

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**EKG-Veränderungen bei gesunden Geschwistern von Patienten mit Diabetes
mellitus Typ 2 im Rahmen der Genetic Field Study**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ursula Wagner

aus Baden-Baden

Würzburg, den 07.05.2008

Referent: Prof. Dr. C. Wanner

Koreferent: Prof. Dr. M. Teschner

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2009

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Methodik:.....	3
2.1. Apparative Untersuchungen.....	3
2.1.1. Ruhe-EKG mit tiefem Atemtest.....	3
2.1.2. Intima-Media Dicke.....	4
2.2. Studienpopulation	5
2.3. Vergleich der Altersprofile der zur Auswertung der QT-Parameter und Atemtests eingesetzten Gruppen.....	8
2.3.1. Geschwistergruppe.....	9
2.3.2. Kontrollgruppe (Ehepartner).....	12
2.3.3. Allgemeine Gruppe.....	13
3. Ergebnisse.....	15
3.1. Rhythmusauffälligkeiten und Überleitungsstörungen	15
3.2. Zeichen der Linksherzhypertrophie und indirekte Ischämiezeichen.....	18
3.3. Maximales corrected QT.....	21
3.4. QTc-Dispersion	23
3.5. Atemtest.....	26
3.5.1. RR-Differenz.....	26
3.5.2. RR-Quotient.....	28
3.6. Andere Einflussgrößen auf die Parameter	30
3.6.1. Spurenabhängigkeit.....	31
3.6.2. Altersabhängigkeit.....	32
3.6.3. Abhängigkeit von anderen phänotypischen Eigenschaften	35
3.6.3.1. Abhängigkeit von Hypertonie	36
3.6.3.2. Abhängigkeit von Intima-Media Dicke.....	36
3.6.3.3. Abhängigkeit vom BMI	37
4. Diskussion	38
4.1. Rhythmus- und Überleitungsstörungen im untersuchten Patientenkollektiv:..	38
4.2. Linksherzhypertrophie und indirekte Ischämiezeichen im untersuchten Patientenkollektiv:	39
4.3. Maximale QTc-Zeit und QTc-Dispersion	39
4.3.1. Verfahren zur Auswertung der Daten	41

4.3.2. QTcmax und QTc-Dispersion in den Gruppen der gesunden Geschwister und Ehepartner sowie in der Gruppe der Diabetiker	43
4.3.3. Abhängigkeit der QT-Parameter vom Alter der Probanden und anderen phänotypischen Eigenschaften.....	45
4.4. Tiefer Atemtest:.....	47
4.4.1. Verfahren zur Auswertung der Daten:	48
4.4.2. Tiefer Atemtest in den Gruppen der gesunden Geschwister und Ehepartner sowie in der Gruppe der Diabetiker.....	49
4.4.3 Tiefer Atemtest in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Probanden sowie anderer phänotypischer Merkmale	51
5. Zusammenfassung	52
6. Abbildungsteil	53
6.1. Verteilung QTcmax in den Gruppen nichterkrankter Geschwister und Ehepartner	53
6.2. Verteilung QTc-Dispersion in den Gruppen der nichterkrankten Geschwister und Ehepartner	56
6.3. Verteilung QTc-Dispersion und QTcmax nach dem Merkmal Hypertonie	59
7. Literaturverzeichnis.....	62

EKG-Veränderungen bei gesunden Geschwistern von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der Genetic Field Study

Promotion Ursula Wagner

1. Einleitung

Diabetes mellitus ist die häufigste Erbkrankheit, insbesondere der Bevölkerung in den Industrienationen. Das Auftreten hauptsächlich des Typ-2-Diabetes hat in den letzten Jahren in allen Altersgruppen zugenommen. Zusätzlich wird die Zahl an Erkrankten weiter steigen durch den wachsenden Bevölkerungsanteil über 65 Jahren und die zunehmende Ausbreitung dieser Wohlstandskrankheit in Entwicklungsländern.¹

Die Ätiologie des Diabetes mellitus Typ-2 ist ein multifaktorielles Geschehen und vereinfachend auf die Pfeiler Genetik und Umwelteinflüsse zu setzen². Bekannte Umwelteinflüsse sind in erster Linie lebensstil-bedingte Faktoren wie Bewegungsmangel und hyperkalorische, fettreiche Ernährung und stellen wesentliche Ansatzpunkte für die Therapie dar.

Genetisch handelt es sich in den meisten Fällen um ein polygenetisches Geschehen³. Sichere Genloci sind noch nicht gefunden. Die familiäre Häufung, die grossen Unterschiede in der Prävalenz verschiedener Bevölkerungsgruppen sowie der Vergleich der Konkordanz ein- bzw zweieiiger Zwillinge machen die besondere Bedeutung der Gene für diese Erkrankung deutlich⁴.

In der genetischen Feldstudie (GENF) der Universität Würzburg sollen bestimmte phänotypische Erscheinungen bei Diabetikern und deren Familienangehörigen mit zu untersuchenden genetischen Markern korreliert werden.

Es sind zunächst im Rahmen der 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) deutschlandweit systematisch Patienten mit Diabetes mellitus und deren Familienangehörige identifiziert und in die GENF-Studie aufgenommen worden. Der

Schwerpunkt wurde dabei auf erstgradig Verwandte, insbesondere Geschwister gelegt. Es wurden ausführliche Informationen zum internistischen, neurologischen und ophthalmologischen Status erhoben. Zusätzlich wurden Serum- und Urinproben asserviert und ein Ruhe-EKG geschrieben, das zum Teil mit einem tiefen Atemtest ergänzt wurde. Im Verlauf der Studie wurde die Rekrutierung über die Probanden der 4D-Studie hinaus ausgeweitet.

In dieser Arbeit soll ein phänotypischer Teilaspekt, die diabetestypischen EKG-Veränderungen als Ausdruck der autonomen Neuropathie bei gesunden Geschwistern von Typ 2 Diabetikern betrachtet werden. Es soll die Frage geklärt werden ob nichterkrankte Geschwister von Typ2-Diabetikern ebenfalls Hinweise auf eine autonome Neuropathie zeigen.

Als gesunde und nicht blutsverwandte Kontrollgruppe, von der angenommen werden kann, dass sie ein geringeres genetisches Risiko für Typ 2 Diabetes aufweist, wird die Gruppe der Ehepartner eingesetzt. Weiterhin sollen für eine Querschnittspopulation mit Diabeteshäufung aus Deutschland die EKG-Veränderungen im Allgemeinen beschrieben werden.

Die autonome Neuropathie ist eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus.^{5,6} Als Ausdruck der autonomen Neuropathie können sich beim Diabetiker im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gastrointestinale, urogenitale und dermatologische Symptome präsentieren.

Zusätzlich treten Veränderungen am Herzen auf, die auf eine Schädigung der autonomen Nervenfasern am Herzen zurückgeführt werden. Es wird unter anderem als Folge dessen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität des Diabetikers angenommen.⁷ Als Möglichkeit die autonome Neuropathie am Herzen und am Gefäßsystem zu objektivieren wurden zunächst spezifische Tests wie der tiefe Atemtest, die Valsalva Manöver und das Blutdruckverhalten z.B. beim Aufstehen eingesetzt.⁸ Auch die Veränderungen der Parameter der QT-Zeit werden als Hinweise auf eine autonome Neuropathie des Herzens gesehen.⁹

Als zusätzliche Untersuchungsmethode wird die Myokardszintigraphie mit [123I]Metaiodobenzylguanidine eingesetzt. Sie stellt die sympathische Schädigung der autonomen Nerven dar.¹⁰

2. Methodik:

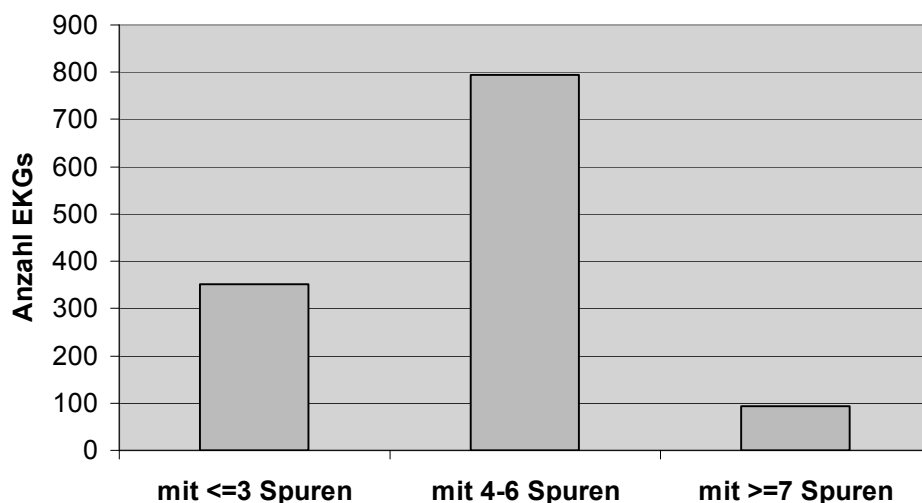
2.1. Apparative Untersuchungen

2.1.1. Ruhe-EKG mit tiefem Atemtest

Die EKGs wurden bei einem Großteil der Studienpatienten, die von einer Studienbeauftragten in der Uniklinik Würzburg untersucht und in die Studie aufgenommen wurden, im liegenden Zustand und in Ruhe als Zwölfkanal-EKG abgeleitet und aufgezeichnet. (Das im Studienzentrum verwendete Gerät: Cardiovit AT-2 S, Schiller.) Ein Teil der Patienten wurde von kooperierenden Hausärzten in die Studie aufgenommen, die ebenfalls Ruhe-EKGs ableiteten. Gerätebedingt ergaben sich hier aber Abweichungen in Güte und Anzahl der abgeleiteten Kanäle variierend zwischen 12 und 3 Kanal-EKGs. Die Verteilung der Anzahl der Spuren pro EKG ist Graphik 1 zu entnehmen.

Der tiefe Atemtest wurde nur bei Patienten, die in Würzburg untersucht wurden, durchgeführt. Dabei wurden zwei maximal tiefe Atemzüge in Ruhe liegend aufgezeichnet. Diese Untersuchung wurde bei 30,22 % aller ausgewerteten EKGs durchgeführt.

Graphik 1



Ausgewertet wurden die EKGs unabhängig von der Aufzeichnung ohne Wissen der Patientenanamnese per Hand von einer Person.

Die EKGs wurden nach folgenden Parametern beurteilt:

- Frequenz
- Grundrhythmus: Sinusrhythmus, Sinusarrhythmie, absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Schrittmacher-EKG
- Andere Auffälligkeiten im Rhythmus: Supraventrikuläre Extrasystolen gelegentlich/häufig, Ventrikuläre Extrasystolen gelegentlich/häufig, Bigeminus, Trigemini, AV-Block 1.-3. Grades
- Überleitungsstörungen: Linksschenkel-, Rechtsschenkelblock komplett/inkomplett
- Hypertrophiezeichen: Sokolow-Lyon-Index für Links- und Rechtsherzhypertrophie
- Ischämiezeichen: ST-Senkung/Hebung, signifikante Q-Zacken oder T-Negativierung
- Bestimmung der längsten und der kürzesten QT-Zeit zum Zeitpunkt eines Herzschlages in den unterschiedlichen Ableitungen und des vorangehenden RR-Abstandes
- Daraus Errechnung des kürzesten und längsten QTc, damit Ermittlung der QTc-Dispersion als Marker der autonomen Reagibilität des Herzens
- Im Rahmen des tiefen Atemtests Ermittlung des jeweils minimalen und maximalen RR-Abstandes des ersten und des zweiten Atemzuges
- Daraus Errechnung der Differenz der Mittelung beider maximaler RR-Abstände minus der Mittelung beider minimaler RR-Abstände und des Quotienten gemittelter maximaler Abstände durch gemittelte minimale Abstände

2.1.2. Intima-Media Dicke

Als Marker der Makroangiopathie wurden bei einigen Patienten die Intima-Media Dicke der A. carotis communis sonographisch vermessen. Eine Korrelation der Intima-Media Dicke mit KHK wurde in einigen Studien bereits festgestellt.¹¹⁻¹³

Diese Untersuchung wurde nur bei Patienten, die im Studienzentrum in Würzburg untersucht wurden, durchgeführt.

Als Pathologisch eingestuft wurde die Intima-Media Dicke ab einem Wert $> 1,2$ mm. Dies wird in verschiedenen Studien unterschiedlich gehandhabt. Die Grenze zum Pathologischen variiert von 1 bis 1,2 mm.^{12,14,15} Es hat sich gezeigt dass, der größere Wert bei Vermessung der linken und rechten Arterie eines Patienten, am deutlichsten mit einer KHK korreliert.¹¹ Deswegen wurde hier ein bereits einseitiger Wert $> 1,2$ mm als pathologisch eingestuft.

