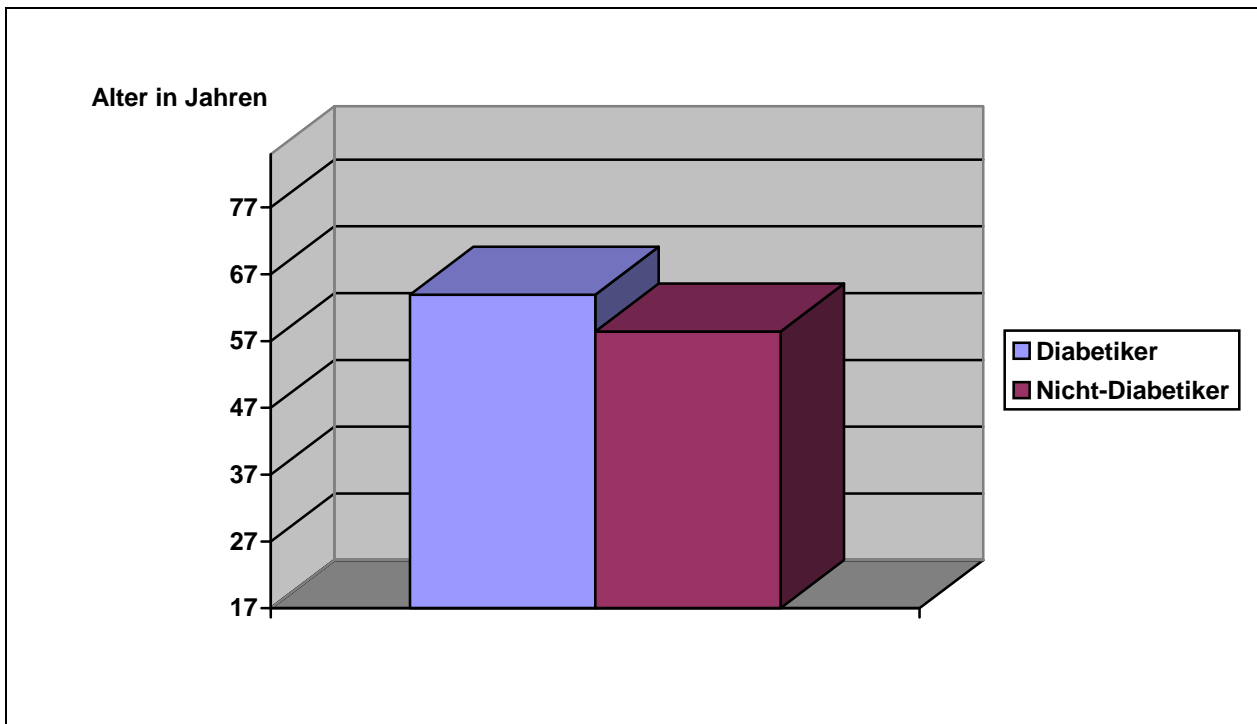


Abb.14: Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektives (n = 300).

Aus dem Kollektiv der Diabetiker litten eine hohe Anzahl der Patienten an kardialen Erkrankungen: 26 Patienten (72,2 %) wiesen eine bekannte arterielle Hypertonie auf, 25 (69,4 %) eine bekannte koronare Herzkrankheit (KHK), 11 (30,6%) eine KHK mit zusätzlicher aortocoronarer Bypass-Operation (ACVB-OP). Bei 14 Patienten (38,9%) waren Mitralklappenmittel mittels transthorakaler Echokardiographie gefunden worden, 10 (27,8%) wiesen Aortenklappenmittel und 3 (8,3 %) eine bekannte Herzinsuffizienz auf. Unter einer Cardiomyopathie (CMP) litten 3 (8,3%) Patienten. Bekannte Trikuspidalklappenmittel wurden im diabetischen Kollektiv nicht registriert. Die Anzahl der genannten Erkrankungen fiel im nichtdiabetischen Kontrollkollektiv geringer aus. 138 (52,3%) wiesen eine arterielle Hypertonie auf, 78 (29,5%) eine bekannte KHK, 32 (12,1%) kombiniert mit einer zusätzlichen ACVB-OP. Bei 37 (14%) Patienten waren Mitralklappenmittel bekannt, bei 31 (11,7%) Aortenklappenmittel und bei 4 (1,5%) Patienten Trikuspidalklappenmittel. Unter einer bekannten Herzinsuffizienz litten 6 Patienten (2,3%), unter einer CMP 16 Patienten (6,1%). Die prozentuale Aufteilung der genannten Erkrankungen in beiden Kollektiven ist in Abbildung 14 veranschaulicht.

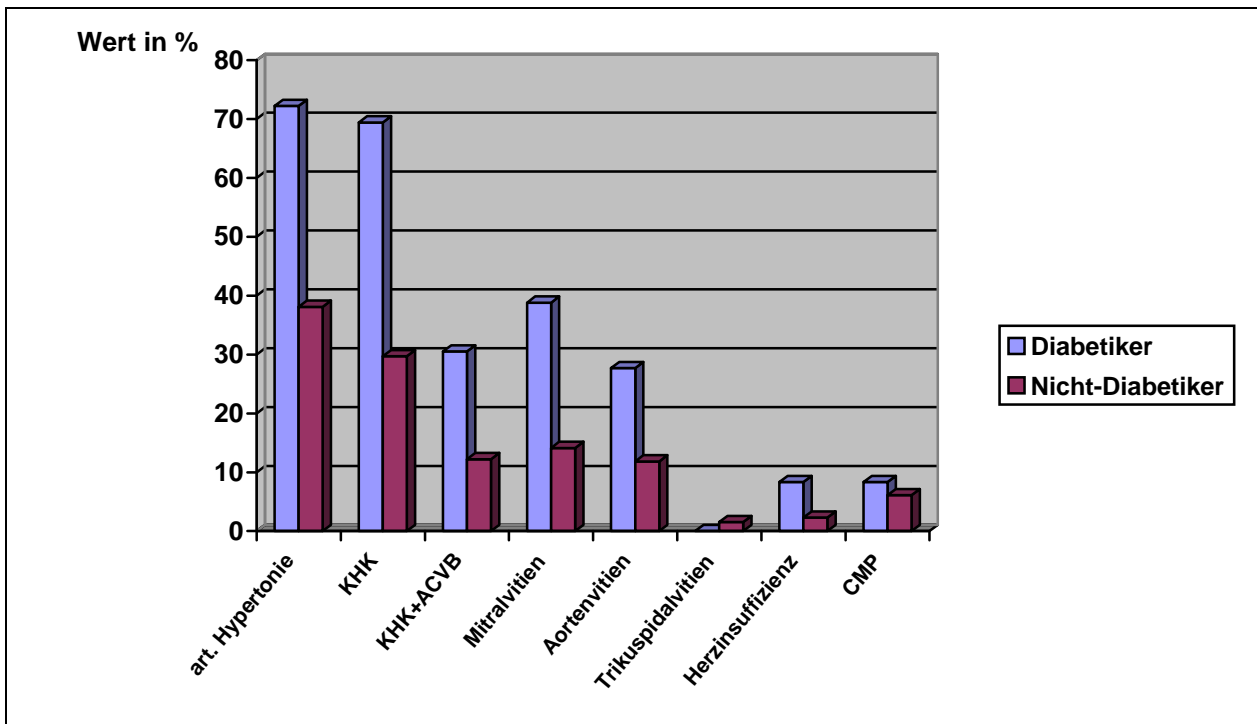


Abb.15: Prozentuale Verteilung der kardialen Erkrankungen des Gesamtpatientenkollektives.

Auch die Anzahl der nichtkardialen Erkrankungen ist in der Gruppe der Diabetiker zahlreicher vertreten. 11 Patienten (30,6%) waren übergewichtig, 12 (33,3%) litten an einer bekannten Niereninsuffizienz und 4 (11,1%) an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Insulte oder prolongierte reversible ischämische neurologische Defizite (PRIND) wurden nicht verzeichnet. In der Gruppe der Nicht-Diabetiker waren 52 (19,7%) übergewichtig, 14 (5,3%) wiesen eine Niereninsuffizienz und 11 (4,2%) eine COPD auf. Ein durchgemachter Insult oder PRIND war bei 6 Patienten (2,3%) bekannt.

In Abbildung 15 wird die prozentuale Aufteilung der genannten nichtkardialen Erkrankungen in beiden Kollektiven verdeutlicht.

