

Aus dem Universitätsklinikum  
„Benjamin Franklin“ der Freien Universität Berlin  
Abteilung für Allgemeinmedizin mit Allgemeinpraxis  
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Peter Mitznegg

**Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und  
das kardiovaskuläre Regulationsverhalten.  
Eine Pilotstudie  
bei diabetischer autonomer Neuropathie.**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
des Fachbereichs  
Humanmedizin  
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von  
Clemens Breitenbach  
aus Osterwieck

Referent: Prof. Dr. med. Peter Mitznegg

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Gabriel Curio

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin  
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 5. September 2003

## Englisch Abstract

Diabetes mellitus and its complications will become a major problem around the world in the next future. Particularly the late complications of this disease decrease the expectancy and the quality of life and lead to a higher mortality. These late complications will also lead to higher health system costs for the population of each country

The health related quality of life and the diabetic complication of cardiovascular autonomic neuropathy are fields of research which should become a more important role in clinical practice.

This study presents results of ambulant, out-clinic patients with and without diabetes mellitus. At the first step clinical neurological findings are shown. As a second step results of the health related quality of life measured with the MOS SF-36 questionnaire are illustrated. The last part explains measurement results of heart rate variability which were obtained by the method of "Dynamic electrocardio-respirography under standard mental workload". Here the heart rate variability was separated in its frequency domains by spectral analysis.

In clinical examination half of all diabetic patients showed signs of retinopathy. One third presented symptoms and signs of a peripheral neuropathy.

The health related quality of life of diabetic patients was decreased significantly in the body weighted dimensions of the MOS SF-36 questionnaire.

In conclusion the questions, asked in chapter 4 (Ziel der Arbeit / Study object), can be answered positively, whether diabetic patients suffer from late complications more frequently and therefore show a decreased health related quality of life.

Diabetic patients under mental workload have a reduced heart rate variability. In particular the low band of frequency domain was reduced highest significantly in comparison to the control group. With these last results the author can show, that the "Dynamic electrocardio-respirography" is a useful instrument to detect a cardiovascular autonomic neuropathy.

The question, whether there is a difference of cardiovascular neuropathy between patients with short and long duration of diabetes mellitus could not be answered by the "Dynamic electrocardio-respirography".

There were differences in clinical findings, in prevalence of late complications and in the scores of health related quality of life. However the differences in the indices of heart rate variability differed not significantly.

There was a medium until high negative correlation between heart rate and psychic well-being. Furthermore there was a medium positive correlation between emotional role and the sympathetic regulated part of the vegetative nerve system.

These results show the need to test the adaptive function of the cardiovascular regulation system in diabetic patients to estimate possible damages by a cardiovascular autonomic neuropathy.

In the same it is necessary to get a subjective view of the health related quality of life by the patient.

The combination of objective medical findings and the subjective view offers a patient-centered but also cost-effective counseling and therapy at the current medical standard.

## Deutsche Zusammenfassung

Die Erkrankung des Diabetes mellitus und seiner Folgeschäden stellt global ein wachsendes Problem dar. Besonders die auftretenden Spätkomplikationen reduzieren sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität diabetischer Patienten erheblich. Gleichzeitig stellen sie einen bedeutenden gesellschaftlichen Kostenfaktor dar. Im klinischen Alltag wurde bisher der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch der Komplikation der autonomen kardiovaskulären Neuropathie bei Diabetikern zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet.

In der vorgestellten Untersuchung wurde ein ambulantes Probandenklientel mit Diabetes mellitus einer allgemeinmedizinisch-neurologischen Untersuchung unterzogen und dessen gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem validierten, krankheitsunabhängigen Messinstrument MOS SF-36 festgestellt. Die Indizes der Herzfrequenzvariabilität wurden durch die Methode der „Dynamische Elektrokardio-Respirografie unter standardisierter psychischer Belastung“ ermittelt. Dabei wurde mit Hilfe der Spektralanalyse die Herzfrequenzvariabilität in einzelne Frequenzbänder aufgetrennt.