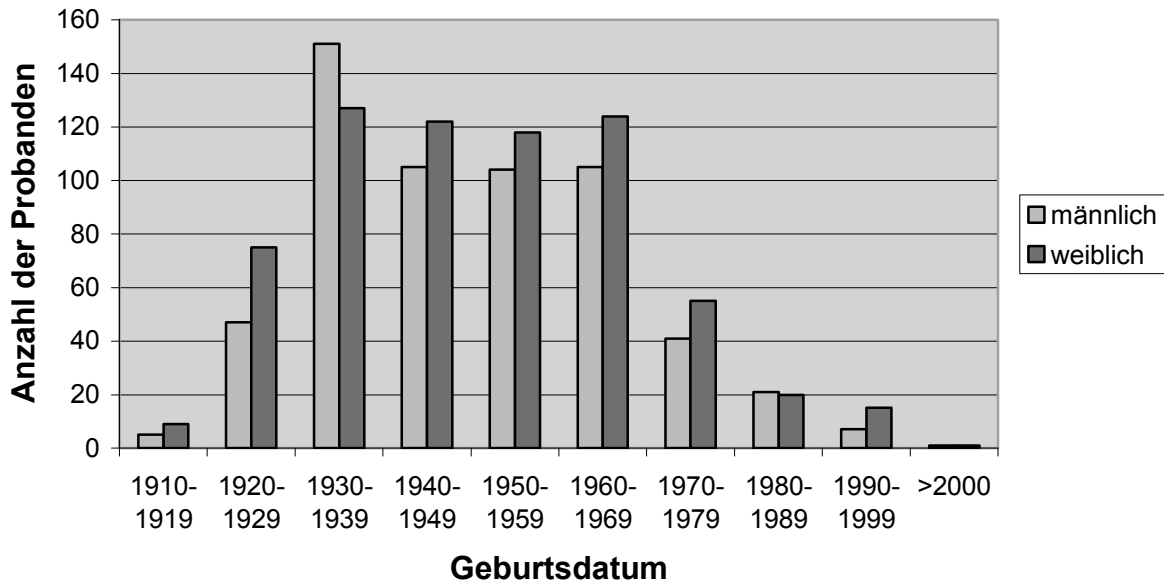
Es wurde bei insgesamt 309 Patienten die Intima-Media Dicke vermessen. Bei 263 Patienten war zusätzlich ein auswertbares EKG mit 6 Spuren vorhanden. Davon zeigte sich bei 36 Patienten eine pathologische Intima-Media Dicke nach oben genannten Kriterien, bei 227 eine Dicke $\leq 1,2$ mm.

2.2. Studienpopulation

Die teilnehmenden Patienten wurden von Beginn des Jahres 1998 an rekrutiert. Die Größe der Studienpopulation belief sich bis Ende 2003 auf 1815 Patienten, davon 215 Kontrollpatienten, bei denen kein EKG geschrieben wurde. Die Rekrutierungsstrategie orientierte sich an der 1998 publizierten und vielfach angewendeten Genetic Field –Strategie.¹⁶ Über den als Typ-2 Diabetiker identifizierten Indexpatienten wurde die entsprechende Familie dann evaluiert, wenn sich mindestens ein weiterer Diabetiker in der erstgradigen Verwandtschaft fand.

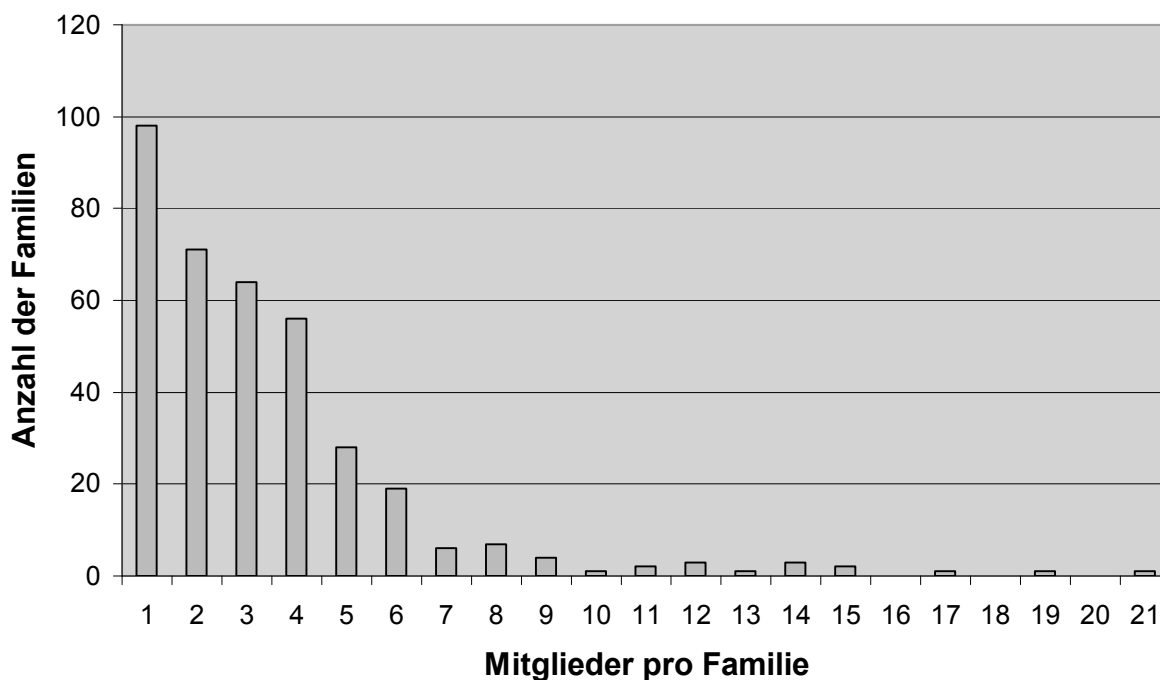
Bei insgesamt 1253 Studienpatienten wurde ein EKG abgeleitet und ausgewertet, davon 587 männlichen und 666 weiblichen Geschlechts. Bei 379 der Studienpatienten wurde ebenfalls ein tiefer Atemtest durchgeführt. Die Altersverteilung der Studienpatienten mit EKG bewegt sich zwischen den Jahrgängen 1911 – 2001 und ist Graphik 2 zu entnehmen. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation befindet sich im Alter von 35 bis 75 Jahren.

Graphik 2



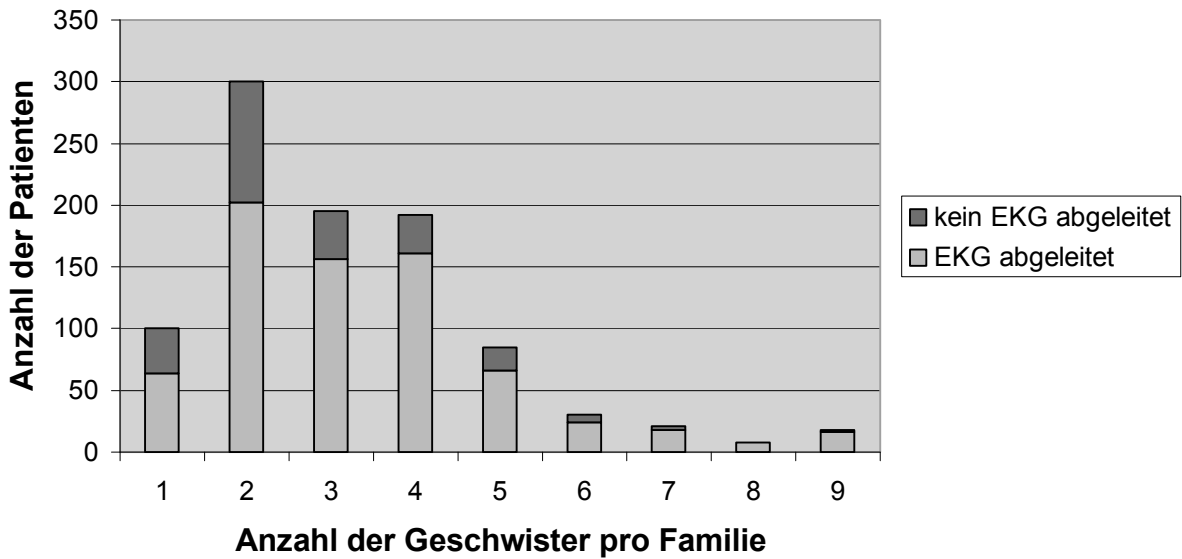
Unter den 1253 Studienpatienten mit EKG befinden sich 488 Typ-2 Diabetiker, 160 Typ-1 Diabetiker und 562 ihrer Angehörigen, die nicht an Diabetes erkrankt sind. Insgesamt handelt es sich dabei um 368 Familien, deren Mitgliederanzahl in Graphik 3 schematisch dargestellt ist. Entsprechend der mitteleuropäischen Gesellschaftsstruktur und der unterschiedlichen Teilnahmemotivation handelt es sich um viele Familien mit 1-3 teilnehmenden Mitgliedern. Zum Teil sind bei diesen Familien auch nicht von allen teilnehmenden Familienmitgliedern EKGs abgeleitet worden. Es sind 134 Familien mit mehr als 4 teilnehmenden Mitgliedern untersucht worden. Das entspricht 65,3% der Studienpopulation (818 Patienten) mit EKG Ableitung.

Graphik 3



Als besonders interessant zur Erfassung von genetischen Faktoren einer Erkrankung gelten im Wesentlichen die erstgradig Verwandten und darunter insbesondere die Geschwister eines Erkrankten.¹⁷ Deswegen hat man sich bei Rekrutierung der Studienpopulation insbesondere bemüht, Geschwisterpaare mit Häufung der Diabeteserkrankung aufzunehmen. Insgesamt haben an der Studie 949 Geschwister teilgenommen, davon sind 589 der Probanden Typ-2 Diabetiker, 121 Typ-1 Diabetiker, und 234 sind nicht erkrankt. Bei 715, also 75,3% aller Geschwisterpaare ist ein EKG abgeleitet worden. Die Anzahl der Geschwister pro Familie und der Anteil von Patienten mit EKG-Ableitung ist Graphik 4 zu entnehmen.

Graphik 4



Der übrige Anteil der Studienpopulation setzt sich aus Elterngeneration, Ehepartnern, Kindern, Enkelkindern und anderen Verwandten zweiten Grades zusammen.

2.3. Vergleich der Altersprofile der zur Auswertung der QT-Parameter und Atemtests eingesetzten Gruppen

Für die Auswertung der EKG Parameter, die für die autonome Neuropathie als typisch anzusehen sind, war es notwendig, gesonderte Gruppen zu untersuchen. Als Vergleichspopulation bot sich in diesem Fall die Gruppe der nichterkrankten Ehepartner an. Eine Blutsverwandschaft mit den diabetesbelasteten Familien ist nicht anzunehmen und es war mit einer ähnlichen Altersstruktur wie bei der Geschwistergruppe zu rechnen. Das hat sich in den folgenden Untersuchungen bestätigt.

Bei den in diesen Gruppen untersuchten Parametern handelt es sich um:

- Die maximale QTc-Zeit, die mit Hilfe der Bazett's Formula¹⁸ ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) mit dem vorangehenden RR-Abstand korrigiert wurde. (QTcmax bzw QTc_long)
- Die QTc-Dispersion (QTd), die aus der Differenz der maximalen QTc und der minimalen QTc eines Herzschlages in den Ableitungen V1 bis V6 errechnet wurde.
- Die Differenz des maximalen und des minimalen RR-Abstandes zweier Atemzüge im tiefen Atemtest (RR-Differenz), wobei die jeweiligen Werte eine Mittelung der zwei aufeinander folgenden Atemzüge sind.
- Der Quotient des gemittelten maximalen durch den gemittelten minimalen RR-Abstandes (RR-Quotient) im tiefen Atemtest

Zu den Untersuchungen der QT-Zeit sind nur EKGs mit Auswertung aller 6 Brustwandableitungen eingeflossen. Wenn nicht alle 6 Ableitungen brauchbar waren, wurde das EKG für diese Untersuchung aussortiert. Es hat sich wiederholt bei anderen Studien gezeigt, dass die Anzahl der ausgewerteten Ableitungen einen großen Einfluss auf diese Parameter hat^{19,20}. Das konnte auch bei unseren Untersuchungen bestätigt werden (Siehe 3.6.1.).

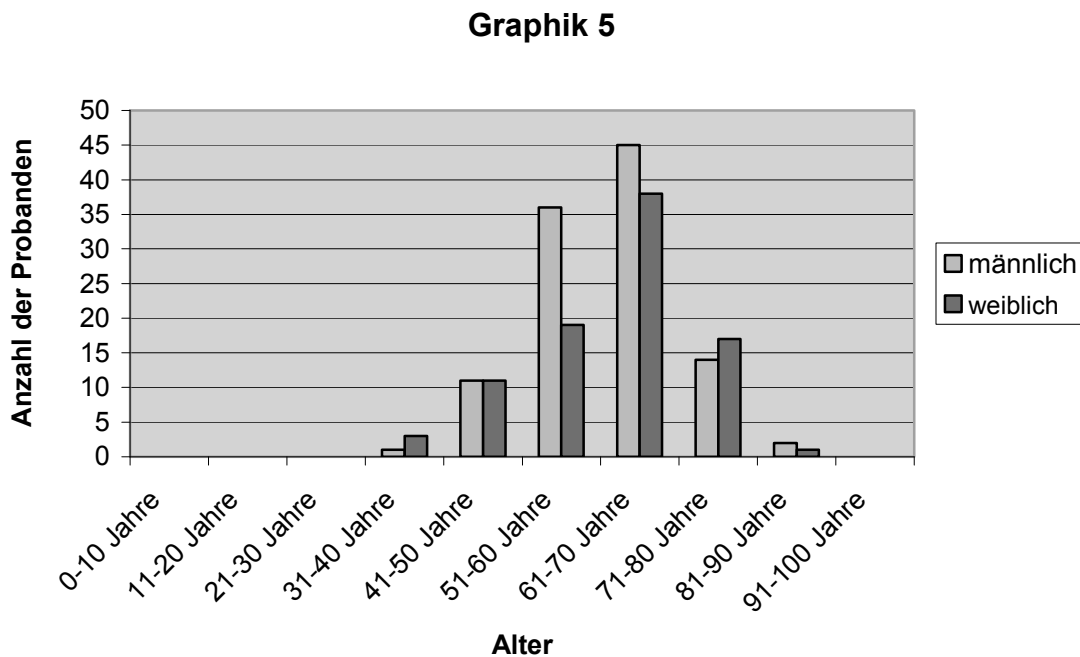
Der tiefe Atemtest wurde ebenfalls hauptsächlich mit einem 6 Kanal EKG durchgeführt. Allerdings sind auch EKGs eingeflossen bei denen nicht alle Ableitungen auswertbar waren, da die Veränderlichkeit des RR-Abstandes in jeder beliebigen Ableitung abzulesen ist.