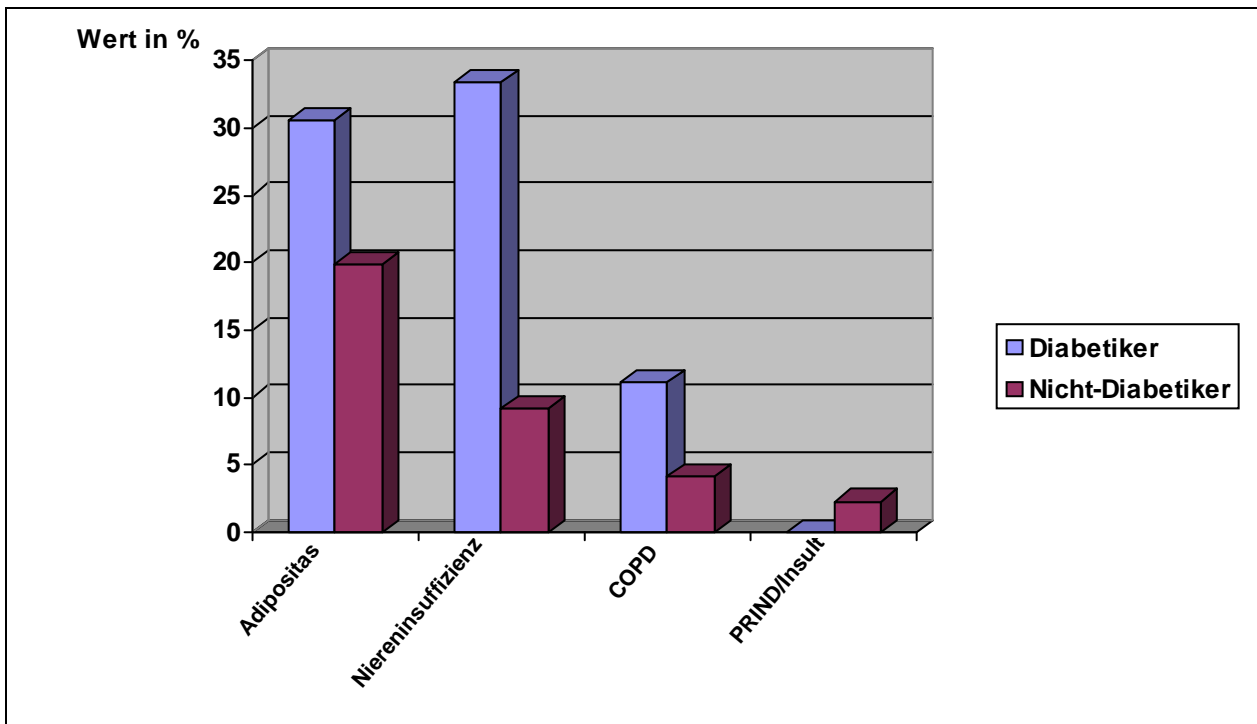


Abb.16: Prozentuale Verteilung der nichtkardialen Erkrankungen des Gesamtpatientenkollektives.

Die Anzahl der erkrankten Diabetiker war bei bekannter KHK ($p < 0,001$), KHK und Z.n. ACVB-OP ($p = 0,004$), bekannten Aortenvitien ab Grad II ($p = 0,004$), bekannten Mitralvitien ab Grad II ($p = 0,003$), Z.n. Myokardinfarkt ($p < 0,001$), arterieller Hypertonie ($p = 0,026$) und bekannter Niereninsuffizienz ($p < 0,001$) signifikant höher. Nicht signifikant erhöht war die Anzahl der diabetischen Patienten mit bekannter dilatativer Cardiomyopathie ($p = 0,452$), Adipositas ($p = 0,144$) und COPD ($p = 0,077$).

3.2. HRT

Bezüglich der Daten der Herzfrequenz-turbulenz bei Diabetikern und Nichtdiabetikern gab es unterschiedliche Ergebnisse. Die Berechnung sowohl des Turbulence Onset, als auch des Turbulence Slope ergab niedrigere Werte für das diabetische Patientenkollektiv, wie Abbildung 16 und 17 darstellt. Für den Turbulence Slope ergaben sich hochsignifikante niedrigere Werte für das Kollektiv der Diabetiker ($p < 10^{-3}$). Dies gilt nach Aufteilung der Diabetiker und Nichtdiabetiker in vier verschiedenen Ejektionsfraktionsgruppen (1= erhaltene EF $\geq 53\%$, 2 =

leichtgradig reduzierte EF: 40 - 52%, 3 = mittelgradig reduzierte EF: 30 - 39% und 4 = hochgradig reduzierte EF <30%) besonders für das Kollektiv der Diabetiker, die eine erhaltene Ejektionsfraktion aufweisen ($p = 0,17$). Die Werte für den Turbulence Onset ergaben bei dem zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test grenzwertig signifikant niedrigere Werte für die Diabetiker ($p = 0,069$), auch hier besonders ausgeprägt bei den Patienten, die eine erhaltenen EF aufweisen.

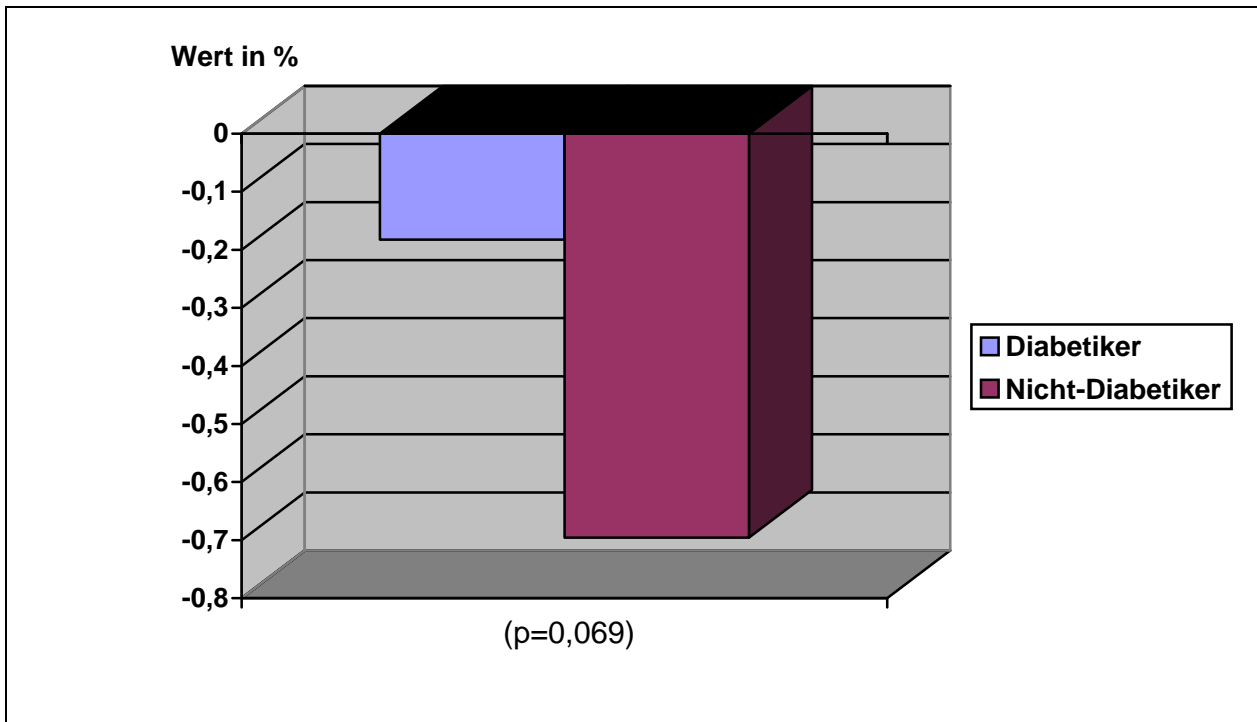


Abb.17: Verteilung der HRT Onset Werte des Gesamtpatientenkollektives.

