

Aus der Forschungsgruppe Geriatrie am Evangelischen Geriatriezentrum Berlin
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Änderung der Herzfrequenzvariabilität bei diabetischer und prädiabetischer
Stoffwechsellaage“**

(Berliner Altersstudie-II, BMBF-Projekt)

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr.med.dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dennis Welsch
aus Nowosibirsk

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen
 2. Prof. Dr. med. C. Spamer
 3. Priv.- Doz. Dr. med. R. Lenzen-Großimlinghaus

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Berliner Altersstudie-II	1
1.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2	3
1.3 Definition des Diabetes mellitus	5
1.4 Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus	5
1.5 Klassifikation des Diabetes mellitus	6
1.6 Diabetes mellitus Typ 2 und Insulinresistenz	7
1.7 Prävention des Diabetes mellitus Typ 2	7
1.8 Herzfrequenzvariabilität	9
1.9 Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit	12
2 Probanden, Material und Methoden	13
2.1 Probandenkollektiv und Ausschlusskriterien	13
2.2 New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation	16
2.3 Klassifikationen des Body-Mass-Index (BMI)	16
2.4 Klassifikationen des Blutdruckes	17
2.5 Untersuchungen der Probanden	17
2.6 Blutabnahmen	18
2.7 Blutserum- Gewinnung	18
2.8 Oraler-Glukosetoleranz-Test	19
2.9 Zwei-Stunden-EKG	19
2.10 Beurteilung der laborchemischen Parameter	20
2.11 Definitionen der Untergruppen	20
2.12 Statistik	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Probandenkollektiv Glukosestoffwechselgruppen	23
3.1.1 Vergleich von SDNN	24
3.1.2 Charakterisierung von SDNN	25

3.1.3	Vergleich von SDANN	26
3.1.4	Charakterisierung von SDANN	27
3.1.5	Vergleich von pNN50	28
3.1.6	Charakterisierung von pNN50	29
3.1.7	Vergleich von rMSSD	30
3.1.8	Charakterisierung von rMSSD	31
3.1.9	Änderung der Untersuchten HRV-Parameter im geschlechtsspezifischen Vergleich	32
3.2	Probandenkollektiv in den Diabetesgruppen	33
3.2.1	Vergleich von SDNN	33
3.2.2	Charakterisierung von SDNN	34
3.2.3	Vergleich von SDANN	34
3.2.4	Charakterisierung von SDANN	35
3.2.5	Vergleich von pNN50	36
3.2.6	Charakterisierung von pNN50	36
3.2.7	Vergleich von rMSSD	37
3.2.8	Charakterisierung von rMSSD	37
3.2.9	Änderung der untersuchten HRV-Parameter im geschlechtsspezifischen Vergleich	38
3.3	Probandenkollektiv HOMA-Index-Gruppen	39
3.3.1	Vergleich von SDNN	40
3.3.2	Charakterisierung von SDNN	42
3.3.3	Vergleich von SDANN	42
3.3.4	Charakterisierung von SDANN	44
3.3.5	Vergleich von pNN50	44
3.3.6	Charakterisierung von pNN50	46
3.3.7	Vergleich von rMSSD	46
3.3.8	Charakterisierung von rMSSD	48
3.3.9	HRV-Parameter beim geschlechtsspezifischen Vergleich	48
3.3.10	Altersgruppe jung mit Insulinresistenz	48
3.3.11	Altersgruppe alt mit Insulinresistenz	49
3.3.12	Charakterisierung des pNN50-Parameters in der Gruppe alt mit Insulinresistenz für Frauen und Männer	50

4 Diskussion	51
4.1 Methodendiskussion	51
4.1.1 Laborchemische Parameter	51
4.1.2 Oraler-Glukose-Toleranztest	52
4.1.3 2h-EKG	52
4.2 Einfluss des Glukosestoffwechsels auf die HRV-Parameter	54
4.3 Einfluss eines Diabetes mellitus Typ 2 auf die Herzfrequenzvariabilität	57
4.4 Einfluss der Insulinresistenz auf die Herzfrequenzvariabilität	60
4.5 Schlussfolgerung	62
5 Zusammenfassung	63
6 Literaturverzeichnis	65
7 Anhang	72
7.1 Findrisk	72
7.2 German Diabetes Risc Score	74
7.3 Anamnesefragen	75
7.4 Probandenaufklärung	76
8 Anteil des Promovenden	81
9 Lebenslauf	82
10 Erklärung	83
11 Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

RR:	Abstand zweier Herzschläge
SDNN:	Standardabweichung aller RR-Intervalle
SDANN:	Standardabweichung des Mittelwertes der RR-Intervalle in allen fünf-Minuten der gesamten Aufzeichnung
r-MSSD:	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen
pNN50:	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall
HRV:	Herzfrequenzvariabilität
oGTT:	oraler Glucosetoleranztest
HOMA-IR:	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, Ausdruck für die Insulinresistenz
TP:	Total Power
HF:	High Frequency
LF:	Low Frequency
VLF:	Very Low Frequency
EKG:	Elektrokardiogramm
BMI:	Body-Mass-Index
PASW:	Predictive Analysis Soft Ware
NaF:	Natriumfluorid
NYHA:	New York Heart Association
WHO:	World Health Organization
MVZ:	Medizinisches Versorgungszentrum
aVR:	augmented voltage right
aVL:	augmented voltage left
aVF:	augmented voltage foot
ICR:	Intercostalraum

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen (Abb.):

- Abb.1** Prävalenz für Diabetes mellitus in der Weltbevölkerung
- Abb.2** Prävalenz für Diabetes mellitus in Deutschland im zeitlichen Verlauf
- Abb.3** Prävalenz für Diabetes mellitus in Deutschland nach Altersgruppen
- Abb.4** Berechnung der HRV-Parameter der Zeitdomäne
- Abb.5** Probandenkollektiv gesamt
- Abb.6** Übersicht der Probanden mit und ohne Diabetes mellitus in der Altersgruppe alt
- Abb.7** Glukosestoffwechselgruppen
- Abb.8** Diabetesgruppen
- Abb.9** HOMA-Index-Gruppen
- Abb.10** SDNN-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen
- Abb.11** Paarweise Vergleiche von Glukosestoffwechselgruppen für SDNN-Verteilung
- Abb.12** SDANN-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen
- Abb.13** Paarweise Vergleiche von Glukosestoffwechselgruppen für SDANN-Verteilung
- Abb.14** pNN50-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen
- Abb.15** Paarweise Vergleiche von Glukosestoffwechselgruppen für pNN50
- Abb.16** rMSSD-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen
- Abb.17** pNN50-Verteilung für Frauen und Männer in der Glukosestoffwechselgruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz
- Abb.18** SDNN-Verteilung in den Diabetesgruppen
- Abb.19** SDANN-Verteilung in den Diabetesgruppen
- Abb.20** pNN50-Verteilung in den Diabetesgruppen
- Abb.21** rMSSD-Verteilung in den Diabetesgruppen
- Abb.22** Geschlechtsspezifischer Vergleich bei Probanden mit Diabetes mellitus
- Abb.23** SDNN-Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen
- Abb.24** Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für SDNN
- Abb.25** SDANN-Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen
- Abb.26** Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für SDANN
- Abb.27** pNN50-Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen
- Abb.28** Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für pNN50
- Abb.29** rMSSD-Parameter-Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen
- Abb.30** Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für rMSSD

Abb.31 pNN50-Verteilung in der Gruppe alt mit Insulinresistenz

Tabellen (Tab.):

Tab.1	Beurteilung des Nüchtern glukose-Wertes im venösen Blut
Tab.2	Übersicht der HRV-Parameter
Tab.3	Klassifikation der Studienteilnehmer
Tab.4	Übersicht der Studientage
Tab.5	Glukosewerte
Tab.6	Insulinwerte
Tab.7	HOMA-Index
Tab.8	Probandenkollektiv in den Glukosestoffwechselgruppen
Tab.9	Geschlechterverteilung in den Glukosestoffwechselgruppen für die Altersgruppe alt
Tab.10	Charakterisierung des HRV-Parameters (SDNN) in den Glukosestoffwechselgruppen
Tab.11	Charakterisierung des HRV-Parameters (SDANN) in den Glukosestoffwechselgruppen
Tab.12	Charakterisierung des HRV-Parameters (pNN50) in den Glukosestoffwechselgruppen
Tab.13	Charakterisierung des HRV-Parameters (rMSSD) in den Glukosestoffwechselgruppen
Tab.14	Übersicht Probandenkollektiv in der Diabetesgruppen
Tab.15	Charakterisierung des SDNN-Parameters in den Diabetesgruppen
Tab.16	Charakterisierung des SDANN-Parameters in den Diabetesgruppen
Tab.17	Charakterisierung des pNN50-Parameters in den Diabetesgruppen
Tab.18	Charakterisierung des rMSSD-Parameters in den Diabetesgruppen
Tab.19	Charakterisierung der HRV-Parameter
Tab.20	Probandenkollektiv in den HOMA-Index-Gruppen
Tab.21	Geschlechterverteilung in den HOMA-Index-Gruppen
Tab.22	Charakterisierung des SDNN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen
Tab.23	Charakterisierung des SDANN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen
Tab.24	Charakterisierung des pNN50-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen
Tab.25	Charakterisierung des rMSSD-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen
Tab.26	Charakterisierung des pNN50-Parameters in der Gruppe alt mit Insulinresistenz für Frauen und Männer

1. Einleitung

1.1 Die Berliner Altersstudie-II

Die deutsche Bevölkerung wird immer älter. Der Prozess des Alterns stellt keine Krankheit dar, sondern ist ein normaler Vorgang, welcher nicht homogen verläuft. Das Altern zeichnet sich durch große Variabilität zwischen einzelnen Personen sowie Subgruppen von Personen aus. Die Einen sind im Alter mehr von Krankheiten und Funktionseinschränkungen betroffen als andere. Mit zunehmendem Alter schwindet die Ähnlichkeit der Menschen untereinander hinsichtlich der Pathogenese und klinischer Manifestierung von Erkrankungen immer mehr. Die Differenzierung zwischen dem „normalen“ und „pathologischen“ Altern, sowie die Diagnostik und Verlauf von Krankheiten werden dadurch erschwert. Demnach sollte die Betrachtungsweise jedes einzelnen Individuums im Mittelpunkt stehen, um ausreichende Erkenntnisse hinsichtlich des individuellen Risikoprofils sowie des Zusammenwirkens von Krankheitsfaktoren zu gewinnen. Deshalb ist das wissenschaftliche Interesse für die Suche nach prädiktiven Markern, die eine möglichst frühzeitige und individuelle Diagnostik und Therapie ermöglichen und dazu beitragen den Verlauf von Erkrankungen besser einschätzen zu können, groß.

Die Berliner Altersstudie-II (BASE-II) ist eine multidisziplinär ausgerichtete Querschnittsstudie, die so angelegt ist, dass sie zu einem späteren Zeitpunkt als Längsschnittstudie weitergeführt werden kann. BASE-II ist eine Folgestudie der Berliner Altersstudie-I. Diese war eine multidisziplinäre Studie, in der ältere Menschen zwischen 70 und 100 Jahren des ehemaligen Westberlins untersucht wurden. Die Hauptstudie der BASE-I wurde von 1990 bis 1993 durchgeführt und bis 2008 mit sieben Follow-ups als Längsschnittstudie fortgeführt.

Die Stichprobe der BASE-II-Studie besteht aus 2200 Probanden, 600 jüngeren (20-35 Jährigen) und 1600 älteren (60-85 Jährigen) der Berliner Bevölkerung. Die Verteilung der Geschlechter ist in beiden Altersgruppen gleich. Die BASE-II Studie gliedert sich in fünf Teilprojekte: 1) Innere Medizin und Geriatrie, Forschungsgruppe Geriatrie der Charité Universitätsmedizin Berlin; 2) Molekulargenetik, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik Berlin; 3) Psychologie, Max-Planck-Institut für Bildungsforschung Berlin; 4) Surveymethodik und Sozialwissenschaften, Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung Berlin; 5) Projektkoordination und Datenmanagement, Max-Planck-Institut für Bildungsforschung Berlin.

Die multidisziplinäre Ausrichtung der Studie ermöglicht die Beurteilung der sozio-ökonomischen, genetischen, kognitiven, gesundheitlichen, körperlichen Aspekte sowie altersbezogenen Krankheiten.

Zu den Schwerpunkten der Studie gehören die Erforschung und das Verständnis der Krankheitsentstehung sowie die Prävention von häufigen Erkrankungen, welche nicht nur eine Belastung für die einzelnen Betroffenen darstellen, sondern auch für die Gesellschaft. Zu solchen Krankheiten gehören Herz-, Kreislauf- und Lungenerkrankungen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, metabolisches Syndrom, Hör- und Sehstörungen, Tumorerkrankungen sowie neurodegenerative Erkrankungen wie Demenzen. Aus dem multidisziplinären Ansatz der Studie sollen einerseits Rückschlüsse vom Phäno- auf den Genotyp und umgekehrt gezogen werden. Andererseits sollten Zusammenhänge zwischen Mikro- und Makroebene erkannt werden.

Die Ziele der Studie sind zum einen die Beurteilung des jetzigen gesundheitlichen Zustandes der untersuchten Bevölkerungsgruppen, jung und alt sowie über den Datenvergleich zur BASE-I Studie die gesundheitlichen Veränderungen in der Bevölkerung in den letzten 20 Jahren zu beurteilen. Desweiteren ermöglicht der längsschnittliche Ansatz der Studie durch Verlaufsuntersuchungen die Verfolgung und Beurteilung des Gesundheitszustandes der untersuchten jungen Erwachsenen sowie der über 60-Jährigen. Die Interpretation dieser Daten könnte die Entwicklung von bestimmten altersbedingten Phänotypen unterstützen.

Zum anderen sollen neue Biomarker identifiziert werden, welche den verschiedenen Krankheitsbildern vorausgehen, um mögliche Erkrankungen im Alter zu erkennen sowie die benötigten Präventions- und Therapiemaßnahmen frühzeitig einzuleiten.

Perspektivisch sind Follow-up-Untersuchungen geplant, um den Prozess der Krankheitsentstehung und Entwicklung längsschnittlich beurteilen zu können.

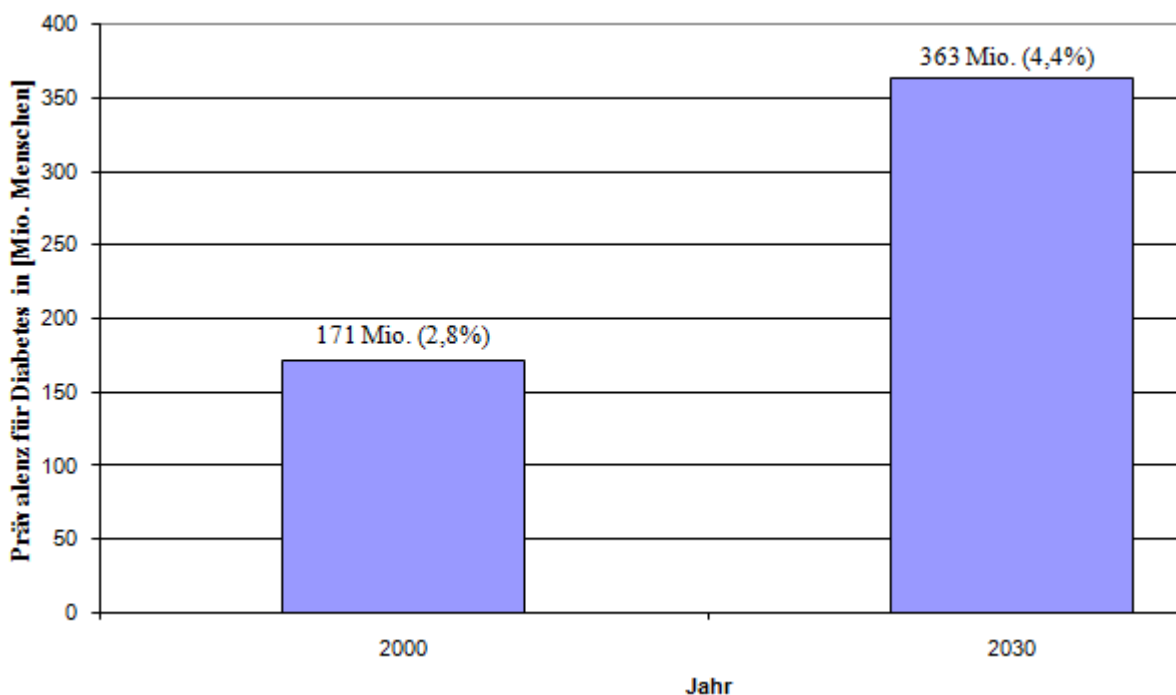
1.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus gehört zu den am häufigsten vorkommenden chronischen Stoffwechselerkrankungen des Menschen, mit stetig steigender Inzidenz und stellt somit nicht

nur eine Belastung für den einzelnen Betroffenen dar, sondern auch für alle beteiligten gesundheitlichen Versorgungssysteme. Im Jahr 2001 entstanden Kosten für Diabetes und dessen Folgeerkrankungen, wie diabetische Nephropathie, Mikro- und Makroangiopathie sowie Polyneuropathie, von rund 14,6 Milliarden Euro [29].

In der Weltbevölkerung lag die Prävalenz für Diabetes mellitus, für alle Altersgruppen, im Jahr 2000 bei 2,8 % (171 Millionen), sie soll bis zum Jahr 2030 auf 4,4 % (366 Millionen) ansteigen [81].

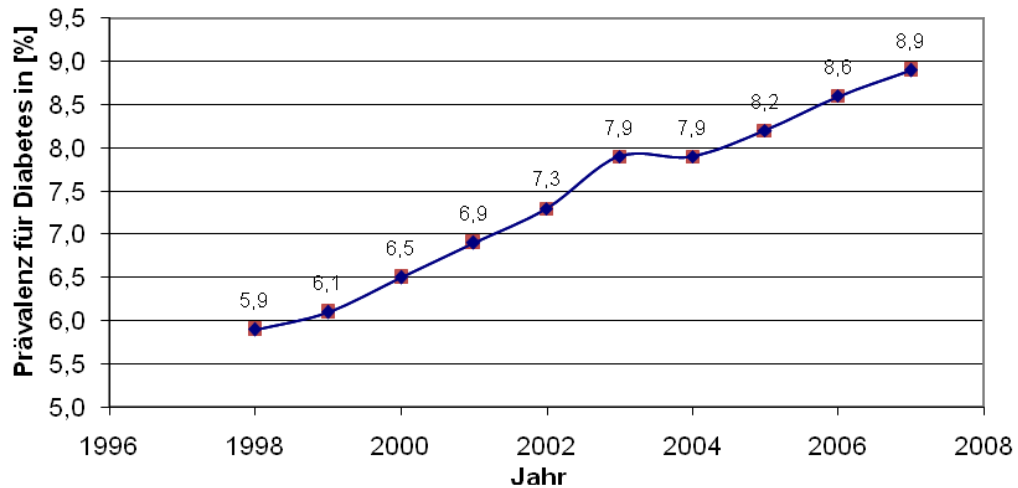
Abbildung 1: *Prävalenz für Diabetes mellitus in der Weltbevölkerung*



Die Abbildung 1 stellt die Anzahl an Diabetes mellitus erkrankten Menschen in Millionen [Mio.] und Prozent (%) für das Jahr 2000 und 2030 dar [81].

In Deutschland verzeichnet man ebenfalls in den letzten Jahrzehnten einen kontinuierlichen Zuwachs an Patienten, die an Diabetes mellitus erkranken [76]. Im Jahr 1998 betrug die Prävalenz 5,9 %. Sie stieg bis zum Jahr 2004 auf 7,9 % und lag im Jahr 2007 bei 8,9 % [29,76]. Zusätzlich haben etwa 0,9 % der deutschen Bevölkerung einen Diabetes mellitus, welcher nicht diagnostiziert ist [30].

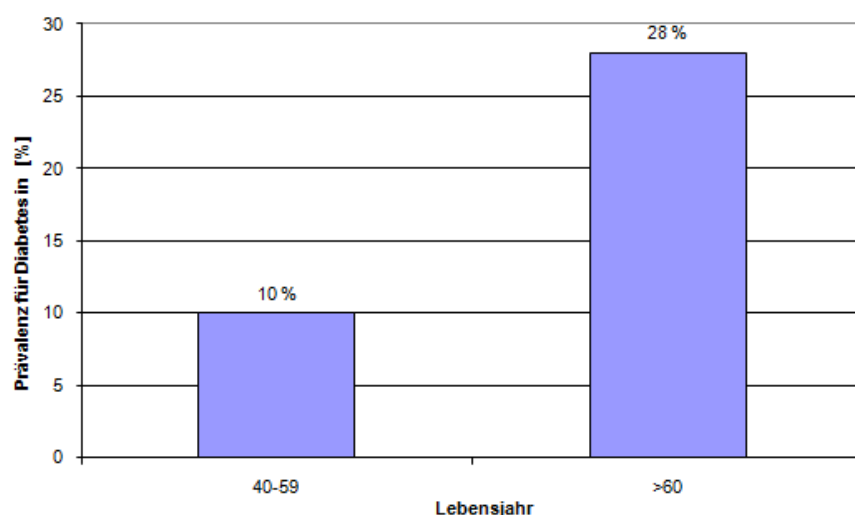
Abbildung 2: *Prävalenz für Diabetes mellitus in Deutschland im zeitlichen Verlauf*



Die Abbildung 2 stellt den prozentuellen [%] Anstieg der Prävalenz für Diabetes mellitus in Deutschland in den Jahren 1998 bis 2007 dar [76].

Die Diabetesprävalenz steigt vor allem im höheren Lebensalter an. In der Altersgruppe zwischen 40 und 59 Jahren sind 4-10 % an Diabetes mellitus erkrankt, in der Altersgruppe 60 Jahre und älter leiden 18-28 % an dieser Erkrankung [76]. Die steigende Lebenserwartung führt unter anderem zum demographischen Wandel in der deutschen Bevölkerung. Im Jahr 2005 sind 19 % der deutschen Bevölkerung 65 Jahre und älter gewesen. Im Jahr 2050 soll die genannte Altersgruppe 33 % darstellen [64]. Mit dem demographischen Wandel steigt auch die Prävalenz für Diabetes mellitus in Deutschland, hochgerechnet im Jahr 2030 auf 4,9-7,8 Millionen und im Jahr 2050 auf 5,8-7,8 Millionen [64].

Abbildung 3: Prävalenz für Diabetes mellitus in Deutschland nach Altersgruppen



Die Abbildung 3 zeigt die prozentuelle [%] Verteilung der Prävalenz für Diabetes mellitus in Deutschland für die Altersgruppen der 40 bis 59 Jährigen und über 60 Jährigen [76].

1.3 Definition des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, welche mit einem relativen oder absoluten Insulinmangel verbunden und durch eine erhöhte Konzentration der Glukose im Plasma gekennzeichnet ist. Ein absoluter Insulinmangel beruht auf einer pathologischen Veränderung der β -Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas oder einer fehlerhaften Zusammensetzung der Aminosäuresequenz des Insulinhormons. Ein relativer Insulinmangel beruht auf einem Insulinrezeptor- oder Postrezeptordefekt. Die Insulinkonzentration ist in diesem Fall normal oder leicht erhöht, die physiologische Antwort des Organismus auf die zugeführte Glukose ist nicht ausreichend [47].

1.4 Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus

Die American Diabetes Association veröffentlichte 2010 die aktualisierten Kriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus [3].

1. Bestimmung des glykosilierten Hämoglobins. Bei dem Test wird die Untergruppe des Hämoglobins HbA1c bestimmt. Ein Wert größer als 6 % liefert einen Hinweis auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus, Werte zwischen 5,7 % und 6,4 % deuten auf einen Hochrisikopatienten hin.
2. Bestimmung des Nüchtern-Plasma-Glukose-Wertes. Für die Beurteilung des Wertes müssen die Patienten nüchtern sein. Es dürfen acht Stunden vor der Blutentnahme keine Nahrung sowie kalorienhaltige Getränke eingenommen werden. Die Diagnostik erfolgt anhand folgender Tabelle.

Tabelle 1: *Beurteilung des Nüchternglukose-Wertes im venösen Blut*

Messung	Normwert	Gestörte Glukosetoleranz	Diabetes mellitus
nüchtern	≤ 100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥ 126 mg/dl

3. Bestimmung des Zwei-Stunden-Plasma-Glukose-Wertes. Zwei Stunden nach der ersten Blutentnahme im nüchternen Zustand erfolgt die zweite Blutentnahme, nach Einnahme von 75 Gramm Glukose in Wasser gelöst (oraler Glukosetoleranz-Test, oGTT). Werte von größer als 200 mg/dl (11,1 mmol/l) liefern einen Hinweis auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus.

4. Vorkommen von klassischen Symptomen einer Hyperglykämie beim Patienten. Zu solchen Symptomen zählen Polyurie, Polydipsie, ein nicht zu erklärender Gewichtsverlust sowie zufällige Plasmaglukosewerte von mehr als 200 mg/dl (11,1mmol/l).

1.5 Klassifikation des Diabetes mellitus

Die aktuelle Klassifikation des Diabetes mellitus der American Diabetes Association unterscheidet vier Hauptgruppen [3,4]. Die Einteilung erfolgt nach der Entstehung der Ursache für die Erkrankung.

1. Typ 1 Diabetes immunologisch oder idiopathisch vermittelt
2. Typ 2 Diabetes aufgrund einer Insulinresistenz oder einer Insulinsekretionsstörung
3. Andere spezifische Diabetes-Typen
 - genetische Defekte der B-Zellen der Bauchspeicheldrüse (z.B. Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY)
 - genetische Defekte der Insulinwirkung (z.B. Rabson Mendehall Syndrom)
 - Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. zystische Fibrose)
 - Chemikalien- oder Medikamenteninduziert
 - Endokrinopathien (z.B. Cushing Syndrom)
 - Infektionen (z.B. Zytomegalievirus)
 - andere genetische Syndrome, welche gelegentlich mit Diabetes mellitus assoziiert sind (z.B. Down Syndrom)
4. Gestationsdiabetes

Im Folgenden wird auf die häufigste Form im höheren Alter, den Diabetes mellitus Typ 2 näher eingegangen.