2.3.1. Geschwistergruppe

Hier werden nur Probanden berücksichtigt, die aus den oben genannten Gründen 6-Kanal EKGs bei den QT-Werten und bei den Werten RR-Differenz/RR-Quotient einen tiefen Atemtest vorzuweisen haben.

2.3.1.1. Diabetiker

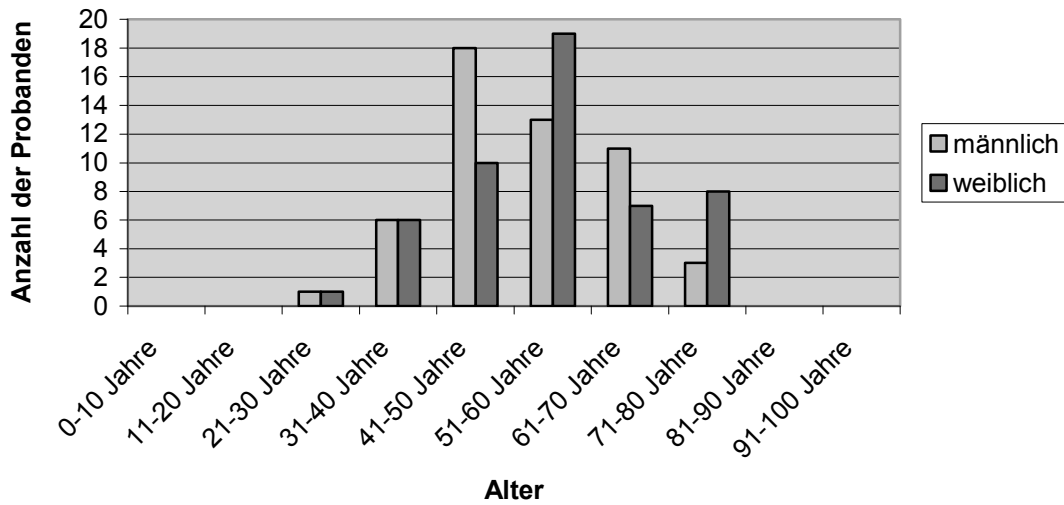
In der Geschwistergruppe zur Auswertung der QT-Parameter finden sich 189 Typ-2 Diabetiker, davon 109 Männer und 89 Frauen. Die Durchschnittsalter für diese Gruppe betragen für Männer 61,62 Jahre und für Frauen 62 Jahre. Die Alterstruktur ist Graphik 5 zu entnehmen.



2.3.1.2. Nichterkrankte

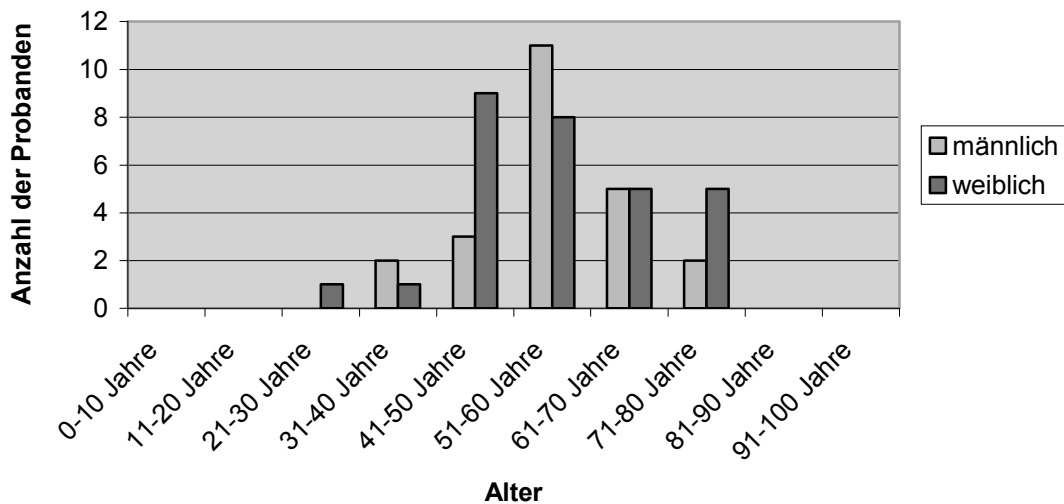
In der Geschwistergruppe zur Auswertung der QT-Parameter finden sich 103 Nichterkrankte, davon 52 Männer und 51 Frauen. Die Durchschnittsalter für diese Gruppe betragen für Männer 52,69 Jahre und für Frauen 55,51 Jahre. Die Alterstruktur ist Graphik 6 zu entnehmen.

Graphik 6



In der Geschwistergruppe zur Auswertung des tiefen Atemtests finden sich 52 Nichterkrankte, davon 23 Männer und 29 Frauen. Die Durchschnittsalter für diese Gruppe betragen für Männer 56,3 Jahre und für Frauen 55,89 Jahre. Die Alterstruktur ist Graphik 7 zu entnehmen.

Graphik 7



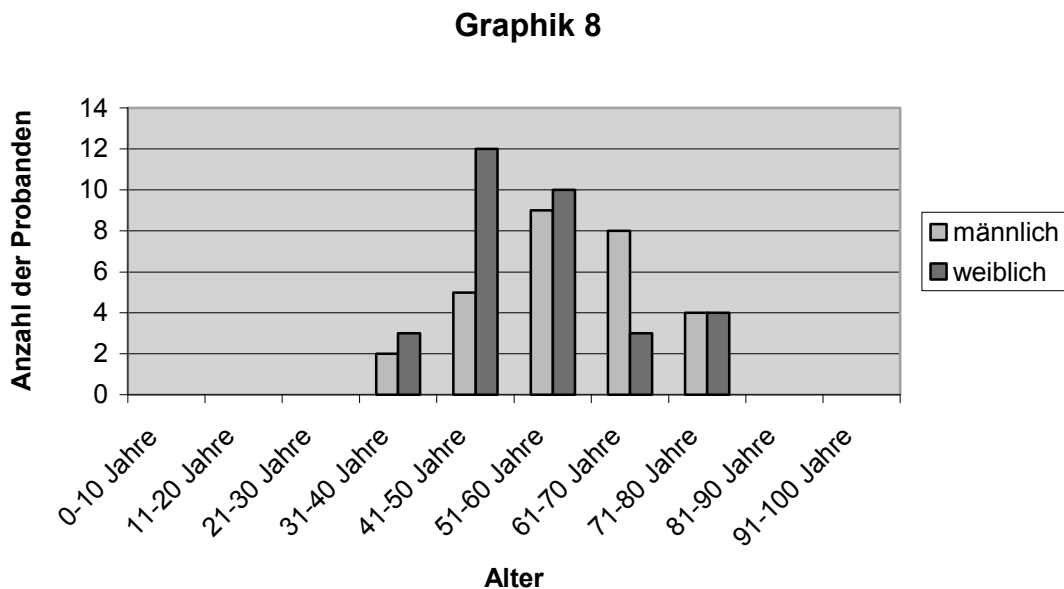
2.3.2. Kontrollgruppe (Ehepartner)

2.3.2.1. Diabetiker

Die Diabetiker in dieser Gruppe sind für die Fragestellung nicht von Bedeutung, da sie nicht zur Kontrollgruppe gehören.

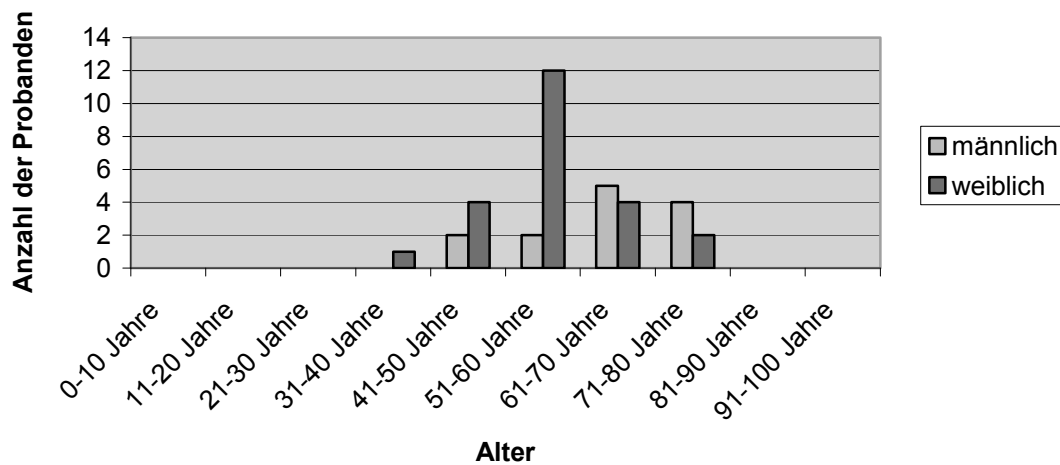
2.3.2.2. Nichterkrankte

In der Kontrollgruppe zur Auswertung der QT-Parameter finden sich 60 Nichterkrankte, davon 28 Männer und 32 Frauen. Die Durchschnittsalter für diese Gruppe betragen für Männer 58 Jahre und für Frauen 53,59 Jahre. Die Alterstruktur ist Graphik 8 zu entnehmen.



In der Kontrollgruppe zur Auswertung des tiefen Atemtests finden sich 36 Nichterkrankte, davon 13 Männer und 23 Frauen. Die Durchschnittsalter für diese Gruppe betragen für Männer 65 Jahre und für Frauen 57,3 Jahre. Die Alterstruktur ist Graphik 9 zu entnehmen.

Graphik 9

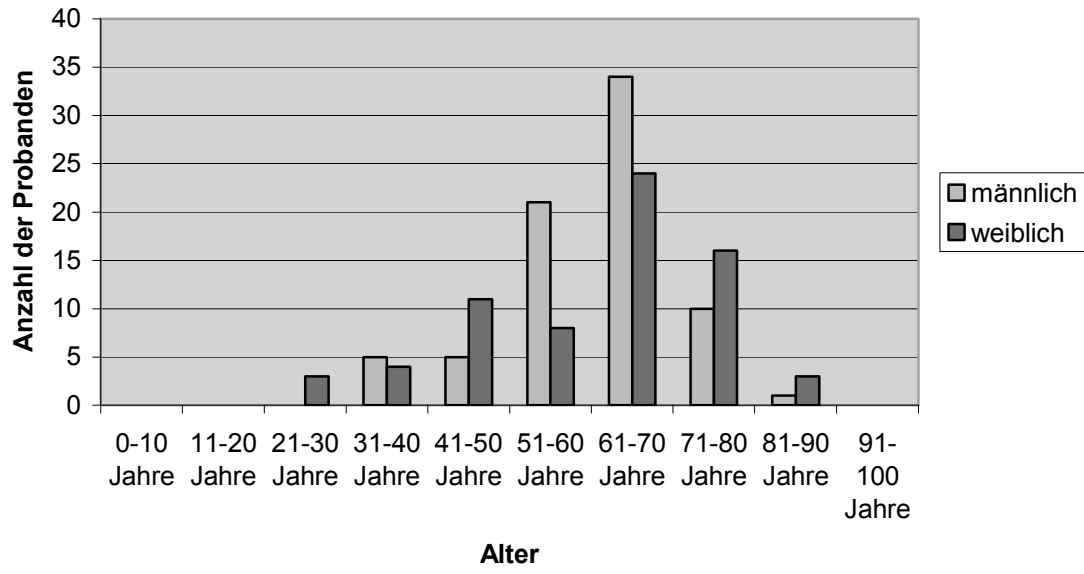


2.3.3. Allgemeine Gruppe

2.3.3.1. Diabetiker

Für den Vergleich zum tiefen Atemtest von Nichterkrankten werden zur Erhöhung der Anzahl der EKG's die tiefen Atemtests aller Typ 2 Diabetiker verwendet und nicht nur der Geschwister. In der allgemeinen Gruppe zur Auswertung des tiefen Atemtests finden sich 143 Typ 2 Diabetiker, davon 74 Männer und 69 Frauen. Die Durchschnittsalter für diese Gruppe betragen für Männer 61,11 Jahre und für Frauen 60,41 Jahre. Die Alterstruktur ist Graphik 10 zu entnehmen.