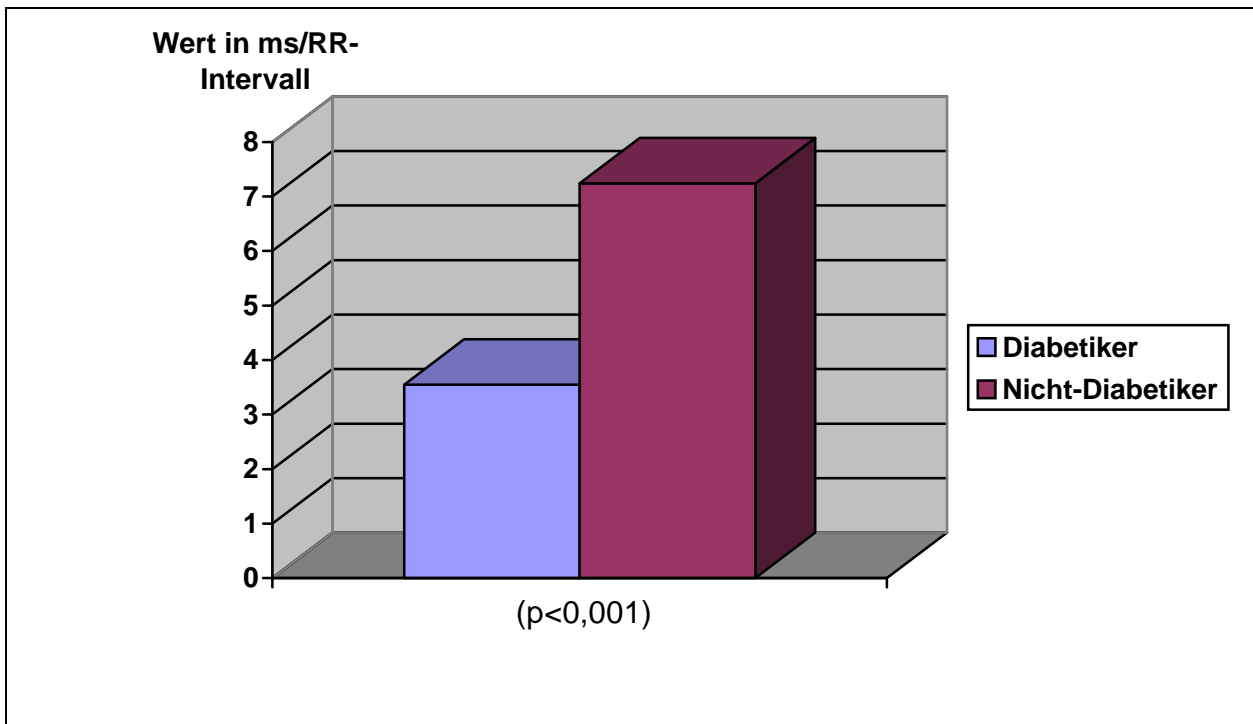


Abb.18: Verteilung der HRT Slope Werte des Gesamtpatientenkollektives.

Die Position, das heißt diejenige Stelle der maximalen Steigung der extrasystolischen Frequenzakzeleration ergab nicht-signifikante Werte ($p=0,170$) beim Vergleich zwischen beiden Gruppen. Ebenso verhielt es sich mit der Mean Heart Rate, der durchschnittlichen Herzfrequenz, die keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven aufwies ($p=0,256$).

3.3. HRV

Die frequenzbezogenen Werte der HRV wiesen in der Gruppe der Diabetiker in allen Frequenzspektren niedrigere Werte, das heißt eine eingeschränkte Schwankungsbreite der Herzfrequenz auf. Während das Frequenzspektrum im niedrigen, sympathikusbeeinflussten Frequenzbereich hochsignifikant niedrigere Werte (VLF: $p=0,02$, LF: $p=0,07$) für das diabetische Patientenkollektiv aufweist, zeigen sich im hochfrequenten, eher parasympathikusbeeinflussten Bereich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kontrollgruppen (HF: $p=0,391$). Der Quotient der Frequenzspektren des niedrigen verglichen mit den Frequenzspektren des

hochfrequenter Bereich ergab wiederum signifikant niedrigere Werte für das diabetische Patientenkollektiv (LF / HF: $p=0,012$). Schematisch wird dies in Abbildung 18 dargestellt.

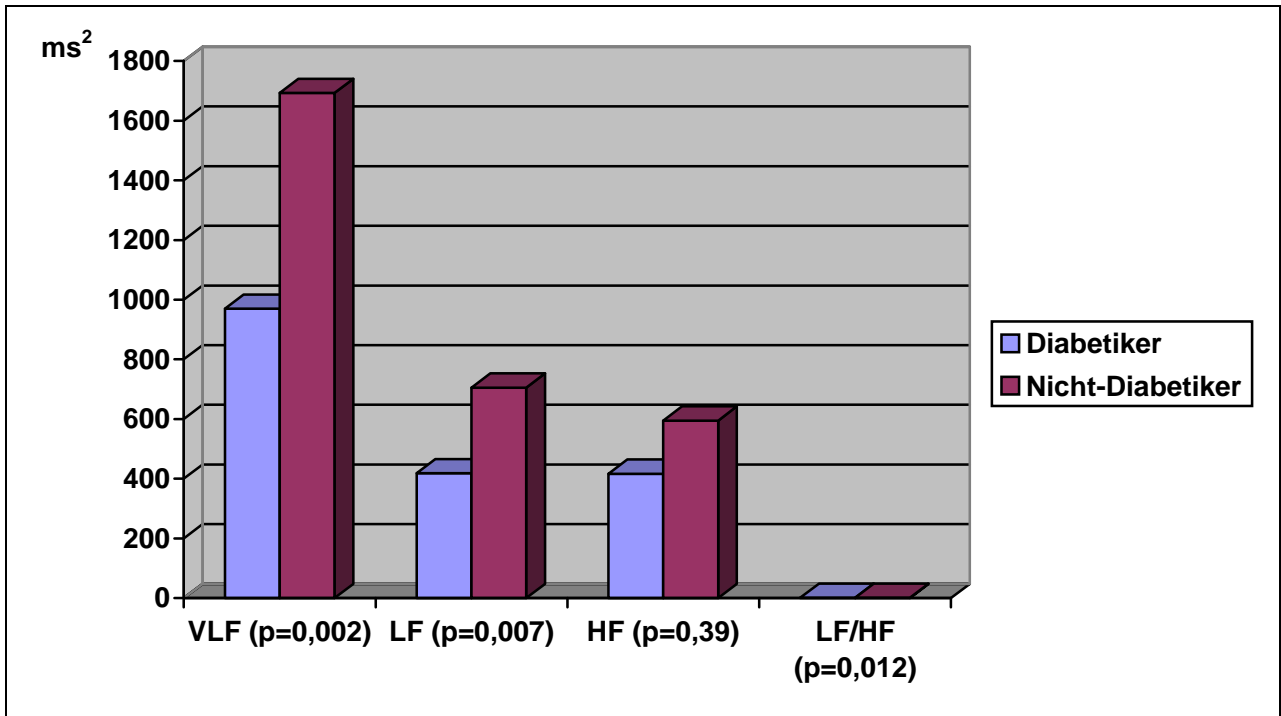


Abb.19: Verteilung der frequenzbezogenen HRV-Werte des Gesamtpatientenkollektives.

Die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) ergab wiederum signifikant niedrigere Werte bei den Diabetikern ($p < 10^{-3}$), selbst bei Patienten mit erhaltener EF ($p=0,02$), bei denen die erniedrigte HRV-Werte folglich nicht allein durch die pathologische EF zu erklären wären. Die Total Power, das heißt, die Integration des gesamten Kraftspektrums ergibt ebenfalls niedrigere Werte für die diabetische Gruppe ($p = 0,12$).

3.4. LVEF

Ebenso, wie die Werte für die HRV und HRT war auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Diabetikergruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (Abbildung 19).