1.6 Diabetes mellitus Typ 2 und Insulinresistenz

Bei den Menschen, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, leiden 90-95 % an Typ 2 Diabetes. Viele der Typ 2 Diabetiker haben diesbezüglich eine positive Familienanamnese. Die klinische Manifestation der Erkrankung stellt sich meistens in den höheren Lebensjahren ein. Aufgrund der verminderten körperlichen Aktivität sowie der Überernährung und daraus folgenden Adipositas ist eine zunehmende Inzidenz für Typ 2 Diabetes mellitus auch schon bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten. Im Jahr 2002 lag die Inzidenz für Deutschland bei 1,57 pro 100000 Kinder [71].

Bei dieser Form der Erkrankung handelt es sich um einen relativen Insulinmangel. Die B-Zellen des Pankreas produzieren noch eine physiologische Konzentration des Insulins. Die Wirkung des Insulins an den Zielzellen ist jedoch abgeschwächt. Es liegt eine gestörte Verwertung der Kohlenhydrate vor, was zu einer sich langsam entwickelnden Hyperglykämie führt. Nach heutiger Auffassung gehört die Insulinresistenz zu den Hauptursachen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und tritt lange vor manifester Hyperglykämie auf. Eine der neueren Methoden, um die Insulinresistenz zu bestimmen, ist der Homeostasis-Modell-Assessment-Index (HOMA-Index). Dieser ist ein Quotient aus Nüchternplasmaglukosewert und Nüchterninsulinwert. Die Originalformel wurde 1985 von Matthews et al. [51] entwickelt und von Levy et al. zu einem verbesserten Insulinresistenz-Rechner umgearbeitet [42]. Der HOMA-Index wird anhand folgender Formel berechnet: $\text{HOMA-Index} = (\text{Nüchternplasmaglukose [mmol/l]} \times \text{Nüchterninsulin [pmol/l]}) / 22,5$ [50]. Neben der Bestimmung des Proinsulins bei der Diagnostik der Insulinresistenz findet der HOMA-Index immer mehr Anwendung im klinischen Alltag. Es finden sich Studien, welche den HOMA-Index als eine sinnvolle und reproduzierbare Methode für die Diagnose der Insulinresistenz anerkennen [36,28,26,21].

Eine gestörte Insulinfreisetzung kann das Krankheitsbild des Typ 2 Diabetes zusätzlich verstärken. Häufig wird der Typ 2 Diabetes mellitus von Übergewicht, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie begleitet. Diese Begleiterkrankungen werden als Metabolisches Syndrom bezeichnet.

1.7 Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

Menschen, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, haben aufgrund von Folgeerkrankungen wie diabetische Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie eine verminderte Lebensqualität. Desweiteren ist das Mortalitätsrisiko aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant erhöht und zieht eine verkürzte Lebenserwartung nach sich [46]. Es werden etwa 30 Milliarden

Euro für die Behandlung von Diabetes mellitus und dessen Komplikationen in Deutschland ausgegeben [44]. Um die Lebensqualität, die Lebenserwartung sowie eine Entlastung der Versorgungssysteme zu erreichen, wird der Diabetesprävention ein großer Stellenwert zugeschrieben.

Die Veränderungen des Lebensstils gelten heute als gesicherte Präventionsmaßnahmen. Folgende Zielvorgaben gehören zur Präventionsstrategie [56,57]:

- kontrollierte Gewichtsreduktion um 5-7 % des Körpergewichts
- körperliche Aktivität von mindestens 30 Minuten am Tag an fünf Tagen pro Woche
- maximaler Fettanteil in der täglichen Nahrung von 30 %
- maximaler Anteil der gesättigten Fettsäuren in der täglichen Nahrung von 10 %
- hoher Ballaststoffanteil in der Nahrung (15 g pro 1000 kcal)

Um die Primärpräventionsmaßnahmen rechtzeitig einsetzen können, müssen die Risikopatienten frühzeitig, in der präklinischen Phase, identifiziert werden. Die Einschätzung des Risikos, an Diabetes mellitus zu erkranken, erfolgt mit Hilfe von ausgearbeiteten Fragen. Es gibt zwei Systeme, die in Deutschland eine Anwendung finden, Finish Diabetes Risk Score (FINDRISK) und German Diabetes Risk Score [76]. Bei beiden Systemen handelt es sich um Fragen, welche eine Erkennung von Hochrisikopersonen ermöglichen, sowie eine Einstufung des persönlichen Risikoprofils, an Diabetes mellitus zu erkranken. Bei dem German Diabetes Risk Score gibt es zusätzlich Empfehlungen, um das persönliche Diabetesrisiko zu senken. Zur Einschätzung des Risikos benötigen beide Systeme keine laborchemischen Untersuchungen, das Ergebnis wird sofort mitgeteilt und es handelt sich um ein einfaches und preiswertes Verfahren.

Eine weitere tragende Säule der Präventionsmaßnahmen stellt die kontinuierliche Betreuung von Risikopatienten dar, um die Zielvorgaben der oben genannten Präventionsmaßnahmen zu stabilisieren und zu erhalten.

Bei einem diagnostizierten Diabetes mellitus gilt es, die Folgeerkrankungen des klinisch manifesten Typ 2 Diabetes zu verhindern (Sekundärprävention). Dies erfolgt über die Einstellung des Nüchternblutglukose-Wertes. Die Einstellung erfolgt über eine Diät oder eine Kombinationstherapie aus einer Diät und einem oralen Antidiabetikum. Zu den Spätkomplikationen des manifesten Diabetes Typ 2 gehört die kardiale autonome Neuropathie. Die frühen Veränderungen oder Funktionsstörungen des vegetativen Systems am Herzen lassen

sich mit Hilfe eines Elektrokardiogramms erkennen. Die Beurteilung erfolgt nach Auswertung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter.

1.8 Herzfrequenzvariabilität

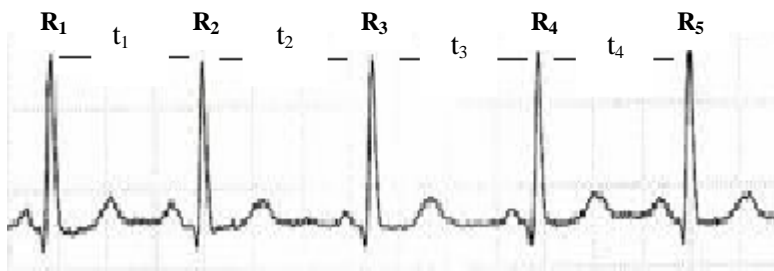
Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) stellt die Anpassungsfähigkeit der Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag auf äußere und innere Einflüsse dar. Auf diese Weise wird das Herzkreislaufsystem den unterschiedlichen Alltagssituationen angepasst. Die Erfassung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter erfolgt in Form eines Elektrokardiogramms (EKG). Dabei wird der zeitliche Abstand der R-Zacken jedes QRS-Komplexes in einem kontinuierlichen EKG gemessen. Aus dem Abstand zweier R-Zacken ergibt sich ein RR-Intervall. Die Quantifizierung der Schwankungen der RR-Intervalle wird als Herzfrequenzvariabilität bezeichnet. Die quantifizierten Parameter werden in eine Zeitdomäne und eine Frequenzdomäne unterteilt (Tab. 2) [31]. Im Nachfolgenden werden die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter der Zeitdomäne erklärt. Auf die Parameter der Frequenzdomäne wird nicht eingegangen.

Tabelle 2: Übersicht der HRV-Parameter

Zeitdomäne	Frequenzdomäne
SDNN [ms]*	TP [Hz]
SDANN [ms]*	HF [Hz]
pNN50 [%]*	LF [Hz]
rMSSD [ms]*	VLF [Hz]

**In der vorliegenden Arbeit untersuchte HRV-Parameter; standard deviation of the NN interval (SDNN), standard deviation of the averages of NN intervals (SDANN), proportion of divided by total number of NN intervals (pNN50) und square root of mean squared difference of successive NN intervals (rMSSD), Total Power (TP), High Frequency (HF), Low Frequency (LF), Very Low Frequency (VLF).*

Abbildung 4: Berechnung der HRV-Parameter der Zeitdomäne



SDNN: wird als Standardabweichung von dem Mittelwert aller RR-Intervalle der gesamten EKG-Aufzeichnung in Millisekunden angegeben.

$$\text{Mittelwert: } \mu(RR) = \frac{(RR1 + RR2 + \dots + RR_{n+1})}{n}$$

$$\text{Standardabweichung (SD) vom Mittelwert: } \sigma = \frac{\sqrt{(RR1 - \mu(RR))^2 + (RR_{n+1} - \mu(RR))^2}}{n}$$

SDANN: wird als Standardabweichung von dem Mittelwert der RR-Intervalle für alle 5-Minuten Abschnitte einer EKG-Aufzeichnung in Millisekunden angegeben.

pNN50: wird als Prozentsatz für RR-Intervalle angegeben, welche sich um mehr als 50 Millisekunden vom vorausgegangenen RR-Intervall unterscheiden.

rMSSD: wird als Quadratwurzel des quadratischen Mittelwerts der Differenzen aufeinander folgender RR-Intervalle in Millisekunden angegeben.

$$rMSSD = \frac{\sqrt{(RR1 - RR2)^2 + (RR3 - RR4)^2 + \dots + (RR_{n-1} - RR_n)^2}}{n}$$

Die Herzfrequenzvariabilität stellt eine vegetative Messgröße dar, von der sich die Aktivitäten des autonomen Nervensystems, Sympathikus und Parasympathikus, ableiten lassen [61,67,72, 75,77,38]. Die autonome Funktion am Herzen und die Herzfrequenzvariabilität nehmen progressiv mit dem Alter ab. Die Abnahme der Sympathikusfunktion und der dazu entsprechenden Herzfrequenzvariabilitätsparameter, SDNN und SDANN, vollzieht sich kontinuierlich vom zweiten Lebensjahrzehnt bis zum fünften Lebensjahrzehnt. In der fünften Lebensdekade verlangsamt sich die Abnahme von den genannten Parametern und nimmt im weiteren Lebensverlauf permanent ab. Die Abnahme der Parasympathikusfunktion und der dazu

gehörigen Herzfrequenzvariabilitätsparameter, pNN50 und rMSSD, erreichen ihren Tiefpunkt in der achten Lebensdekade und erfahren nachfolgend einen leichten Anstieg [84]. Dieser leichte Anstieg ist durch Selektion der pathologisch verminderten HRV-Parameter im höheren Lebensalter zu erklären, so dass sich bei den ganz Alten Werte für die HRV-Parameter ergeben, die eher den biologisch aktiven Jungen entsprechen. Die anhaltend hohen Parameter der Herzfrequenzvariabilität stellen prädiktive Marker für ein langes Leben sowie längeres Überleben nach einem Myokardinfarkt dar [84,11]. Erniedrigte Herzfrequenzvariabilitätsparameter sind wegweisend für die Entwicklung pathologischer Ereignisse. Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit haben ein erhöhtes Risiko für die kardiale Mortalität [16,60]. Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko, eine kardiale autonome Neuropathie zu entwickeln [74,7,62]. Desweiteren gibt es Zusammenhänge zwischen veränderter Herzfrequenzvariabilität und Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod [67,31,66]. Im klinischen Alltag stellt die Beurteilung der veränderten Herzfrequenzvariabilitätsparameter eine große Relevanz und prognostische Bedeutung im Rahmen der Risikoabschätzung sowie in der Früherkennungsdiagnostik dar.

Die Herzfrequenzvariabilität wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Zu solchen zählen Größe und Gewicht (BMI) [66], Geschlecht [9,80], Rauchen [2,22,14], sportliche Aktivität [1] sowie zirkadianer Rhythmus [8,55]. Ebenfalls einen Einfluss auf die genannten Parameter der Zeitdomäne hat der Glukosestoffwechsel. Dies wurde in den letzten Jahren durch einige Studien erforscht. Die Veränderungen der HRV-Parameter der Zeitdomäne durch die gestörte Glukosetoleranz wurden von verschiedenen Autoren [65,75,78,79] beschrieben. Die Auswirkungen der Insulinresistenz auf die genannten Parameter sind in den Arbeiten von Autoren Chen et al. und Rodríguez-Colón et al. dargestellt [18,70]. Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und den HRV-Parametern der Zeitdomäne wurden in mehreren Studien untersucht [39,53,75,78,79]. Aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren gibt es in der bis heute veröffentlichten Literatur keine Standardwerte für die Parameter der Zeitdomäne.

1.9 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Personen, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, haben verminderte Herzfrequenzvariabilitätsparameter [39,79,63]. Die verminderten Herzfrequenzvariabilitätsparameter sind, wie unter 1.8 erwähnt, mit zahlreichen pathologischen Ereignissen verbunden. Ziel dieser Arbeit soll die Untersuchung der HRV-Parameter bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2 und Insulinresistenz sein, sowie die Charakterisierung dieser in den genannten Gruppen. Dazu sollen folgende Fragestellungen untersucht werden.

Fragestellungen:

- 1) Geben die Herzfrequenzvariabilitätsparameter prädiktive Hinweise auf das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz?
- 2) Unterscheiden sich die Herzfrequenzvariabilitätsparameter bei den Diabetikern in dem untersuchten Patientenkollektiv signifikant von den Nicht-Diabetikern?
- 3) Weisen die Herzfrequenzvariabilitätsparameter signifikante Unterschiede auf bei Patienten mit und ohne Insulinresistenz?

Die Beantwortung der Fragestellungen würde das Feld der auf Seite 8 genannten Primärpräventionsmaßnahmen erweitern und ein frühzeitiges Erkennen von Risikopatienten ermöglichen.

2. Probanden, Material und Methoden

Das Probandenkollektiv wurde über die Werbung in lokalen Zeitungen und Nahverkehrsmitteln in Berlin angeworben. Es wurden nur Probanden aus Großraum Berlin berücksichtigt. Desweiteren wurden die Teilnehmer aus Vorstudien des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung (MPI) mit dem Schwerpunkt der Neurokognition rekrutiert. Alle untersuchten Probanden nahmen nach erfolgter Aufklärung freiwillig an der Berliner Altersstudie-II (BASE-II) teil und waren mit der Verwendung der erfassten Daten ausschließlich für die angegebenen Forschungszwecke einverstanden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

2.1 Probandenkollektiv und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Arbeit relevante Ausschlusskriterien von BASE-II Studie

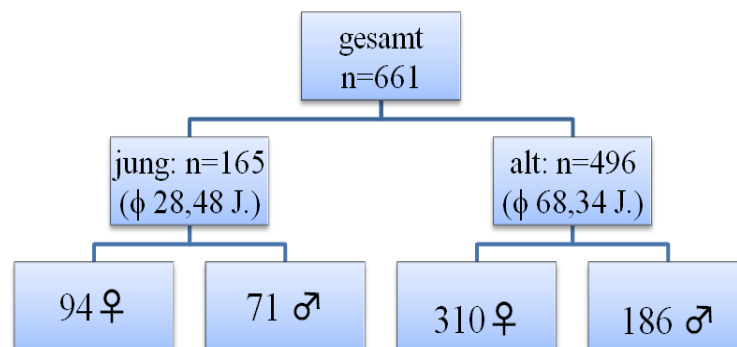
- Körpergewicht von mehr als 120 kg
- Zigarettenkonsum von mehr als 10 pro Tag
- Früherer Herzinfarkt
- Probanden mit Herzschrittmacher, Defibrillator
- Frühere Operationen am Herzen, Kopf oder Gefäßen (nicht Krampfadern)
- Frühere Teilnahmen an Studien, die nicht länger als 2 Jahre zurückliegen

Das Probandenkollektiv umfasst Teilnehmer aus vorherigen MPI-Studien, welche drei Jahre zuvor abgeschlossen wurden (DA- und COGITO-Studie). In diesen Studien wurden Magnet-Resonanz-Tomographien durchgeführt, deshalb lagen entsprechende Ausschlusskriterien vor, wie z.B. Probanden mit Angst in engen Räumen, mit Innenohrimplantat, Nerven- oder Knochenwachstums-Stimulator, Infusionspumpe, Fremdkörper wie Spirale, festsitzende Zahnprothese, Zahnspange, Gelenkprothese oder Metallsplitter als Folge einer Verletzung oder nicht abnehmbarer Körperschmuck.

Im Rahmen des Teilprojekts Innere Medizin/Geriatrie von BASE-II wurden für die vorliegende Arbeit 661 Probanden, 257 (38,9 %) männlich und 404 (61,1 %) weiblich, untersucht. Die Probanden waren zwischen 23 und 82 Jahre alt. Das Probandenkollektiv bestand aus drei Hauptgruppen, aus einer jüngeren, einer älteren Gruppe und aus einer älteren Gruppe mit Diabetes mellitus Typ 2. Als jüngere Gruppe wurde der Probandenstamm zwischen 20 und 35 Jahren definiert. Diese bestand aus 165 Patienten, 71 (43 %) männlich und 94 (57 %) weiblich. Das mittlere Alter lag in dieser Gruppe bei 28,48 Jahren. Als ältere Gruppe wurde der Probandenstamm zwischen 60 und 85 Jahren definiert; er bestand aus 496 Probanden, 186 (37,5%) männlich und 310 (62,5 %) weiblich. Das mittlere Alter lag in dieser Gruppe bei 68,34

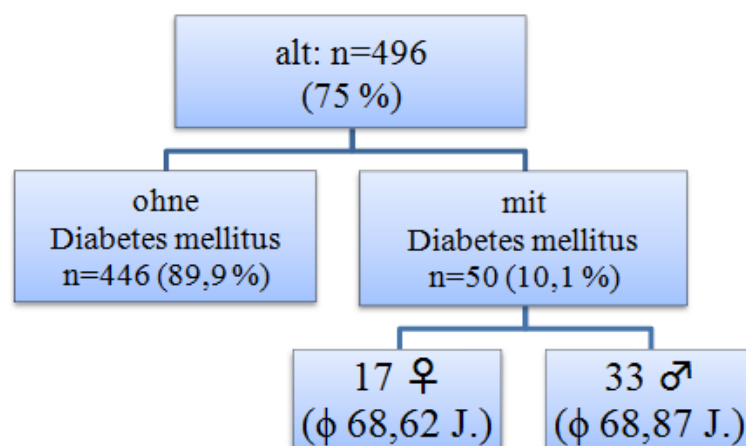
Jahren (Abb. 5). Von den 496 untersuchten Probanden aus der älteren Gruppe, hatten 50 (10,1 %) einen Diabetes mellitus Typ 2, 33 (6,7 %) männlich und 17 (3,4 %) weiblich (Abb. 6). Desweiteren wurden bei dem untersuchten Probandenkollektiv Untergruppen gebildet. Diese werden im Kapitel 2.11 näher erläutert.

Abbildung 5: *Probandenkollektiv gesamt*



Übersicht des gesamten Probandenkollektivs und Verteilung der Geschlechter in den Altersgruppen jung und alt.

Abbildung 6: *Übersicht der Probanden mit und ohne Diabetes mellitus in der Altersgruppe alt*



Übersicht der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 vor Ausschluss der Medikation (s. S.22).

Tabelle 3: Klassifikation der Studienteilnehmer

	jung N=165			alt N=496		
	Normwert [%]	gestörte Glukose- Toleranz [%]	Diabetes mellitus [%]	Norm- wert [%]	gestörte Glukose- Toleranz [%]	Diabetes mellitus [%]
NYHA*						
I	91,5	2,42	0,6	63,1	9,3	7,6
II	4,8	0,6	0	8,9	2,3	1,0
III	0	0	0	5,4	1,4	1,0
IV	0	0	0	0	0	0
BMI*						
Untergewicht	4,8	0	0	0,4	0	0
Normal- gewicht	72,1	1,8	0	32,3	3,3	1,0
Präadipositas	15,2	1,2	0,6	33,6	5,8	4,5
Adipositas Grad I	1,2	0	0	9,3	2,5	2,9
Adipositas Grad II	2,4	0	0	0,8	1,4	1,0
Adipositas Grad III	0,6	0	0	0,8	0	0,2
Blutdruck*						
optimal	40	1,2	0,6	5,2	0,6	0,4
normal	24,8	0,6	0	12,4	0,6	1,9
hoch-normal	17,6	1,2	0	11,8	2,3	1,2
leichte Hypertonie	12,1	0	0	29,1	5,4	3,9
mittlere Hypertonie	1,2	0	0	13,6	2,7	2,1
schwere Hypertonie	0,6	0	0	5,4	1,4	0,2
KHK*						
	0	0	0	2,1	1,0	0,6
Medikation						
β-Blocker/ Digitalis/ Verapamil	0	0	0	13,2	4,9	3,5
Rauchverhalten						
Ja/Ex-Raucher	46,1	1,2	0,6	37,3	4,3	5,8
nie geraucht	50,3	1,8	0	39,8	8,7	3,7

*Die Tabelle 3 stellt die prozentuelle Verteilung des untersuchten Probandenkollektivs bezüglich der Herzinsuffizienzstadien gemäß New York Heart Association (NYHA), Body Mass Index (BMI), Blutdruck, Koronare Herzkrankheit (KHK), Medikation sowie Rauchgewohnheiten in den Altersgruppen jung und alt dar mit den entsprechenden Untergruppen für den Blutzuckerspiegel: Normwert <100 mg/dl; gestörte Glukosetoleranz >100/<126 mg/dl; Diabetes mellitus >126 mg/dl.

2.2 New York Heart Association (NYHA) Klassifikation [32]

- NYHA I: Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- NYHA II: Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.
- NYHA III: Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.
- NYHA IV: Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpermasse [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

2.3 Klassifikationen des BMI [83]

Untergewicht:	BMI < 18,49	kg/m ²
Normalgewicht:	BMI 18,50-24,99	kg/m ²
Präadipositas:	BMI 25,00-29,99	kg/m ²
Adipositas Grad I:	BMI 30,00-34,99	kg/m ²
Adipositas Grad II:	BMI 35,00-39,99	kg/m ²
Adipositas Grad III:	BMI > 40,00	kg/m ²

2.4 Klassifikationen des Blutdrucks [40]

	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
Optimal:	< 120	< 80
Normal:	120-129	80-84
Hoch-normal:	130-139	85-89
Hypertonie Grad I:	140-159	90-99
Hypertonie Grad II:	160-179	100-109
Hypertonie Grad III:	> 180	> 110

2.5 Untersuchungen der Probanden

Die Untersuchungen für jeden einzelnen Teilnehmer wurden in zwei Untersuchungstage aufgeteilt. Am ersten Untersuchungstag wurden unter anderem die ärztliche Erhebung der Krankengeschichte sowie die internistische und neurologische Untersuchungen durchgeführt. Der zweite Untersuchungstag fand sieben Tage später statt. An diesem erfolgten unter anderem die Blutabnahmen, Durchführung eines oGTT und das Anlegen des 2- Stunden-EKG (Tab. 4).

Tabelle 4: *Übersicht der Studientage*

1. Studientag	2. Studientag
Anamnese*	Laborchemische Untersuchungen*
Ernährungsgewohnheiten	oGTT*
Familienanamnese*	BMI*
Funktionelle Kapazität (Barthel-Index, instrumentelle Aktivitäten nach Lawton&Brody)	Greifkraftmessung
	Anthropometrische Parameter
Neuropsychologisches Screening (ClockCompletion Test, Mini Mental Status Test, Demenz-Detektionstest)	Digitometrie (Ratio 2:4)
	Ruhe- und Langzeit-EKG*
Ärztliche körperliche Untersuchung*	Spirometrie, Pulsoxymetrie
Mobilitätsprüfung (Tinetti Test, Timed up and go-Test)	Audiometrie
Bewegungsanalyse (Humotiongürtel)	Visusprüfung
Fragebogen zum Sexualleben	Bioelektrische Impedanzanalyse
Fragebogen zur körperlichen Aktivität*	Knochendichtemessung
Fragebogen zur sozialen Situation nach Nikolaus	Feinmotorische Funktionstests
	Photodokumentation

* für die vorliegende Arbeit verwendete Untersuchungen.

2.6 Blutabnahmen

Bei jedem Probanden wurden zwei venöse Blutabnahmen durchgeführt. Die erste erfolgte im nüchternen Zustand. Nüchtern bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Probanden mindestens acht Stunden vor der Blutabnahme keine kalorienhaltige Nahrung in fester oder flüssiger Form zu sich nehmen durften. Die zweite Blutabnahme erfolgte zwei Stunden nach Einnahme der Glukoselösung für den oGTT. Die abgenommene Blutmenge wurde auf fünf Röhrchen von dem Sarstedt-System verteilt. Die laborchemische Untersuchung der Blutproben erfolgte im medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) Labor 28 AG in Berlin.

Es wurden Werte für Nüchternplasmaglukose, Nüchterninsulin sowie der 2- Stundenwert (2-h-Wert) für Plasmaglukose und Insulin nach Durchführung des oGTT bestimmt.

Folgende Sarstedtröhrchen wurden für die Blutentnahmen benutzt:

2.6.1 Erste venöse Blutabnahme

2 x Serum-Gel-Monovette je 7,5 ml zur Gewinnung des Blutserums für die Bestimmung des Nüchterninsulinwertes.

1x NaF-Monovette 2,7 ml für die Bestimmung des Nüchternplasmaglukosewertes.

2.6.2 Zweite venöse Blutabnahme

1x Serum-Gel-Monovette 7,5 ml zur Gewinnung des Blutserums für die Bestimmung des 2-h-Insulinwertes.

1x NaF-Monovette 2,7 ml für die Bestimmung des 2-h-Glukosewertes.

2.7 Blutserum-Gewinnung

Die Gewinnung des Blutserums erfolgte durch Zentrifugation der Blutproben mit der Kennzeichnung Serum bei 3000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten. Für die Zentrifugation wurde die Zentrifuge von Heraeus Instruments Labofuge 400e verwendet. Der Überstand wurde mit einer 3ml Einwegpipette abpipettiert und in ein 10 ml Stuhl Röhrchen übertragen.