Graphik 10



3. Ergebnisse

3.1. Rhythmusauffälligkeiten und Überleitungsstörungen

3.1.1. Rhythmusstörungen

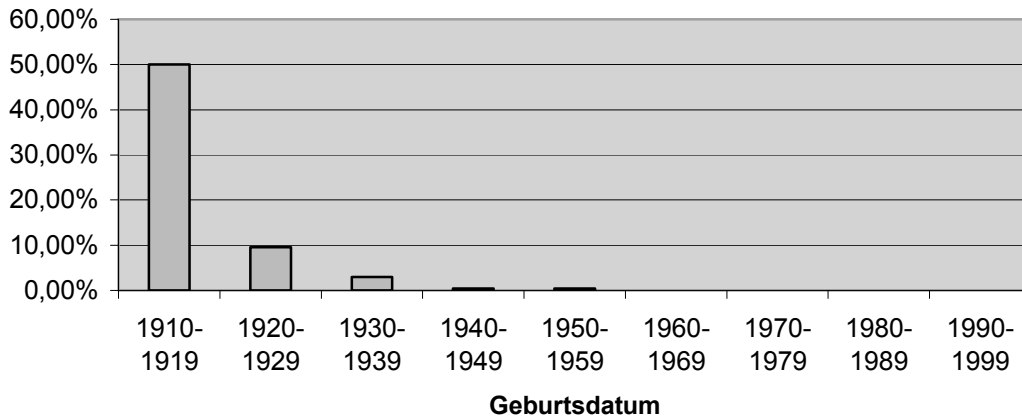
Folgende Rhythmusstörungen sind in der gesamten untersuchten Gruppe von 1251 Teilnehmern mit EKG aufgetreten (2 EKG aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht berücksichtigt):

▪ Sinusrhythmus:	1149
▪ Sinusarrhythmie:	66
▪ Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern:	25
▪ Vorhofflattern:	0
▪ Gelegentliche supraventrikuläre Extrasystolen:	19
▪ Schrittmacher-EKG:	11
▪ Gelegentliche ventrikuläre Extrasystolen:	22
▪ Häufige ventrikuläre Extrasystolen:	11
▪ Trigemini:	1

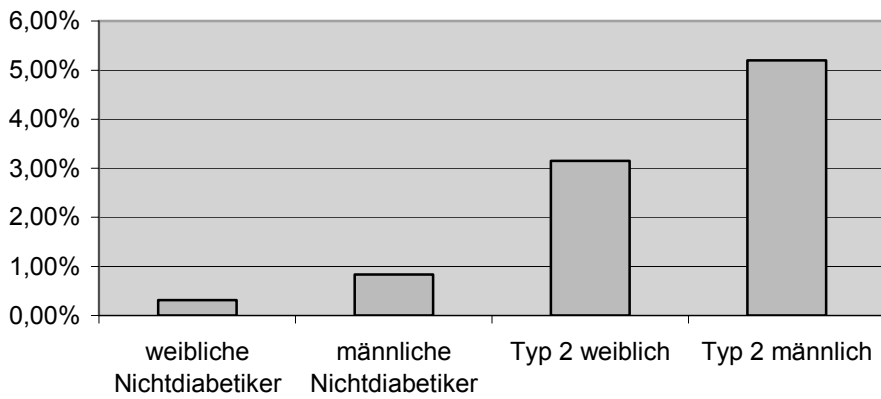
Absolute Arrhythmie zeigt sich häufiger bei alten Menschen und ebenfalls häufiger bei männlichem Geschlecht. Auch Typ 2 Diabetiker weisen eine Häufung im Vergleich zu Gesunden auf. (siehe Graphik 12 und 13).

Ventrikuläre Ereignisse treten ebenfalls bei Männern und Typ 2 Diabetikern gehäuft auf.²¹⁻²⁴

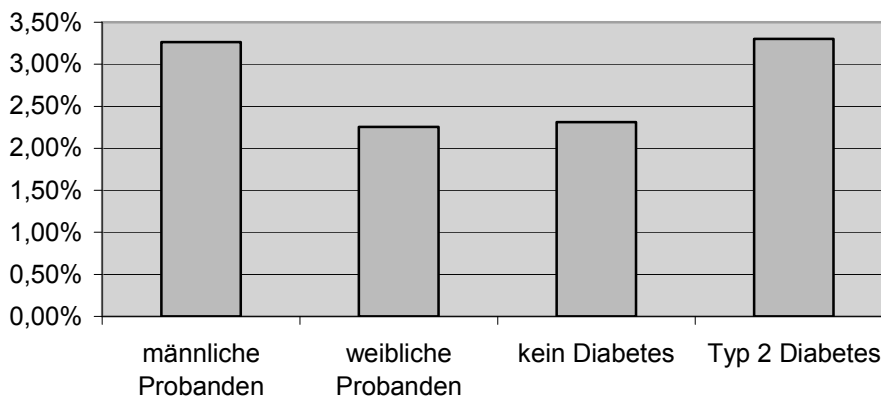
Anteil Vorhofflimmern an allen EKG nach Alter (Graphik 12)



Anteil Vorhofflimmern nach Geschlecht und Diabetes (Graphik 13)



Anteil ventikulärer Ereignisse an allen EKG (VES gelegentlich und häufig, Trigemini) (Graphik 14)



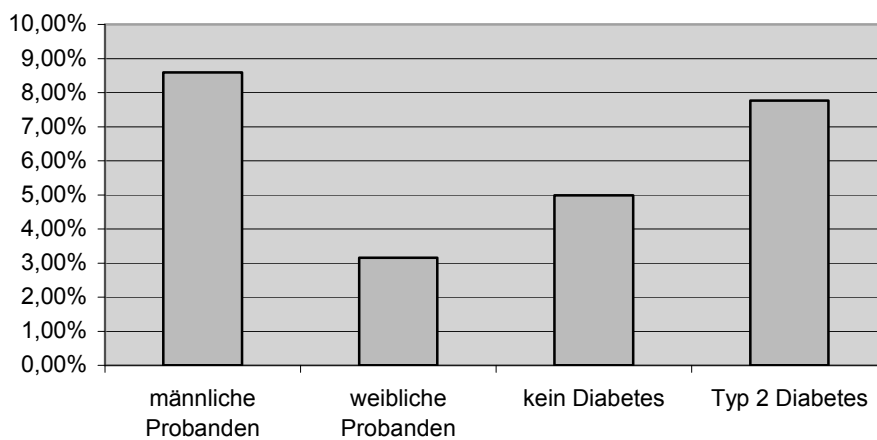
3.1.2. Überleitungsstörungen

Atrioventrikuläre und ventrikuläre Überleitungsstörungen treten im folgenden Maße in dieser Population (1251 Patienten) auf:

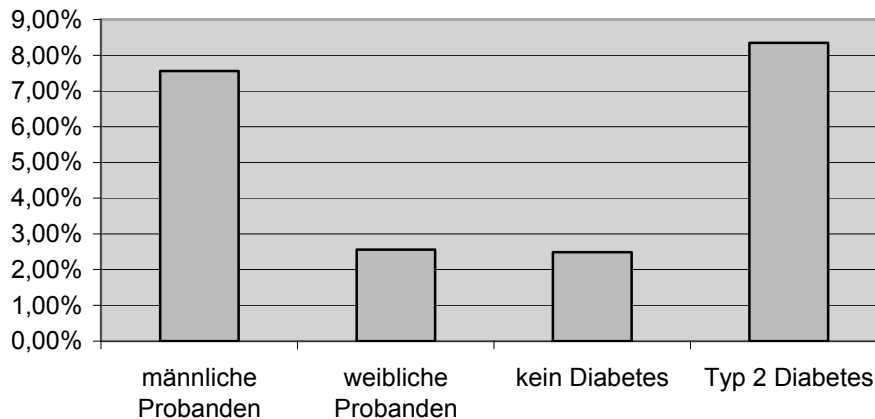
- AV-Block I°: 71
- AV-Block II°: 0
- AV-Block III°: 0
- Schenkelblöcke: 61

Auch hier zeigt sich das gleiche Muster: Männer und Typ 2 Diabetiker weisen häufiger einen AV-Block I° und häufiger Schenkelblöcke auf. (Siehe Graphik 15a und 15b)

Anteil AV-Block Grad 1 an allen EKG (Graphik 15 a)



Anteil Schenkelblöcke an allen EKG (Graphik 15 b)



3.2. Zeichen der Linksherzhypertrophie und indirekte Ischämiezeichen

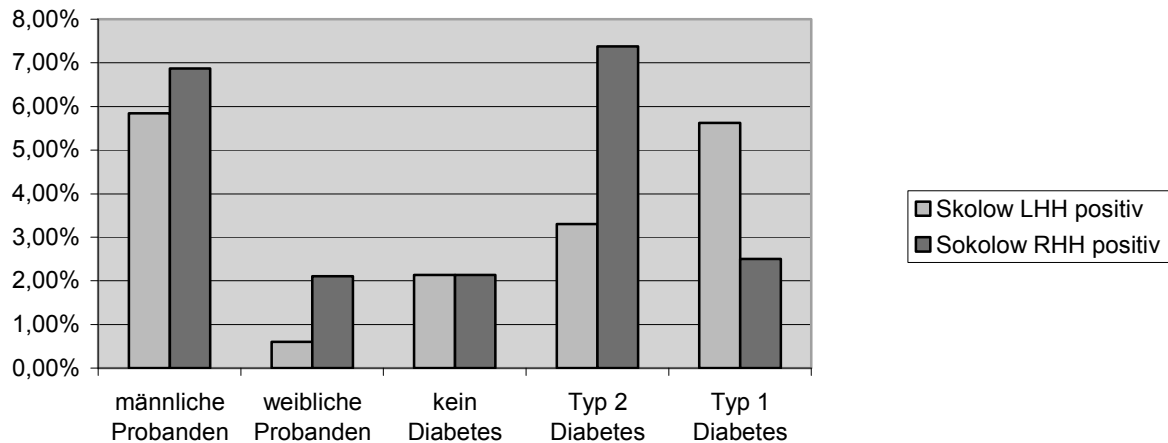
Zur Identifizierung einer Linksherzhypertrophie wird der Sokolow- Lyon- Index genutzt. Zusätzlich werden indirekte Hinweise wie ST-Strecken Senkungen, signifikante Q-Zacken und T-Negativierungen in mehreren Ableitungen erfasst.

3.2.1. Sokolow- Lyon- Index

Einen positiven Sokolow- Lyon- Index für Linksherzhypertrophie ($S1 + R5 > 3,5 \text{ mV}$) haben 38 Patienten, darunter 34 Männer und 4 Frauen. Für Rechtsherzhypertrophie erweisen sich als positiv ($R1 + S5 > 1,05 \text{ mV}$) 54 Probanden, 40 Männer und 14 Frauen.

Auch hier zeigt sich die deutliche Häufung beim männlichen Geschlecht sowie bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Gesunden.²² (Siehe Graphik 16)

Anteil Sokolow positiv an allen EKG (Graphik 16)



3.2.2. ST-Strecken-Senkungen, signifikante Q-Zacken und T-Negativierungen

Nach folgenden Ischämiehinweisen wurden die EKGs untersucht: ST-Strecken-Senkungen und Hebungen, signifikante Q-Zacken, T-Negativierungen.

ST-Strecken-Senkungen wurden als signifikant in einem EKG eingestuft, wenn sie in zwei nebeneinanderliegenden Ableitungen oder aber in III und aVF gemeinsam vorkamen.²⁵ ST-Senkungen in aVR wurden nicht mit einbezogen.

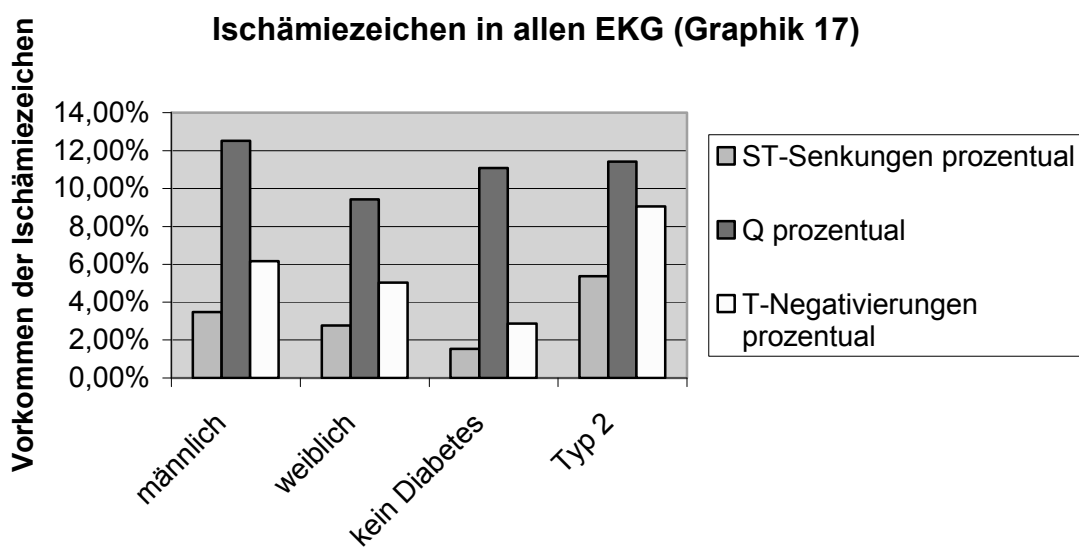
Eine Q-Zacke wurde als signifikant angesehen wenn sie mehr als ein Viertel der R-Zacke maß.

T-Negativierungen wurden wie die ST-Senkungen als signifikant gewertet, wenn sie in zwei nebeneinanderliegenden Ableitungen oder in III und aVF vorkamen, nicht aber in V1 oder aVR.

Insgesamt wurden 1127 Probanden auf indirekte Ischämiezeichen im EKG untersucht, darunter 519 Männer und 615 Frauen. EKGs mit weniger als 3 Spuren wurden als nicht bewertbar aussortiert.

- Signifikante ST-Senkungen: 35
- Signifikante Q-Zacken: 123
- Signifikante T-Negativierungen: 63

Für Ischämiezeichen ist die Geschlechterverteilung nicht so deutlich ausgeprägt. Auch die Unterschiede zwischen Typ 2 Diabetikern und Gesunden sind hinsichtlich pathologischer Q-Zacken nicht so deutlich. Ein häufigeres Vorkommen der Ischämiezeichen bei Männern und bei Typ 2 Diabetikern ist als Trend zu werten (Siehe Graphik 17).



3.3. Maximales corrected QT

Die maximale Frequenz-korrigierte QT-Zeit (QTcmax bzw. QTc_long) ist einer der Parameter, denen das eigentliche Interesse dieser Studie gilt. Die diesbezüglichen Bewertungskriterien der EKG sind unter 3.3. aufgeführt.

QTcmax ist in einigen Studien untersucht worden und wird in der Mehrzahl mit einem oberen Normwert von 440 ms definiert.²⁶⁻²⁹ Grundsätzlich ist die Studienlage diesbezüglich aber sehr heterogen³⁰⁻³², so dass Daten externer Studien nicht zum Vergleich mit den Daten dieser Studie herangezogen werden können.