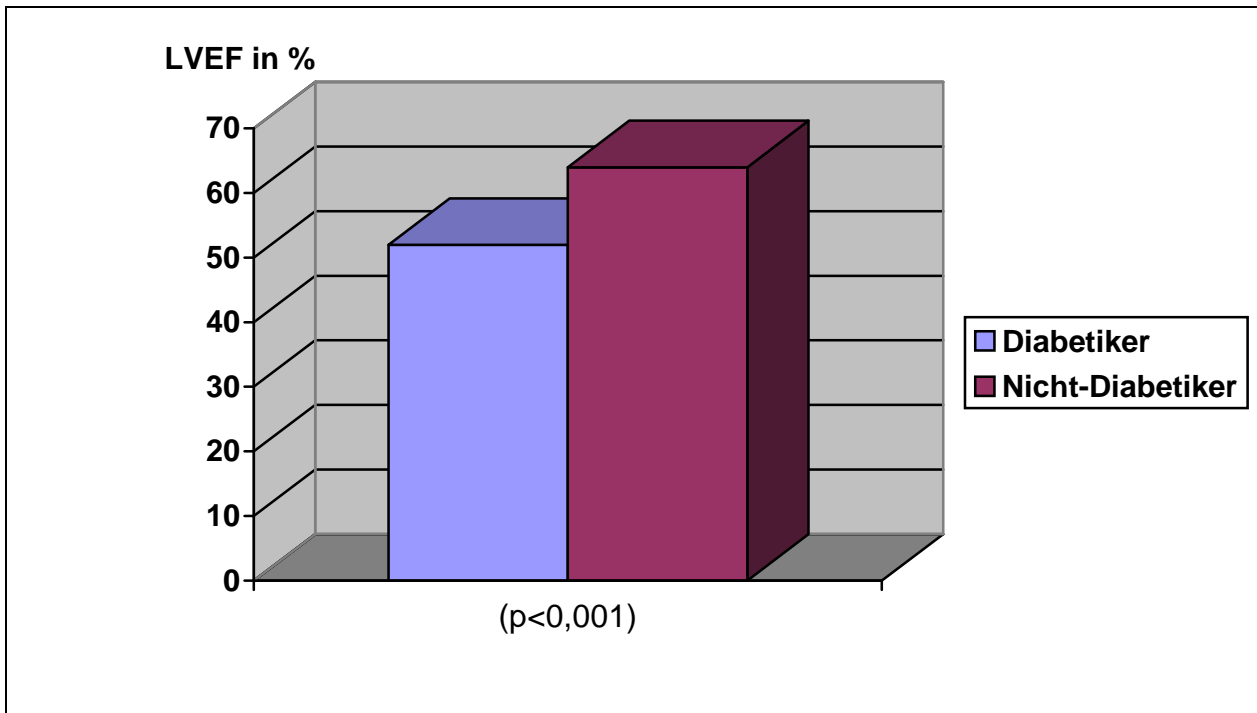


Abb.20: Distribution der LVEF-Werte des Gesamtpatientenkollektives.

4 Diskussion

Der plötzliche Herztod ist eine ernstzunehmende Erkrankung in westlichen Industrienationen, die ein fast immer tödliches Ereignis darstellt. Nur wenige Patienten können durch erfolgreiche Reanimation hiervon bewahrt werden. Problematisch ist bis heute die Tatsache, dass nur den Patienten präventive Maßnahmen zugesichert werden können, die bereits ein arrhythmisches Ereignis erlebten und somit von der Sekundärprävention profitieren. Therapeutisch wird im Falle des Auftretens der zuvor beschriebenen Ereignisse nach koronarer Revaskularisationstherapie zumeist ein implantierbarer Defibrillator mit begleitender medikamentöser Therapie bevorzugt. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Ausschaltung des arrhythmieauslösenden Areals durch eine Hochfrequenzablation mittels Herzkatheter. Gefährdete Patienten profitieren jedoch häufig nicht von diesen Maßnahmen der Sekundärprävention, da das erste maligne Ereignis in zahlreichen Fällen nicht überlebt wird. Dies unterstützt die Dringlichkeit einer suffizienten Primärprävention mit Identifikation prädiktiver Faktoren und Hochrisikogruppen, die es ermöglicht, schon asymptomatische Patienten protektiv zu therapieren.

Diabetiker sind aufgrund der verschiedenen Ausprägungen der Mikro- und Makroangiopathie und der somit erhöhten kardiovaskulären Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung ein besonders gefährdetes Patientenkollektiv und profitieren in erhöhtem Maß von verbesserten Screeningfaktoren zur Primärprävention.

Die nichtinvasive Risikostratifikation zur Vorhersage des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung wurde in den letzten Jahren um zahlreiche neue Parameter erweitert und verbessert. Mit der Erfindung des ersten tragbaren EKG Gerätes 1949 durch J-Holter wurde der Weg für eine völlig neue Diagnostik geebnet. Jedoch ist das bekannte 24-h-Langzeit-EKG heutzutage immer noch zeitgemäß. Es dient neben der Dokumentation ventrikulärer Arrhythmien auch der Aufzeichnung von RR-Intervallen. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden einige vielversprechende Parameter entdeckt, die es ermöglichen sollen, Veränderungen der autonomen kardialen Modulation aufzudecken und somit als potente Screeningfaktoren zu wirken. Aus diesen lassen sich dann mittels komplexen Verarbeitungsalgorithmen sowohl die Parameter der Herzfrequenzvariabilität und -turbulenz, als auch weitere Parameter wie die Messung des QT-Intervall und der QT-Dispersion berechnen.

4.1 Ziel der Studie

Ein Großteil der bereits veröffentlichten Studien überprüften nichtinvasive Risikoparameter an einem Patientenkollektiv mit bereits stattgehabten, lebensbedrohlichem arrhythmischen Ereignis, wie z.B. Myokardinfarkt und testen somit besonders die Wertigkeit der Sekundärprävention. Der Patientenanteil, der bei diesem lebensbedrohlichen Ereignis verstarb, soll in Zukunft von einer suffizienten Primärprävention profitieren, diese Patienten versuchen wir gezielt zu untersuchen. Die HRT lässt sich klinisch unkompliziert als Risikoparameter etablieren, da lediglich ein aktuelles Langzeit-EKG und das geeignete Computersystem (z.B. HRT!View®) zur Berechnung benötigt wird. Aufgrund festgelegter Cut-off-Werte kann der Patient direkt in eine Risikogruppe eingeteilt werden.

4.2 Vergleich mit vorausgegangenen Studien

4.2.1 HRV und Diabetes mellitus

Zahlreiche Studien untersuchten bislang die Wertigkeit des nichtinvasiven Risikoparameters Herzfrequenzvariabilität. Hierzu diente in vielen Fällen ein Patientenkollektiv nach erlebtem Myokardinfarkt (Kleiger et al., 1987; Stein et al., 2004) oder bestehenden Herzerkrankungen, wie schwerer Herzinsuffizienz (La Rovere et al., 2003) oder Cardiomyopathien (Carvajal et al. 2002). Es existieren jedoch auch Studien, die eine reduzierte HRV als klassischen Befund bei der diabetischen Neuropathie beschreiben. Balcioglu et al. stellte 2007 eine signifikante Erniedrigung der HRV bei Patienten mit bekannter autonomer kardialer Neuropathie in einem Kollektiv von 90 Diabetikern fest. Kataoka et al. beschrieb 2004 in einem Patientenkollektiv von 8917 Patienten (3089 Diabetiker und 5828 Nichtdiabetiker) erniedrigte HRV-Parameter ($< 2,2\%$) einhergehend mit einem signifikant höheren Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden ($p=0,007$). Ähnliche Ergebnisse veröffentlichte Markuszewski et al. 2005 bei Beobachtungen an einem Kollektiv von Patienten mit diabetischer Neuropathie. An einem Kollektiv von 11.654 Patienten der ARIC-Studie (atherosclerosis risk in communities) wurde 2002 von Liao et al. pathologische HRV-

Parameter bei den Diabetikern und damit zusammenhängend, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung und eines folgendes Todes nachgewiesen. Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen, die HRV scheint ein etablierter, nichtinvasiver Risikoparameter bei Patienten mit Diabetes zu sein, insbesondere dann, wenn diese schon unter einer diabetischen Neuropathie leiden (Löllgen et al., 1999; Hennersdorf et al., 2002; Schroeder et al., 2005). Auch unsere Daten zeigten signifikant erniedrigte und somit hoch pathologische Werte für das diabetische Patientenkollektiv, besonders in der Gruppe der sympathisch vermittelten Werte der Herzfrequenzvariabilität.

4.2.2 HRT und Diabetes mellitus

Studien, die sich ausschließlich mit der Thematik eines bestehenden Diabetes mellitus und dessen Einfluß auf die HRT befassen, sind bislang nur in äußerst geringer Anzahl veröffentlicht.