Alle Blutproben wurden transportgerecht verpackt und an das oben genannte Labor verschickt.

2.8 Oraler Glukosetoleranz-Test

Der oGTT wurde bei jedem Probanden zwei Stunden nach der ersten Blutabnahme durchgeführt. Bei Probanden, die anamnestisch angegeben hatten, an Diabetes mellitus erkrankt zu sein, wurde kein oGTT sowie keine zweite Blutabnahme durchgeführt. Der Test wurde mittels Glukoselösung von Accu-Check Dextro O.G-T 300 ml Saft N1 mit dem Wirkstoff Glukose-Sirup durchgeführt. Die Probanden mussten die Lösung innerhalb von fünf Minuten trinken.

2.9 Zwei-Stunden-EKG

Die Aufzeichnung des 2-h-EKG erfolgte mit dem Gerät CardioMem CM 3000-12 BT von Getemed. Die Daten wurden auf einer Flash-Speicherkarte (128 Mb) gespeichert. Der Digitalrekorder zeichnete zwei Stunden lang ein 12-Kanal-EKG auf mit einer Abtastrate von 1024 Hz und einer Auflösung von 12 Bit. Bei den Ableitungen handelte es sich um drei Ableitungen nach Einthoven I, II und III, drei Ableitungen nach Goldberger aVR, aVL und aVF und sechs Ableitungen nach Wilson V1, V2, V3, V4, V5 und V6. Die Klebeelektroden für die Brustwandableitungen nach Wilson wurden bei den Probanden an folgenden Stellen angelegt: V1 im 4. ICR parasternal rechts, V2 im 4. ICR parasternal links, V4 im 5. ICR links an der Medioklavikularlinie, V3 zwischen V2 und V4, V5 im 5. ICR links an der vorderen Axillarlinie und V6 im 5. ICR an der hinteren Axillarlinie. Die Klebeelektroden für die Ableitungen nach Einthoven und Goldberger wurden rechts und links unterhalb der Clavicula neben dem Schultergelenk, sowie unterhalb der rechten und der linken Rippenbogenspitze angelegt.

Die Auswertungen des 2-h-EKG wurden mit der Software von CardioDay Version 2.2.1 durchgeführt. Bei dem Programm handelt es sich um ein retrospektives Analyseprogramm, welches eine hierarchische Klassifizierung der Ereignisse nach Schweregrad durchführt. Die Erregungskurven wurden in unterschiedliche Typen unterteilt: normale Ereignisse, supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Biegeminie, Couplets, Triplets und Salven. Desweiteren wurden Arrhythmien, Bradykardien und Pausen registriert. Bei jedem EKG wurden die Zeitdomäne und Frequenzdomäne der Herzfrequenzvariabilitätsparameter registriert. Zu diesen gehörten minimale, mittlere und maximale Herzfrequenz sowie SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD (s. S.9).

Alle Ereignisse, die als Artefakt klassifiziert wurden, wurden aus der Wertung herausgenommen. Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Parameter ausgewertet: SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD.

2.10 Beurteilung der laborchemischen Parameter im venösen Blut

Tabelle 5: *Glukosewerte [54]*

		venöses Blut
Normwerte:	nüchtern	<100 mg/dl
	nach 2 Stunden	<140 mg/dl
gestörte Glukosetoleranz:	nüchtern	>100/<126 mg/dl
	nach 2 Stunden	>140/<200 mg/dl
Diabetes mellitus:	nüchtern	>126 mg/dl
	nach 2 Stunden	>200 mg/dl

Tabelle 6: *Insulinwerte [54]*

		venöses Blut
Normwerte:	nüchtern	2,6-24,9 µU/ml
	nach 2 Stunden	<200 µU/ml
Erhöhtes Risiko für Diabetes:	nüchtern	>24,9 µU/ml
	nach 2 Stunden	>200 µU/ml

Tabelle 7: *HOMA-Index [82]*

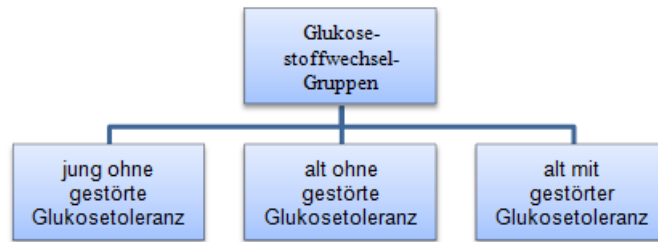
HOMA-Index	Bewertung
<1	Normbereich
>2,5	Insulinresistenz

2.11 Definitionen der Untergruppen

Anhand der Beurteilung der untersuchten laborchemischen Parameter wurden bei den Probanden folgende Untergruppen gebildet:

1. Glukosestoffwechselgruppen

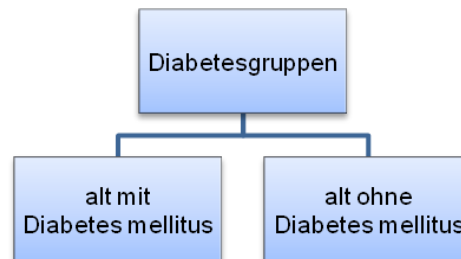
Abbildung 7: Glukosestoffwechselgruppen



Die Glukosestoffwechselgruppen bestanden aus Probanden in den Altersgruppen jung und alt. Einteilung der Gruppen erfolgte nach laborchemischen Parametern. Die Referenzwerte sind in der Tab. 5 dargestellt. Bei jungen Probanden gab es keine Teilnehmer mit gestörter Glukosetoleranz, deshalb war es nicht möglich eine 4. Gruppe, bestehend aus jungen Erwachsenen mit gestörter Glukosetoleranz, zu bilden. Bei der Gruppe aus jungen Erwachsenen wurde nur der altersspezifische Einfluss auf die HRV untersucht.

2. Diabetesgruppen

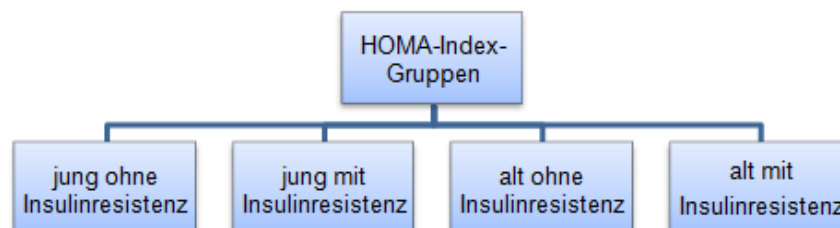
Abbildung 8: Diabetesgruppen



Die Diabetesgruppe bestand nur aus Probanden in der Altersgruppe alt. Bei jungen Probanden gab es keine Teilnehmer mit Typ 2 Diabetes, deshalb war es nicht möglich eine Vergleichsgruppe zu bilden. Die Diabetesgruppe setzte sich aus Probanden zusammen, die anamnestisch angegeben hatten, an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt zu sein, und aus Probanden, bei denen die Erstdiagnose im Laufe der Studie festgestellt wurde. Die Referenzwerte sind in den Tab. 5 und 6 dargestellt.

3. HOMA-Index-Gruppen

Abbildung 9: HOMA-Index-Gruppen



Die HOMA-Index-Gruppen bestanden aus Probanden in den Altersgruppen jung und alt. Einteilung der Gruppen erfolgte nach laborchemischen Parametern. Die Referenzwerte sind in der Tab. 7 dargestellt.

Aufgrund des geschlechtlichen Einflusses auf die untersuchten Parameter der Zeitdomäne fand bei Probanden mit gestörter Glukosetoleranz, Diabetes mellitus und Insulinresistenz zusätzlich eine geschlechtsspezifische Aufteilung der Gruppen nach Frauen und Männern statt. Ebenso haben Medikamente wie β -Blocker, Digitoxin, Verapamil, Diltiazem, Ipratropiumbromid, Akineton, Rivastigmin und Donepezil eine direkte Wirkung auf die Herzfrequenzvariabilität, deshalb wurden Probanden mit dieser Medikation aus der Wertung ausgeschlossen.

Desweiteren wurden die Verteilungen und Veränderungen der erfassten Herzfrequenzvariabilitätsparameter SDNN, SDANN, rMSSD und pNN50 in einzelnen Gruppen analysiert.

2.12 Statistik

Die Auswertung der erfassten Daten in der vorliegenden Arbeit wurde mit dem Programm PASW Statistics 18 durchgeführt. Anhand der Histogramme und des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die gewonnenen Daten auf Normalverteilung untersucht. Es lag keine Normalverteilung vor. Bei dem Test wurden die untersuchten Herzfrequenzvariabilitätsparameter bei gesunden Probanden, Probanden mit gestörter Glukosetoleranz, Probanden mit Insulinresistenz und Probanden mit Diabetes mellitus getestet.

Bei den Daten handelte es sich um unabhängige Stichproben mit zwei und mehr als zwei Variablen. Deshalb wurden die Daten mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests und des Kruskal-Wallis Tests berechnet. Für die verwendeten Tests ging man von einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % aus. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

Die Erstellung der Medianwerte, der Mittelwerte, des minimalen und des maximalen Wertes sowie der Standardabweichung erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Die untersuchten Parameter wurden graphisch mit Hilfe der Boxplots dargestellt. Die Boxlänge wird durch den Medianwert und den Interquartilsbereich mit 50 % der Werte bestimmt. Zusätzlich wird der Boxplot durch den kleinsten und den größten Wert, welcher kleiner als der 1,5 fache Abstand des Interquartilbereiches ist, durch zwei Linien (oben und unten) begrenzt. Werte, die die Boxlänge um $>1,5$ - bis 3 fache überschreiten, zählen zu den Ausreißern. Werte, die die Boxlänge um >3 fache überschreiten, zählen zu den Extremwerten.

3. Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv in den Glukosestoffwechselgruppen

Das untersuchte Probandenkollektiv in den Glukosestoffwechselgruppen bestand aus 533 (100 %) Probanden. Davon waren 159 (29,8 %) in der Altersgruppe jung und hatten keinen gestörten Glukosestoffwechsel (Tab. 8). Die Altersgruppe alt bestand aus 374 (80,2 %) Probanden. Von diesen hatten 331 (88,5 %) einen normalen Glukosestoffwechsel und 43 (11,5 %) eine gestörte Glukosetoleranz, 26 weiblich und 17 männlich (Tab. 9).

Tabelle 8: *Probandenkollektiv in den Glukosestoffwechselgruppen*

		Glukosestoffwechselgruppen			Gesamt
		jung ohne gestörte Glukosetoleranz	alt ohne gestörte Glukosetoleranz	alt mit gestörter Glukosetoleranz	
Jung	Anzahl	159	-	-	159
	% innerhalb der Altersgruppe	100,0 %	-	-	100,0 %
Alt	Anzahl	-	331	43	374
	% innerhalb der Altersgruppe	-	88,5 %	11,5 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	159	331	43	533
	% innerhalb der Altersgruppe	29,8 %	62,1 %	8,1 %	100,0 %

Tab.8 stellt die Verteilung der Altersgruppen jung und alt in den Glukosestoffwechselgruppen dar.

Tabelle 9: *Geschlechterverteilung in den Glukosestoffwechselgruppen für Altersgruppe alt*

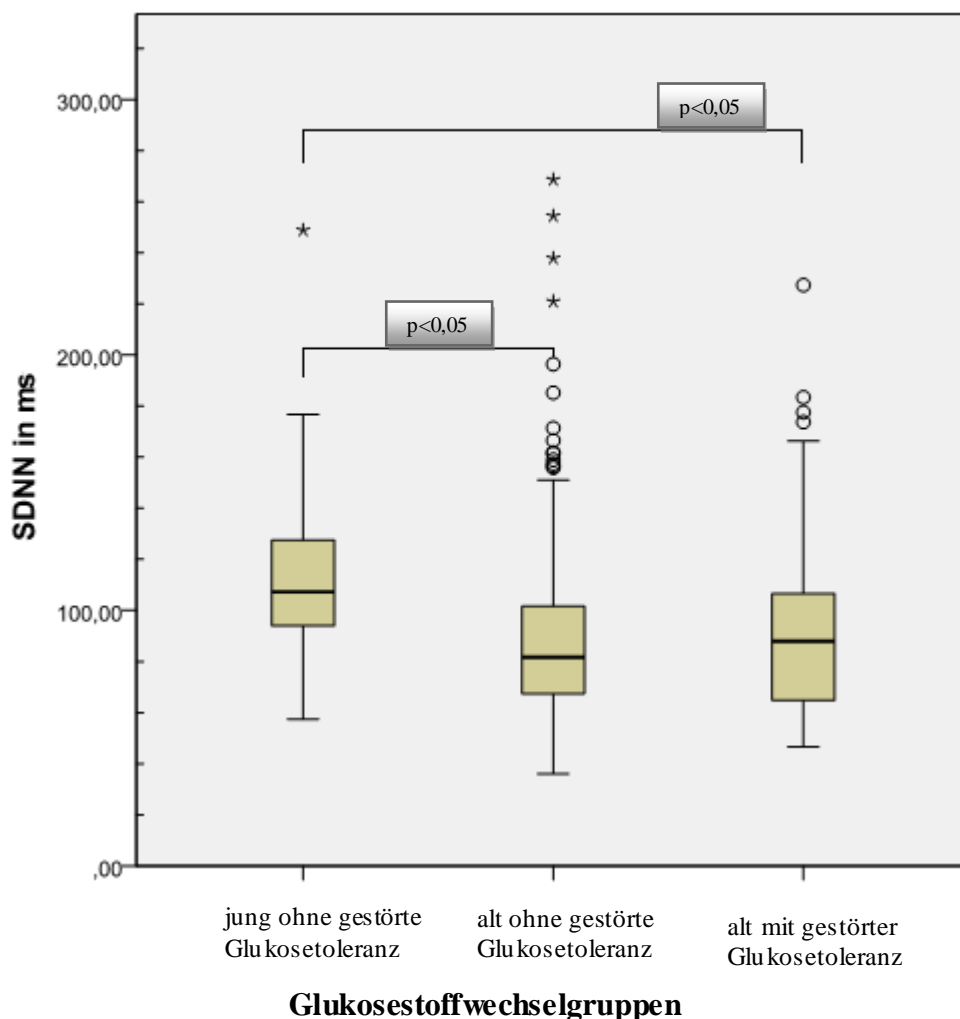
		Glukosestoffwechselgruppen		Gesamt
		alt ohne gestörte Glukosetoleranz	alt mit gestörter Glukosetoleranz	
männlich	Anzahl	118	17	135
	% der Gesamtzahl	31,6 %	4,5 %	36,1 %
weiblich	Anzahl	213	26	239
	% der Gesamtzahl	57,0 %	7,0 %	63,9 %
Gesamt	Anzahl	331	43	374
	% der Gesamtzahl	88,5 %	11,5 %	100,0 %

Tab.9 stellt die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Glukosestoffwechselgruppen dar.

3.1.1 Vergleich der Änderung des Herzfrequenzvariabilitätsparameters SDNN in den Glukosestoffwechselgruppen

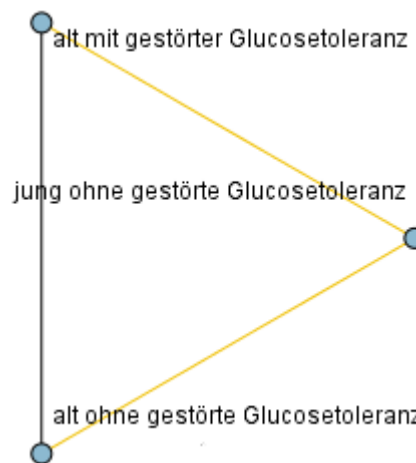
Der Medianwert in der Gruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz lag bei 107,24 ms, in der Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz bei 81,64 ms und in der Gruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz bei 87,94 ms (Abb. 10). Für den HRV-Parameter SDNN wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) beim Vergleich der Gruppen jung ohne gestörte Glukosetoleranz und alt ohne gestörte Glukosetoleranz festgestellt. Beim Vergleich der Gruppen jung ohne gestörte Glukosetoleranz gegen alt mit gestörter Glukosetoleranz ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Bei den Gruppen alt ohne gestörte Glukosetoleranz und alt mit gestörter Glukosetoleranz wurde kein signifikanter Unterschied beim Vergleich hinsichtlich der SDNN-Veränderung festgestellt ($p=1,00$) (Abb. 11).

Abbildung 10: *SDNN-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen*



*o=Ausreißer; *=Extremwert. Die Abb.10 stellt den Einfluss des Glukosestoffwechsels auf den SDNN-Parameter dar.*

Abbildung 11: Paarweise Vergleiche von Glukosestoffwechselgruppen für SDNN-Verteilung



gelbe Linie: signifikanter Unterschied, schwarze Linie: kein signifikanter Unterschied.

3.1.2 Charakterisierung des HRV-Parameters SDNN in den Glukosestoffwechselgruppen

In der Tabelle 10 sind die Mittel-, Median-, Minimal-, Maximalwerte, die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen für den untersuchten HRV-Parameter SDNN für die einzelnen Glukosestoffwechselgruppen dargestellt. In der Glukosestoffwechselgruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung $111,33 \pm 28,12$ ms, in der Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz $88,35 \pm 32,27$ ms und in der Gruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz $95,24 \pm 40,55$ ms.

Tabelle 10: Charakterisierung des HRV-Parameters SDNN in den Glukosestoffwechselgruppen

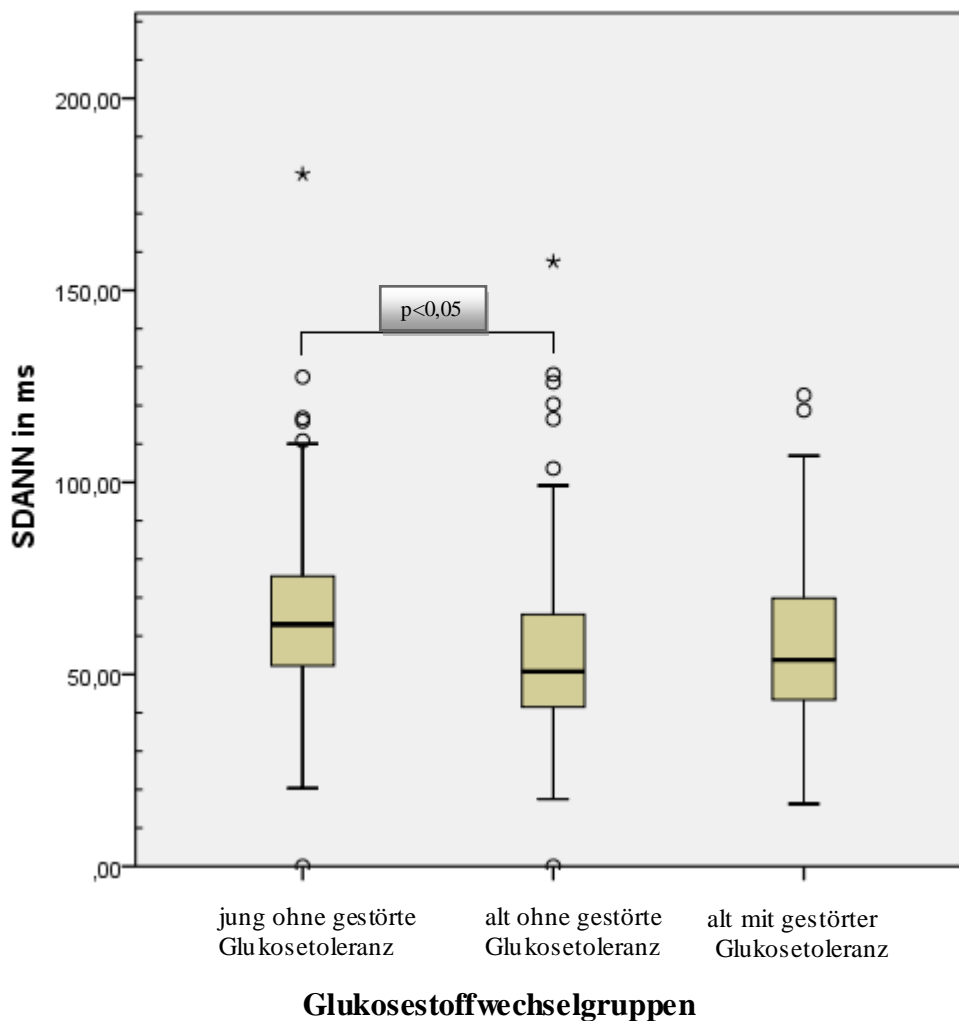
	SDNN (ms)					
	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Standardabweichung	Gültige N
jung ohne gestörte Glucosetoleranz	111,33	107,24	248,83	57,45	28,12	159
alt ohne gestörte Glucosetoleranz	88,35	81,64	268,58	36,06	32,27	331
alt mit gestörter Glucosetoleranz	95,24	87,94	227,35	46,57	40,55	43

Tab. 10 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für SDNN dar.

3.1.3 Vergleich der Änderung des Herzfrequenzvariabilitätsparameters SDANN in den Glukosestoffwechselgruppen

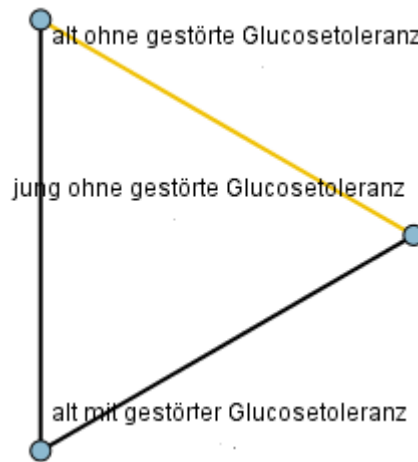
Der Medianwert in der Gruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz lag bei 62,98 ms, in der Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz bei 50,78 ms und in der Gruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz bei 53,77 ms (Abb. 12). Bei diesem Parameter ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) beim Vergleich der Gruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz gegen die Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz. Beim Vergleich der Gruppen alt ohne gestörte Glukosetoleranz und alt mit gestörter Glukosetoleranz sowie jung ohne gestörte Glukosetoleranz und alt mit gestörter Glukosetoleranz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Veränderung des SDANN-Parameters (Abb. 13).

Abbildung 12: *SDANN-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen*



*o=Ausreißer; *=Extremwert. Die Abb.12 stellt den Einfluss des Glukosestoffwechsels auf den SDANN-Parameter dar.*

Abbildung 13: *Paarweise Vergleiche von Glukosestoffwechselgruppen für SDANN-Verteilung*



gelbe Linie: signifikanter Unterschied, schwarze Linie: kein signifikanter Unterschied.

3.1.4 Charakterisierung des HRV-Parameters SDANN in den Glukosestoffwechselgruppen

In der Tabelle 11 sind die Mittel-, Median-, Minimal-, Maximalwerte, die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen für den untersuchten HRV-Parameter (SDANN in ms) für die einzelnen Glukosestoffwechselgruppen zusammengefasst. Für die Glukosestoffwechselgruppe jung ohne gestörte Glucosetoleranz betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung $62,29 \pm 21,62$ ms, in der Gruppe alt ohne gestörte Glucosetoleranz $54,91 \pm 19,63$ ms und in der Gruppe alt mit gestörter Glucosetoleranz $59,62 \pm 24,42$ ms.

Tabelle 11: Charakterisierung des HRV-Parameters (SDANN) in den Glukosestoffwechselgruppen

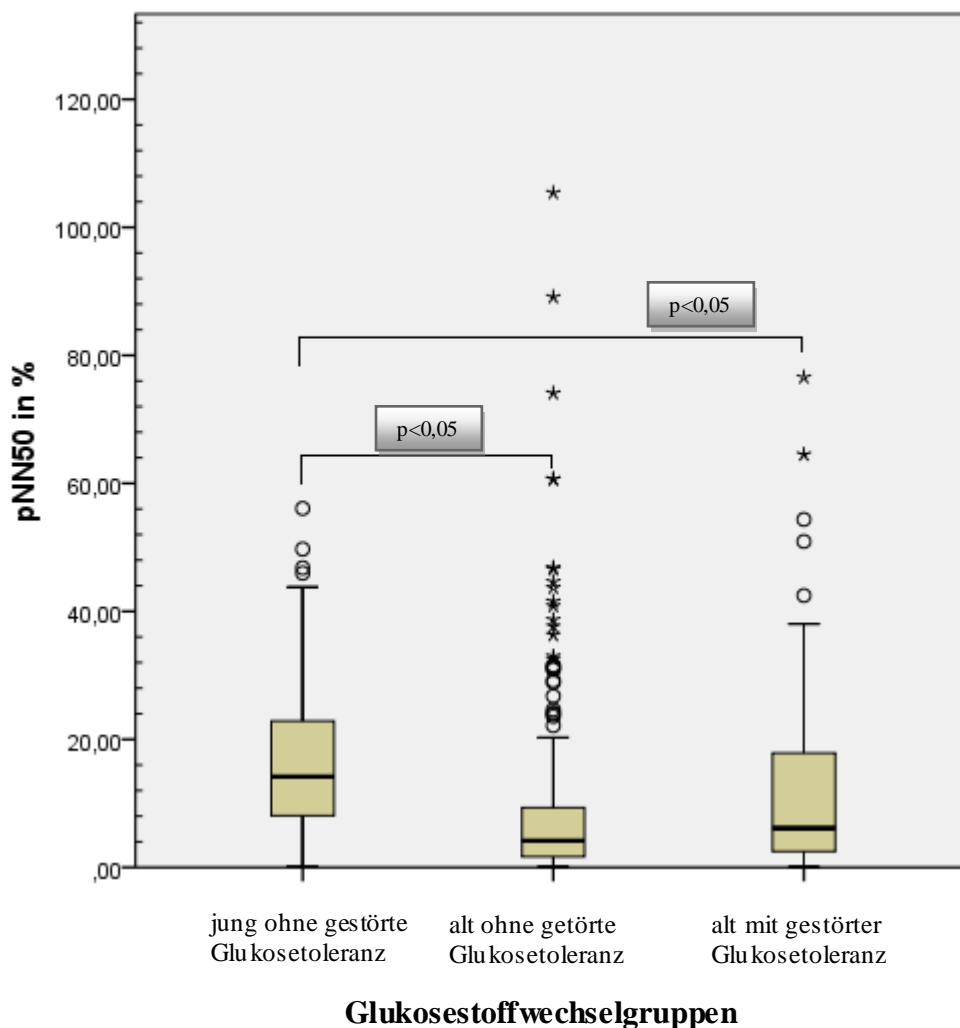
	SDANN (ms)					
	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Standardabweichung	Gültige N
jung ohne gestörte Glucosetoleranz	65,29	62,98	180,26	0,0	21,62	159
alt ohne gestörte Glucosetoleranz	54,91	50,78	157,48	0,0	19,63	331
alt mit gestörter Glucosetoleranz	59,80	53,77	122,72	16,29	24,42	43

Tab. 11 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für SDANN dar.