Aus diesem Grunde wurde ein gesundes Vergleichskollektiv aus den Studienprobanden ausgewählt, von dem ausgegangen werden kann, dass es bezüglich Diabetes mellitus Typ 2 ein der Normalpopulation vergleichbares Erkrankungsrisiko hat. Dazu boten sich die Ehepartner an, die außerdem ein ähnliches Altersprofil wie die Gruppe der Geschwister haben. (Siehe 2.3.)

Insgesamt entsprachen die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen angenähert einer Normalverteilung (siehe Graphiken 18 im Abbildungsteil), so dass eine Datenbewertung mittels univariater Varianzanalyse möglich war.

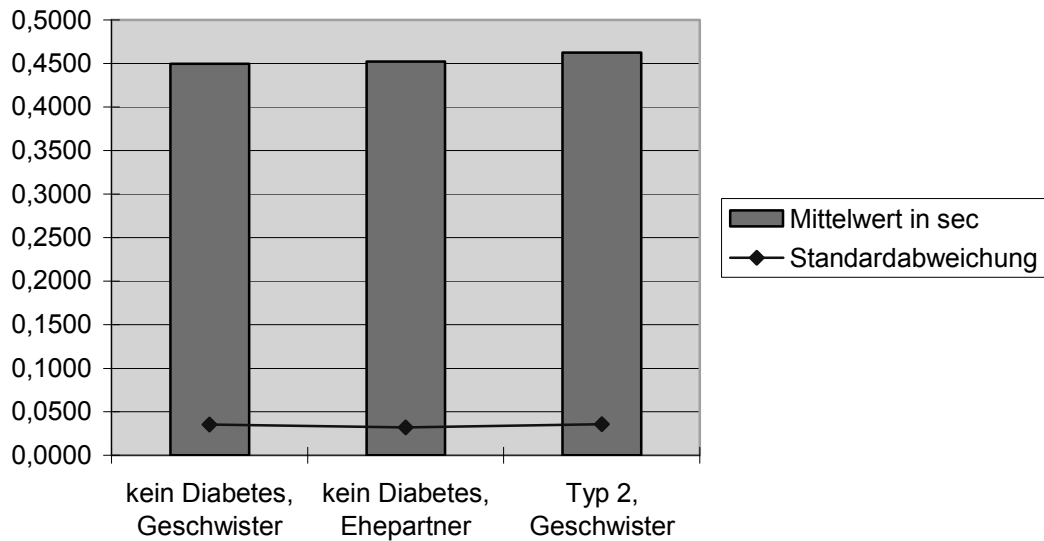
Für gesunde Geschwister von Diabetikern und für gesunde Ehepartner unterschieden sich die Mittelwerte für QTcmax nicht signifikant ($p=0,701$) (Siehe Tabelle 1/ Graphik 19)

Im Vergleich weisen alle an Typ 2 Diabetes erkrankten Geschwister für QTcmax erhöhte Werte auf.

Tabelle 1

	Kein Diabetes Geschwister	kein Diabetes Ehepartner	Typ 2 Diabetes Geschwister
Anzahl der Fälle	103	60	198
Mittelwert in ms	449,8	452,1	462,6
Standardabweichung	0,0353	0,0319	0,0355

QTcmax Mittelwerte (Graphik 18)



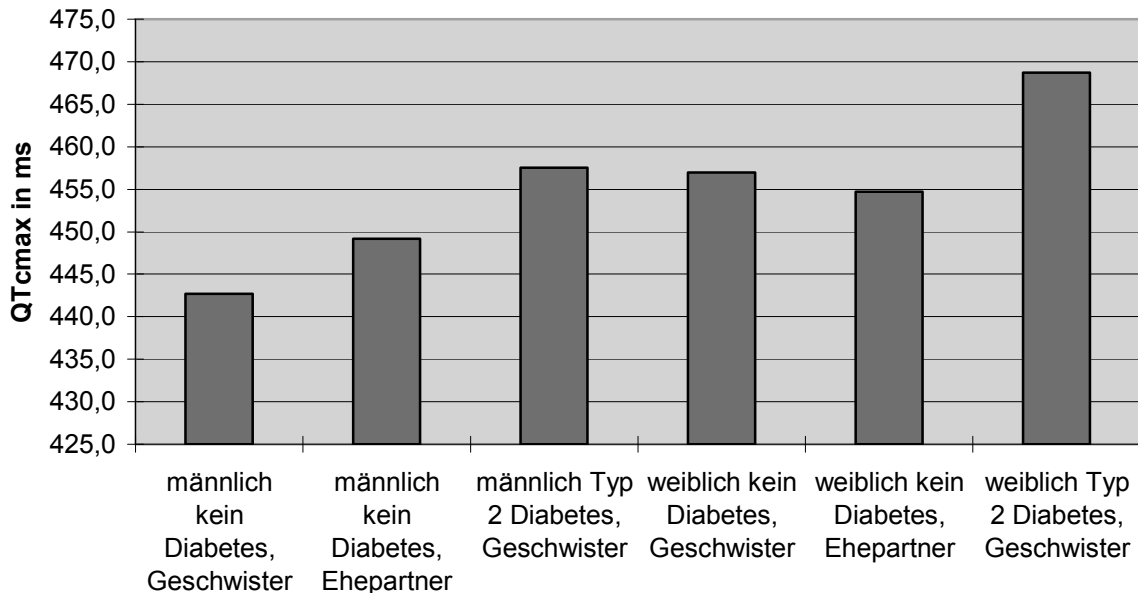
Weiter auffällig war, dass Frauen entsprechend der Studienlage generell höhere Werte für QTcmax aufweisen.^{20,33,34} Es ergibt sich ein Signifikanzniveau von $p=0,076$, so dass hier von einer Tendenz auszugehen ist. (Siehe Tabelle 2 / Graphik 19)

Tabelle 2

Männliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, Geschwister
Anzahl der Fälle	52	28	109
Mittelwert in ms	442,7	449,2	457,5
Standardabweichung	0,0380	0,0389	0,0328

Weibliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, Geschwister
Anzahl der Fälle	51	32	89
Mittelwert in ms	457,0	454,7	468,7
Standardabweichung	0,0307	0,0239	0,0376

QTcmax Zusammenfassung (Graphik 19)



3.4. QTc-Dispersion

Ein weiterer häufig verwendeter Wert im Zusammenhang mit der QT-Zeit ist die Frequenz korrigierte QT-Dispersion. Sie stellt die Differenz zwischen maximalem QTc und minimalem QTc eines Herzschlages in den Ableitungen V1 bis V6 dar. (Besonderheiten zu den Auswahlkriterien der hierzu verwendeten EKGs siehe 3.3)

Vergleichbar zur QTcmax bezüglich allgemeingültiger Normwerte ist die Studienlage zur QT-Dispersion. So variieren die Normwerte je nach Studie zwischen 50 bis 80 ms.^{20,29-31}

Aus diesem Grunde wurde auch hier das gleiche Bewertungsverfahren wie zur QTcmax verwandt. Zu den Vergleichsgruppen gehören hier wieder die Gruppe der gesunden Geschwister, die der gesunden Ehepartner und die Typ 2 Diabetiker unter den Geschwistern als Hinweis für wahrscheinlich pathologische Ergebnisse. Wieder war eine univariate Varianzanalyse unter Berücksichtigung des Faktors Geschlechts

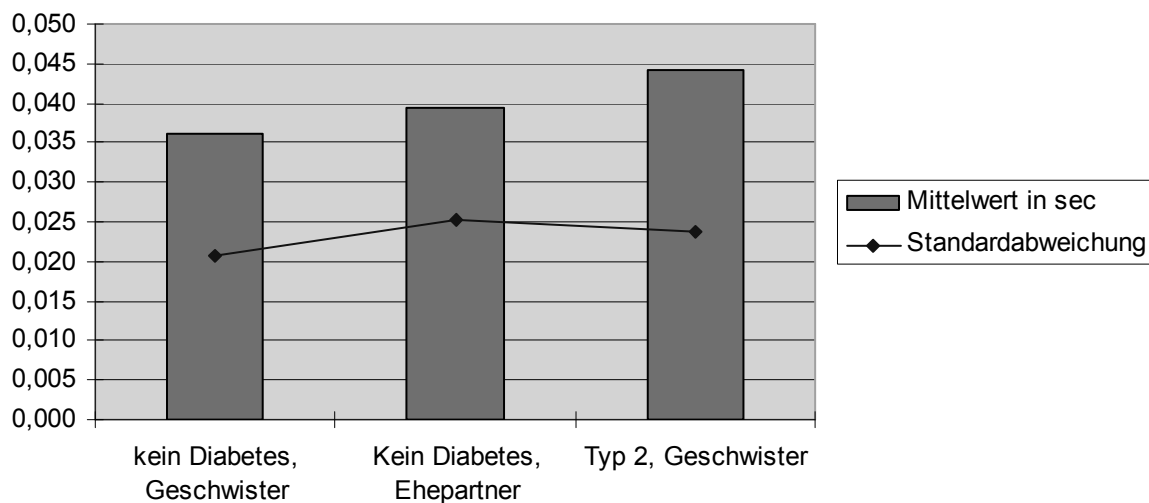
möglich, da die Ergebnisse in den Gruppen weitestgehend einer Normalverteilung folgen. (Siehe Graphiken 20 im Abbildungsteil)

Alle Gesunden haben niedrigere Mittelwerte als Typ 2 Diabetiker. Gesunde Geschwister haben niedrigere Werte als die Kontrollgruppe der Ehepartner allerdings ohne Signifikanzunterschied ($p=0,324$). (Siehe Tabelle 3/ Graphik 20)

Tabelle 3

	kein Diabetes, Geschwister	Kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2, Geschwister
Anzahl der Fälle	103	60	198
Mittelwert in ms	36,1	39,3	44,2
Standardabweichung	0,0206	0,0252	0,0239

QTd Mittelwerte (Graphik 20)



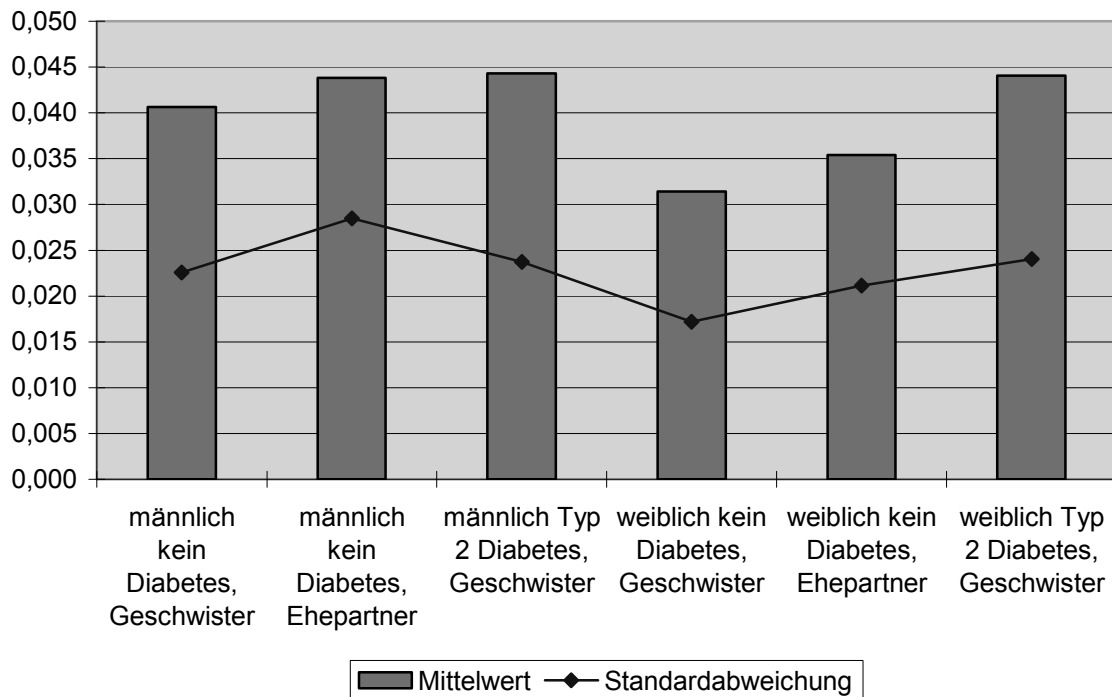
Bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Ausprägung der QT-Dispersion fällt auf, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine signifikant niedrigere QT-Dispersion aufweisen ($p=0,017$, siehe Tabelle 4 / Graphik 21)

Tabelle 4

Männliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, Geschwister
Anzahl	52	28	109
Mittelwert in ms	40,7	43,8	44,3
Standardabweichung	0,0226	0,0285	0,0237

Weibliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, Geschwister
Anzahl	51	32	89
Mittelwert in ms	31,4	35,4	44,0
Standardabweichung	0,0172	0,0211	0,0240

QTd Zusammenfassung (Graphik 21)



3.5. Atemtest

Der tiefe Atemtest ist einer der ältesten Parameter, mit dem man eine Beteiligung des Herzens an einer autonomen Neuropathie nachzuweisen suchte.⁸ Er ist allerdings von vielen Faktoren beeinflussbar, so zum Beispiel in hohem Maße vom Alter des Patienten³⁵ und seiner Einatemtiefe³⁶, also seinem Willen zur Mitarbeit. Bei Diabetikern kann die Variabilität der Herzfrequenz durch möglicherweise vorliegende autonome Neuropathie eingeschränkt sein.³⁷

Der Test wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt, weswegen die Fallzahlen dieser Untersuchung geringer als bei den anderen untersuchten Parametern ausfallen.