Balcioglu et al. stellte 2007 eine signifikante Erniedrigung des HRT Slope bei bestehender autonomer cardialer Neuropathie in einem Kollektiv von 90 Diabetikern fest. Der HRT Onset wies jedoch wie in der vorliegenden Studie keine signifikante Erniedrigung auf. Jeron et al. stellten 2003 an einem Kollektiv von 196 Postmyokardinfarkt-Patienten (1-10 Jahre nach Infarkt) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für pathologische HRT-Parameter bei 14 von 24 Diabetikern im Vergleich zu 40 von 172 normoglykämischen Patienten fest (TO: -0.6 ± 3.1 vs. -2.5 ± 5.5 , $P < 0.02$). Ebenso wiesen Barthel et al. 2003 in einem Kollektiv von 1455 Myokardinfarkt-Überlebenden nach, dass Patienten, die eine pathologische HRT in Form eines erniedrigten TO und TS, ein Alter > 65 Jahre und einen bestehenden Diabetes mellitus aufweisen, durch ein hohes Mortalitätsrisiko gefährdet sind (Sensitivität von 44% bei einem positivem prädiktiven Wert von 23%). Diese Studien bestehen jedoch aus einem vorselektionierten Kollektiv von Postmyokardinfarkt-Patienten, von denen nur ein geringer Prozentsatz einen bestehenden Diabetes mellitus aufweist (Jeron et al., 2003: 12,24 %). Francis et al. beschrieb 2005 die kombinierte Analyse von HRT, HRV und LVEF als den stärksten Mortalitätsprediktor bei Postmyokardinfarktpatienten. Auch bei KHK-Patienten werden pathologische HRT-Parameter registriert. Vor allem bei mit Betablockern therapierten Patienten ist die Analyse der HRT zur

Risikoquantifizierung aussagekräftiger als die Bestimmung der LVEF. Aussagen über ein Kollektiv von Diabetikern, die noch keinen Myokardinfarkt erlitten haben und somit als Zielkollektiv für die Primärprävention besonders wichtig sind, können anhand dieser Studie nicht gemacht werden. Unsere Daten wurden an einem Kollektiv erhoben, welches für die Primärprävention geeignet ist. Für den Turbulence Slope beim diabetischen Patientenkollektiv wurden hoch signifikant pathologische Werte erhoben, während der Turbulence Onset nur grenzwertige Signifikanz ergab.

4.2.3 LVEF und Diabetes mellitus

Die LVEF dient als etablierter Faktor zur nicht invasiven Risikostratifizierung, besonders bei Postmyokardinfarkt-Patienten (Moss et al. 1996 und 2002; Bigger et al, 1997; Cairns et al., 1997; Julian et al., 1997; Buxton et al., 2002). Nur wenige Studien beschäftigten sich bisher mit dem Zusammenhang der LVEF bei einem diabetischen Patientenkollektiv. Mori et al. untersuchten 2002 in einem Kollektiv von 22 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II ohne schwerwiegende Herzerkrankung, den Zusammenhang zwischen LVEF, Hypertonie und Proteinurie. Eine erniedrigte LVEF war sowohl mit einer bestehenden Proteinurie ($p = 0.019$), als auch mit einem lang bestehendem Diabetes ($p = 0.048$) positiv korreliert, jedoch nicht mit einer bestehenden Hypertonie. Eine signifikant eingeschränkte LVEF einhergehend mit einer fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankung bei einem diabetischen Patientenkollektiv von 641 Patienten (DM 58.4% +/- 15.2 vs. no DM 63.9% +/- 13.2; $p < 0.0001$) stellten Ammann et al. 2004 fest. Dadurch folgerten sie, dass zusätzlich zu einem optimal eingestellten Diabetes ein Screening der LVEF in Zukunft erforderlich sei. Hierbei muss angemerkt werden, dass das diabetische Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv durchschnittlich älter war (60.8 +/- 9.6 vs. 58.5 +/- 10.5 Jahre; $p < 0.0001$) und eine höhere Rate an Hypertonie aufwies (65% vs. 47%; $p < 0.0001$). Ebenso stellten Andersen et al. 2005 eine positive Korrelation bei diabetischen Patienten mit bekannter Hypertonie und eingeschränkter LVEF an einem Kollektiv von 70 Typ II-Diabetikern fest. Somit etabliert sich die LVEF als potenter, nichtinvasiver Risikoparameter auch bei Diabetikern.

4.3 Vergleiche mit der vorliegenden Studie

4.3.1 HRV und begleitende kardiale und nichtkardiale Erkrankungen

Ähnlich, wie schon durch viele Studien in der Vergangenheit bestätigt, fanden wir in unserem Patientenkollektiv hoch signifikant pathologische, da heißt niedrige Werte für die frequenzbezogenen Daten, vor allem bei den sympathisch vermittelten Werten der Herzfrequenzvariabilität (VLF und LF) des diabetischen verglichen zum Nicht-diabetischen Kontrollkollektiv (VLF: $p = 0,002$, LF: $p = 0,007$). Ebenso traten auch in der Gruppe der zeitbezogenen HRV-Daten bei der Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) signifikant niedrigere Werte bei den Diabetikern auf ($p < 10^{-3}$), vor allem bei Patienten, die eine erhaltene EF aufweisen. Ebenfalls niedrigere Werte, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichten, beobachteten wir bei den parasympathikusbeeinflussten, frequenzbezogenen HRV-Daten (HF: $p=0,391$) und der Gesamtintegration des Spektrums (Total Power: $p = 0,012$). Der Quotient der Frequenzspektren des niedrigen verglichen mit den Frequenzspektren des hochfrequenten Bereich ergab wiederum signifikant niedrigere Werte für das diabetische Patientenkollektiv (LF / HF: $p=0,012$).

Wie schon Liao et al 2002, Kataorka et al 2004 und Markuszewski et al. 2005 bestätigten, entsprechen diese Daten einer erniedrigten Modulationsfähigkeit durch ein sympathovagales Ungleichgewicht der autonomen kardialen Modulation, die schlussendlich zu einem erhöhten Risiko für Diabetiker, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, führt.

Die erhöhte prozentuale Anzahl an sonstigen kardialen und nichtkardialen Erkrankungen im diabetischen Kollektiv zeigt anschaulich, inwiefern die diabetische Makro- und Mikroangiopathie als Ursache oder als Kofaktor bei verschiedensten Erkrankungen, wie der KHK, Niereninsuffizienz, etc. vergesellschaftete sein kann. Zusätzliche Erkrankungen, wie die arterielle Hypertonie und Adipositas können die Mortalität des Patienten exponentiell steigern (Kannel et al., 1985/1975, Schatzkin et al., 1984, Curb et al., 1995, Kagan et al., 1989, Holmes et al., 1989). Ziel jeder Behandlung sollte somit sein, zusätzlich vermeidbare Risikofaktoren zu senken oder weitestgehend zu eliminieren (optimierte Blutdruckeinstellung, Nikotinentwöhnung, Gewichtsreduktion, körperliche Betätigung, etc.) und dem Patienten möglichst eindrücklich die durch diese Erkrankungen ausgehende Gefährdung verständlich zu machen.

4.3.2 HRT und Diabetes mellitus

In unserem Patientenkollektiv fiel auf, dass die Werte für den Turbulence Slope der Herzfrequenz-turbulenz hoch signifikant pathologische Werte ($p < 10^{-3}$) für das Kollektiv der Diabetiker ergab, vor allem bei Patienten, die einer erhaltenen Ejektionsfraktion aufwiesen. Die Werte für den Turbulence Onset waren grenzwertig signifikant bei zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test, hier auch besonders bei Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion. Dies beschrieb schon Schmidt et al. 1999, der eine wesentlich höhere Signifikanz für pathologische Turbulence Slope Werte im Vergleich zum Turbulence Onset für Postmyokardinfarkt-Patienten ermittelte. Ebenfalls korrespondieren diese Werte mit den Studien von Jeron et al. und Barthel et al. 2003, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für diabetische Postmyokardinfarkt-Patienten voraussagten. Für ein Kollektiv ohne erlebten Myokardinfarkt steht jedoch keine Vergleichsstudie zur Verfügung. Ein Nachteil der Bestimmung der Herzfrequenz-turbulenz stellt jedoch weiterhin die fehlende Aussagekraft bei Patienten mit Vorhofflimmern dar, da somit ein nicht unwesentlicher Anteil der Patienten im klinischen Alltag, die an einer solchen Rhythmusstörung leiden, nicht der kardiologischen Risikoquantifizierung mittels Bestimmung der HRT zugänglich gemacht werden kann. Diese Patienten wurden aus unserer Studie daher bewusst ausgeschlossen.