3.1.5 Vergleich der Änderung des Herzfrequenzvariabilitätsparameters pNN50 in den Glukosestoffwechselgruppen

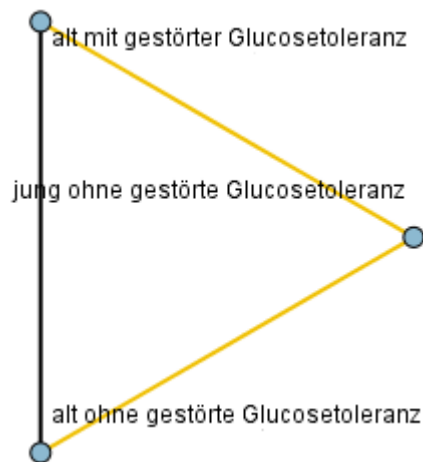
In der Glukosestoffwechselgruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz betrug der Medianwert von pNN50 14,18 %, in der Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz 4,18 % und in der Gruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz 6,13 % (Abb. 14). Beim Vergleich der Gruppen jung ohne gestörte Glukosetoleranz mit den Gruppen alt ohne gestörte Glukosetoleranz sowie alt mit gestörter Glukosetoleranz wurden hinsichtlich der pNN50 Änderung signifikante Unterschiede ($p=0,001$) festgestellt. Zwischen den Gruppen alt ohne gestörte Glukosetoleranz und alt mit gestörter Glukosetoleranz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,63$) (Abb. 15).

Abbildung 14: *pNN50-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen*



*o=Ausreißer; *=Extremwert. Die Abb.14 stellt den Einfluss des Glukosestoffwechsels auf den pNN50-Parameter dar.*

Abbildung 15: *Paarweise Vergleiche von Glukosestoffwechselgruppen für pNN50*



gelbe Linie: signifikanter Unterschied, schwarze Linie: kein signifikanter Unterschied.

3.1.6 Charakterisierung des HRV-Parameters pNN50 in den Glukosestoffwechselgruppen

Die Tabelle 12 stellt die Mittel-, Median-, Minimal-, Maximalwerte, die Standardabweichung und die gültigen Fallzahlen für den Untersuchten HRV-Parameter (pNN50 in %) für die einzelnen Glukosestoffwechselgruppen dar. Der Mittelwert \pm Standardabweichung für die Glukosestoffwechselgruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz lag bei $16,80 \pm 11,48$ %, in der Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz bei $8,09 \pm 12,44$ % und für die Gruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz bei $14,07 \pm 18,53$ %.

Tabelle 12: *Charakterisierung des HRV-Parameters pNN50 in den Glukosestoffwechselgruppen*

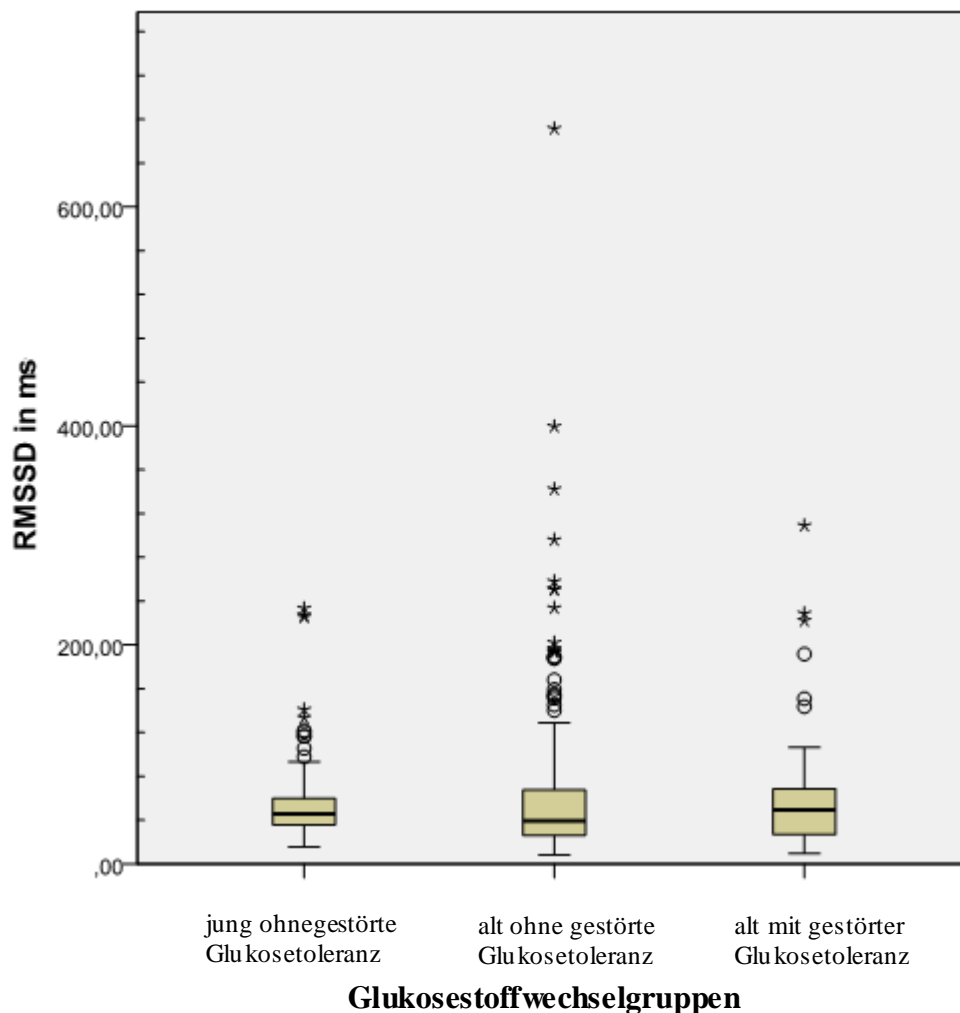
	pNN50 (%)					
	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Standardabweichung	Gültige N
jung ohne gestörte Glukosetoleranz	16,80	14,18	56,07	0,19	11,48	159
alt ohne gestörte Glukosetoleranz	8,09	4,18	105,40	0,12	12,44	331
alt mit gestörter Glukosetoleranz	14,07	6,13	76,57	0,08	18,53	43

Tab. 12 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für pNN50 dar.

3.1.7 Vergleich der Änderung des Herzfrequenzvariabilitätsparameters rMSSD in den Glukosestoffwechselgruppen

Der Medianwert in der Gruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz lag bei 45,44 ms, in der Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz bei 39,25 ms und in der Gruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz bei 49,20 ms (Abb. 16). Beim Vergleich der einzelnen Glukosestoffwechselgruppen untereinander ergaben sich für den untersuchten HRV-Parameter rMSSD keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen.

Abbildung 16: *rMSSD-Verteilung in den Glukosestoffwechselgruppen*



*o=Ausreißer; *=Extremwert. Die Abb.16 stellt den Einfluss des Glukosestoffwechsels auf den rMSSD-Parameter dar.*

3.1.8 Charakterisierung des HRV-Parameters rMSSD in den Glukosestoffwechselgruppen

Für die Glukosestoffwechselgruppe jung ohne gestörte Glukosetoleranz betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung $53,32 \pm 33,56$ ms, in der Gruppe alt ohne gestörte Glukosetoleranz $57,65 \pm 61,23$ ms und in der Gruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz $66,63 \pm 65,46$ ms (Tab. 13).

Tabelle 13: *Charakterisierung des HRV-Parameters rMSSD in den Glukosestoffwechselgruppen*

	rMSSD (ms)					
	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Standardabweichung	Gültige N
jung ohne gestörte Glukosetoleranz	53,32	45,44	233,38	15,43	33,56	159
alt ohne gestörte Glukosetoleranz	57,65	39,25	671,51	8,33	61,23	331
alt mit gestörter Glukosetoleranz	66,63	49,20	309,02	9,34	65,46	43

Tab. 13 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für rMSSD dar.

3.1.9 Änderung der untersuchten HRV-Parameter beim geschlechtsspezifischen Vergleich

In der Glukosestoffwechselgruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz wurde die Verteilung der untersuchten HRV-Parameter geschlechtsspezifisch untersucht.

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,016$) beim geschlechtsspezifischen Vergleich für den pNN50-Parameter. Für SDNN ($p=0,297$), SDANN ($p=0,823$) und rMSSD ($p=0,143$) wurden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Geschlechtergruppen festgestellt. Der Medianwert für pNN50 betrug für Frauen 4,18 % und für Männer 13,79 % (Abb. 17).

Abbildung 17: *pNN50-Verteilung für Frauen und Männer in der Glukosestoffwechselgruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz*

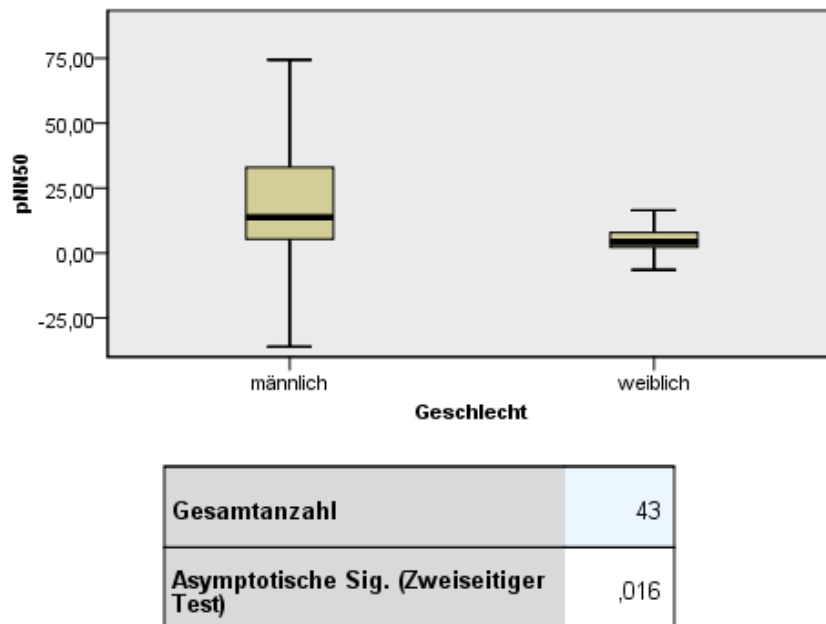


Abb. 17 stellt den Einfluss des Glukosestoffwechsels auf pNN50-Parameter beim weiblichen und männlichen Geschlecht dar.

3.2 Probandenkollektiv in der Diabetesgruppen

Die Diabetesgruppe bestand aus 34 Probanden, 11 (2,7 %) weiblich und 23 (5,6 %) männlich sowie einer Kontrollgruppe aus 374 Probanden (Tab. 14).

Tabelle 14: *Probandenkollektiv in der Diabetesgruppen*

		Diabetesgruppen		Gesamt
		Diabetes mellitus = ja	Diabetes mellitus = nein	
männlich	Anzahl	23	135	158
	% der Gesamtzahl	5,6%	33,1%	38,7%
weiblich	Anzahl	11	239	250
	% der Gesamtzahl	2,7%	58,6%	61,3%
Gesamt	Anzahl	34*	374	408
	% der Gesamtzahl	8,3%	91,7%	100,0%

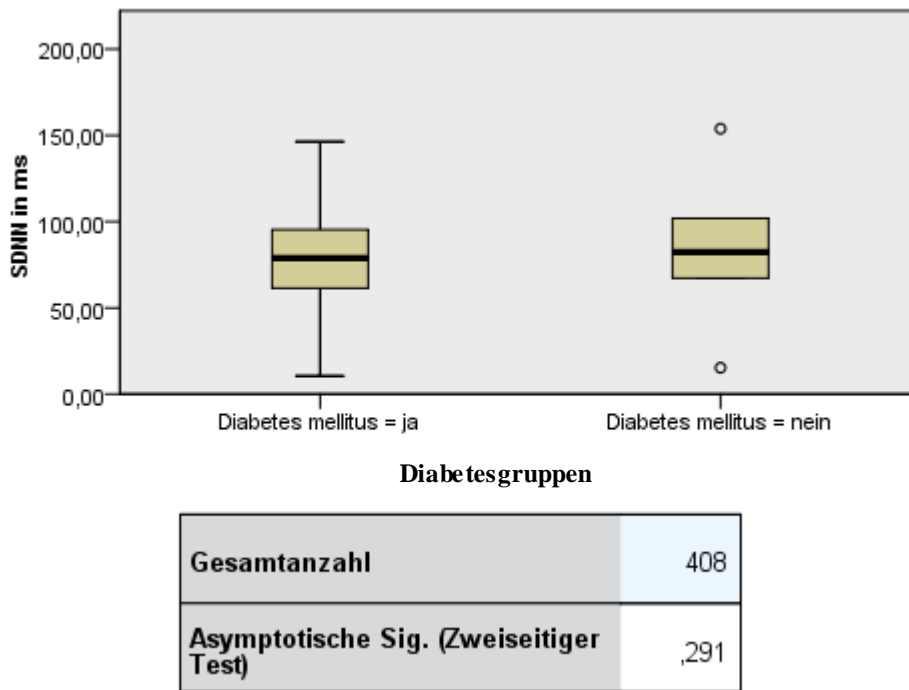
Tab.14 stellt die prozentuelle Verteilung sowie die gültigen Fallzahlen der Geschlechter in den Diabetesgruppen dar. Beim größten Teil der Probanden mit Typ 2 Diabetes wurde die Diagnose erst kürzlich gestellt (Fallzahlen vor Ausschluss der Medikation: 2010 n=8, 2005-2009 n=17, 2000-2005 n=6, <2000 n=8, 11 Probanden konnten sich an das Diagnosedatum nicht erinnern). * Fallzahl der Diabetiker nach Ausschluss der Medikation s.S 22.

3.2.1 Vergleich der Änderung des SDNN-Parameters in den Diabetesgruppen

In der Diabetesgruppe betrug der Medianwert bei den Nicht-Diabetikern 82,35 ms und bei den Diabetikern 78,81 ms. Beim Vergleich der Gruppe Probanden ohne Diabetes mellitus gegen die Gruppe Probanden mit Diabetes mellitus wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der SDNN-Veränderung festgestellt (Abb. 18). Der SDNN-Parameter war vermindert, aber nicht signifikant ($p=0,291$).

Abbildung 18:

SDNN-Verteilung in den Diabetesgruppen



o=Ausreißer. Abb. 18 stellt den Einfluss des Diabetes mellitus auf den SDNN-Parameter dar.

3.2.2 Charakterisierung des SDNN-Parameters in den Diabetesgruppen

In der Diabetesgruppe betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung für SDNN bei den Probanden mit Diabetes $80,29 \pm 23,64$ ms, bei den Probanden ohne Diabetes $89,14 \pm 33,34$ ms (Tab. 15).

Tabelle 15: *Charakterisierung des SDNN-Parameters in den Diabetesgruppen*

	SDNN (ms)					
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
Diabetes mellitus = ja	80,29	23,64	78,81	143,07	36,77	34
Diabetes mellitus = nein	89,14	33,34	82,35	268,58	36,06	374

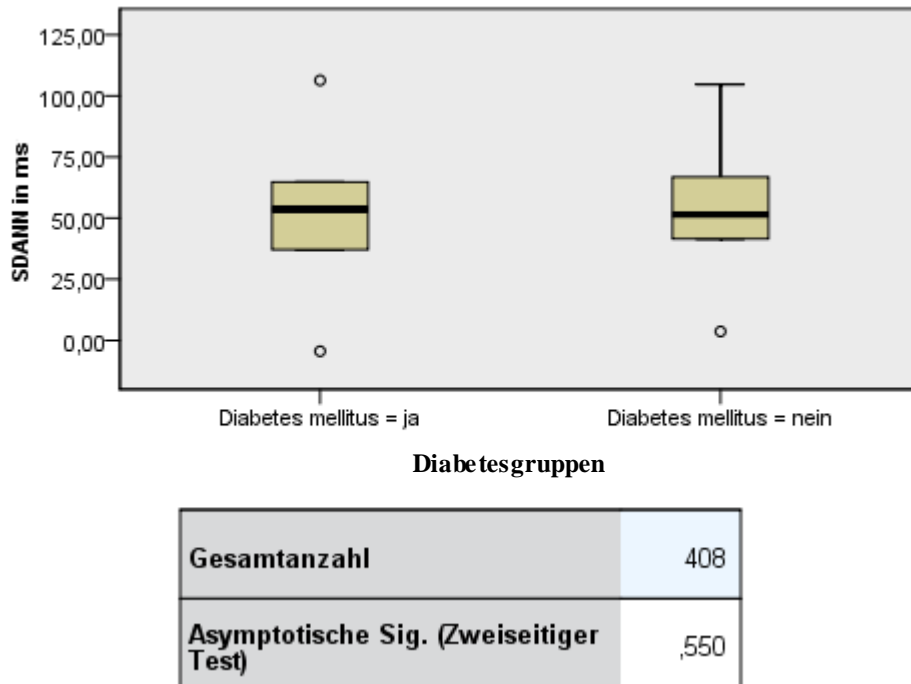
Tab.15 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für SDNN in den Diabetesgruppen dar.

3.2.3 Vergleich der Änderung des SDANN-Parameters in den Diabetesgruppen

Der Medianwert für SDANN-Parameter betrug bei den Probanden ohne Diabetes mellitus 51,51 ms und bei den Probanden mit Diabetes mellitus 53,57 ms. Beim Vergleich der Gruppen

gegeneinander wurde kein signifikanter Unterschied ($p=0,550$) hinsichtlich der SDANN-Veränderung festgestellt (Abb. 19).

Abbildung 19: *SDANN-Verteilung in den Diabetesgruppen*



o=Ausreißer. Abb. 19 stellt den Einfluss des Diabetes mellitus auf den SDANN-Parameter dar.

3.2.4 Charakterisierung des SDANN-Parameters in den Diabetesgruppen

Für den untersuchten Parameter betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung für Probanden ohne Diabetes mellitus $55,47 \pm 20,26$ ms und in der Gruppe Probanden mit Diabetes mellitus $52,70 \pm 17,23$ ms (Tab. 16).

Tabelle 16: *Charakterisierung des SDANN-Parameters in den Diabetesgruppen*

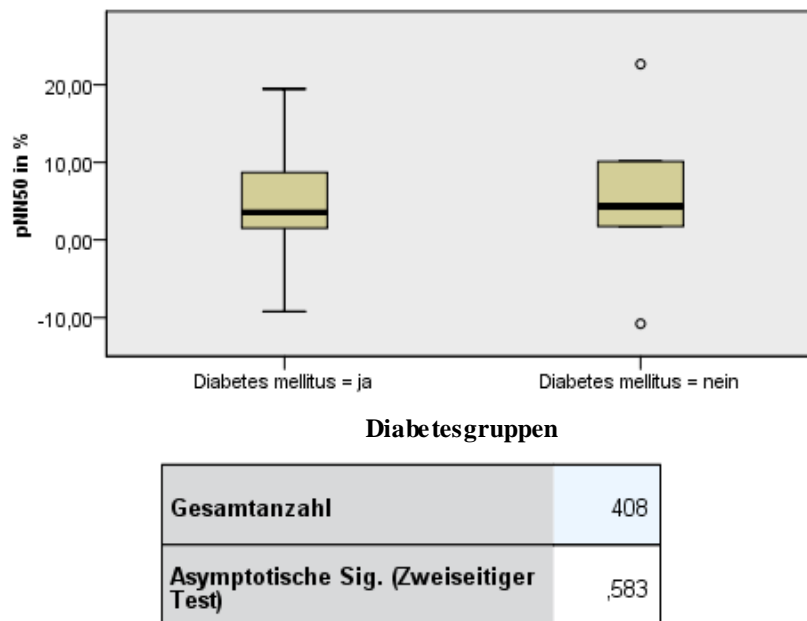
	SDANN (ms)					
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
Diabetes mellitus = ja	52,70	17,23	53,57	86,74	24,37	34
Diabetes mellitus = nein	55,47	20,26	51,51	157,48	0,0	374

Tab.16 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für SDANN in den Diabetesgruppen dar.

3.2.5 Vergleich der Änderung des pNN50-Parameters in den Diabetesgruppen

Bei den Probanden ohne Diabetes mellitus betrug der Medianwert für diesen Parameter 4,33 % und bei den Probanden mit Diabetes mellitus 3,56 % (Abb. 20). Hinsichtlich des Vergleiches der beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Veränderung des untersuchten Parameters. Bei Probanden mit Diabetes Typ 2 war der pNN50-Parameter vermindert, aber nicht signifikant ($p=0,583$).

Abbildung 20: *pNN50 Verteilung in den Diabetesgruppen*



o=Ausreißer. Abb. 20 stellt den Einfluss des Diabetes mellitus auf den pNN50-Parameter dar.

3.2.6 Charakterisierung des pNN50-Parameters in den Diabetesgruppen

In der Diabetesgruppe betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung für pNN50 bei den Probanden mit Diabetes $7,13 \pm 8,79$ %, bei den Probanden ohne Diabetes $8,78 \pm 13,39$ % (Tab. 17).

Tabelle 17: *Charakterisierung des pNN50-Parameters in den Diabetesgruppen*

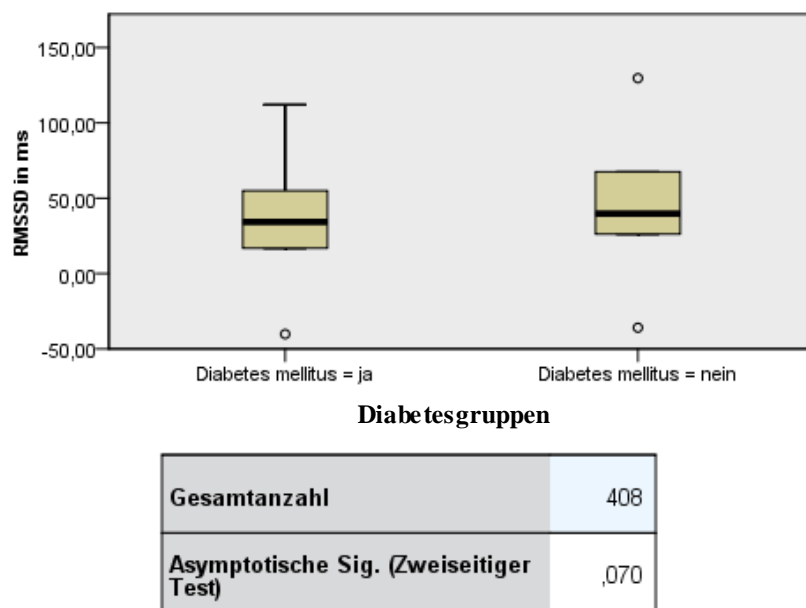
	pNN50 (%)					
	Mittelwert	Standard abweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
Diabetes mellitus = ja	7,13	8,79	3,56	39,28	0,02	34
Diabetes mellitus = nein	8,78	13,39	4,33	105,40	0,08	374

Tab.17 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für pNN50 in den Diabetesgruppen dar.

3.2.7 Vergleich der Änderung des rMSSD-Parameters in den Diabetesgruppen

Für die Gruppe Probanden ohne Diabetes mellitus betrug der Medianwert 39,80 ms und in der Gruppe Probanden mit Diabetes 34,19 ms (Abb. 21). Bei dem Vergleich der beiden Gruppen gegeneinander wurden keine signifikanten Unterschiede für die Veränderung des untersuchten Parameters festgestellt. Bei Probanden mit Diabetes Typ 2 war der rMSSD-Parameter vermindert, aber nicht signifikant ($p=0,070$).

Abbildung 21: *rMSSD Verteilung in den Diabetesgruppen*



o=Ausreißer. Abb. 21 stellt den Einfluss des Diabetes mellitus auf den rMSSD-Parameter dar.

3.2.8 Charakterisierung des rMSSD-Parameters in den Diabetesgruppen

Bei den Probanden ohne Diabetes mellitus lag der Mittelwert \pm Standardabweichung für rMSSD bei $58,69 \pm 61,71$ ms, bei den Probanden mit Diabetes mellitus $44,59 \pm 38,87$ ms (Tab. 18).

Tabelle 18: *Charakterisierung des rMSSD-Parameters in den Diabetesgruppen*

	rMSSD (ms)					
	Mittelwert	Standard abweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
Diabetes mellitus = ja	44,59	38,87	34,19	170,61	6,33	34
Diabetes mellitus = nein	58,69	61,71	39,80	671,51	8,33	374

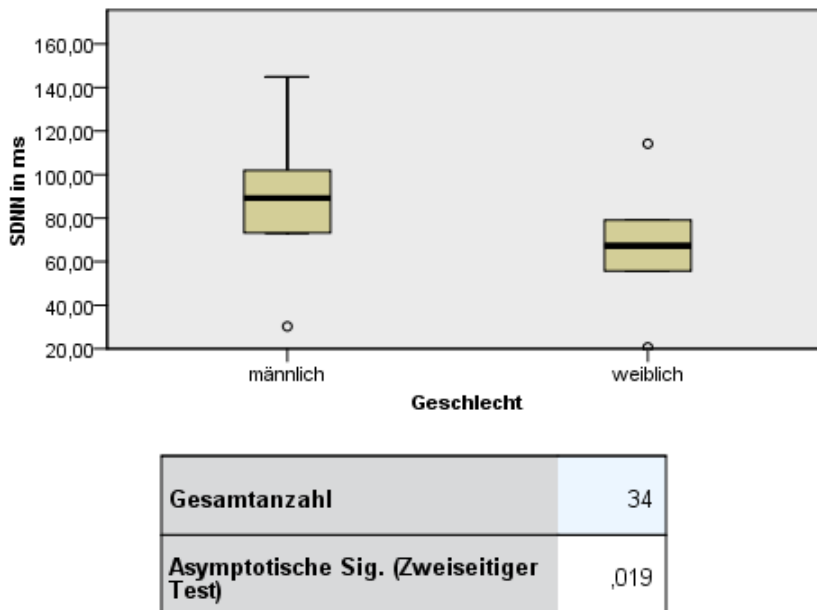
Tab.18 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für SDNN in den Diabetesgruppen dar.