Der Test wurde am liegenden Patienten durchgeführt. Er wurde aufgefordert, zwei tiefe Atemzüge hintereinander auszuführen. Bei mangelnder Mitarbeit erfolgte ein zweiter Versuch.

Es wurden zwei Parameter untersucht: Die Differenz aus den jeweiligen Mittelwerten der kleinsten und größten RR-Abstände der aufeinander folgenden Atemzüge. Weiterhin der Quotient dieser beiden Mittelwerte. (Siehe 2.3)

3.5.1. RR-Differenz

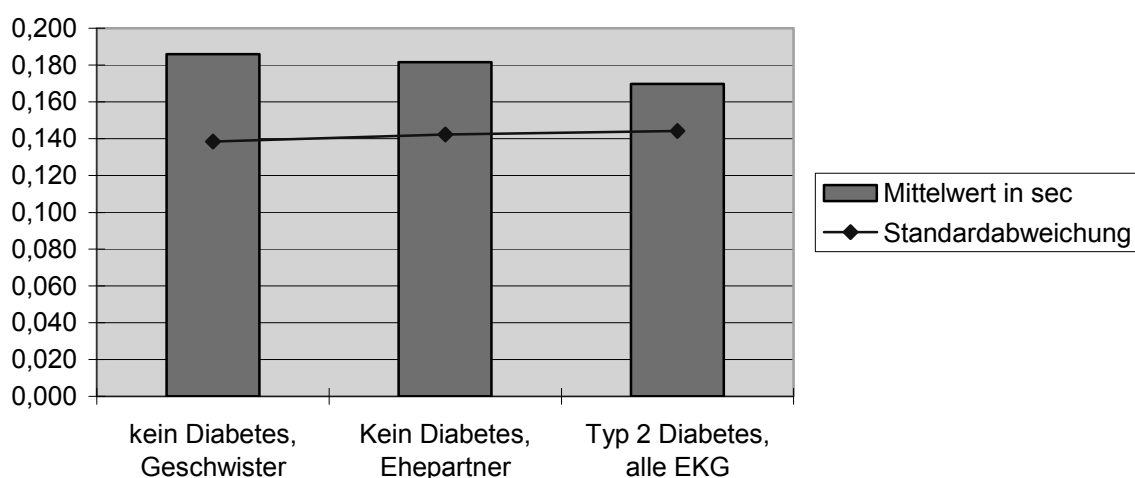
Die Differenz zwischen maximalen und minimalen RR-Abstand zweier Atemzüge ist ein Parameter, für den keine eindeutigen Normwerte zum pathologischen Bereich definiert sind. Die meisten Studien beziehen sich auf eigene Normwerte, indem die niedrigsten 25% in Bezug auf die Parameter für autonome Neuropathie als pathologisch eingestuft werden.³⁸ Bei Gerritsen ist so für die Expiration-Inspiration-Differenz 107 ms als Grenze zum pathologischen definiert worden. Danach liegen alle Mittelwerte dieser Studie im Normbereich.

So blieb für diese Studie der Vergleich der Mittelwerte der verschiedenen schon für die QT-Werte verwendeten Gruppen. (Siehe Tabelle Tabelle 5 / Graphik 22)

Tabelle 5

	kein Diabetes, Geschwister	Kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, alle EKG
Anzahl	52	36	143
Mittelwert in ms	186,0	181,5	169,7
Standardabweichung	0,1386	0,1423	0,1441

RR-Differenz Mittelwerte (Graphik 22)



Es zeigen sich hier fast identische Werte für die Gruppen der Gesunden, die Diabetiker weisen eine etwas niedrigere RR-Differenz auf. Da die Ergebnisse in diesem Fall nicht einer Normalverteilung folgen, kommt als nichtparametrischer Test der Mann-Whitney-Test zur Anwendung. Dieser zeigt keine Signifikanz ($p=0,703$) für einen Unterschied zwischen der Gruppe der nicht erkrankten Geschwister und der der nicht erkrankten Ehepartner.

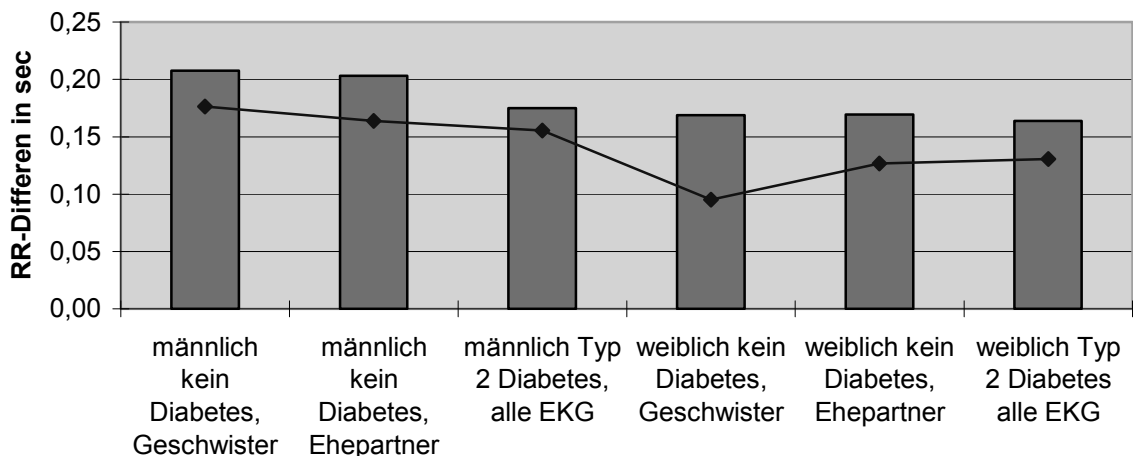
Bei Aufteilung der Werte nach Geschlecht zeigen sich für Frauen niedrigere und für Männer höhere (siehe Tabelle 6 / Graphik 23). Ähnliches hat sich zum Teil – der RR-Abstand nach dem Aufstehen ist bei Frauen geringer - auch in anderen Studien gefunden.³⁵

Tabelle 6

Männliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, alle EKG
Anzahl	23	13	74
Mittelwert in ms	207,6	203,1	175,1
Standardabweichung	0,1764	0,1640	0,1554

Weibliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, alle EKG
Anzahl	29	23	69
Mittelwert in ms	168,8	169,3	163,9
Standardabweichung	0,0952	0,1269	0,1307

RR-Differenz Zusammenfassung (Graphik 23)



3.5.2. RR-Quotient

Der Quotient des maximalen durch des minimalen RR-Abstandes ist ein ähnlicher Parameter wie die Differenz der beiden Werte und ist ebenfalls zur Beurteilung des Atemtest herangezogen worden.⁵

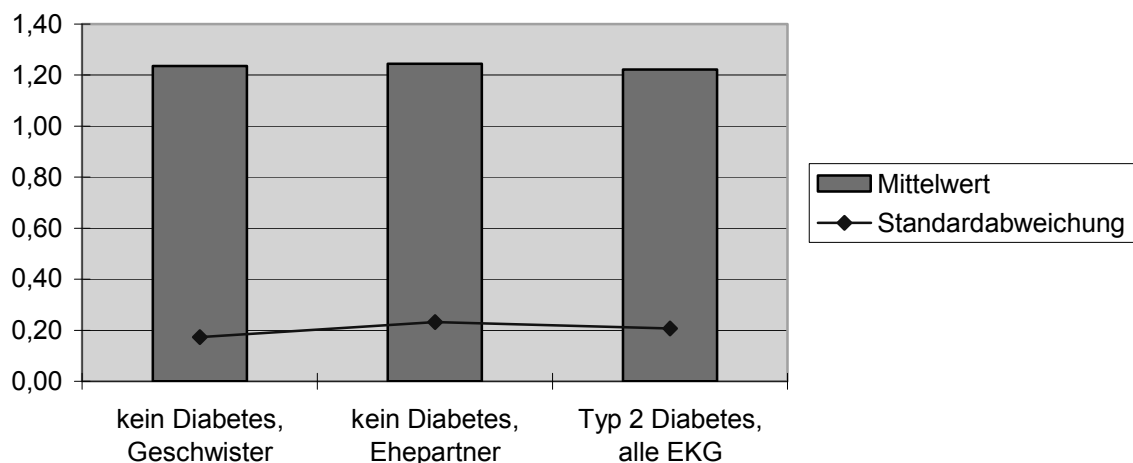
Zwischen den beiden gesunden Gruppen (gesunde Geschwister und gesunde Ehepartner) besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,681$). Bei Diabetikern ist der

Wert etwas geringer (siehe Tabelle 7 / Graphik 24). Es ergeben sich also auch bei dieser Untersuchung keine Hinweise auf ein gehäuftes Vorkommen von autonomer Neuropathie bei Geschwistern von Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Tabelle 6

	kein Diabetes, Geschwister	Kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, alle EKG
Anzahl	52	36	143
Mittelwert	1,235	1,244	1,221
Standardabweichung	0,1726	0,2327	0,2066

RR-Quotient Mittelwerte (Graphik 24)



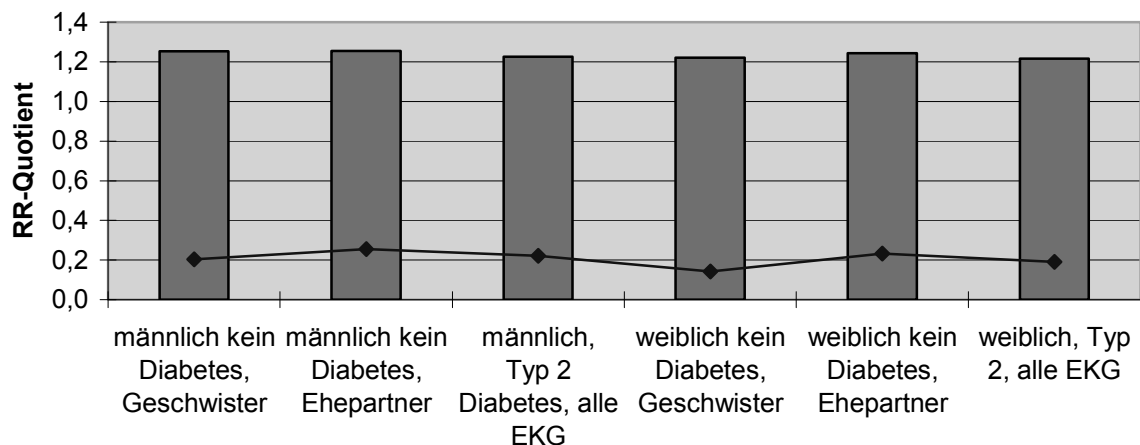
Der Geschlechtervergleich ergibt ähnliche Ergebnisse wie für die RR-Differenz. Frauen haben etwas niedrigere Werte als Männer. (Siehe Tabelle 7 / Graphik 25)

Tabelle 7

Männliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, alle EKG
Anzahl	23	13	74
Mittelwert	1,253	1,255	1,226
Standardabweichung	0,2034	0,2553	0,2208

Weibliches Geschlecht	kein Diabetes, Geschwister	kein Diabetes, Ehepartner	Typ 2 Diabetes, alle EKG
Anzahl	29	36	69
Mittelwert	1,221	1,244	1,217
Standardabweichung	0,1419	0,2327	0,1901

RR-Quotient Zusammenfassung (Graphik 25)



3.6. Andere Einflussgrößen auf die Parameter

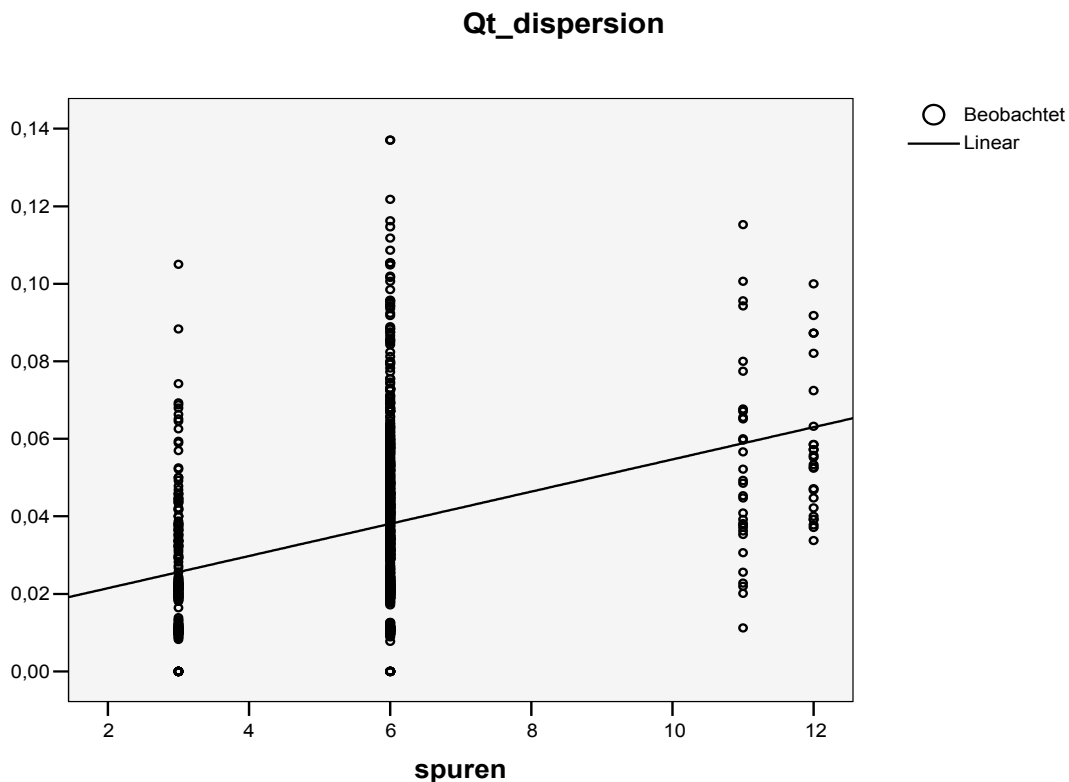
Die Einflussgrößen auf die untersuchten Parameter der QT-Zeit und des tiefen Atemtests sind vielfältig. Es gibt aber bestimmte Phänomene, die auf die verschiedenen Werte besonderen Einfluss haben. Dazu gehören die Abhängigkeit der QT-Parameter von der Anzahl der ausgewerteten Spuren, (aus diesem Grund sind in die oben genannte Auswertung nur EKGs mit 6 Spuren eingeflossen), die Altersabhängigkeit und eine Abhängigkeit von anderen phänotypischen und zum Teil pathologischen Eigenschaften, die im untersuchten Patientenkollektiv häufig auftraten. Natürlich ist auch das Geschlecht eine wichtige Einflussgröße, auf die schon in den vorherigen Kapiteln eingegangen wurde.