4.3.2 LVEF und Diabetes mellitus

Ebenso, wie die HRV- und HRT-Parameter waren auch die Werte der linksventrikulären Ejektionsfraktion der Diabetikergruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Mit einem p-Wert von $< 10^{-3}$ ergeben sich hochsignifikant pathologische Ejektionsfraktionen der Diabetiker. Verglichen mit bestehenden Studien korrespondieren diese Daten mit der etablierten Kenntnis der LVEF als einer der sichersten und effizientesten Mortalitätsrisikofaktoren, bestätigt durch zahlreiche Studien (Moss et al. 1996 und 2002; Bigger et al. 1997; Cairns et al., 1997; Julian et al., 1997; Buxton et al., 2002, Mori et al., 2002 und Ammann et al. 2004). Durch die nicht-invasive Möglichkeit der transthorakalen Echokardiographie besteht zudem eine hohe Verfügbarkeit in Klinik und Praxis, gekoppelt mit einer hohen Patientenakzeptanz, nicht zuletzt

auch bei Patienten mit Vorhofflimmern, welche der Risikostratifizierung mittels HRT-Berechnung entgehen.

4.4. Perspektiven für den klinischen Alltag

Als Hauptergebnis können die folgenden Schlussfolgerungen über die Herzfrequenzvariabilität, die LVEF und die Herzfrequenz-turbulenz gesehen werden:

1. Das Ergebnis bestätigt die Aussagekraft des Parameters der HRV, wie schon in einigen Studien belegt, das Risiko eines plötzlichen Herztodes bei Diabetikern zu quantifizieren. Besonders geeignet scheinen hierbei die Veränderungen der HRV zu sein, die durch das sympathische System beeinflusst werden.
2. Die LVEF ist einer der bekanntesten Risikofaktoren für die kardiale Mortalität, belegt durch zahlreiche Studien. Durch die hohe Verfügbarkeit der transthorakalen Echokardiographie im Gegensatz zu invasiven Diagnostikverfahren sollte es jedem Patienten ermöglicht werden, seine eigene LVEF zu kennen.
3. Die HRT, vor allem der Turbulence-Slope ist ebenfalls ein wirksamer Parameter, um die Veränderungen der autonomen cardialen Modulation bei Diabetikern, insbesondere vor cardioarrhythmischen Ereignis, wie einem Myokardinfarkt zu quantifizieren. Dies gilt auch besonders für Patienten, die eine erhaltene Ejektionsfraktion aufweisen.
4. Eine schwächere Korrelation zur Risikoquantifizierung der Probanden wies hierbei der Turbulence-Onset auf. Hier ergab die vorliegende Studie nur grenzwertig signifikante Daten für pathologische Werte bei den Diabetikern. Diese Ergebnisse legen nahe, ggf. den Grenzwert für den Turbulence-Onset zu überdenken, um mittels einer Grenzwert-erhöhung die Sensitivität des Parameters zu steigern.

Insgesamt stimmen die Daten der Studie mit der Aussage von Schmidt et al. 1999, der Turbulence-Slope verglichen mit dem Turbulence-Onset stelle einen potenteren Risikoprädiktor dar, überein.

Interessanterweise sind sämtliche Parameter besonders signifikant bei Patienten, die eine erhaltene LVEF aufweisen. Patienten mit reduzierter LVEF scheinen demnach eine stark eingeschränkte autonome cardiale Modulation zu haben, wie es aus den hoch pathologischen

Werten für die HRT und HRV abgeleitet werden kann, so dass eine bestehende Diabetes-Erkrankung keine hochsuffiziente Risikoquantifizierung durch Parameter, wie die HRV oder die HRT gewährleistet. Dies wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass signifikant pathologische LVEF-Werte besonders häufig im diabetischen Kollektiv vertreten waren. Hiermit ergibt sich jedoch eine besondere Möglichkeit für diabetische Patienten mit erhaltener EF, da in diesem Kollektiv eine zuverlässige Risikoquantifizierung besonders wichtig ist, um das Mortalitätsrisiko zu senken, da die Patienten hiervon im Durchschnitt besonders lange profitieren.

Für den klinischen Alltag bedeuten diese Ergebnisse eine Option, Diabetiker mit Hilfe des Langzeit-EKGs zu screenen, um nach Berechnung der HRV- und HRT-Parameter und zusätzlicher LVEF-Ermittlung ein persönliches Risikoprofil zu erarbeiten. Bei hoher Gefährdung des Patienten könnten somit weitere Therapieoptionen, wie z.B. die Koronarangiographie und ggf. die Implantation eines internen Cardioverter-Defibrillators in Erwägung gezogen werden. Die Methode ist zugleich nicht-invasiv und somit mit einer höheren Patienten-Akzeptanz verbunden, als auch kosteneffizient, da sie weder einen stationären Aufenthalt, noch etwaige operative Kosten erfordert. Erforderlich sind jedoch klare Leitlinien für die Zukunft, welche die weiterführenden Therapien bei pathologischen HRV- und HRT-Werten reglementieren, um sowohl einen möglichst hohen Benefit und somit ein möglichst geringes Mortalitätsrisiko für den Patienten, als auch eine Kostenoptimierung des Behandlungsfalles zu gewährleisten.

5 Zusammenfassung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stehen in den westlichen Industrienationen an erster Stelle der Todesursachenstatistik. Eine besondere Problematik spielt hierbei der plötzliche Herztod, besonders bei bekanntem Diabetes mellitus. Ein bereits etabliertes nicht-invasives, Messverfahren zur Risikostratifizierung ist die Herzfrequenzvariabilität und die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Ein neueres Verfahren stellt zusätzlich die Analyse der Herzfrequenz-turbulenz dar. Sie wird durch die zwei Parameter Turbulence-Onset und Turbulence-Slope charakterisiert. Unsere Untersuchungen wurden erstmals an einem für die Primärprävention geeigneten Kollektiv von 300 konsekutiven Patienten anhand eines 24-Stunden-Elektrokardiogramms durchgeführt. 36 Patienten des Gesamtkollektivs waren Diabetiker. Das diabetische Kollektiv wies signifikant pathologisch erniedrigte Werte für den Turbulence-Slope auf. Die Auswertung des Turbulence-Onset der Diabetiker ergab grenzwertig signifikante, pathologische Werte. Bei der Herzfrequenzvariabilität ergab die Auswertung der frequenzbezogenen, sympathikusbeeinflussten und der zeitbezogenen Werte der Standardabweichung der Normal-zu-Normal Intervalle hochsignifikant pathologische Werte für die diabetische Patientengruppe, die parasympathikusabhängigen Werte wiesen pathologisch erniedrigte Werte auf, die jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichten. Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ergab wiederum signifikant pathologische Werte für das diabetische Patientenkollektiv. In dem diabetischen Kollektiv war die prozentuale Rate an zusätzlichen kardialen und nichtkardialen Erkrankungen höher als im Kontrollkollektiv, so dass die bekannte Komorbidität einer Diabetes mellitus Erkrankung mit zusätzlichen Erkrankungen im Rahmen der Mikro- und Makroangiopathie bestätigt wird.