3.2.9 Änderung der untersuchten HRV-Parameter beim geschlechtsspezifischen Vergleich in der Diabetesgruppe

Für die Probanden mit Diabetes mellitus wurde ein geschlechtsspezifischer Vergleich für die untersuchten HRV-Parameter durchgeführt.

Beim Vergleich der Gruppen weiblich gegen männlich mit Diabetes mellitus wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,019$) für den Parameter SDNN festgestellt (Abb. 22). Dieser war bei den Frauen vermindert. Die Parameter SDANN, pNN50 und rMSSD waren bei den Frauen leicht vermindert, aber nicht signifikant (Tab.19). Folgende p-Werte wurden für die Verteilungen errechnet: für SDANN ($p=0,080$), für pNN50 ($p=0,058$) und für rMSSD ($p=0,408$).

Abbildung 22: Geschlechtsspezifischer Vergleich des SDNN-Parameters bei Probanden mit Diabetes mellitus



o=Ausreißer. Abb. 22 stellt den Einfluss des Diabetes mellitus auf den SDANN-Parameter beim weiblichen und männlichen Geschlecht dar.

Tabelle 19: Charakterisierung der HRV-Parameter beim geschlechtsspezifischen Vergleich für Probanden mit Diabetes mellitus

	Diabetes mellitus = ja							
	männlich				weiblich			
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Gültige N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Gültige N
SDNN	87,10	23,34	89,21	23	66,05	17,77	67,26	11
SDANN	56,56	18,37	56,74	23	44,63	11,44	44,29	11
pNN50	8,79	9,78	6,05	23	3,66	5,02	2,03	11
RMSSD	47,30	40,72	44,38	23	38,93	35,88	31,91	11

In der Tab.19 sind die HRV-Parameter SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD sowie Mittel-, Medianwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) bei Probanden mit Typ 2 Diabetes für das weibliche und männliche Geschlecht zusammengefasst.

3.3 Probandenkollektiv in den HOMA-Index-Gruppen

Die Homa-Index-Gruppe bestand aus 215 (100 %) Probanden. Davon waren 79 (36,7 %) in der Altersgruppe jung und 136 (63,3 %) in der Altersgruppe alt. Von den Probanden in der Altersgruppe jung hatten 18 (8,4 %), 9 (4,2%) weiblich und 9 (4,2 %) männlich, eine Insulinresistenz. In der Altersgruppe alt hatten 71 (33,0 %), 39 (18,1 %) weiblich und 32 (14,9 %) männlich, eine Insulinresistenz (Tab. 20 und Tab. 21).

Tabelle 20: Probandenkollektiv in den HOMA-Index-Gruppen

		Homa-Index-Gruppen				Gesamt
		jung ohne Insulinresistenz	jung mit Insulinresistenz	alt ohne Insulinresistenz	alt mit Insulinresistenz	
jung	Anzahl	61	18	0	0	79
	% der Gesamtzahl	28,4 %	8,4 %	0 %	0 %	36,7 %
alt	Anzahl	0	0	65	71	136
	% der Gesamtzahl	0 %	0 %	30,2 %	33,0 %	63,3 %
Gesamt	Anzahl	61	18	65	71	215
	% der Gesamtzahl	28,4 %	8,4 %	30,2 %	33,0 %	100,0 %

Tab.20 stellt die prozentuelle Verteilung und die gültige Fallzahl für die Altersgruppen jung und alt dar.

Tabelle 21: *Geschlechterverteilung in den HOMA-Index-Gruppen*

		Homa-Index-Gruppen				Gesamt
		jung ohne Insulinresistenz	jung mit Insulinresistenz	alt ohne Insulinresistenz	alt mit Insulinresistenz	
männlich	Anzahl	28	9	16	32	85
	% der Gesamtzahl	13,0 %	4,2 %	7,4 %	14,9 %	39,5 %
weiblich	Anzahl	33	9	49	39	130
	% der Gesamtzahl	15,3 %	4,2 %	22,8 %	18,1 %	60,5 %
Gesamt	Anzahl	61	18	65	71	215
	% der Gesamtzahl	28,4 %	8,4 %	30,2 %	33,0 %	100,0 %

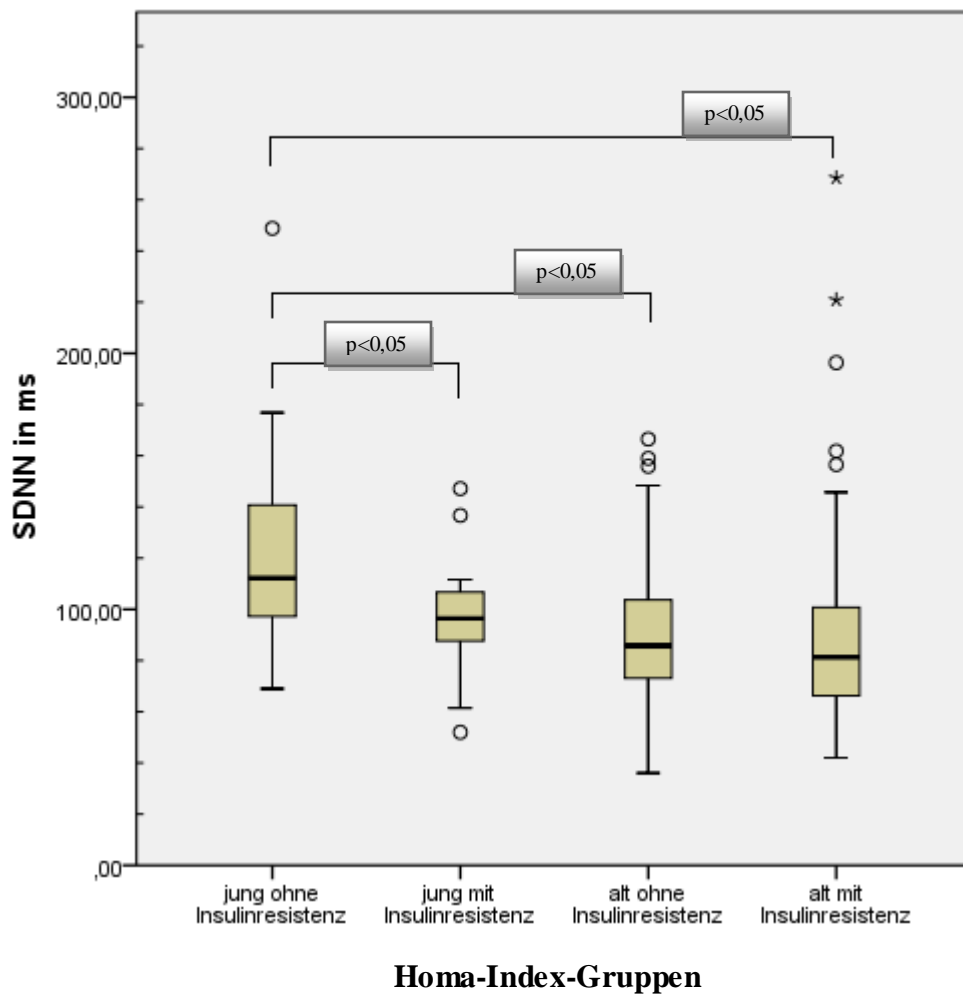
Tab. 21 stellt die prozentuelle Verteilung des weiblichen und männlichen Geschlechtes sowie die gültige Fallzahl dar.

3.3.1 Vergleich der Änderung des SDNN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

In der Gruppe jung ohne Insulinresistenz betrug der Medianwert für SDNN 112,17 ms, für die Gruppe jung mit Insulinresistenz 96,44 ms, für die Gruppe alt ohne Insulinresistenz 85,81 ms und für die Gruppe alt mit Insulinresistenz 81,26 ms (Abb. 23). Beim Vergleich der Änderung des untersuchten SDNN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen jung ohne Insulinresistenz und alt ohne Insulinresistenz ($p=0,001$), jung ohne Insulinresistenz und alt mit Insulinresistenz ($p=0,001$) sowie jung ohne Insulinresistenz und jung mit Insulinresistenz ($p=0,01$) festgestellt. Bei den Gruppen alt ohne Insulinresistenz und alt mit Insulinresistenz war der SDNN-Parameter vermindert aber nicht signifikant (Abb. 24).

Abbildung 23:

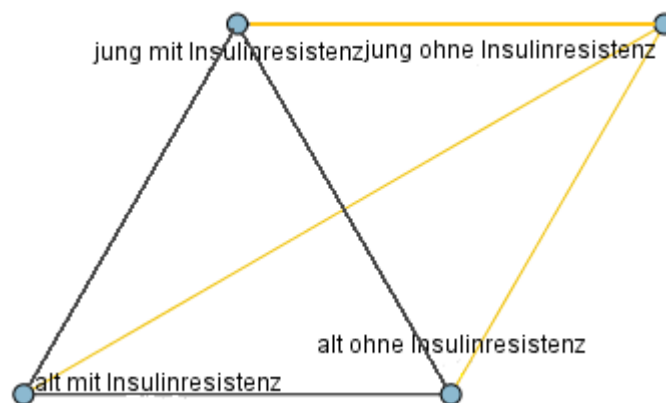
SDNN-Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen



*o= Ausreißer; *=Extremwert. Die Abb.23 stellt den Einfluss der Insulinresistenz auf den SDNN-Parameter in den Homa-Index-Gruppen dar.*

Abbildung 24:

Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für SDNN



gelbe Linie: signifikanter Unterschied, schwarze Linie: kein signifikanter Unterschied.

3.3.2 Charakterisierung des SDNN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

In der Gruppe jung ohne Insulinresistenz betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung $118,80 \pm 31,92$ ms, in der Gruppe jung mit Insulinresistenz $96,58 \pm 23,43$ ms, in der Gruppe alt ohne Insulinresistenz $89,93 \pm 26,47$ ms und in der Gruppe alt mit Insulinresistenz $90,73 \pm 39,96$ ms (Tab. 22).

Tabelle 22: *Charakterisierung des SDNN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen*

	SDNN (ms)					
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
jung ohne Insulinresistenz	118,80	31,92	112,17	248,83	68,98	61
jung mit Insulinresistenz	96,58	23,43	96,44	147,13	51,96	18
alt ohne Insulinresistenz	89,93	26,47	85,81	166,53	36,06	65
alt mit Insulinresistenz	90,73	39,36	81,26	268,58	42,02	71

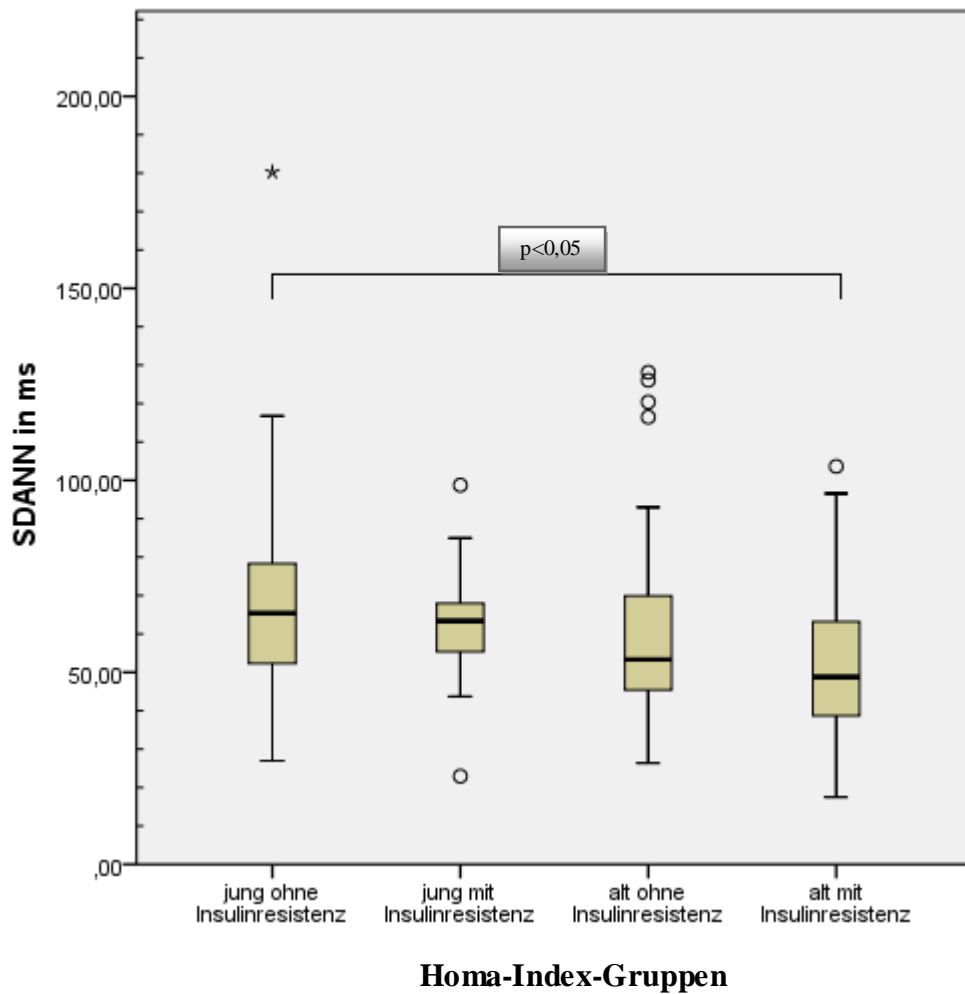
Tab.22 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für SDNN in den HOMA-Index-Gruppen dar.

3.3.3 Vergleich der Änderung des SDANN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

In der Gruppe jung ohne Insulinresistenz betrug der Medianwert für den SDANN-Parameter $65,42$ ms, in der Gruppe jung mit Insulinresistenz $63,39$ ms, in der Gruppe alt ohne Insulinresistenz $53,33$ ms und in der Gruppe alt mit Insulinresistenz $48,79$ ms (Abb. 25). Beim Vergleich der Änderung des SDANN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Gruppen jung ohne Insulinresistenz und alt mit Insulinresistenz ($p=0,001$). Bei den Gruppen jung mit Insulinresistenz und alt mit Insulinresistenz war der SDNN-Parameter vermindert, aber nicht signifikant (Abb. 25,26).

Abbildung 25:

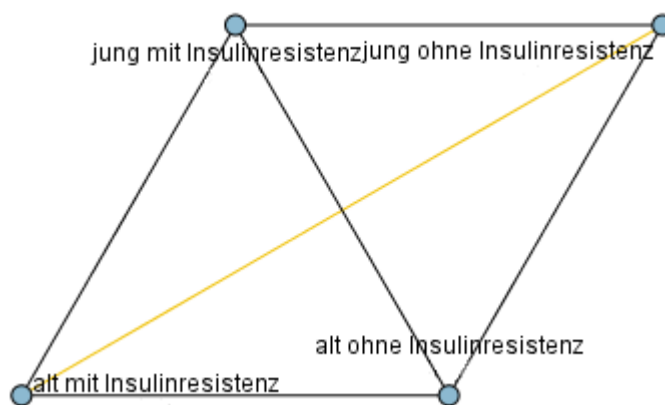
SDANN-Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen



*o = Ausreißer; * = Extremwert. Die Abb. 25 stellt den Einfluss der Insulinresistenz auf den SDANN-Parameter in den HOMA-Index-Gruppen dar.*

Abbildung 26:

Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für SDANN



gelbe Linie: signifikanter Unterschied, schwarze Linie: kein signifikanter Unterschied.

3.3.4 Charakterisierung des SDANN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

Der Mittelwert \pm Standardabweichung für die Gruppe jung ohne Insulinresistenz betrug $68,75 \pm 24,15$ ms, für die Gruppe jung mit Insulinresistenz $62,15 \pm 16,74$ ms, für die Gruppe alt ohne Insulinresistenz $59,90 \pm 22,10$ ms und für die Gruppe alt mit Insulinresistenz $52,81 \pm 17,84$ ms (Tab. 23).

Tabelle 23: Charakterisierung des SDANN-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

	SDANN (ms)					
	Mittelwert	Standard abweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
jung ohne Insulinresistenz	68,75	24,15	65,42	180,26	26,96	61
jung mit Insulinresistenz	62,15	16,74	63,39	98,74	22,94	18
alt ohne Insulinresistenz	59,90	22,10	53,33	128,14	26,39	65
alt mit Insulinresistenz	52,81	17,84	48,79	103,62	17,49	71

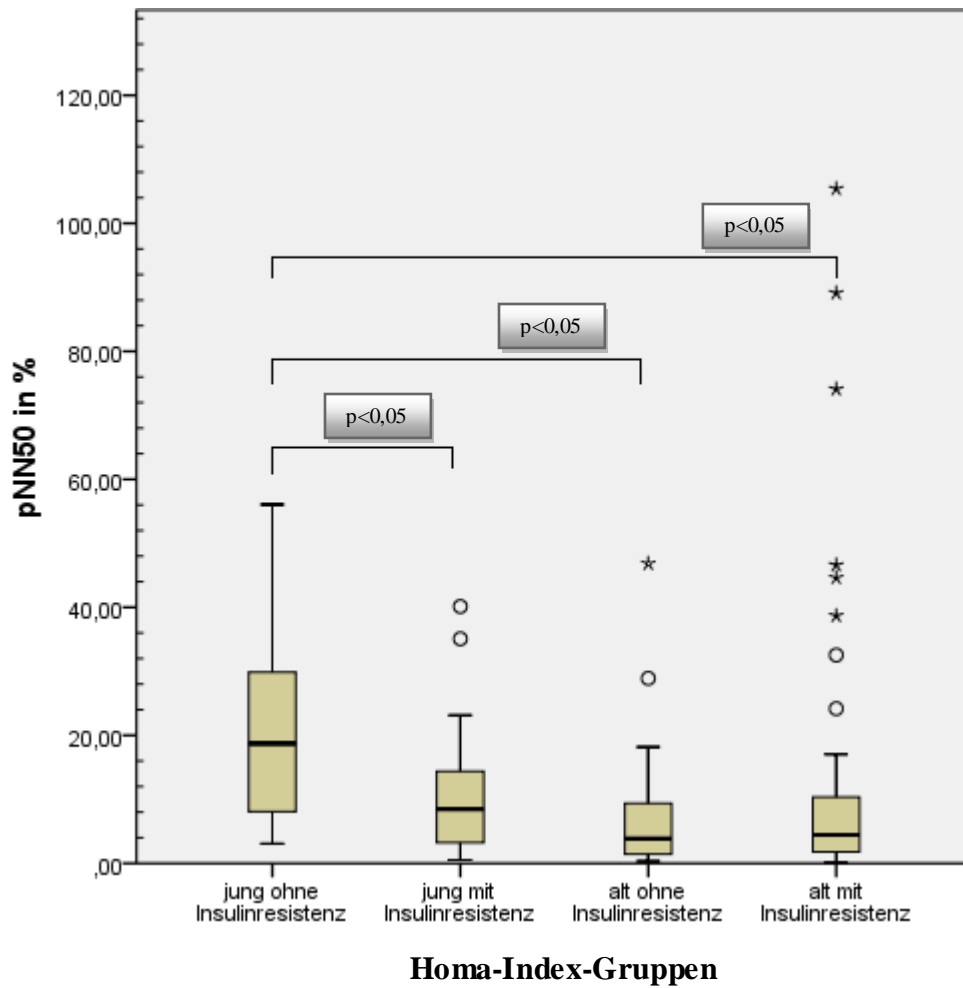
Tab.23 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für SDANN in den HOMA-Index-Gruppen dar.

3.3.5 Vergleich der Änderung des pNN50-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

In der Gruppe jung ohne Insulinresistenz betrug der Medianwert für pNN50 18,70 %, in der Gruppe jung mit Insulinresistenz 8,46 %, in der Gruppe alt ohne Insulinresistenz 3,84 % und in der Gruppe alt mit Insulinresistenz 4,45 % (Abb. 27). Beim Vergleich der Gruppe jung ohne Insulinresistenz gegen die Gruppen alt mit und ohne Insulinresistenz ($p=0,001$) sowie jung mit Insulinresistenz ($p=0,013$) wurden signifikante Unterschiede bezüglich der Änderung des pNN50-Parameters in den Gruppen festgestellt. Beim Vergleich der Gruppen jung mit Insulinresistenz gegen die Gruppen alt mit und ohne Insulinresistenz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der pNN50 Veränderungen. Ebenfalls nicht signifikant waren die Vergleiche in den Gruppen alt ohne Insulinresistenz gegen alt mit Insulinresistenz (Abb. 28).

Abbildung 27:

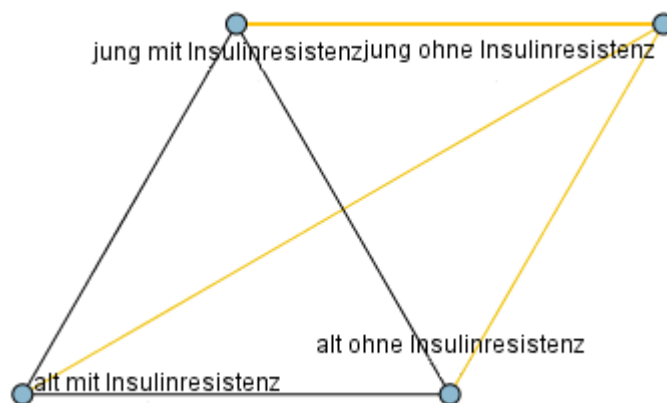
pNN50- Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen



*o= Ausreißer; *=Extremwert. Die Abb.27 stellt den Einfluss der Insulinresistenz auf den pNN50-Parameter in den Homa-Index-Gruppen dar.*

Abbildung 28:

Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für pNN50



gelbe Linie: signifikanter Unterschied, schwarze Linie: kein signifikanter Unterschied.

3.3.6 Charakterisierung des pNN50-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

Der Mittelwert \pm Standardabweichung für die Gruppe jung ohne Insulinresistenz betrug $19,66 \pm 13,27$ %, für die Gruppe jung mit Insulinresistenz $11,79 \pm 11,50$ %, für die Gruppe alt ohne Insulinresistenz $6,49 \pm 7,68$ % und für die Gruppe alt mit Insulinresistenz $10,83 \pm 19,32$ % (Tab. 24).

Tabelle 24: Charakterisierung des pNN50-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

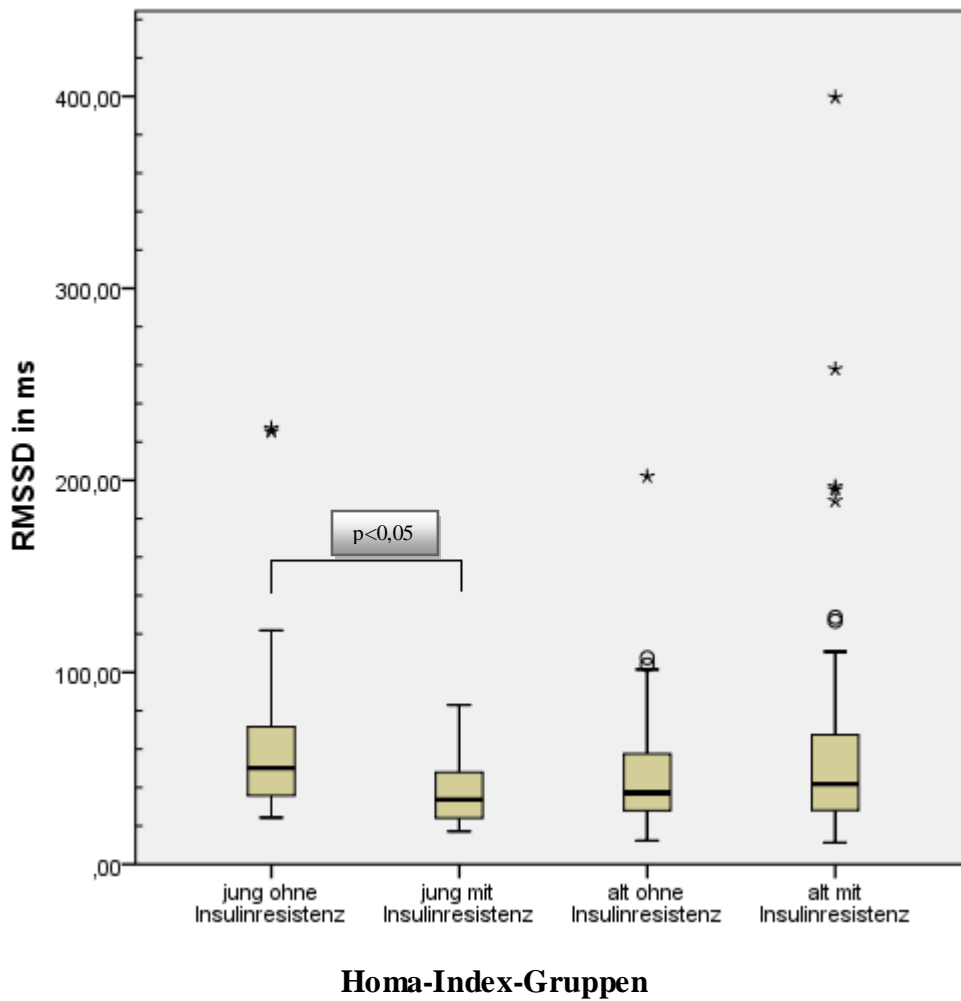
	pNN50 (%)					
	Mittelwert	Standard abweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
jung ohne Insulinresistenz	19,66	13,27	18,70	56,07	3,09	61
jung mit Insulinresistenz	11,79	11,50	8,46	40,14	0,52	18
alt ohne Insulinresistenz	6,49	7,68	3,84	46,84	0,34	65
alt mit Insulinresistenz	10,83	19,32	4,45	105,40	0,14	71

Tab.24 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für pNN50 in den HOMA-Index-Gruppen dar.