3.6.1. Spurenabhängigkeit

Die Abhängigkeit der QT-Parameter von der Anzahl der ausgewerteten Ableitungen ist schon in einigen Studien beschrieben worden^{19,20}, so hat sich derselbe Effekt auch in dieser Datenlage gezeigt.

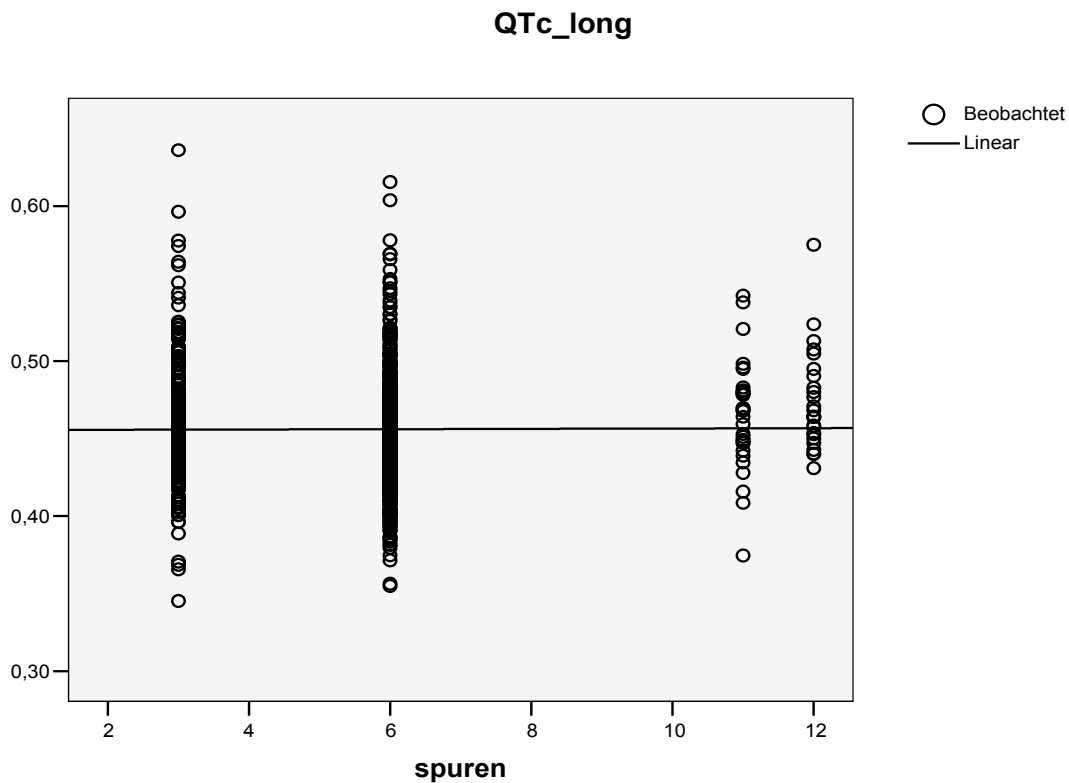
Auffällig ist, dass in dieser Studie nur die QTc-Dispersion von der Anzahl der Spuren beeinflusst ist. Bei Auswertung von drei Spuren ist sie signifikant niedriger als bei 6 Spuren oder sogar 12 Spuren ($p < 0,001$, siehe Graphik 26). Für QTcmax besteht dieser Unterschied nicht ($p=0,859$). Für 3, 6 oder 11/12 Spuren zeigen sich annähernd ähnliche Mittelwerte (siehe Graphik 27).

Graphik 26:



G

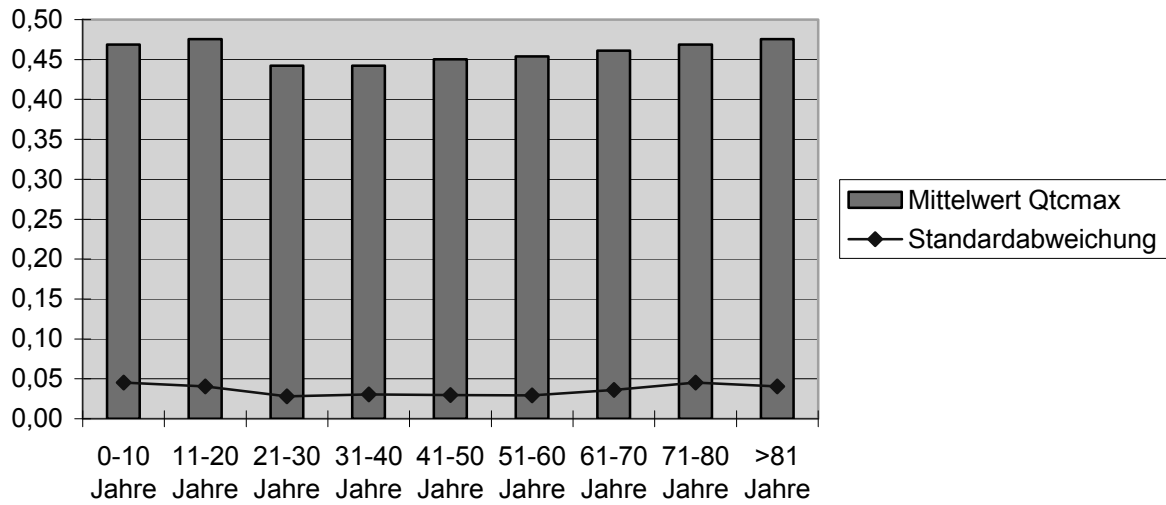
Graphik 27:



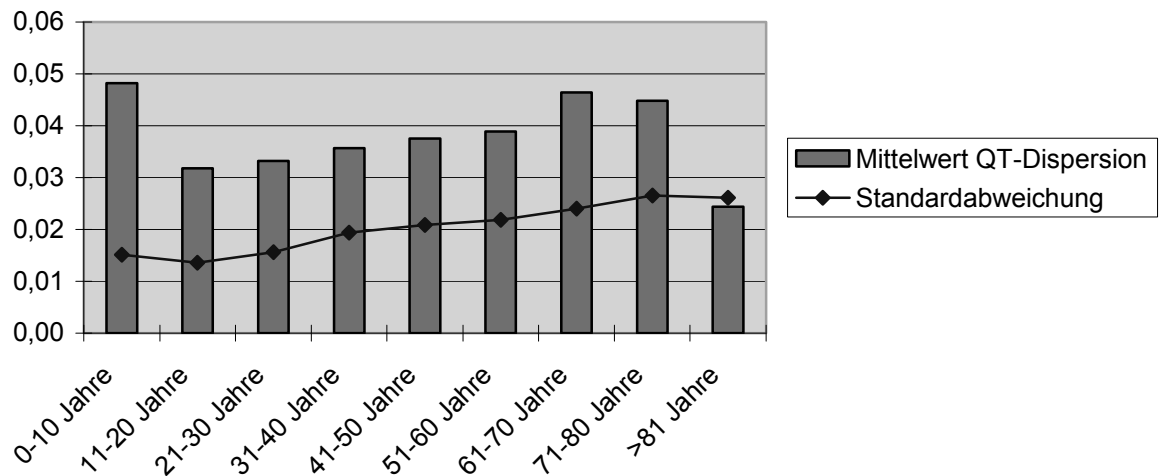
3.6.2. Altersabhängigkeit

Alle untersuchten Parameter zeigen eine Altersabhängigkeit. Die QTcmax und die QTc-Dispersion steigen mit dem Alter an (Graphik 28/29). Die stark abweichenden Werte für sehr junge und sehr alte Menschen sind wahrscheinlich durch die geringe Anzahl von Probanden in diesen Altersgruppen zu erklären und bei Kindern zusätzlich durch die höhere Atemfrequenz.

Altersverteilung QTcmax alle EKG (Graphik 29)

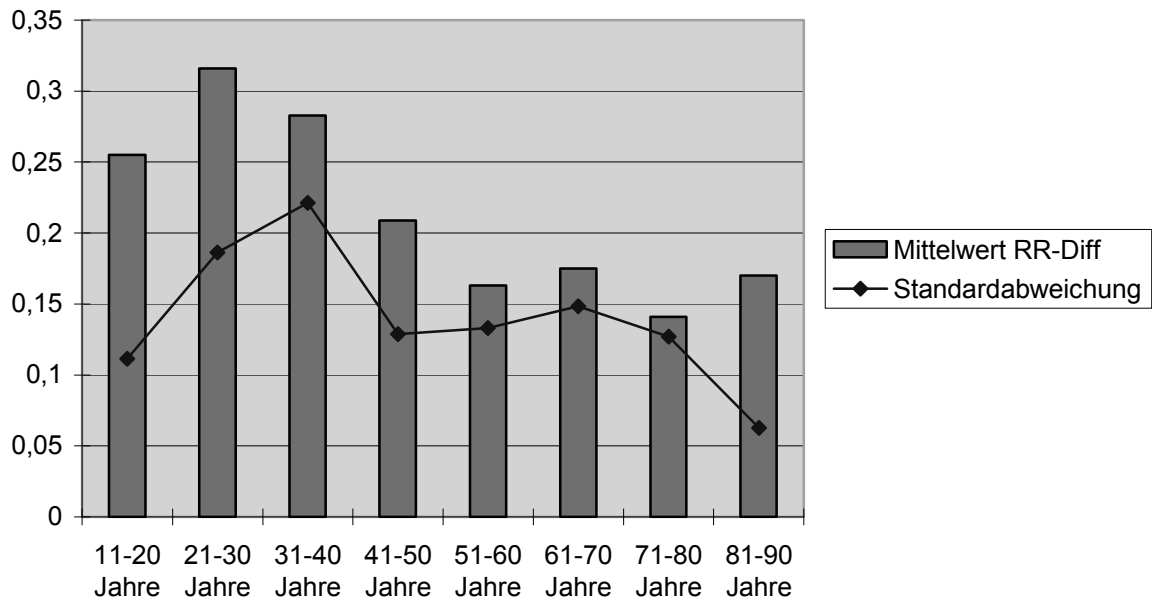


Altersverteilung QTd alle EKG (Graphik 28)

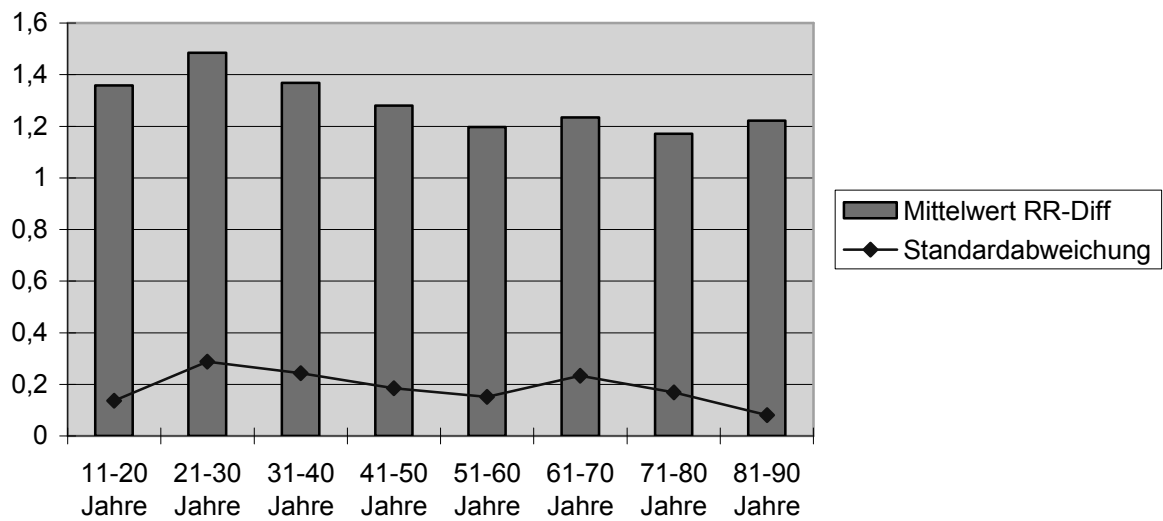


Für die Werte des tiefen Atemtests zeigt sich eine umgekehrter Altersabhängigkeit: Beide Werte nehmen mit zunehmendem Alter ab unter besonderer Berücksichtigung der Altersgruppen bis 50 Jahre. Danach bleiben die Werte im Wesentlichen gleich (siehe Graphik 30/31). Dieses Phänomen ist ebenfalls beschrieben worden.³⁵

Altersverteilung RR-Differenz alle EKG (Graphik 30)



Altersverteilung RR-Quotient alle EKG (Graphik 31)



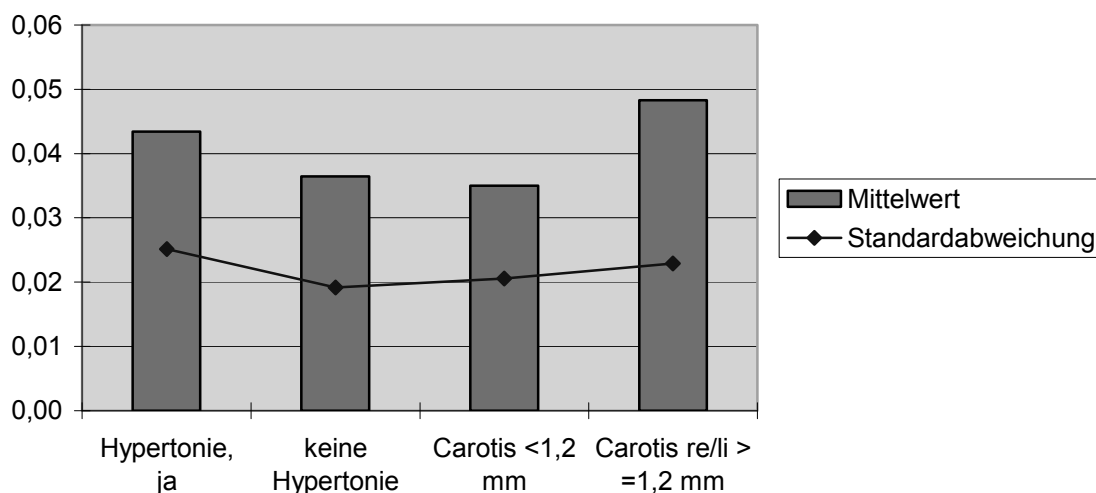
3.6.3. Abhängigkeit von anderen phänotypischen Eigenschaften

Vor allem die Parameter der QT-Zeit sind schon auf viele Zusammenhänge bezüglich anderer Erkrankungen und Eigenschaften von Patienten untersucht worden. Einige davon konnten auch anhand unseres Probandenkollektivs aufgezeigt werden.