In der körperlichen Untersuchung bot die Hälfte der Diabetiker Zeichen einer diabetischen Retinopathie. Etwa ein Drittel der diabetischen Probanden wies Symptome und Zeichen einer peripheren Neuropathie auf. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der an Diabetes mellitus erkrankten Probanden war in den körperbetonten Dimensionen zu den Kontrollgruppen signifikant reduziert. Daher können die eingangs gestellten Fragen, ob die diabetischen Probanden häufiger an Spätkomplikationen leiden und demzufolge eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen, positiv beantwortet werden.

Es konnte gleichzeitig gezeigt werden, dass Diabetiker unter mentaler Belastung eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität im Vergleich zur nicht-diabetischen Kontrollgruppe aufweisen. Besonders im niederfrequenten Spektralbereich, dem sympathisch gesteuerten Anteil der Variabilität, waren hoch signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe feststellbar.

Die Frage, ob mit der Methode der „Dynamischen Elektrokardio-Respirografie unter standardisierter psychischer Belastung“ eine autonome kardiovaskuläre Neuropathie bei Diabetikern nachweisbar ist, konnte ebenfalls positiv beantwortet werden.

Die Frage, ob mit der Elektrokardio-Respirografie Unterschiede der kardiovaskulären Regulationsfähigkeit zwischen Probanden mit kurzzeitig und länger bestehendem Diabetes mellitus aufgedeckt werden können, ist aus dieser Untersuchung heraus nicht zu beantworten. Obwohl Unterschiede in der Häufigkeit von Spätkomplikationen und Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sichtbar wurden, war ein Nachweis einer signifikanten Differenz in den einzelnen Indizes der Herzfrequenzvariabilität nicht möglich.

Zwischen der Herzfrequenz und dem psychischen Wohlbefinden war eine mittlere bis hohe negative Korrelation nachweisbar. Weiterhin bestand eine mittlere positive Korrelation zwischen der emotionalen Rolle und der Regulationsfähigkeit im sympathisch gesteuerten Teil des vegetativen Nervensystems.

Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit auf, die kardiovaskuläre Regulationsfähigkeit von Diabetikern zu überprüfen und so auf das Ausmaß einer diabetischen autonomen Neuropathie zu schließen. Parallel dazu benötigen diese Befunde eine durch Introspektion gewonnene lebensqualitative Beurteilung durch den Patienten.

Diese Zusammenschau von objektiven medizinischen und subjektiven lebensqualitativen Befunden ermöglicht eine patientenzentrierte, dem medizinischen Standard entsprechende und gleichzeitig kostenbewusste Beratung und Therapie.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>1. GESUNDHEIT UND LEBENSQUALITÄT .....</b>	<b>10</b>
1.1. Begriffsbestimmung.....	10
1.2. Die Entwicklung und der Aufbau des MOS SF-36.....	12
1.3. Die Einsatzfähigkeit des MOS SF-36 .....	13
1.4. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Diabetes mellitus.....	14
<b>2. DIE DIABETISCHE NEUROPATHIE .....</b>	<b>15</b>
2.1. Die asymmetrische und die kraniale diabetische Neuropathie .....	15
2.2. Die symmetrische Form der diabetischen Neuropathie .....	15
2.2.1. Die Ursachen der diabetischen Neuropathie .....	15
2.2.2. Die Diagnose der peripheren diabetischen Neuropathie .....	16
2.3. Die diabetische autonome Neuropathie .....	17
2.4. Die kardiovaskuläre autonome Neuropathie.....	19
2.5. Die Prävalenz der kardiovaskulären diabetischen Neuropathie.....	19
<b>3. DIE HERZFREQUENZVARIABILITÄT .....</b>	<b>21</b>
3.1. Die Definition des Begriffs.....	21
3.2. Der geschichtliche Hintergrund .....	22
3.3. Die pharmakologische Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität .....	22
3.4. Die Messung der Herzfrequenzvariabilität .....	23
3.4.1. Die traditionellen kardiovaskulären Provokationsmanöver .....	23
3.4.2. Die Messung der HFV im zeitbezogenen Bereich (time domain measurement) .....	24
3.4.3. Die frequenzbezogene HFV-Messung (frequency domain measurement) .....	26
3.4.4. Die non-linearen Methoden.....	28
3.5. Die Messung der Herzfrequenzvariabilität bei Diabetes mellitus.....	28
3.6. Die HFV-Messung bei Diabetes mellitus und mentaler Belastung .....	30
3.7. Die Methode der dynamischen Elektrokardio-Respirografie .....	32
<b>4. DAS ZIEL DER ARBEIT.....</b>	<b>37</b>
<b>5. DIE RAHMENBEDINGUNGEN .....</b>	<b>38</b>
5.1. Die Probandenrekrutierung .....	38