Als Resümee der vorliegenden Arbeit bleibt festzuhalten, dass die Herzfrequenz-turbulenz zusammen mit der Herzfrequenzvariabilität und der Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion eine entscheidende Rolle zur nichtinvasiven Identifikation von Risikopatienten, vor allem auch in der Primärprävention von Diabetikern darstellt. Von der Bestimmung der Herzfrequenz-turbulenz und der Herzfrequenzvariabilität profitierten in der vorliegenden Arbeit besonders diabetische Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Dies ist bedeutend, um individuelle Risikoprofile für Patienten vor erlittenem Myokardinfarkt zu ermöglichen. Eine Erhöhung des Onset-Grenzwertes könnte die Spezifität des Parameters Herzfrequenz-turbulenz verbessern. Ein Nachteil der Analyse der Herzfrequenz-turbulenz stellt

jedoch die fehlende Aussagekraft bei Patienten mit Vorhofflimmern dar, da ein nicht unwesentlicher Anteil der Patienten im klinischen Alltag an einer solchen Rhythmusstörung leidet.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ICD-bedingte Mortalitätsreduktion	10
Abbildung 2: Typische HRT-Reaktion bei einem Postinfarktpatienten	21
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektives	27
Abbildung 4: Anteil der Diabetiker im Patientenkollektives	28
Abbildung 5: Kardiale Vorerkrankungen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker	30
Abbildung 6: Nichtkardiale Vorerkrankungen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker	31
Abbildung 7: Verteilung der Ejektionsfraktionen	31
Abbildung 8: Beschreibung der RR-Intervalle	33
Abbildung 9: Turbulence Slope im lokalen Tachogramm	34
Abbildung 10: Beispiel für eine Darstellung der Regressionsgeraden über den RR-Intervallen bei der HRT-Slope-Berechnung	35
Abbildung 11: Beispiel für eine physiologische HRT	36
Abbildung 12: Beispiel für eine pathologische HRT	36
Abbildung 13: Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektives	40
Abbildung 14: Verteilung der HRT-Werte des Gesamtpatientenkollektive	41
Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der nichtkardialen Erkrankungen	42
Abbildung 16: Verteilung der HRT Onset Werte des Gesamtpatientenkollektives	43
Abbildung 17: Verteilung der HRT Slope Werte des Gesamtpatientenkollektives	44
Abbildung 18: Verteilung der frequenzbezogenen HRV-Werte	45
Abbildung 19: Distribution der LVEF-Werte des Gesamtpatientenkollektives	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenzzahlen zum Diabetes mellitus	13
Tabelle 2: Signifikanzverteilung des Gesamtkollektivs	38

6 Literaturverzeichnis

1. Airaksinen KE. Silent coronary artery disease in diabetes – a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia* 2001; 44: 259-166
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222
3. Ammann P, Brunner-La Rocca H, Fehr T, Munzer T, Sagmeister M, Angehrn W, Rickli H. Coronary anatomy and left ventricular ejection fraction in patients with type 2 diabetes admitted for elective coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 432-438.
4. Andersen NH, Poulsen SH, Poulsen PL, Knudsen ST, Helleberg K, Hansen KW, Berg TJ, Flyvbjerg A, Mogensen CE. Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 1218-1225
5. Andresen D. Sudden cardiac death (SCD) and guidelines for SCD. *Z Kardiol* 2004; 93: 4-6
6. Armoundas AA, Rosenbaum DS, Ruskin JN, Garan H, Cohen RJ. Prognostic significance of electrical alternans versus signal averaged electrophysiological testing and arrhythmia-free survival. *Heart* 1998; 3: 251-256
7. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 890-893
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237
9. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-1226

10. Bauer A, Guzik P, Barthel P, Schneider R, Ulm K; Watanabe MA, Schmidt G. reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J* 2005; 26: 755-761
11. Billman GE, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982; 66: 874-880
12. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary artery bypass graft (CABG) patch trial investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-1575
13. Blaeser-Kiel G. Plötzlicher Herztod: Dem elektrophysiologischen Unfall auf der Spur. *Dtsch Arztebl* 2003; 99: 1131-1132
14. BQS Qualitätsreport, 2004: Koronarangiographie und perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA). www.bqs-qualitaetsreport.de/2004/ergebnisse/leistungsbereiche/ptca (Zugriffsdatum: 15.08.2006)
15. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
16. Bellach BM, Knopf H, Thefeld W. Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/1998. *Gesundheitswesen* 1998; 50: 59-68
17. Butler WJ, Ostrander LD, Carman WJ, Lamphiear DE. Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh Study: long-term effect of diabetes mellitus, glucose intolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 541-547
18. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890
19. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, Pires LA, Gold MR, Packer DL, Josephson ME, Prystowsky EN, Talajic MR. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106: 2466
20. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-682

21. Carvajal R, Zebrowski JJ, Vallverdu M, Baranowski R, Chojnowska L, Poplawska W, Caminal P. Dimensional analysis of HRV in hypertrophic cardiomyopathy patients. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2002; 21: 71-78
22. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfield CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995; 91: 2591-2595
23. Creager MA, Lüscher TF. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527-1532
24. Davies, LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJS. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 737-742
25. Eisenberg MS, Mengert TJ. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1304-1313
26. Esperer HD. Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzschr Elektrophys* 1992; 3: 1-16.
27. EUROCISS 1 - Cardiovascular Indicators surveillance set in Europe (Phase 1), *Europäische Union* 2003
28. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182-185
29. Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1701-1709
30. Farrell TG, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, Camm AJ. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 945-952
31. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE, Camm AJ. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-137
32. Fetsch, T. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik - Ventrikuläre Spätpotentiale. *Dt Ärztebl* 1999; 96: 2443-2447

33. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 102-109
34. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547
35. Ghuran A, Reid F, la Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm Aj, Schwartz PJ, Malik M. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflex After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89: 184-190
36. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancina G. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 987-994
37. Glazier JJ, Piessens J. Mechanism of painless myocardial ischaemia. *J R Coll Physicians Lond* 1991; 25: 102-104
38. Guettler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, Schulte B, erdogan A, Carlsson J, neuzner J, Pitscher HF. Effect of vagus blokade with atropine on heart rate turbulence. *PACE* 2001; 24: Part II 625
39. Haberl R, Steinbigler P. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik Risikostratifizierung in der Kardiologie. *Dt Ärztebl* 1999; 96: 2514-2519
40. Hauner H, Scherbaum WA: Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA (Hrsg): Endokrinologie, *Thiemes Innere Medizin: TIM.* – Stuttgart; New York: Thieme 1999: 288-310
41. Hauner H, Von Ferber L, Köster I. Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 645-650
42. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381
43. Helmert U, Janka HU, Strube H. Epidemiologische Befunde zur Häufigkeit des Diabetes mellitus in der Bundesrepublik Deutschland 1984 bis 1991. *Diab Stoffw* 1992;3:271-277
Hennersdorf, MG, Strauer BE. Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. *Internist* 2002; 43: 1065-1075
44. Henry P, Makowski S, Richard P, Beverelli F, Casanova S, Louali A, Boughalem K, Battaglia S, Guize L, Guermonprez JL. Increased incidence of moderate stenosis among

- patients with diabetes: substrate for myocardial infarction? *Am Heart J* 1997; 134: 1037-1043
45. Herre JM, Thames MD. Responses of sympathetic nerves to programmed ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 147-153
 46. Hinkle LE, Whitney LH, Lehman EW, Dunn J, Benjiman B, King R, Plakun A, Flehinger B. Occupation, education and coronary heart disease. *Science* 1968; 160: 238-246
 47. Hohn EH, Lee ST. Electronic evaluation of the foetal heart rate patterns preceding foetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 814-826
 48. Hohnloser SH. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – Untersuchung der Barorezeptorenfunktion. *Dt Ärztebl* 1999; 96: 1716-1719
 49. Hohnloser SH, Connolly SJ, Kuck KH, Dorian P, Fain E, Hampton JR, Hatala R, Pauly AC, Roberts RS, Themeles E, Gent M. The defibrillator in acute myocardial infarction trial (DINAMIT): study protocol. *Am Heart J* 2000; 140: 735-739
 50. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362: 125-126
 51. Hohnloser SH, Klingenheben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89: 1068-1073
 52. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, Li YG. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2594-25601
 53. Holmes DR, Davis K, Gersh BJ, Mock MB, Pettinger MB. Risk factor profiles of patients with sudden cardiac death and death from other cardiac causes: a report from the Coronary Surgery Study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 524-530
 54. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Raatikainen MJP, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death. Appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation* 2003; 108: 110
 55. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diabetes mellitus. *Robert Koch-Institut* 2005; 24: 1-24
 56. Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Abe R, Sugi K, Yamaguchi T. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used

- to predict arrhythmic events after myocardial infarction: A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 722-730
57. Jalife J, Slenter VAJ, Salata JJ, Michaels DC. Dynamic vagal control of pacemaker activity in the mammalian sinoatrial node. *Circ Res.* 1983; 52: 642-656
 58. Janka HU, Standl E, Standl R. Allgemeiner Überblick über die Angiopathien. In Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001 :406-437
 59. Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, and Holmer S. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 296-301
 60. Jouven X, Desnos M, Guerot C and Ducimetière P. Predicting sudden death in the population : the Paris prospective study I. *Circulation.* 1999; 99: 1978-1983
 61. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP and Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur heart J* 2005; 26: 2142-2147
 62. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-674
 63. Kagan A, Yano K, Reed DM, macLean CJ. Predictors of sudden cardiac death among Hawaiian-Japanese men. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 268-277
 64. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death. *Circulation* 1975; 51: 606-613
 65. Kannel WB, McGee DL, Diabetes and glucose tolerance as risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-126
 66. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 141-149
 67. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, Yamane K, Kohno N. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64:51-58
 68. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis: a modern perspective. *Proc IEEE* 1981; 69: 1380-1419

69. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT et al. For the multicenter post infarction research group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 265-226
70. Koyoma J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, Shinozaki T, Miura M, Fukuchi M, Ninomiya M, Kagaya Y, Shirato K. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circulation J* 2002; 66: 902-907
71. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484
72. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-570
73. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-824
74. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002; 51: 3524-3531
75. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A. Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 585-589
76. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, Tseng YZ, Huang SK. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 427-431
77. Löllgen H. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik-Herzfrequenzvariabilität. *Dt Ärztebl* 1999; 96: 2029-2032
78. Makikallio TH, Huikuri HV, Makikallio A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1395-1402
79. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482-1492

80. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart-Rate Turbulence. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 65-69
81. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-1147
82. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol* 2002; 89: 767-769
83. Markuszewski L, Bissinger A. Application of heart rate variability in prognosis of patients with diabetes mellitus. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 19: 548-52
84. McNabb WL. Adherence in diabetes: can we define it and can we measure it? *Diabetes Care* 1997; 20: 215-218
85. Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, Collins TJ, Ramee SR, Kates SR, Smart FW, Stapleton DD. Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1537-1544
86. Mihara T, Oohashi H, Hirata Y. Mortality of Japanese diabetics in a seven-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 1986; 2: 139-144
87. Mori H, Hazama M, Sakamoto T, Yamaguchi T, Suzuki N, Moriya M, Ueda Y, Yano K. Clinical evaluation of the cause of left ventricular dysfunction in type 2 diabetes without significant cardiac disease. *J Cardiol* 2002; 40: 153-158
88. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ. Incidence of macrovascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1991; 34: 584-589
89. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940
90. Moss AJ; Zareba W; Hall WJ; Klein H; Wilber DJ; Cannom DS; Daubert JP; Higgins SL; Brown MW; Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883
91. Möller, J, 2006: Geschichte. www.profi.diabetesinfo.de/geschichte/index.php (Zugriffsdatum: 07.01.2006)

92. Mrowka R, Persson P, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflexes causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol* 2000; 279: 1171-1175
93. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Struthers AD. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998; 316: 745-746
94. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-1685
95. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991; 66: 313-315
96. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193
97. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics - European Heart Network, Department of Public Health, University of Oxford. 2005
98. Pickering TG, Davies J. Estimation of the conduction time of the baroreceptor-cardiac reflex in man. *Cardiovasc Res* 1973; 7: 213-219
99. Ratzmann KP. Eine Analyse von alters- und geschlechtsspezifischer Diabetesprävalenz sowie Behandlungsart: Die Berlin-Studie. *Akt Endokr Stoffw* 1991; 12: 220-223
100. Rickenbacher, PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Alderman EL, Schroeder JS, Stinson EB, Brown BW, Valentine HA. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3445-3452
101. Roach D, Koshman ML, Duff H, Sheldon R. Induction of heart rate and blood pressure turbulence in the electrophysiologic laboratory. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1098-1102
102. Robertson RM. Sudden death from cardiac arrest – improving the Odds. *N Engl J Med* 2000; 343: 1259-1260
103. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-241
104. Savelieva I, Wichterle D, Harries M, Meara M, Camm AJ, Malik M. Heart Rate Turbulence after atrial and ventricular premature beats: Relation to left ventricular function and coupling intervals. *PACE* 2003; 26: 401-405

105. Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T, Morelock S, Mucatel M, Kannel WB. The epidemiology of sudden unexpected death: risk factors for men and women in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1984; 107: 1300-1306
106. Schirdewahn P, Kottkamp H, Dorszewski A, Kobza R, Tanner H, Hindricks G. Plötzlicher Herztod und ICD-Therapie. *J Kardiol* 2004; 11: 3-10
107. Schmidt G, Malik M, Barthel P et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396
108. Schmidt G, Morfill GE, Barthel P et al. Variability of ventricular premature complexes and mortality risk. *PACE* 1996; 19: 976-980
109. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005; 28: 668-674
110. Schumacher MC, Smith KR. Diabetes in Utah among adults: interaction between diabetes and other risk factors for microvascular and macrovascular complications. *Am J Public Health* 1988; 78: 1195-1201
111. Schwab JO, Yang A, Lewalter T, Lüderitz B. Nichtinvasive Risikostratifikation bei koronarer Herzkrankheit: Stellenwert des Langzeit-EKG. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: 2878-2881
112. Schwab JO, Weber S, Schmitt H, Stehen-Mueller MK, Coch M, Tillmanns H, Becker M, Lenzen C, Waldecker B. Incidence of T-wave alternation after acute myocardial infarction and correlation with other prognostic parameters: Results of a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 957-961
113. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with a healed myocardial infarction: an experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69: 790-800
114. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD: Autonomic mechanisms and sudden death: new insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction; a prospective study. *Circulation* 1988; 78: 969-979
115. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 309-312

116. Smith ML, Ellenbogen KA, Eckberg DL. Baseline arterial pressure effects sympathoexcitatory responses to ventricular premature beats. *Am J Physiol* 1995; 269: 153-159
117. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053-1059
118. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik Deutschland 2004. *StBA D-* p4600092. 2005
119. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE. Including patients with diabetes mellitus or coronary artery bypass grafting decreases the association between heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147: 309-316
120. Steinbigler P, Haberl R, Bruggemann T, Andresen D, Steinbeck G. Postinfarction risk assessment for sudden cardiac death using late potential analysis of the digital Holter electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 1227-1232
121. Steinbigler P, Haberl R, Hoffmann E, Steinbeck G. Variable late potentials in long-term ECG of the post-infarct patient at risk for ventricular fibrillation. *Z Kardiol* 2000; 89: 274-283
122. Teich N, Engelmann L, Pfeiffer D. Resuscitation by laypersons: lack of knowledge of first-aid measures in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2759-2762
123. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
124. Thefeld W. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen*. 1999; 2: 85-89
125. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
126. Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, 2006: Diabetes Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). www.uniklinikum-giessen.de/med3/leitlinien/diabetes.htm (Zugriffsdatum: 12.01.2006)
127. Voss A, Baier V, Schumann A, Hasart a, Reinsperger F, Schirdewan A, Osterziel KJ, Leder U. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Physiol* 2002; 538: 271-278

128. Vreede-Swagemakers J, Gorgels A, Dubois-Arbouw W, Ree JW, Daemen M, Houben L, Wellens H. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-1505
129. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91: 1749-1756
130. Watanabe MA. Heart Rate Turbulence: A Review. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003; 3: 10-22
131. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation* 2002; 106: 325-330
132. Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Keusch G, Gluck Z, Mujagic M, Grimm M, Meier A, Ziegler WH. Sodium-volume factor, cardiovascular reactivity and hypotensive mechanism of diuretic therapy in mild hypertension associated with diabetes mellitus. *Am J Med* 1979; 67: 779-784
133. Welch WJ, Smith ML, Rea RF, Bauernfeind RA, Eckberg DL. Enhancement of sympathetic nerve activity by single premature ventricular beats in humans. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 69-75
134. Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, Rautaharju PM, Lemaitre R, Siscovick DS. RR interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. *Eur Heart J* 2001; 22: 165-173
135. Wichterle D, Melenovsky V, Malik M. Mechanisms involved in heart rate turbulence. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 262-266
136. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-53
137. Zehender, M. Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – T-Wellen-Alternans. *Dt Ärztebl* 1999; 96: 2227-2232
138. Zheng ZJ, Croft JB, Wayne HG, George AM, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-2163
139. Zheng BC. Wang Shuhe, compiler of pulse classic. *J Tradit Chin Med* 1986; 6: 75-76
140. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 9: 2334-2351

7 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich allen, die zur Entstehung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Jörg Schwab für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Meiner Arbeitsgruppe, besonders Ekaterini Karidas und Simone Panning danke ich für die moralische und fachliche Unterstützung bei zahlreichen Treffen und der Vorbereitung zur 28. Herbsttagung und 15. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie in Hamburg 2004.

Zudem danke ich Sascha Kießling für Hilfe bei der Erstellung der Datenbank.