3.3.7 Vergleich der Änderung des rMSSD-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

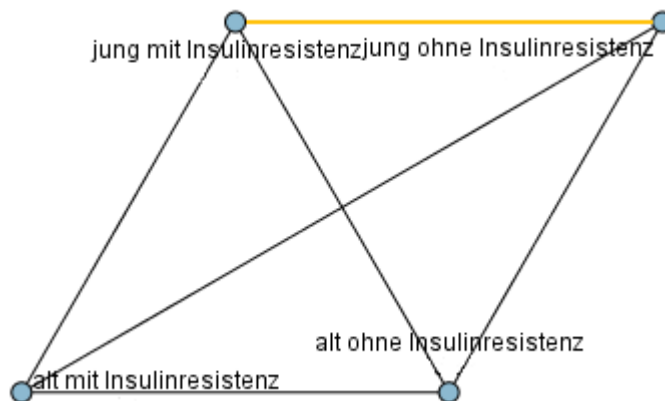
Der Medianwert für rMSSD-Parameter betrug in der Gruppe jung ohne Insulinresistenz 50,08 ms, in der Gruppe jung mit Insulinresistenz 33,73 ms, in der Gruppe alt ohne Insulinresistenz 33,73ms und in der Gruppe alt mit Insulinresistenz 41,74 ms (Abb. 29). Beim Vergleich der Änderung der rMSSD-Parameter zwischen den einzelnen Gruppen wurde ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$) zwischen den Gruppen jung ohne Insulinresistenz und jung mit Insulinresistenz festgestellt. Beim Vergleich der anderen HOMA-Index-Gruppen gegeneinander ergaben sich hinsichtlich der Veränderung des rMSSD-Parameters keine signifikanten Unterschiede (Abb. 30).

Abbildung 29: *rMSSD-Parameter-Verteilung in den HOMA-Index-Gruppen*



*o= Ausreißer; *=Extremwert. Die Abb.29 stellt den Einfluss der Insulinresistenz auf den rMSSD-Parameter in den Homa-Index-Gruppen dar.*

Abbildung 30: *Paarweise Vergleiche in den HOMA-Index-Gruppen für rMSSD*



gelbe Linie: signifikanter Unterschied, schwarze Linie: kein signifikanter Unterschied.

3.3.8 Charakterisierung des rMSSD-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

In der Gruppe jung ohne Insulinresistenz betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung für den rMSSD-Parameter $60,23 \pm 38,95$ ms, in der Gruppe jung mit Insulinresistenz $38,84 \pm 17,83$ ms, in der Gruppe alt ohne Insulinresistenz $48,00 \pm 31,35$ ms und in der Gruppe alt mit Insulinresistenz $60,02 \pm 61,83$ ms (Tab. 25).

Tabelle 25: Charakterisierung des rMSSD-Parameters in den HOMA-Index-Gruppen

	rMSSD (ms)					
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
jung ohne Insulinresistenz	60,23	38,95	50,08	227,14	24,31	61
jung mit Insulinresistenz	38,84	17,83	33,73	82,98	17,12	18
alt ohne Insulinresistenz	48,00	31,35	37,20	202,08	12,37	65
alt mit Insulinresistenz	60,02	61,83	41,74	399,50	11,27	71

Tab.25 stellt Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für rMSSD in den HOMA-Index-Gruppen dar.

3.3.9 Änderung der untersuchten HRV-Parameter beim geschlechtsspezifischen Vergleich

Für die Probanden mit einer Insulinresistenz in den Altersgruppen jung und alt wurde ein geschlechtsspezifischer Vergleich hinsichtlich der Veränderungen der untersuchten HRV-Parameter SDNN, SDANN pNN50 und rMSSD durchgeführt.

3.3.10 Altersgruppe jung mit Insulinresistenz

Beim Vergleich der Gruppen Frauen mit Insulinresistenz gegen Männer mit Insulinresistenz in der Altersgruppe jung wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Veränderungen für die untersuchten HRV-Parameter festgestellt.

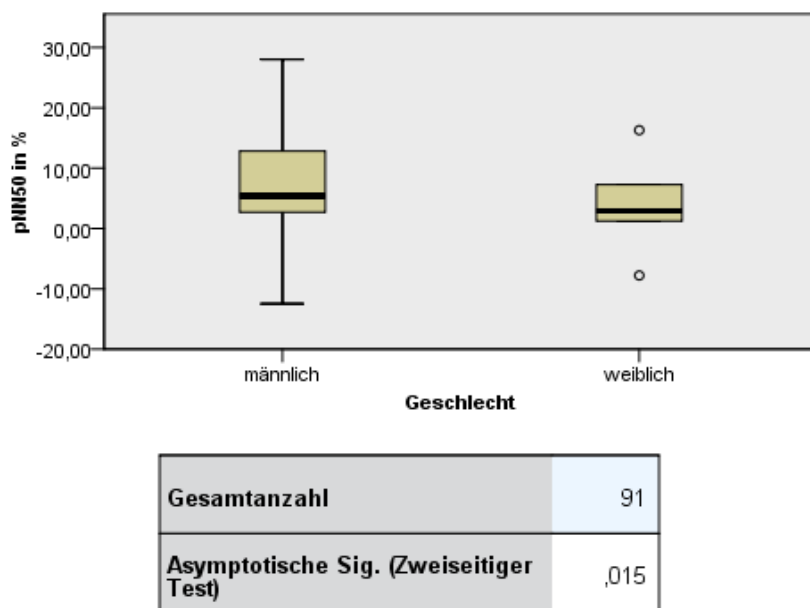
Es wurden folgende p-Werte berechnet: für SDNN $p=0,757$, für SDANN $p=0,402$, für pNN50 $p=0,895$ und für rMSSD $p=0,757$.

3.3.11 Altersgruppe alt mit Insulinresistenz

Beim Vergleich der Gruppen Frauen mit Insulinresistenz gegen Männer mit Insulinresistenz in der Altersgruppe alt ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,015$) für die Veränderung des pNN50-Parameters. Der Medianwert für pNN50 betrug bei den Frauen 3,62 % und bei den Männern 6,04 % (Abb. 31). Bei den Verteilungen für SDNN, SDANN und rMSSD wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Veränderungen festgestellt.

Folgende p-Werte wurden berechnet: für SDNN $p=0,266$, für SDANN $p=0,385$ und für rMSSD $p=0,372$.

Abbildung 31: *pNN50-Verteilung in der Gruppe alt mit Insulinresistenz*



o=Ausreißer. Die Abb. 31 stellt den Einfluss der Insulinresistenz auf den pNN50 beim geschlechtsspezifischen Vergleich dar.

3.3.12 Charakterisierung des pNN50-Parameters in der Gruppe alt mit Insulinresistenz für Frauen und Männer

In der Gruppe alt mit Insulinresistenz betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung für pNN50 bei den Frauen $9,28 \pm 21,19$ % und bei den Männern $12,72 \pm 16,90$ %. Der Maximalwert lag bei den Frauen bei 105,40 % und bei den Männern bei 74,09 %. Der Minimalwert betrug bei den Frauen 0,14 % und bei den Männern 0,58 % (Tab. 26).

Tabelle 26: *Charakterisierung des pNN50-Parameters in der Gruppe alt mit Insulinresistenz für Frauen und Männer*

		pNN50 (%)					
		Mittelwert	Standard abweichung	Median	Maximum	Minimum	Gültige N
alt mit Insulinresistenz	männlich	12,72	16,90	6,04	74,09	0,58	32
	weiblich	9,28	21,19	3,62	105,40	0,14	39

In der Tab.26 sind Mittel-, Median-, Maximum-, Minimumwert, Standardabweichung und gültige Fallzahl (N) für die Altersgruppe alt mit Insulinresistenz zusammengefasst.

4. Diskussion

Mit dem Anstieg der Lebenserwartung wird die deutsche Bevölkerung immer älter. Das Altern ist mit nachteiligen Veränderungen für die Glukosetoleranz und erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 verbunden [24,6]. Durch die zunehmende Prävalenz müssen die vorhandenen Präventionen für Typ 2 Diabetes durch neue erweitert werden [24,68].

Die Identifikation von Hochrisikopatienten für Diabetes mellitus Typ 2 und sich daraus entwickelnden Spätkomplikationen ist von essentieller Bedeutung und bisher nicht genügend gelöst worden.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der gestörten Glukosetoleranz, des Diabetes mellitus Typ 2 und der Insulinresistenz auf die untersuchten HRV-Parameter zu überprüfen, um diese als mögliche prädiktive Marker für den prädiabetischen und diabetischen Stoffwechsel zu erkennen.

In der bis heute veröffentlichten Literatur wurden bei einigen Studien die Parameter der Herzfrequenzvariabilität beim Vorliegen der gestörten Glukosetoleranz, des Diabetes mellitus Typ 2 und der Insulinresistenz untersucht [18,39,53,65,70,75,78,79]. Dabei handelt es sich zum Teil um Parameter aus dem Frequenzbereich oder um Parameter aus dem Zeitbereich. Eine Studie, welche die in der vorliegenden Arbeit untersuchten HRV-Parameter des Zeitbereiches in Bezug auf die Prädiktivität der genannten Erkrankungen untersucht, fehlt bisher.

4.1 Methodendiskussion

Die vorliegende Arbeit ermöglicht einerseits die Vergleiche zwischen den Bevölkerungsgruppen der jungen Erwachsenen und des Seniorenalters, andererseits Vergleiche innerhalb einer Altersgruppe.

4.1.1 Laborchemische Parameter

Für diese Arbeit wurden folgende laborchemische Parameter bestimmt: Nüchternplasmaglukose-, 2h-Plasmaglukose-, Nüchterninsulin- und 2h-Insulinwerte. Bei den Parametern handelt es sich um biologische Größen, welche mit zuverlässigen Verfahren messbar sind und entscheidende Kriterien für die Beurteilung des prädiabetischen und diabetischen Stoffwechsels darstellen.

Alle diese Parameter wurden in einem Labor unter gleichen Bedingungen bestimmt, somit können Referenzwertbezogene Schwankungen ausgeschlossen werden.

4.1.2 Oraler Glukose-Toleranztest

Der Orale Glukose-Toleranztest gilt unter standardisierten Bedingungen als sicheres diagnostisches Kriterium, um den Glukosestoffwechsel zu beurteilen.

In dieser Studie wurde der Test aus Zeitgründen nicht unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Nach der Einnahme der Glukoselösung mussten die Patienten an weiteren körperlichen Untersuchungen teilnehmen und konnten sich, in den Wartezeiten, frei in den Räumlichkeiten bewegen. Da körperliche Aktivität zu einer vermehrten Insulinausschüttung führt, könnten die Plasmaglukosewerte bei der zweiten Blutabnahme niedriger ausgefallen sein und somit eine Fehlerquelle darstellen.

4.1.3 2h-EKG

Die untersuchten Herzfrequenzvariabilitätsparameter, SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD, wurden aus den 2h-EKG-Aufzeichnungen ermittelt. Die genannten Parameter zählen zu den Parametern des Zeitbereiches und stellen eine statistische Größe der Herzfrequenzvariabilität dar. Die einzelnen Parameter werden aus dem Abstand der Abfolge der RR-Intervalle berechnet.

Es gibt Co-Variablen, welche einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität haben. Zu solchen Variablen zählen das Alter [5,37], das Geschlecht [9,80] und die Medikation mit unter 2.11 genannten Präparaten. Ebenfalls einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität haben sportliche Aktivitäten, BMI (Größe und Gewicht), Rauchen und zirkadianer Rhythmus [69,33,37,66,2,22,8,55,49].

Zahlreiche Studien unterstützen die Aussage, dass die genannten Co-Variablen die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen. Albinet et al. stellten einen positiven Effekt der sportlichen Aktivität auf die Herzfrequenzvariabilität fest [1]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Rennie et al. und Buchheit et al. [69,12]. Die Fettleibigkeit kann das vegetative Nervensystem am Herzen verändern [37]. Ein Zusammenhang zwischen veränderter Herzfrequenzvariabilität und einem BMI >30 kg/m² ergab sich in der Studie von Piesterzeniewiz et al. Sie fanden bei Patienten mit Adipositas einen erniedrigten Parasympathikustonus und erhöhten Sympathikustonus [66]. Auch das Rauchen erhöht den Sympathikustonus und führt zu einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität [2,22,14]. Die Abhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität vom zirkadianen Rhythmus wurde von Bilian et al. [8], Nakagawa et al. [55] und Massin et al. [49] festgestellt. Desweiteren haben

Herzrhythmusstörungen, wie supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen, einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität und müssten demnach ausgeschlossen oder korrigiert werden.

In der vorliegenden Arbeit fand eine Adjustierung der herzfrequenzvariabilität beeinflussenden Co-Variablen wie Alter und Medikation mit auf Seite 22 genannten Präparaten statt. Aufgrund der Probandenzahl war es nicht möglich, weitere Co-Variablen wie Geschlecht, BMI, Rauchen, sportliche Aktivität und zirkadianer Rhythmus auszuschließen. Aus diesem Grund ergibt sich eine begrenzte statistische Aussagekraft für die untersuchten Parameter der Herzfrequenzvariabilität.

4.2 Einfluss des Glukosestoffwechsels auf die Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Die erhöhte viszerale Adipositas, verringerte körperliche Aktivität, verminderte Insulinsekretion und Sensitivität sind Ursachen dafür, dass die Glukosetoleranz mit dem Alter abnimmt und die Prävalenz für Diabetes Typ 2 in der älteren Bevölkerung zunimmt [41,73].

Eine Hyperglykämie verbunden mit einer gestörten Glukosetoleranz kann ausreichen, um distale Nervenendigungen (periphere Neuropathie) zu schädigen [27,10]. Ein dauerhaft erhöhter Plasmaglukosespiegel hat ebenfalls schädigende Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem und führt möglicherweise zu Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität.

In dieser Arbeit sollte unter anderem der Einfluss der gestörten Glukosetoleranz auf die Parameter des Zeitbereiches SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD überprüft werden.

Für diese Fragestellung wurden zwei Gruppen gebildet, bestehend aus Probanden im Seniorenalter mit und ohne gestörte Glukosetoleranz. Eine Gruppe jung mit gestörter Glukosetoleranz zu bilden, war nicht möglich, da von den untersuchten jungen Erwachsenen keiner gestörte Glukosetoleranz hatte. Beim Vergleich der Gruppen jung und alt wurden nur die altersspezifischen Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität untersucht.

Bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Änderung der untersuchten HRV-Parameter beim Vergleich der Gruppen festgestellt.

Diese Ergebnisse stehen zum Teil im Widerspruch zu der Studie von Stein et al. [79]. Sie fanden bei 182 Probanden mit gestörter Glukosetoleranz im mittleren Seniorenalter nach einer 24h-EKG-Aufzeichnung, dass die Parameter des Zeitbereiches SDNN und SDANN signifikant vermindert im Vergleich zu der Kontrollgruppe aus 536 Probanden waren. Bei den Parametern pNN50 und rMSSD wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die beiden Gruppen sind in der gleichen Altersgruppe gewesen, Probanden mit gestörter Glukosetoleranz $71 \pm 4,4$ Jahre alt und die Kontrollgruppe $71,8 \pm 4,9$ Jahre alt. Das weibliche Geschlecht war in den beiden Gruppen ähnlich verteilt (50 % in der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz vs. 61,1 % in der Kontrollgruppe). Der BMI lag bei $28,8 \pm 4,0$ [kg/m²] in der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz, in der Kontrollgruppe bei $25,4 \pm 3,8$ [kg/m²]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe nahmen die Probanden mit gestörter Glukosetoleranz mehr β -Blocker ein (9,4 % vs. 18,7 %). Desweiteren waren die Werte für den systolischen und den diastolischen Blutdruck in der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz gegenüber der Kontrollgruppe leicht erhöht (systolisch

130 ± 20 mmHg vs. 136 ± 20 mmHg und diastolisch 69 ± 11 mmHg vs. 72 ± 11 mmHg). In beiden Gruppen gab es Probanden mit Herz-Kreislaufkrankungen, in der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz betrug der Anteil 35,2 % und in der Kontrollgruppe 25,5 %. Bei den Auswertungen der EKG-Aufzeichnungen wurden Daten von den Probanden mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern sowie einem unregelmäßigen Herzrhythmus herausgenommen.

Der hohe Anteil an Probanden mit Einnahme von β -Blockern sowie vorhandenen Herz-Kreislaufkrankungen könnte zu den Diskrepanzen bei den Ergebnissen der Studie von Stein et al. und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit geführt haben.

Bei der Framingham Offspring-Studie wurden 1919 überwiegend gesunde Erwachsene mittleren Lebensalters untersucht. Patienten mit Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Vorhofflimmern wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nach einer 2h-EKG-Aufzeichnung wurden bei 56 Probanden mit gestörter Glukosetoleranz abgestufte inverse Assoziationen zwischen erhöhtem Blutzuckerspiegel und HRV-Parametern (SDNN, LF und HF) gefunden [78]. Nach einer Adjustierung der Co-Variablen, wie Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Alkohol- und Kafeekonsum sowie systolischer und diastolischer Blutdruckwerte wurde für SDNN kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt.

Ein signifikanter Unterschied für die Verminderung der HRV-Parameter SDNN und rMSSD in der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz wurde in der Studie von Perciaccante et al. [65] festgestellt. In dieser Arbeit wurden 100 Erwachsene mittleren Lebensalters (51,44 ± 0,67 Jahre) mittels 24h-EKG untersucht. Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit wurden hier Größen, welche die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen, aus der Studie ausgeschlossen (Adipositas, Dyslipidämie, Herzrhythmusstörungen, Mikroalbuminurie, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, Hypothyreose, Hyperthyreose und medikamentöse Therapien mit β -Blockern, anderen Antiarrhythmika, Glukokortikoiden, Furosemid und ACE-Inhibitoren). Desweiteren waren solche Größen wie BMI (25,0 ± 5,1 kg/m² vs 26,2 ± 3,01 kg/m²), systolischer (120,2 ± 7,0 mmHg vs. 117,3 ± 11,2 mmHg) und diastolischer (78,8 ± 4,9 mmHg vs. 77,1 ± 6,7 mmHg) Blutdruck in der Kontrollgruppe und in der Gruppe mit gestörter Glikosetoleranz gleich verteilt. Schroeder et al. stellten bei der Untersuchung von 2221 Patienten (Baseline + Follow-up) mit beeinträchtigtem Glukosestoffwechsel mittleren Erwachsenenalters (45-64 Jahre) mittels 2-min-EKG-Aufzeichnung bei der Baseline-Untersuchung und 6-min-EKG-Aufzeichnung bei der Follow-up-Untersuchung für SDNN keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe fest, rMSSD war leicht vermindert, aber nicht signifikant unterschiedlich gewesen [75]. Auch in dieser Studie waren die Größen wie BMI, Rauchverhalten, systolische

und diastolische Blutdruckwerte in der Kontrollgruppe und der Gruppe mit beeinträchtigtem Glukosestoffwechsel gleichverteilt. Desweiteren wurden Probanden mit Koronarer Herzkrankheit sowie Probanden, die β -Blocker, andere Antiarrhythmika, Digitoxin und periphere Vasodilatoren einnehmen aus der Studie ausgeschlossen.

Beim Vergleich der Glukosestoffwechselgruppen miteinander wurde ein altersspezifischer Unterschied für die HRV-Parameter SDNN, SDANN und pNN50 festgestellt. Die untersuchten Parameter waren in den Gruppen des Seniorenalters mit und ohne gestörte Glukosetoleranz signifikant niedriger als in der Gruppe der jungen Erwachsenen. Die Erkenntnisse, dass die Herzfrequenzvariabilität im höheren Lebensalter abnimmt, werden durch die Studien von Jensen-Urstad et al. [34] und Antelmi et al. [5] bestätigt. Mit zunehmendem Alter verändert sich die biologische Aktivität der Zellen im Gewebe, auch das vegetative Nervensystem am Herzen ist davon betroffen. So könnten die altersbedingten Veränderungen am atrialen Reizleitungssystem zur Abnahme der sympathischen sowie parasympathischen Steuerung führen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Aussage, dass das Altern mit einer progressiven Abnahme der Herzfrequenzvariabilität verbunden ist.

Desweiteren wurde bei Probanden mit gestörter Glukosetoleranz in der Altersgruppe alt beim geschlechtsspezifischen Vergleich eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Frauen für den Parameter pNN50 gefunden. In der veröffentlichten Literatur wurden keine Studien zum Thema der geschlechtsspezifischen Änderung der HRV-Parameter bei gestörter Glukosetoleranz gefunden, aus diesem Grund sind direkte Vergleiche der Studienergebnisse zum jetzigen Wissenschaftsstand nicht möglich. Es gibt Zusammenhänge zwischen der Herzfrequenzvariabilität und dem Geschlecht bei gesunden Probanden [9,80]. Umetani et al. [80] haben herausgefunden, dass die HRV-Parameter der Zeitdomäne beim weiblichen Geschlecht signifikant niedriger als beim männlichen Geschlecht waren. Diese Unterschiede waren bei jungen Erwachsenen unter 30 Jahren stärker ausgeprägt als bei Probanden, die älter als 30 Jahre alt waren. Ab einem Alter von 50 Jahren und älter wurden keine Unterschiede festgestellt. Der Geschlechterunterschied hinsichtlich der HRV-Parameter scheint mit dem Alter zu verschwinden. Zu diesen Ergebnissen kamen auch Bonnemeier et al. [9]. Die Kenntnisse über den geschlechtlichen Unterschied der Herzfrequenzvariabilität sowie die Abnahme der geschlechtlichen Unterschiede im höheren Alter sollten im klinischen Alltag bei den Untersuchungen und Auswertungen der HRV-Parameter berücksichtigt werden, um mögliche Fehler bei der Diagnostik der pathologischen Ereignisse zu vermeiden.

In der vorliegenden Arbeit bestand das Probandenkollektiv aus überwiegend gesunden Probanden. Probanden mit schweren Allgemeinerkrankungen wurden aus der BASE-II Studie ausselektiert. Die erhobenen Daten aus der BASE-II Studie werden mit dem Sozio-Ökonomischen-Panel-Datensatz (SOEP) abgeglichen. Diese dienen als Referenzdaten und sind repräsentativ für die deutsche Bevölkerung. Dadurch können die Sozialstrukturen der Berliner Bevölkerung mit Sozialstrukturen von ganz Deutschland verglichen werden, wodurch die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse erreicht werden soll, um die Bevölkerung als Ganzes zu beurteilen und nicht nur regional.

Dies könnte möglicherweise eine der Gründe für die Abweichungen der Ergebnisse gewesen sein. Desweiteren wurden bei den genannten Studien zahlreiche Co-Variablen, welche die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen, ausgeschlossen. In der vorliegenden Arbeit war es aufgrund der Probandenzahl nicht möglich. Dies könnte ein weiterer Grund für die Widersprüche bei den Ergebnissen sein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Fehlen von Korrelationen der untersuchten Parameter beim Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz zum Teil von anderen Studien bestätigt wird. Es gibt wohl Zusammenhänge zwischen den HRV-Parametern SDNN, SDANN und gestörter Glukosetoleranz. Die beiden Parameter der Zeitdomäne geben eine Auskunft über die Aktivität des Sympathikus am Herzen. So scheint der Sympathikustonus mehr von der gestörten Glukosetoleranz beeinflusst zu werden. Die Verminderung der Herzfrequenzvariabilität durch gestörten Glukosestoffwechsel ließ sich in dieser Arbeit nicht bestätigen. Desweiteren wurden keine prädiktiven Hinweise auf das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz anhand der hier vorgestellten Ergebnisse festgestellt. Die unterschiedlichen Studiendesigns sowie eine unterschiedliche Anzahl an untersuchten Probanden können mögliche Diskrepanzen hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse sein. Es sollten daher weitere Studien zur Erfassung der HRV-Parameter bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz angeregt werden, um eine bessere Aussage bezüglich der Prädiktivität der in dieser Arbeit untersuchten HRV-Parameter treffen zu können.

4.3 Einfluss eines Diabetes mellitus Typ 2 auf die Herzfrequenzvariabilität

Es gibt verschiedene Studien, welche die Aussagekraft der HRV-Parameter als nicht invasives Mittel untersucht haben. Häufig wurden dafür Patienten mit Herzinsuffizienz [61], nach einem Myokardinfarkt [17] oder mit Cardiomyopathien [19] untersucht. Desweiteren gibt es Studien,

die bewiesen haben, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diagnostizierter diabetischer Neuropathie verminderte HRV-Parameter gemessen werden. Kudat H. et al. haben signifikant verminderte HRV-Parameter bei 31 Diabetikern mit kardialer autonomer Neuropathie im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt [39]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Balcioğlu et al. bei 90 untersuchten Typ 2 Diabetespatienten [7]. Desweiteren haben Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein erhöhtes Risiko, einen stummen Myokardinfarkt zu bekommen [52,74]. Dies sollte im klinischen Alltag bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit verminderten HRV-Parametern berücksichtigt werden, um die notwendige Therapie rechtzeitig einleiten zu können. Kataoka et al. haben Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus Typ 2, verminderten HRV-Parameter und plötzlichem Herztod erkannt. Sie haben 3089 Typ2 Diabetespatienten mit einer Kontrollgruppe aus 5828 Probanden verglichen. Die Diabetespatienten hatten signifikant verminderte HRV-Parameter sowie ein signifikant höheres Risiko für plötzlichen Herztod [35]. Liao et al. stellten bei der Untersuchung von 11654 Probanden fest, dass Probanden mit Typ 2 Diabetes verminderte HRV-Parameter und ein höheres Risiko für Koronare Herzkrankheit haben [43]. Eine der Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 ist die Herzinsuffizienz [13]. Die Herzinsuffizienz stellt in Deutschland die häufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte für ältere Menschen ab 65 Jahren dar [58].