<b>5.2.</b>	<b>Die Ausschlusskriterien .....</b>	<b>38</b>
<b>5.3.</b>	<b>Der zeitliche Rahmen.....</b>	<b>38</b>
<b>5.4.</b>	<b>Der Untersuchungsgang im Überblick.....</b>	<b>39</b>
5.4.1.	Die Erhebung von Anamnese und klinischem Status .....	39
5.4.2.	Die HFV-Messung mit Hilfe der dynamischen Elektrokardio-Respirografie.....	41
5.4.3.	Die Blutdruckmessung .....	42
5.4.4.	Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	42
5.4.5.	Die Auswertung der Ergebnisse mit dem Probanden .....	42
<b>5.5.</b>	<b>Die Erfassung und Aufbereitung der Daten .....</b>	<b>43</b>
<b>5.6.</b>	<b>Die statistischen Methoden.....</b>	<b>43</b>
<b>6.</b>	<b>DIE ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>
<b>6.1.</b>	<b>Die Untersuchungsgruppen.....</b>	<b>44</b>
<b>6.2.</b>	<b>Die Ergebnisse der Diabetes- und der Kontrollgruppe .....</b>	<b>46</b>
6.2.1.	Die Charakterisierung der beiden Untersuchungsgruppen.....	46
6.2.2.	Die Vorerkrankungen.....	48
6.2.3.	Die allgemeinmedizinisch-neurologische Untersuchung.....	48
6.2.3.1.	Die ophthalmologische Untersuchung .....	48
6.2.3.2.	Die Prüfung des Gehör- und Gleichgewichtssinns .....	49
6.2.3.3.	Die Prüfung der Motorik und des Reflexstatus .....	50
6.2.3.4.	Die Prüfung der Sensibilität.....	51
6.2.3.5.	Die Prüfung der Vibrationsempfindung .....	51
6.2.4.	Die Ergebnisse der Elektrokardio-Respirografie .....	52
6.2.5.	Die Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung .....	53
6.2.6.	Die Lebensqualität-Herzfrequenz-Korrelation der Diabetesgruppe .....	54
<b>6.3.</b>	<b>Die Ergebnisse der Dynkargruppen.....</b>	<b>55</b>
6.3.1.	Die Charakterisierung der beiden Dynkar-Gruppen .....	55
6.3.2.	Die allgemeinmedizinisch-neurologische Untersuchung.....	55
6.3.3.	Die Ergebnisse der Elektrokardio-Respirografie .....	58
6.3.3.1.	Die Messung der Reaktionszeiten und der manuellen Tastungen .....	58
6.3.3.2.	Die Messung des Blutdruckes.....	59
6.3.3.3.	Die Messung der Herzfrequenz und der Gesamtvariabilität .....	59
6.3.3.4.	Die Ergebnisse im hoch- und niederfrequenten Spektralbereich.....	61
6.3.3.5.	Der LF/HF-Quotient.....	63
6.3.4.	Die Ergebnisse der Lebensqualität beider Dynkargruppen.....	64
6.3.5.	Die Korrelationen der Dynkar-Diabetesgruppe.....	64
<b>6.4.</b>	<b>Die Ergebnisse der Kurzzeit- und der Langzeit-Diabetesgruppe .....</b>	<b>65</b>
6.4.1.	Die Charakterisierung der beiden Gruppen.....	65
6.4.2.	Die allgemeinmedizinisch-neurologische Untersuchung.....	65
6.4.3.	Die Messung des Blutdrucks .....	67
6.4.4.	Die Ergebnisse der Elektrokardio-Respirografie .....	68
6.4.4.1.	Die Ergebnisse in den HFV-Spektralbereichen .....	68
6.4.4.2.	LF-/HF-Quotient .....	69
6.4.5.	Die Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung der beiden Dynkargruppen .....	70
6.4.6.	Die Lebensqualität –Herzfrequenz-Korrelation in der Kurzzeit-Diabetesgruppe .....	70

