

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

English 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

EINLEITUNG	8
1. GESUNDHEIT UND LEBENSQUALITÄT	10
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
2. DIE DIABETISCHE NEUROPATHIE	15
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
3. DIE HERZFREQUENZVARIABILITÄT	21
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
4. DAS ZIEL DER ARBEIT.....	37
5. DIE RAHMENBEDINGUNGEN	38
5.1. Die Probandenrekrutierung	38

5.2.	Die Ausschlusskriterien	38
5.3.	Der zeitliche Rahmen.....	38
5.4.	Der Untersuchungsgang im Überblick.....	39
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
5.5.	Die Erfassung und Aufbereitung der Daten	43
5.6.	Die statistischen Methoden.....	43
6.	DIE ERGEBNISSE	44
6.1.	Die Untersuchungsgruppen.....	44
6.2.	Die Ergebnisse der Diabetes- und der Kontrollgruppe	46
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
6.3.	Die Ergebnisse der Dynkargruppen.....	55
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
6.4.	Die Ergebnisse der Kurzzeit- und der Langzeit-Diabetesgruppe	65
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

7. DIE DISKUSSION	71
7.1. Die Diskussion der Ergebnisse der Diabetes- und Kontrollgruppe	71
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
7.2. Die Diskussion der Ergebnisse der Dynkargruppen	80
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
7.3. Die Ergebnisdiskussion von Kurz- und Langzeit-Diabetesgruppe.....	87
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
8. ZUSAMMENFASSUNG.....	89
9. ANHANG	91
9.1. Die Behandlung fehlender Werte.....	91
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
9.2. Der Informationstext zur Probandenrekrutierung	92
9.3. Der allgemeinmedizinisch-neurologische Untersuchungsbogen	93
9.4. Der Instruktionstext zur dynamischen Elektrokardio-Respirografie	97
9.5. Die gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessung - Der MOS SF-36	98
9.6. Scoring des MOS SF-36.....	101
10. ABKÜRZUNGEN UND ERLÄUTERUNGEN.....	103
11. LITERATURVERZEICHNIS	104
DANKSAGUNG	112
CURRICULUM VITAE	113