Demnach sollte das Interesse für die Erforschung zusätzlicher Methoden für Prädiktivität des Typ 2 Diabetes angeregt werden, um frühzeitig eingreifen zu können und Folgeerkrankungen zu verhindern.

In dieser Arbeit sollte der Einfluss des Diabetes mellitus Typ 2 auf die untersuchten HRV-Parameter SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD untersucht werden. Für diese Fragestellung wurden zwei Gruppen, Probanden ohne Typ 2 Diabetes und Probanden mit Typ 2 Diabetes gebildet. Die Probanden in diesen Gruppen waren älter als 60 Jahre. Eine Vergleichsgruppe jung mit Diabetes mellitus Typ 2 zu bilden, war nicht möglich, da keine Probanden die genannte Stoffwechselerkrankung hatten.

Beim Vergleich der Probanden ohne Typ 2 Diabetes gegen die Probanden mit Typ 2 Diabetes wurden hinsichtlich der Änderung der untersuchten HRV-Parameter keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Parameter SDNN, pNN50 und rMSSD waren vermindert, aber nicht signifikant. Diese Ergebnisse stehen zum Teil im Widerspruch zu anderen Studien.

In der Studie von Stein et al. wurden 177 Patienten mit Diabetes mellitus mittleren Seniorenalters ($71,4 \pm 4,6$ Jahre) mittels 24h-EKG-Aufzeichnungen untersucht [79]. Die HRV-

Parameter SDNN und SDANN waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert. Die Parameter pNN50 und rMSSD haben sich von der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden. Schroeder et al. haben bei 457 Diabetespatienten (Baseline und Follow-up) signifikant verminderte HRV-Parameter SDNN und rMSSD in 2-min-EKG-Aufzeichnungen (Baseline) und 6-min-EKG-Aufzeichnungen (Follow-up) festgestellt [75]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Perciaccante et al. [64]. Sie haben signifikant verminderte HRV-Parameter SDNN und rMSSD in 24h-EKG-Aufzeichnungen gemessen. Bei allen genannten Studien fand eine Adjustierung hinsichtlich des Alters, des Geschlechtes, des BMI und des Raucherstatus statt. Bei der Studie von Framingham et al. [78] wurde nach Adjustierung der Co-Variablen kein signifikanter Unterschied bezüglich des SDNN-Parameters bei Diabetes mellitus Patienten mehr festgestellt.

Momiyama et al. stellten bei 55 Typ 2 Diabetespatienten mittleren Lebensalters (64 ± 7 Jahre) nach 24h-EKG-Aufzeichnungen einen signifikant verminderten HRV-Parameter pNN50 fest [53]. Die Parameter SDNN, SDANN und rMSSD waren nicht signifikant vermindert. Patienten, die β -Blocker oder andere Antiarrhythmika einnahmen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Einige der untersuchten Typ 2 Diabetiker hatten diabetische Retinopathie (33 %), Neuropathie (36 %) und Nephropathie (15 %).

Kudat et al. haben 31 Diabetes mellitus Patienten (8 mit Typ 1 und 23 mit Typ 2) mittleren Lebensalters (49 ± 13 Jahre) untersucht [39]. 13 Patienten hatten chronische Komplikationen des Diabetes wie diabetische Neuropathie und Retinopathie, neun Patienten hatten keine chronischen Komplikationen. Die HRV-Parameter wurden nach 24h-EKG-Aufzeichnungen ausgewertet. Bei allen Gruppen wurden verminderte Parameter für SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen. Die Patienten mit chronischen Komplikationen hatten signifikant verminderte Werte für die vier genannten Parameter beim Vergleich zu den Patienten ohne chronische Komplikationen.

Beim geschlechtsspezifischen Vergleich der Probanden mit Diabetes mellitus wurden hinsichtlich der Änderung der in dieser Arbeit untersuchten HRV-Parameter signifikante Unterschiede für SDNN-Parameter festgestellt. Dieser Parameter war bei den Frauen signifikant vermindert. Das Ergebnis steht im Widerspruch zu der Studie von Nolan et al. Hier wurden bei 261 (155 weiblich und 106 männlich) untersuchten Typ 2 Diabetikern ohne Ausschluss der Co-Variablen wie BMI, Dauer des Typ 2 Diabetes, Blutdruck, Rauchverhalten oder antihypertensive Medikation keine signifikanten Unterschiede für SDNN- und rMSSD-Parameter festgestellt [59].

Auch in der vorliegenden Arbeit wurden ohne Ausschluss der Medikation mit auf S. 22 genannten Präparaten keine signifikanten Unterschiede für die untersuchten HRV-Parameter festgestellt. Weitere Vergleiche mit anderen Studien sind zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der begrenzten Studienlage nicht möglich.

Beim Vergleich der Ergebnisse zum Einfluss des Diabetes mellitus Typ 2 auf die untersuchten Parameter SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD fällt auf, dass nicht alle Parameter in gleicher Weise Korrelationen zum Vorliegen des Typ 2 Diabetes aufweisen. An dieser Stelle kann sicherlich die Aussage getroffen werden, dass es Zusammenhänge zwischen einer Verminderung der HRV-Parameter, der Zeitdomäne und dem Typ 2 Diabetes gibt, eine einheitliche Aussage, welche Parameter stärker oder schwächer beeinflusst werden, lässt sich daraus nicht schließen.

Ein weiterer Grund für die fehlenden Korrelationen könnte die Dauer des Typ 2 Diabetes gewesen sein. In der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnose beim größten Teil der Probanden mit Typ 2 Diabetes erst kürzlich gestellt (s.S 33). Es gibt Zusammenhänge zwischen einer Verminderung der HRV-Parameter und Dauer des Diabetes mellitus. Die Herzfrequenzvariabilität nimmt bei Patienten mit Diabetes kontinuierlich ab [59,48]. Den Veränderungen der HRV-Parameter geht eine Latenzphase voraus, diese kann bis zu mehreren Jahren dauern [74].

Zusammenfassend muss an dieser Stelle gesagt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine prädiktiven Hinweise für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes liefern. Entgegen der Erwartungen waren die HRV-Parameter bei Probanden mit Typ 2 Diabetes nicht signifikant vermindert. Um die prädiktive Wertigkeit der untersuchten HRV-Parameter zu überprüfen, sind weitere Untersuchungen mit größeren Probandenzahlen notwendig.

4.4 Einfluss der Insulinresistenz auf die Herzfrequenzvariabilität

Insulinresistenz und vegetatives Nervensystem haben eine enge Beziehung zueinander. Es ist jedoch wenig über die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und vegetativer Regulation bekannt. Lindmark et al. [45] haben den Einfluss des veränderten Gleichgewichtes der Parasympathikus- und Sympathikusaktivität bei 13 jungen Erwachsenen auf die Entwicklung der Insulinresistenz untersucht. Die Probanden waren alle Verwandte ersten Grades von Typ 2 Diabetespatienten. Sie stellten fest, dass die verminderte Aktivität des Parasympathikus eine Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz spielt. Flaa et al. haben die Prädiktivität der erhöhten Sympathikusaktivität auf die Entwicklung von Insulinresistenz in einer 18-Jahres-Follow-up-Studie untersucht [23]. In dieser Studie wurden 99 junge Erwachsene

($19 \pm 0,4$ Jahre) bei der Baseline und 80 nach 18 Jahren untersucht. Bei den Probanden mit erhöhter Sympathikusaktivität wurden höhere HOMA-Index-Werte gefunden. Chang et al. untersuchten bei 1298 Patienten mit unterschiedlicher Anzahl von Stoffwechselstörungen die Veränderungen der autonomen kardialen Funktion und Insulinresistenz. Sie fanden bei Probanden mit einer oder mehreren Stoffwechselstörungen eine niedrigere Parasympathikusaktivität [15]. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Sympathikusaktivität und Pathogenese der Insulinresistenz sowie erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wurde von Flanagan et al. beschrieben [25].

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der letzten Fragestellung der Einfluss der Insulinresistenz auf die Herzfrequenzvariabilität untersucht. Für diese Fragestellung wurden in den Altersgruppen jung und alt Gruppen mit und ohne Insulinresistenz gebildet.

Es wurden signifikant verminderte HRV-Parameter SDNN, pNN50 und rMSSD bei Probanden in der Altersgruppe jung festgestellt. In der Altersgruppe alt wurden keine signifikanten Unterschiede für die untersuchten Parameter festgestellt. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Chen et al. [18] gekommen. Sie stellten bei 60 Patienten bei erhöhten HOMA-Index-Werten eine verminderte Herzfrequenzvariabilität für die Parameter SDNN, SDANN und rMSSD fest. In dieser Studie wurden Verwandte ersten Grades von Typ 2 Diabetespatienten mit normalem Glukosestoffwechsel gegen eine Kontrollgruppe verglichen. Rodríguez-Colón et al. fanden bei 94 untersuchten Patienten mittleren Erwachsenenalters ($56,5 \pm 7,8$ Jahre), dass bei erhöhten HOMA-Index-Werten die Parameter SDNN und rMSSD vermindert waren [70]. Patienten mit schweren Herzerkrankungen wie Herzklappeninsuffizienz, angeborene Herzfehler, akuter Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz und Schlaganfall in den letzten sechs Monaten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass die sympathiko-vagale Balance durch das Vorliegen der Insulinresistenz gestört wird. Es wird sowohl die Sympathikusaktivität (SDNN) als auch die Parasympathikusaktivität (rMSSD) beeinflusst. Die Insulinresistenz scheint die kardiale autonome Funktion mehr bei den jüngeren Patienten zu beeinflussen als bei den älteren. Prädiktive Hinweise lassen sich anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Entwicklung der Insulinresistenz nicht erkennen. Vergleiche mit anderen Studien sind in diesem Zusammenhang aufgrund der fehlenden Studien nicht möglich.

Desweiteren wurden signifikant verminderte Werte für SDNN-, SDANN- und pNN50-Parameter beim altersspezifischen Vergleich festgestellt. Auch an dieser Stelle deuten die Ergebnisse auf

eine Abnahme der Herzfrequenzvariabilität im höheren Lebensalter hin und werden durch die Studien von Jensen-Urstad et al. [34], Antelmi et al. [5] und De Meersman et al. [20] bestätigt.

Beim geschlechtsspezifischen Vergleich wurden in der Altersgruppe jung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Veränderung der Herzfrequenzvariabilität festgestellt. In der Altersgruppe alt wurde ein signifikanter Unterschied für den Parameter pNN50 festgestellt. Der vagale Tonus scheint mehr bei den Frauen von der Insulinresistenz beeinflusst zu werden. Auch an dieser Stelle fehlen Vergleichsstudien über geschlechtsspezifische Unterschiede der HRV-Parameter der Zeitdomäne beim Vorliegen der Insulinresistenz für unterschiedliche Altersgruppen.

Anschließend muss an dieser Stelle gesagt werden, dass es zur Zeit begrenzte Daten über den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und HRV-Parametern der Zeitdomäne gibt, so dass die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

4.5 Schlussfolgerung

Die eingangs aufgestellten Arbeitshypothesen ließen sich in dieser Arbeit nicht bestätigen. Die untersuchten HRV-Parameter der Zeitdomäne (SDNN, SDANN, pNN50, rMSSD) geben keinen prädiktiven Hinweis auf das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz. In den untersuchten Gruppen trat keine signifikante Änderung der Herzfrequenzvariabilität auf. Auch bei der zweiten Fragestellung waren die genannten HRV-Parameter nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 und den Probanden ohne Typ 2 Diabetes. Bei der dritten Fragestellung wiesen lediglich die HRV-Parameter SDNN, pNN50 und rMSSD signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gruppen jung mit und ohne Insulinresistenz auf. Bei den Gruppen alt mit und ohne Insulinresistenz wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Nach den vorliegenden Ergebnissen eignen sich die untersuchten HRV-Parameter nicht als prädiktive Marker, um die Entwicklung von Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2 frühzeitig zu erkennen und die daraus notwendigen Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

Um die prädiktive Wertigkeit dieser Parameter weiterhin zu untersuchen, sollten weitere Studien mit vergleichbarer Fragestellung und größeren Probandenzahlen durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Der Identifikation von Hochrisikopatienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkranken können, wird eine große Bedeutung zugeschrieben. Der Typ 2 Diabetes ist eine Stoffwechselerkrankung, welche nicht nur eine Belastung für den einzelnen Betroffenen darstellt, sondern auch für alle gesundheitlichen Versorgungssysteme. Mit stetig steigender Lebenserwartung steigt auch die Prävalenz für Diabetes mellitus Typ 2, deshalb ist das wissenschaftliche Interesse für die Suche nach prädiktiven Markern groß. Dabei können sich die Parameter der Herzfrequenzvariabilität bei der Diagnostik als nützlich erweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes auf die Herzfrequenzvariabilitätsparameter der Zeitdomäne (SDNN, SDANN, pNN50 und rMSSD) untersucht. Es wurde angenommen, dass die untersuchten HRV-Parameter beim Vorliegen der genannten Erkrankungen im Vergleich zu den Gesunden vermindert sind.

Probanden, Material und Methoden

An zwei Untersuchungstagen für jeden Probanden wurden für die vorliegende Arbeit 661 Probanden im Alter zwischen 23 und 82 Jahren untersucht. Von diesen hatten 89 eine Insulinresistenz, 43 eine gestörte Glukosetoleranz und 34 einen Typ 2 Diabetes. Das untersuchte Probandenkollektiv wurde in folgende Gruppen eingeteilt: eine Gruppe aus Probanden mit gestörter Glukosetoleranz, eine Gruppe aus Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 und eine Gruppe aus Probanden mit Insulinresistenz. Für jede Gruppe wurde eine Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden Probanden, gebildet. Desweiteren fand eine altersspezifische sowie geschlechtsspezifische Unterteilung der Gruppen statt. Bei allen Studienteilnehmern wurden ein Oraler Glukose-Toleranz-Test und zwei Blutentnahmen durchgeführt sowie zwei Stunden lang ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Die erfassten HRV-Parameter der Zeitdomäne wurden mit dem Programm von CardioDay berechnet. Die statistischen Auswertungen der aufgenommenen Daten erfolgten mit dem Programm von PASW Statistics18.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Für die untersuchten HRV-Parameter der Zeitdomäne ergaben sich bei Probanden mit Insulinresistenz in der Altersgruppe jung signifikant verminderte Werte für SDNN 96,44 ms, pNN50 8,46 % und rMSSD 33,73 ms. In der Kontrollgruppe betragen die entsprechenden Werte

für SDNN 112,17 ms, pNN50 18,70 % und rMSSD 50,08 ms. Bei der Altersgruppe alt mit Insulinresistenz wurden hinsichtlich der Veränderung der HRV-Parameter keine signifikanten Korrelationen zur Kontrollgruppe nachgewiesen. Desweiteren konnte beim geschlechtsspezifischen Vergleich in der Gruppe alt mit Insulinresistenz ein signifikant verminderter Wert für pNN50 bei den Frauen (3,62 %) festgestellt werden. Bei den Männern betrug dieser 6,04 %. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden bei Probanden mit gestörter Glukosetoleranz keine positiven Korrelationen für die untersuchten HRV-Parameter nachgewiesen. Im Gegensatz dazu ergab sich ein signifikanter Unterschied für den pNN50-Parameter beim geschlechtsspezifischen Vergleich in der Altersgruppe alt mit gestörter Glukosetoleranz. Dieser betrug bei den Frauen 4,18 % und bei Männern 13,79 %. Auch bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 konnten keine signifikanten Unterschiede für die HRV-Parameter festgestellt werden. Die Parameter SDNN (78,81 ms vs 82,35 ms, $p=ns$), pNN50 (3,56 % vs 4,33 %, $p=ns$) und rMSSD (34,19 ms vs 39,80 ms, $p=ns$) waren leicht vermindert, aber nicht signifikant. Beim geschlechtsspezifischen Vergleich bei Probanden mit Typ 2 Diabetes wurde ein signifikanter Unterschied für den Parameter SDNN nachgewiesen. Bei den Frauen betrug dieser 66,05 ms und bei den Männern 89,21 ms.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine prädiktiven Hinweise für die Entwicklung einer Insulinresistenz, einer gestörten Glukosetoleranz und des Diabetes mellitus Typ 2 liefern. Es sollten weiterhin Studien mit größeren Probandenzahlen durchgeführt werden, um Fragestellungen dieser Arbeit zu überprüfen.

6. Literaturverzeichnis

1. Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA et al. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Jul;109(4):617-24.
2. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O et al. Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008 Apr; 13(2):137-44.
3. American diabetes association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* Vol. 33, Supplement 1, January 2010: 62-69.
4. American diabetes association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* Vol. 27, Supplement 1, January 2004: 5-10.
5. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004 Feb 1; 93(3):381-5.
6. Avila-Fematt FM, Montaña-Alvarez M. Hypoglycemia in the elderly with diabetes mellitus. *Rev Invest Clin.* 2010 Jul-Aug; 62(4):366-74.
7. Balcioğlu S, Arslan U, Türkoğlu S et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol.* 2007 Sep 1; 100(5):890-3.
8. Bilan A, Witczak A, Palusiński R et al. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol.* 2005 Jul; 38(3):239-43.
9. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003 Aug; 14(8):791-9.
10. Boulton AJ, Malik RA. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. *Diabetes Care.* 2010 Jan; 33(1):207-9.
11. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Jul-Aug; 13(4):299-307.
12. Buchheit M, Simon C, Charloux A et al. Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Sports Exerc* 2005, 37:1530-1534.
13. Burger AJ, Aronson D. Effect of diabetes mellitus on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Pacing Clin Electrocardiol.* 2001 Jan; 24(1):53-9.

14. Cagirci G, Cay S, Karakurt O et al. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009 Oct; 14(4):327-32.
15. Chang CJ, Yang YC, Lu FH et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *Am J Med.* 2010 May;123(5):432-8.
16. Carney RM, Freedland KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleveland Clinic J Med.* 2009 Apr; 76Suppl 2:13-7.
17. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N et al. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol.* 2007 Sep 3; 120(3):289-96. Epub 2007 Mar 8.
18. Chen SC, Song GY, Zhang DM et al. The study of heart rate variability and endothelial function in the first degree relatives of type 2 diabetes with normal glucose tolerance. *ZhonghuaNeiKeZaZhi.* 2009 Nov; 48(11):936-9.
19. Clariá F, Vallverdú M, Baranowski R et al. Heart rate variability analysis based on time-frequency representation and entropies in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Physiol Meas.* 2008 Mar; 29(3):401-16. Epub 2008 Mar 7.
20. De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol.* 2007 Feb; 74(2):165-73.
21. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care.* 1999 May; 22(5):818-22.
22. Felber Dietrich D, Schwartz J, Schindler C et al. Effects of passive smoking on heart rate variability, heart rate and blood pressure: an observational study. *Int J Epidemiol.* 2007 Aug; 36(4):834-40. Epub 2007 Apr 17.
23. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE et al. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism.* 2008 Oct;57(10):1422-7.
24. Flack KD, Davy KP, Hulver MW et al. Aging, resistance training, and diabetes prevention. *J Aging Res.* 2010 Dec 15;2011:127315; 1-12
25. Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW et al. Gender differences in the relationship between leptin, insulin resistance and the autonomic nervous system. *Science Direct.* 2007 Apr 5;140(1-2):37-42.
26. Gokcel A, Baltali M, Tarim E et al. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes ObesMetab.* 2003 Mar; 5(2):126-30.
27. Goldberg A, Russell JW, Alexander NB et al. Standing balance and trunk position sense in impaired glucose tolerance (IGT)-related peripheral neuropathy. *J Neurol Sci.* 2008 Jul 15;270(1-2):165-71.

28. Haffner SM, Mietinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*.1997 Jul; 20(7):1087-92
29. Hauner Hans, Köster Ingrid, Schubert Ingrid. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus: Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 104 Heft 41 Oktober 2007: A2799-A2805.
30. Hauner H, Hanisch J, Bramlage P et al. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *ExpClinEndocrinol Diabetes*. 2008 Jan;116(1):18-25. Epub 2007 Oct 9.
31. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996 Mar;17(3):354-81.
32. Hoppe U.C., Böhm M., Dietz P. et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94: 488-509; 2005
33. Hottenrott Kuno, Hoos Olaf, Esperer Hans Dieter. Herzfrequenzvariabilität und Sport, Aktueller Stand. *Urban & Vogel 2006 Herz* 2006; 31 :544–52.
34. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F et al. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *ActaPhysiol Scand*.1997 Jul; 160(3):235-41.
35. Kataoka M, Ito C, Sasaki H et al. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res ClinPract*.2004 Apr; 64(1):51-8.
36. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 Apr; 115(4): e500-3
37. Kim JA, Park YG, Cho KH et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J Am Board FamPract*. 2005 Mar-Apr; 18(2):97-103.
38. Komatsu T, Fujiwara Y, Hashimoto A et al. Analysis of heart rate variability. *Masui*. 2009 Jul; 58(7):820-31.
39. Kudat H, Akkaya V, Sozen AB et al. Heart Rate Variability in Diabetes Patients. *The Journal of International Medical Research* 2006; 34: 291 – 296.
40. Leitlinien zur Behandlung der Arteriellen Hypertonie. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-Deutsche Hypertonie Gesellschaft 2007.

41. Lerman-Garber I, Rosales-Calderón M. Changes in glucose tolerance in elderly. *Rev Invest Clin.* 2010 Jul-Aug; 62(4):312-7.
42. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* vol.21. 1998; 21L 2191-2192.
43. Liao D, Carnethon M, Evans GW et al. 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 Dec; 51(12):3524-31.
44. Liebl A, Neiß A, Spannheimer A. et al. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland, Ergebnisse der CODE-2-Studie. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001; 126:585-589.
45. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P et al. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med.* 2003 May; 20(5):399-405.
46. Lindström Jaana, Tuomilehto Jaako. The Diabetes Risk Score A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* March 2003 vol. 26; 725-731.
47. Löffler G, Petrides P.E, *Biochemie und Pathobiochemie.* 6. Auflage, Springer-Verlag, ISBN 3-450-64350-8; 1998; 807-809.
48. Masaoka S, Lev-Ran A, Hill LR et al. Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. *Diabetes Care.* 1985 Jan-Feb; 8(1):64-8.
49. Massin MM, Maeys K, Withofs N et al. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child.* 2000 Aug; 83(2):179-82.
50. Matsumoto K, Yano M, Ueki et al. Response to van Haeften: The formula for the insulin resistance index in homeostasis model assessment. *Diabetes Care.* 1998; 21: 673-674.
51. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
52. McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1999 Nov; 138(5 Pt 1):S366-75.
53. Momiyama Y, Suzuki Y, Ohtomo M et al. Cardiac autonomic nervous dysfunction in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation: assessment by heart rate variability. *Diabetes Care.* 2002 Dec; 25(12):2308-13.
54. MVZ Labor 28 AG

55. Nakagawa M, Iwao T, Ishida S et al. Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and its relation to heart rate variability in healthy subjects. *Heart and Education in Heart*. 1998 May; 79(5):493-6.
56. Nationales Aktionsforum Diabetes mellitus. Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus Positionspapier des Nationalen Aktionsforums Diabetes mellitus– Prävention – 21./22.1.2005 Berlin; 1-3. www.diabetesstiftung.de/fileadmin/docs/Positionspapier_Praevention.pdf.
57. Nationales Aktionsforum Diabetes mellitus. Leitfaden Prävention Diabetes mellitus Typ 2, Ein 3-Schritte Konzept für Anbieter von Präventionsmaßnahmen. www.nafdm.de; 1-29.
58. Neumann T, Biermann J, Erbel R et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *DtschArztebl Int*. 2009 Apr; 106(16):269-75.
59. Nolan RP, Barry-Bianchi SM, Mechettiuc AE et al. Sex-based differences in the association between duration of type 2 diabetes and heart rate variability. *Diab Vasc Dis Res*. 2009 Oct; 6(4):276-82.
60. Omerbegovic M. Analysis of heart rate variability and clinical implications. *Med Arh*. 2009; 63(2):102-5.
61. Ootaki C, Manzo A, Kamohara K et al. Heart rate variability in a progressive heart failure model with rapid ventricular pacing. *Heart Surg Forum*. 2008; 11(5):E295-9.
62. Pagkalos M, Koutlianos N, Kouidi E et al. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med*. 2008 Jan ; 42(1):47-54. Epub 2007 May 25.
63. Park SB, Lee BC, Jeong KS. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. *Int J Neurosci*. 2007 Dec; 117(12):1707-17.
64. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F. et al. Demographischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten Eine Projektion bis 2050. *Saarländisches Ärzteblatt Ausgabe 9/2010*:12-20
65. Perciaccante A, Fiorentini A, Paris A et al. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006 May 2; 6:19.
66. Piestrzeniewicz K, Łuczak K, Lelonek M et al. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. *Cardiol J*. 2008; 15(1):43-9.
67. Rajendra Acharya U, Joseph Paul K, Kannathal N et al. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* (2006) 44:1031–1051.

68. Rathmann W, Haastert B, Icks A et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2003 Feb;46(2):182-9. Epub 2003 Feb 18.
69. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M et al. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol* 2003, 158:135-143.
70. Rodríguez-Colón SM, Li X, Shaffer ML et al. Insulin resistance and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Dec 6;9:85.
71. Rosenbauer J, Icks A, du Prel JB et al. Populationsbasierte Daten zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151: 71.
72. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA et al. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol*. 2010 Jun;26(6):303-12.
73. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J et al. Prediction of incident diabetes mellitus by baseline IGF1 levels. *Eur J Endocrinol*. 2011 Feb; 164(2):223-229.
74. Schönauer M, Thomas A, Morbach S et al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2008 Nov; 5(4):336-44.
75. Schroeder E, Chambless LE, Liao D et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability. The Atherosclerosis Risk Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 668–674
76. Schwarz Peter E.H, Köhler D, Landgraf R et al. Prävention des Diabetes: Eigenverantwortung als Garant für die Gesundheit. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010* Kirchheim-Verlag, ISSN 1614-824X; 14-22.
77. Servant D, Logier R, Mouster Y et al. Heart rate variability. Applications in psychiatry. *Encephale*. 2009 Oct;35(5):423-8. Epub 2008 Dec 18.
78. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2000 Aug 1;86(3):309-12.
79. Stein P.K, Barzilay J.I, Domitrovich P.P et al. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Health Study. *Diabet Med*. 2007 Aug;24(8):855-63.
80. Umetani K, Singer DH, McCraty R et al. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):593-601.