<b>7. DIE DISKUSSION .....</b>	<b>71</b>
<b>7.1. Die Diskussion der Ergebnisse der Diabetes- und Kontrollgruppe .....</b>	<b>71</b>
7.1.1. Die Diskussion der Ergebnisse aus Anamnese und klinischem Status.....	71
7.1.2. Die Diskussion der Lebensqualitätsmessung .....	72
7.1.2.1. Die Lebensqualität von Diabetes- und Kontrollgruppe.....	72
7.1.2.2. Die Lebensqualität von Diabetesgruppe und den Normstichproben.....	74
7.1.2.3. Die Lebensqualität von Kontrollgruppe und der Normstichprobe .....	76
7.1.3. Die Korrelation von Lebensqualität und Herzfrequenz der Diabetesgruppe .....	79
<b>7.2. Die Diskussion der Ergebnisse der Dynkargruppen .....</b>	<b>80</b>
7.2.1. Die Diskussion der neurologischen Untersuchungsergebnisse .....	80
7.2.2. Die Diskussion der elektrokardio-respirografischen Ergebnisse.....	80
7.2.3. Die Kritik und Optimierung der dynamischen Elektrokardio-Respirografie .....	82
7.2.4. Die Elektrokardio-Respirografie in der allgemeinärztlichen Praxis.....	84
7.2.5. Die Prophylaxe und Therapie der autonomen kardiovaskulären Neuropathie.....	85
7.2.6. Die Diskussion der Lebensqualitätsmessung .....	86
7.2.7. Die Diskussion der Korrelation zur Lebensqualität der Dynkar-Diabetesgruppe	86
<b>7.3. Die Ergebnisdiskussion von Kurz- und Langzeit-Diabetesgruppe.....</b>	<b>87</b>
7.3.1. Die Diskussion der neurologischen Untersuchungsergebnisse .....	87
7.3.2. Die Diskussion der Ergebnisse der Elektrokardio-Respirografie .....	87
7.3.3. Die Diskussion der Lebensqualitätsmessung .....	88
7.3.4. Die Diskussion der Korrelation der Kurzzeit-Diabetesgruppe.....	88
<b>8. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>89</b>
<b>9. ANHANG .....</b>	<b>91</b>
<b>9.1. Die Behandlung fehlender Werte.....</b>	<b>91</b>
9.1.1. Die Behandlung fehlender Werte des klinischen Status .....	91
9.1.2. Die Behandlung fehlender Werte der Elektrokardio-Respirografie .....	91
9.1.3. Die Behandlung fehlender Werte der Lebensqualitätsmessung .....	91
<b>9.2. Der Informationstext zur Probandenrekrutierung .....</b>	<b>92</b>
<b>9.3. Der allgemeinmedizinisch-neurologische Untersuchungsbogen .....</b>	<b>93</b>
<b>9.4. Der Instruktionstext zur dynamischen Elektrokardio-Respirografie .....</b>	<b>97</b>
<b>9.5. Die gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessung - Der MOS SF-36 .....</b>	<b>98</b>
<b>9.6. Scoring des MOS SF-36.....</b>	<b>101</b>
<b>10. ABKÜRZUNGEN UND ERLÄUTERUNGEN.....</b>	<b>103</b>
<b>11. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>104</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>112</b>
<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>113</b>