81. Wild Sarah, RoglicGojka, Green Anders et al. Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004.
82. www.Laborlexikon.de
83. www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. WHO BMI Classification
84. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W et al. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010 Apr 15;105(8):1181-5. Epub 2010 Feb 20.

7. Anhang

7.1 Diabetes Risiko-Test Findrisk

1) Wie alt sind Sie?

- | | | |
|--------------------------|-------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | < 35 Jahren | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | 35-44 Jahre | 1 Punkt |
| <input type="checkbox"/> | 45-54 Jahre | 2 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | 55-64 Jahre | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | > 64 Jahre | 4 Punkte |

2) Wurde bei mindestens einem Mitglied Ihrer (Bluts-) Verwandtschaft Diabetes diagnostiziert?

- | | | |
|--------------------------|--|----------|
| <input type="checkbox"/> | Nein | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | Ja, in der nahen Verwandtschaft (bei leiblichen Eltern, Kindern, Geschwistern) | 5 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | Ja, in der weiteren Verwandtschaft (bei leiblichen Großeltern, Tanten/Onkel, Cousins/Cousinen) | 3 Punkte |

3) Welchen Taillenumfang messen Sie auf der Höhe des Nabels?

- | | | |
|--------------------------|------------------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | Frau unter 80 cm, Mann unter 94 cm | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | Frau 80-88cm, Mann 94-102cm | 3 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | Frau >88cm, Mann >102cm | 4 Punkte |

4) Haben Sie täglich mindestens 30 Minuten körperliche Bewegung?

- | | | |
|--------------------------|------|----------|
| <input type="checkbox"/> | Ja | 0 Punkte |
| <input type="checkbox"/> | Nein | 2 Punkte |

5) Wie oft essen Sie Obst und Gemüse oder dunkles Brot?

- Jeden Tag 0 Punkte
- Nicht jeden Tag 1 Punkt

6) Wurden Ihnen schon einmal Medikamente gegen Bluthochdruck verordnet?

- Nein 0 Punkte
- Ja 2 Punkte

7) Hatten Sie bei den ärztlichen Untersuchungen schon einmal zu hohe Blutzuckerwerte?

- Nein 0 Punkte
- Ja 2 Punkte

8) Wie ist bei Ihnen das Verhältnis von Größe zu Gewicht (Body-Mass-Index)

- $<25 \text{ kg/m}^2$ 0 Punkte
- $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ 1 Punkt
- $>30 \text{ kg/m}^2$ 3 Punkte

Auswertung: Individuelles Diabetesrisiko

<i>Punkte</i>	<i>Individuelles Diabetesrisiko</i>	<i>Erkrankung in % innerhalb 10 Jahren</i>
< 7	niedrig	1
7-11	leicht erhöht	4
12-14	mittel	17
15-20	hoch	33
>20	sehr hoch	50

Quelle: Deutsche Diabetes-Stiftung. Findrisk findet Diabetiker. 7. Jahrgang, Nr 2, Mai 2005:1-3.

7.2 Deutscher-Diabetes-Risiko-Test (German Diabetes Risk Score)

Der Test wird nur online durchgeführt (<http://drs.dife.de/en>)

1) Ist bei Ihnen jemals eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) festgestellt worden? Ja Nein Weiß nicht

2) Ihr Geschlecht? männlich weiblich

3) Ihr Alter in Jahren?

4) Ihre Körpergröße in cm?

5) Ihr Taillenumfang in cm?

6) Hatten Sie jemals oder haben Sie zurzeit erhöhten Blutdruck? Nein Ja

7) Welche Körperliche Aktivität wurde in den vergangenen 12 Monaten, in den folgenden Kategorien ausgeführt?

- Radfahren (Stunden/Woche)
- Gartenarbeit (Stunden/Woche)
- Sport (Stunden/Woche)

8) Wie oft essen Sie Fleisch vom Rind, Schwein, Kalb, Lamm? Nie x Mal/(Tag/Woche/Monat)

9) Wie groß ist im Durchschnitt Ihre Portion? 100g 150g 250g

10) Wie oft essen Sie Vollkornbrot? Nie x Mal/(Tag/Woche/Monat)

11) Wie viele Scheiben Vollkornbrot essen Sie im Durchschnitt pro Mal?

12) Wie oft trinken Sie Kaffee? Nie x Mal/(Tag/Woche/Monat)

13) Wie viele Tassen Kaffee trinken Sie im Durchschnitt pro Mal? x Tassen

14) Wie oft trinken Sie alkoholische Getränke? Nie x Mal/(Tag/Woche/Monat)

15) Wie viele Gläser trinken Sie im Durchschnitt pro Mal? x Gläser

16) Rauchen Sie Zigaretten? Nie ehemaliger Raucher <20/Tag >20/Tag

Das persönliche Risiko an Diabetes mellitus in den nächsten 5 Jahren zu erkranken wird in % angegeben. Zusätzlich werden individuelle Verbesserungsvorschläge mitgeteilt, um das Risiko zu reduzieren.

7.3 Anamnesefragen zum Diabetes mellitus

1) Ist bei Ihnen schon einmal eine Erkrankung des Stoffwechsels diagnostiziert worden?

Diabetes mellitus (1) (2) (8) (9)

1 = Ja

2 = Nein

8 = Weiß nicht

9 = Keine Angaben

Datum der Diagnose:

2) Entscheidung über die Durchführung des Gukosetoleranztestes (oGTT)

a) Sind sie Schwanger? Ja Nein

b) Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt? Ja Nein

c) Waren Sie in den Letzten 7 Tagen akut erkrankt? Ja Nein

d) Haben Sie sich in den letzten 3 Tagen normal ernährt
(vor allem ausreichende Menge an Kohlenhydraten)? Ja Nein

Wenn Nein, Wie?

e) Haben Sie in den letzten drei Tagen folgende Arzneimittel
eingenommen?

(i) Thiazid- oder Schleifendiuretika Ja Nein

(ii) Betablocker Ja Nein

(iii) Kortikosteroide Ja Nein

(iv) Diabetesmittel

(Orales Antidiabetikum, Insulin) Ja Nein

(v) Welche relevanten Arzneimittel wurden heute
morgen eingenommen?

Entscheidung des Untersuchers über Testdurchführung oGTT wird
durchgeführt

oGtt wird nicht
durchgeführt

7.4 Probandenaufklärung

Teilnehmerinformation(original Teilnehmerinformation der BASE-II Studie)

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

Sie nehmen an der Studie

„Berliner Altersstudie II (BASE-II), medizinische Untersuchung“

teil, die die Forschungsgruppe Geriatrie an der Charité gemeinsam mit dem Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin, dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin und dem Sozio-ökonomischen Panel durchführt. Bitte lesen Sie sich die folgenden Anmerkungen zur Durchführung der Studie aufmerksam durch. Bitte stellen Sie dem aufklärenden Arzt alle Fragen, die Sie eventuell im Zusammenhang mit der Studie haben.

Teilnehmerinformation (Version vom 14.05.2009)

Die Studie wird ärztlich geleitet durch Frau Professor Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen (Leiterin der Forschungsgruppe Geriatrie) und Herrn Prof. Dr. med. Heiner K. Berthold (leitender Oberarzt), beide am Evangelischen Geriatriezentrum, Reinickendorfer Straße 61 in 13347 Berlin. Initiiert wurde die Studie durch die Forschungsgruppe Geriatrie. Die Finanzierung erfolgt über das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Zweck der Studie

Von einer „alternden Bevölkerung“ ist heutzutage in den Medien häufig die Rede. Älter werden oder Altern ist ein normaler Vorgang und keine Krankheit. Manche Menschen sind aber von Krankheiten oder körperlichen und/oder psychischen Einschränkungen im Alter mehr betroffen als andere. Die klinische Forschung zum Thema Alter(n) wird für die Gesellschaft zunehmend wichtig. Die Forschungsgruppe Geriatrie an der Charité untersucht in dieser Studie zwei Gruppen aus der Berliner Bevölkerung, und zwar eine jüngere Gruppe (ca. 20 bis 30 Jahre alt) und eine ältere Gruppe (Menschen über 60 Jahre alt). Mit den Untersuchungen sollen folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Wie kann der Gesundheitszustand der beiden Gruppen beschrieben werden?
2. Welche Unterschiede gibt es zwischen den beiden Gruppen, aber auch zwischen den einzelnen Teilnehmern innerhalb einer Gruppe?
3. Wie hat sich der Gesundheitszustand im Vergleich zu der in den 1990er Jahren begonnenen 1. Berliner Altersstudie verändert?
4. Lassen sich aus den Daten Vorhersagen auf die künftige Gesundheit der Menschen ableiten?
5. Welche Konsequenzen ergeben sich aus den Erkenntnissen für die Therapie des einzelnen Betroffenen, aber auch der Bevölkerung insgesamt?

Die Schwerpunkte der jetzigen Untersuchungen liegen auf folgenden Gebieten: Herz- und Kreislauferkrankungen, Ernährungsgewohnheiten, Stoffwechsel und Körper-zusammensetzung, Knochengesundheit, Erkrankungen des Bewegungsapparats, Störungen der Sinnesorgane und der Koordination von Bewegungen, Erkrankungen des Zentralnervensystems (z. B. Demenz oder Depression), Lebensqualität und gesundheitliche Selbsteinschätzung, Einschätzung der Selbständigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Arzneimittelversorgung.

Im Einzelnen werden bei jedem Teilnehmer die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

1. Ärztliche Erhebung der Krankengeschichte
2. Körperliche Untersuchung, einschl. Messungen und einfacher Funktionstests
3. Blutabnahme (Laboruntersuchungen einschl. genetischer Analyse)
4. Glukosetoleranztest
5. Bestimmung der Körperzusammensetzung (Bioelektrische Impedanzanalyse)
6. Bestimmung der Knochendichte und der Körperzusammensetzung (DXA)
7. Elektrokardiogramm, Langzeit-EKG (1 Stunde)
8. Lungenfunktion
9. Sehtest
10. Audiogramm (Hörtest) und andere Höruntersuchungen
11. Bewegungsanalysen
12. Fragebogen zur Lebensqualität
13. Fragebogen zu Sexualität und Partnerschaft
14. Neuropsychologische Testbatterie

Für den einzelnen Teilnehmer ergibt sich aus der Studie kein primärer Nutzen, er trägt aber durch seine Teilnahme zur weiteren Erforschung von Altersvorgängen bei. Ein gewisser Nutzen besteht für den einzelnen Teilnehmer durch die persönlichen Ergebnisse seiner eingehenden medizinischen Untersuchung, über die er auf Wunsch informiert wird. Es wird dabei auf die Möglichkeit von Zufallsbefunden hingewiesen. In diesen Fällen wird der Teilnehmer, und auf dessen Wunsch auch sein Hausarzt, über diese Befunde informiert. Ein weiterer Behandlungsanspruch leitet sich daraus aber nicht ab.

Bitte beachten Sie die folgenden Informationen: Das Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und die Forschungsgruppe Geriatrie an der Charité– Universitätsmedizin Berlin – arbeiten nach den gesetzlichen Bestimmungen über den Datenschutz. Dazu zählen die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und des Berliner Datenschutzgesetzes. Die Studie wurde dem Datenschutzbeauftragten des Landes Berlin vorgelegt und dieser hat keine Einwände erhoben. Die Verantwortlichen für die Verarbeitung der Daten sind die Projektleiter. Die erhobenen Daten werden elektronisch in anonymisierter Form gespeichert, sodass sie nach der Studie keinen konkreten Personen mehr zugeordnet werden können. Ausschließlich die Projektleiter können noch eine Zuordnung zu bestimmten Personen vornehmen. Selbstverständlich werden die Daten ausschließlich für die angegebenen Forschungszwecke verwendet. Die Daten werden nach der schriftlichen Erhebung in eine elektronische Datenbank eingegeben, die beim Max-Planck-Institut für Bildungsforschung geführt wird. Sie werden nach Abschluss der Datenklärung nicht mehr verändert. Anderen Forschern wird nach Genehmigung durch die Projektleitung Einsicht in die Daten zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung gewährt. Daten, aus denen die Identität des Teilnehmers hervorgeht, werden aber nicht weitergegeben.

Eine Veröffentlichung von Daten bzw. den daraus abgeleiteten wissenschaftlichen Ergebnissen ist in wissenschaftlichen Büchern und Zeitschriften vorgesehen, wobei Ihre Identität jedoch

anonym bleibt. Die bei den genannten Stellen vorhandenen Daten werden bis auf weiteres gespeichert. Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer des Studienverantwortlichen/Studienarztes finden Sie am Ende dieses Formblatts. Die Ihnen im Rahmen der o.g. Studie entnommenen Blutproben werden ebenfalls pseudonymisiert und in dieser Form an verschiedene Labors zur dortigen Untersuchung zum Zweck der o.g. Studie übermittelt. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten und/oder weiteren Untersuchung der Ihnen entnommenen Proben widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.

Beschreibung der Untersuchungen

Durch die Teilnahme an der Studie entstehen für Sie keine wesentlichen Belastungen oder Risiken. Im Folgenden beschreiben wir den Ablauf der o.g. Untersuchungen nebst Angabe der damit verbundenen Risiken und Belastungen.

1. *Ärztliche Erhebung der Krankengeschichte:* Der Studienarzt befragt Sie anhand eines standardisierten Fragebogens zu Ihrer Krankengeschichte (derzeitige Beschwerden, frühere Krankheiten, Operationen, Erkrankungen in der Familie, frühere und jetzige Behandlungen etc.). Mit der Erhebung der Krankengeschichte sind keine Risiken verbunden.

2. *Körperliche Untersuchung, einschl. Messungen und einfacher Funktionstests:* Der Arzt führt eine körperliche Untersuchung an Ihnen durch, wie Sie bei Ihnen wahrscheinlich zuvor bereits gemacht wurde. Dabei werden sichtbare Befunde dokumentiert, es wird ein Tastbefunderhoben und es wird mittels eines Stethoskops abgehört. Mit einem Reflexhammer werden die Reflexe geprüft. Mit einem Maßband werden verschiedene Teile des Körpers vermessen. Sie werden mit einer Waage gewogen. Mit einer Fett-Mess-Zange wird die Dicke des Hautgewebes an verschiedenen Stellen des Körpers bestimmt. Bei diesen Untersuchungen gibt es kein bekanntes nennenswertes Risiko.

3. *Blutabnahme:* Bei Ihnen wird eine Blutabnahme aus einer Vene durchgeführt. Dazu wird eine Staubinde an den Oberarm angelegt und eine Vene in der Ellenbeuge oder an einer anderen Stelle wird mit einer Kanüle punktiert. Zu den Risiken der Blutabnahme gehören blaue Flecken an der Stelle, an der die Nadel in die Vene eingeführt wird. Manchmal kommt es zu einer geringen, wenige Minuten anhaltenden Blutung, wenn die Nadel herausgezogen wird. Gelegentlich entsteht eine lokale Entzündung der Haut oder der Vene. Es werden Standardvorkehrungen getroffen, um diese Komplikationen zu vermeiden. Zu den Belastungen kann ein geringer Schmerz beim Einstich gehören. Aus dem Blut werden verschiedene Parameter des klinisch-chemischen Labors bestimmt und es wird eine genetische Analyse (Bestimmung des Genoms) durchgeführt. Im Umgang mit genetischen Untersuchungen muss eine höchstmögliche Sicherheit in Bezug auf den Datenschutz gewährleistet sein. Daher geht Ihre Blutprobe in das Eigentum der Forschungsgruppe Geriatrie an der Charité über. Sie erhalten persönlich keine Informationen über die genetischen Ergebnisse. Dies dient Ihrem eigenen Schutz, damit keine anderen Institutionen Informationen über Ihre Erbinformation erhalten können. Das Material wird ausschließlich zu Projektzwecken verwendet und anschließend vernichtet.

4. *Glukosetoleranztest:* Der Glukosetoleranztest wird durchgeführt um festzustellen, ob bei Ihnen eine Vorstufe eines Diabetes vorhanden ist. Dazu werden im Nüchternzustand nach der Blutabnahme innerhalb von fünf Minuten 300 ml Flüssigkeit getrunken, die 75 g Zucker

enthält. Nach zwei Stunden wird erneut eine venöse Blutabnahme durchgeführt. Die Flüssigkeit wird in der Regel gut vertragen. Besondere Risiken sind mit dem Trinken nicht verbunden. Der Studienarzt wird Sie vor Testdurchführung befragen, ob bei Ihnen ein Diabetes besteht und ob bereits früher einmal ein Glukosetoleranztest durchgeführt wurde.

5. *Bestimmung der Körperzusammensetzung (bioelektrische Impedanzanalyse):* Die bioelektrische Impedanzanalyse dient der Bestimmung der Körperzusammensetzung. Dabei werden in liegender Position vier Elektroden an Hand und Fuß einer Seite angeklebt, über die ein sehr geringer Strom durch den Körper geleitet und Körperströme abgeleitet werden (ähnlich wie bei einem EKG). Die Methode nutzt die unterschiedliche Leitfähigkeit von Knochen, Organen und Körperfett, woraus der prozentuale Anteil von Wasser, Fett und sonstigem Gewebe ausgerechnet werden kann. Die Methode ist schmerzlos und ohne Risiken oder Belastungen.

6. *Bestimmung der Knochendichte und der Körperzusammensetzung (DXA):* Bei der Bestimmung der Knochendichte und der Körperzusammensetzung mittels DXA-Messung wird mit einem Scanner der Bereich der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und des gesamten Körpers im Liegen abgetastet. Die Methode ist mit einer sehr geringen Strahlenexposition verbunden, die bei weniger als einem Hundertstel der natürlichen Strahlenexposition eines Jahres liegt. Die Methode ist schmerzlos und mit keinen Belastungen verbunden. Die Risiken der Strahlenexposition sind sehr gering.

7. *Elektrokardiogramm, Langzeit-EKG:* Beim Elektrokardiogramm (EKG) werden Elektroden an den Hand- und Fußgelenken sowie an der Brust angebracht, aus denen im Liegen Körperströme abgeleitet werden. Damit kann die elektrische Funktionsfähigkeit der Herzens beurteilt werden. Beim Langzeit-EKG werden nur einige Elektroden an der Brust angebracht.

Das EKG-Gerät befindet sich in einem kleinen Kästchen, das am Körper befestigt wird und für etwa eine Stunde getragen wird. Beide Untersuchungen sind ohne Risiken. Die Belastungen durch die Elektroden sind allenfalls gering.

8. *Lungenfunktion:* Die Lungenfunktion wird mit einem Spirometer untersucht. Dabei atmet der Teilnehmer über ein Mundstück in das Gerät aus. Das Gerät zeichnet den Luftstrom und seine Geschwindigkeit dabei auf. Aus der entstandenen Kurve können Informationen über den Zustand der Lunge abgeleitet werden. Beim schnellen Ausatmen kann es unter Umständen zu Schwindelgefühlen kommen. Besondere Risiken sind mit der Untersuchung nicht verbunden.

9. *Sehtest:* Beim Sehtest wird geprüft, ob kleinere und größere auf einer Tafel in einem bestimmten Abstand befindliche Buchstaben und Zahlen noch erkannt werden können. Die Untersuchung wird für jedes Auge separat, mit und ohne Brille durchgeführt. Mit der Untersuchung sind keine Belastungen oder Risiken verbunden.

10. *Audiogramm (Hörtest) und andere Höruntersuchungen:* Beim Audiogramm werden über einen Kopfhörer bestimmte Töne in unterschiedlicher Tonhöhe und Lautstärke vorgespielt. Der Teilnehmer muss einen Knopf betätigen, sobald er den Ton hört. Die Untersuchung wird durchgeführt, um die Hörschwelle festzustellen. Bei den anderen Höruntersuchungen werden in ähnlicher Weise über einen Kopfhörer Signale vorgespielt, die von einem Computer erzeugt wurden. Diese Tests dienen der Untersuchung der Verarbeitung von Hörsignalen im Gehirn. Die Teilnehmer müssen sich bei den Untersuchungen gut konzentrieren können und über das Betätigen des Knopfes mitarbeiten können. Es bestehen keine weitergehenden Belastungen und auch keine Risiken.

11. *Bewegungsanalysen:* Zum Zwecke der Bewegungsanalysen erhalten die Teilnehmer einen Bauchgurt, der über sieben Tage getragen wird. Er zeichnet über ein eingebautes kleines Kästchen alle Bewegungen auf. Nach dem Auslesen der Daten können später die Geschwindigkeit und Richtung von Bewegungen analysiert werden. Es besteht dabei keine

Möglichkeit festzustellen, wo der Teilnehmer sich befunden hat. Der Gurt kann beim Waschen abgenommen werden. Es bestehen keine Risiken durch das Tragen. Die Belastung durch den Gurt ist nach einer Eingewöhnungszeit gering.

12. *Fragebogen zur Lebensqualität*: In diesem Fragebogen geht es um die allgemeine Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Teilnehmer selbst. Ferner geht es darum, wie sich der Gesundheitszustand auf körperliche Tätigkeiten und Aktivitäten des täglichen Lebens auswirkt. Schließlich geht es auch um die Erfassung von Auswirkungen auf die seelische Gesundheit und die sozialen Kontakte.

13. *Fragebogen zu Sexualität und Partnerschaft*: Mit diesem Fragebogen werden die Themen Sexualität und Partnerschaft behandelt. Es werden Fragen zu festen Partnerschaften, zur Zufriedenheit mit Sexualität und Partnerschaft, zu Störungen der Sexualfunktionen und zu diesbezüglichen Wünschen gestellt. Selbstverständlich unterliegen all diese Angaben besonders sorgfältigen Vorkehrungen in Bezug auf Anonymität und Datenschutz (verschlossener Umschlag).

14. *Neuropsychologische Testbatterie*: Die neuropsychologische Testbatterie dient der Feststellung einer möglichen beginnenden Demenz bzw. der Diagnose eines depressiven Zustandes. Die Aufgaben umfassen beispielsweise das Wiederholen einer vorgelesenen Liste mit Begriffen, das Umwandeln von Zahlen aus Buchstaben in Ziffern und umgekehrt, die Wiedergabe einer Zahlenfolge in umgekehrter Reihenfolge, Fragen zur örtlichen und zeitlichen Orientierung, das Benennen von Gegenständen oder das Kopieren einer einfachen Zeichnung. Weiterhin kommen Fragen zur Zufriedenheit, zur Stimmung usw. zur Anwendung. Alle Testbatterien sind weit verbreitete und gut untersuchte Standardverfahren zu den genannten Themen. Es ist von Seiten des Teilnehmers Konzentration und Mitarbeit erforderlich. Risiken sind mit der Durchführung der Untersuchungen nicht verbunden.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer an dieser Studie werden durchgängig beaufsichtigt und sorgfältig durch uns betreut. Es ist keine besondere Versicherung für die Studienteilnehmer abgeschlossen worden, sondern die Studienärzte sind lediglich durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche versichert, welche aus schuldhaftem Verhalten resultieren können. Die Studie steht unter ärztlicher Leitung und ist den international anerkannten ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen verpflichtet. Ihre Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit abgebrochen werden. Sie können Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit widerrufen, ohne dass Ihnen daraus etwaige Nachteile entstehen.

Erklärung

Ich nehme an der Berliner Altersstudie II teil. Ich habe die „Anmerkungen zur Durchführung der Studie“ zur Kenntnis genommen und bin mit den Untersuchungen einverstanden. Meine etwaigen Fragen sind von den Studienärzten beantwortet worden.

Vorname und Name

Berlin, den *Datum*

Unterschrift (ggf. des gesetzlichen Vertreters)

8. Anteil des Promovenden

Der Promovend war an der Untersuchung von 250 Probanden im Zeitraum von 01.09.2010 bis 01.02.2011 beteiligt. Dabei wurde bei jedem Probanden selbstständig das Langzeit-EKG angelegt, zwei venöse Blutentnahmen und der oGTT durchgeführt. Desweiteren wurden bei allen Probanden der vorliegenden Arbeit vom Promovenden die EKG-Daten mit Hilfe des Programms CardioDay überprüft und ausgewertet. Ebenso wurden alle laborchemischen Befunde tabellarisch erfasst und ausgewertet. Alle erhobenen Datensetze wurden vom Promovenden eigenständig statistisch aufbereitet und ausgewertet.

9. CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Erklärung

Ich, Dennis Welsch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Änderung der Herzfrequenzvariabilität bei diabetischer und prädiabetischer Stoffwechsellaage“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

11. Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich Frau Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen aussprechen, die mir ermöglicht hat, an der Berliner Altersstudie-II teilzunehmen und im Rahmen dieser die vorliegende Arbeit zu schreiben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Haverkamp für die Unterstützung bei der Auswertung der kardiologischen Daten.

Ich danke Frau Dr. med. N. El-Zidy-Ibrahim, Frau Dr. med. R. Eckardt und Frau Dr. med. A. Töpfer für Ihre Betreuung und Unterstützung bei wissenschaftlichen Fragen sowie der formalen Gestaltung der Arbeit bis zur Fertigstellung.

Desweiteren danke ich dem MTA-F Mike Heinig und Dipl. Psychologin N-B. Bucholtz für die freundliche Aufnahme in die Forschungsgruppe sowie für die Unterstützung bei der Untersuchung der Probanden und statistischer Beratung bei der Auswertung der erfassten Daten.

Zu dem möchte ich dem gesamten Team der Berliner Altersstudie-II für die Einführung in die Untersuchungsmethoden danken.