Ein Zusammenhang der QTc-Dispersion mit arterieller Hypertonie wurde bereits beschrieben.^{39,40} Auch eine Abhängigkeit der QT-Dispersion von der Intima Media Dicke der Arteria carotis communis, einem Marker der Makroangiopathie, ist schon untersucht worden.³⁹ Die Intima Media Dicke wurde mittels Ultraschall vermessen und ab einer Dicke von $\geq 1,2$ mm als pathologisch eingestuft. (siehe 3.1.2.)

Die QTc-Dispersion in der allgemeinen Gruppe (6 Ableitungen ausgewertet) ist sowohl bei anamnestisch vorhandener Hypertonie als auch bei pathologischer Intima-Media-Dicke erhöht im Vergleich zu Probanden mit nicht bekannter Hypertonie bzw. normaler Intima-Media-Dicke. (Siehe Graphik 32)

QTc-Dispersion und Hypertonie/Intima-Media-Dicke in der allgemeinen Gruppe



3.6.3.1. Abhängigkeit von Hypertonie

Es besteht ein deutlicher Unterschied zwischen den Mittelwerten der QTc-Dispersion in Abhängigkeit vom Merkmal Hypertonie. Dieser Zusammenhang besteht in gleicher Weise auch für QTcmax.

	Hypertonie	Anzahl	Mittelwert in ms	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
QTcmax	Ja	290	462,4	0,0372	0,0022
	Nein	380	446,1	0,0301	0,0015
QTc-Dispersion	Ja	290	43,4	0,0252	0,0015
	Nein	380	36,5	0,0192	0,0010

Da die Werte im Wesentlichen einer Normalverteilung entsprechen (Siehe Graphiken 33 im Abbildungsteil) kann ein T-Test angewandt werden. Es zeigt sich zwischen den Gruppen Hypertonie ja/nein ein signifikanter Unterschied sowohl für QTcmax ($p < 0,001$) als auch für die QT-Dispersion ($p < 0,001$)

3.6.3.2. Abhängigkeit von Intima-Media Dicke

Die Abhängigkeit von QTcmax bzw. QTc-Dispersion zum Faktor Intima Media Dicke konnte nur mittels nichtparametrischem Test untersucht werden, da die Fallzahl zu niedrig war. Eine pathologische Intima Media Dicke ($\geq 1,2\text{mm}$) war nur bei 36 Probanden aufgetreten.

Es zeigte sich im Mann-Whitney-Test sowohl für QTcmax als auch für die QTc-Dispersion eine signifikante Zunahme der Werte bei pathologischer Intima Media Dicke ($p < 0,001$).

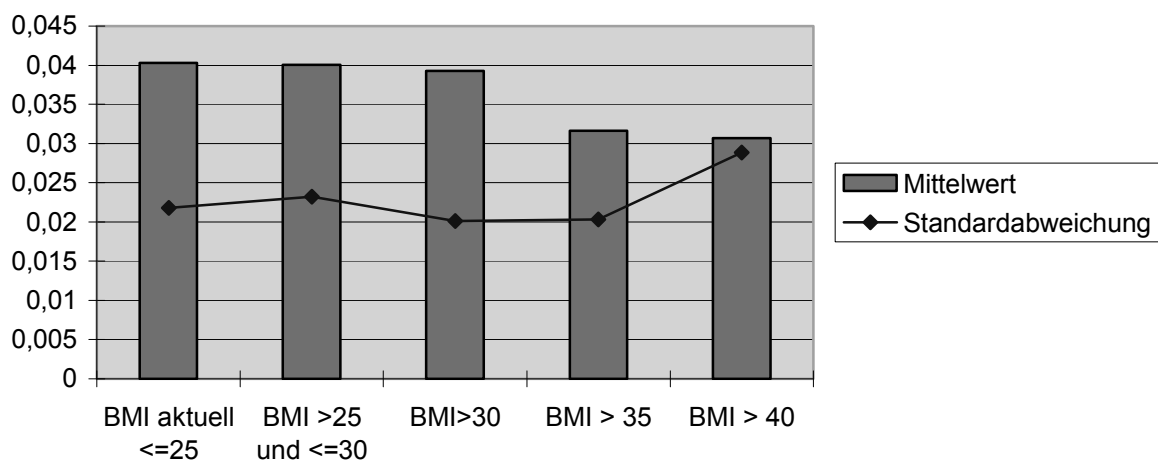
Carotis pathologisch		QTcmax	QTc-Dispersion
Ja	Mittelwert in ms	465,8	48,3
	Anzahl	36	36
	Standardabweichung	0,0347	0,0232
Nein	Mittelwert in ms	443,146	35,0
	Anzahl	227	227
	Standardabweichung	0,0297	0,0206

3.6.3.3. Abhängigkeit vom BMI

Der Zusammenhang der QT-Zeit Parameter zur Adipositas wurde untersucht. Eine frühere Studie konnte zeigen, dass die QTc-Dispersion unabhängig von einer vorhandenen Adipositas ist.⁴¹ Dies spiegelte sich auch in diesem Patientenkollektiv wieder (siehe Graphik 34).

	BMI aktuell ≤25	BMI >25 und ≤30	BMI>30	BMI > 35	BMI > 40
Anzahl der Fälle	230	259	141	33	11
Mittelwert in ms	40,3	40,0	39,2	31,6	30,7
Standardabweichung	0,0218	0,0232	0,0201	0,0203	0,0288

**QTc-Dispersion in Abhängigkeit vom BMI in allen EKG
(Graphik 33)**



4. Diskussion

EKG-Veränderungen bei Diabetikern sind ein häufig untersuchtes Thema. Insbesondere die Veränderungen der QT-Zeit und die Variabilität des RR-Abstandes unter tiefer Atmung werden als Hinweise auf eine autonome Neuropathie des Herzens gesehen.^{8,9,42-44}

Diese Marker gehen für Typ2 Diabetiker mit einer erhöhten Mortalität einher, wenn sie pathologisch sind.^{30,31,38,45} Bezüglich einer erhöhten Mortalität in der Normalbevölkerung bei erhöhten QT-Zeit-Parametern ist die Studienlage widersprüchlich.^{27,28}

Mit dieser Studie sollte geklärt werden, ob diabetestypische EKG-Veränderungen bei nicht erkrankten Geschwistern von Typ2 Diabetikern nachweisbar sind als Hinweis auf ein von der Erkrankung unabhängiges genetisches Geschehen.

Dies konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die verschiedenen untersuchten Parameter zeigten ausnahmslos keine statistisch signifikanten Veränderungen bei gesunden Geschwistern im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ehepartner).

Zusätzlich konnten die allgemeinen EKG-Veränderungen in einem großen deutschen Patientenkollektiv beschrieben werden. Dabei wurden im Wesentlichen die Ergebnisse anderer Studien belegt.

4.1. Rhythmus- und Überleitungsstörungen im untersuchten Patientenkollektiv:

In diesem Patientenkollektiv zeigt sich als häufigste Rhythmusstörung eine Sinusarrhythmie. Zusätzlich findet sich eine Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bei ungefähr 2 % der Patienten. Vorhofflimmern und ventrikuläre Ereignisse (im wesentlichen ventrikuläre Extrasystolen) sind bei Männern und bei Typ2 Diabetikern häufiger. Außerdem besteht eine Zunahme des Vorhofflimmerns mit dem Alter. Diese Ergebnisse wurden bereits von vielen Studien erbracht und stehen mit diesen in Einklang.^{22-24,46} Lediglich bei einzelnen Studien war ein vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmern bei Frauen feststellbar.²³

Auch Überleitungsstörungen – AV-Block Grad I und Schenkelblöcke - treten bei Männern und Typ 2 Diabetikern häufiger auf. Das Vorkommen von Schenkelblöcken ist auch in anderen Studien bei Männern höher.^{46,47} AV-Blöcke werden bei beiden Geschlechtern als ungefähr gleich häufig beschrieben, allerdings auch hier mit einem vermehrten Auftreten bei älteren Männern.⁴⁶

4.2. Linksherzhypertrophie und indirekte Ischämiezeichen im untersuchten Patientenkollektiv:

Der Sokolow-Lyon-Index als Hinweis auf eine Rechts- bzw Linksherzhypertrophie zeigte sich vermehrt bei Männern und Typ2 Diabetikern positiv. Dies findet sich in verschiedenen Studien vorbeschrieben.^{22,46}

Bezüglich der indirekten Ischämiezeichen zeigte sich keine eindeutige Geschlechterverteilung. Sowohl pathologische Q-Zacken, als auch ST-Senkungen und T-Negativierungen waren bei Männern geringgradig häufiger. Bei Typ 2 Diabetikern findet sich ein deutlich vermehrtes Auftreten von ST-Strecken-Senkungen und T-Negativierungen im Vergleich zu Gesunden. Das Vorkommen von Q-Zacken ist annähernd gleich.

Die Studienlage zum Auftreten von Ischämiezeichen ist widersprüchlich, manche Studien fanden ein vermehrtes Auftreten von ST-Senkungen bei Frauen^{47,48}, manche keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.^{22,46} Ein vermehrtes Auftreten von Ischämiezeichen bei Diabetikern ist vorbeschrieben.^{22,49,50}

4.3. Maximale QTc-Zeit und QTc-Dispersion

Zur Beurteilung einer möglichen autonomen Neuropathie wurden zwei Parameter der QT-Zeit ausgewertet: Die maximale QTc und die QTc-Dispersion.

Beide Werte sind bereits in vielen Studien untersucht worden. Es wird davon ausgegangen, dass veränderte QT-Zeit Parameter Hinweis auf eine autonome Neuropathie^{9,42-44} sind und bei Typ2 Diabetikern mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Als Ursache der erhöhten Mortalität wurde eine sympathische Instabilität angesehen, die dann zu einer veränderten Repolarisation des Ventrikels mit erhöhtem Risiko für maligne Rhythmusstörungen führt.^{51,52} Es hat sich aber in

neueren Studien nicht bestätigen lassen, dass die QT-Parameter Ausdruck einer veränderten Repolarisation sind.^{53,54}

Zusätzlich hat sich gezeigt, dass QTcmax mit anderen Risikofaktoren, z.B. Atherosklerose korreliert ist^{33,39}, so dass die QT-Parameter in Zukunft nicht nur als reine Marker der autonomen Neuropathie verstanden werden können, sondern wohl eher als Zeichen einer erhöhten Neigung von Typ2 Diabetikern zu kardiovaskulären Komplikationen anzusehen sind.^{55,56}

Es finden sich einige Studien die den prognostischen Wert der QT-Zeit Parameter untersuchen:

Bei Cardoso zeigte sich sowohl QTcmax als auch die QT-Dispersion als unabhängiger Prediktor der kardiovaskulären Mortalität bei Typ2 Diabetikern.³¹ Allerdings war die QT-Dispersion der QTcmax überlegen. Ähnliche Ergebnisse erbrachte Sawicki: steigende QTc-Dispersion geht bei Typ2 Diabetikern mit erhöhter Mortalität einher.³⁰ Allerdings fand Christensen eine andere Korrelation: zwar kann QTcmax eine erhöhte Mortalität bei Typ2 Diabetikern vorhersagen, die QT-Dispersion aber nicht.²⁶

In einer gesunden Population zeigte sich der Vorhersagewert der QT-Zeit Parameter insgesamt nicht so eindeutig.

Shouten fand auch bei gesunden Probanden eine Korrelation der QTcmax mit erhöhter Mortalität²⁸, wobei diese bei Männern im wesentlichen auf eine kardiovaskuläre Mortalität zurückzuführen war, bei Frauen weniger eindeutig. In einer Studie von Goldberg an ebenfalls klinisch gesunden Probanden zeigte sich allerdings die QTc nicht mit einer erhöhten Mortalität korreliert.²⁷

Neuere Studien an grossen Patientenkollektiven zeigten ebenfalls ein nicht ganz eindeutiges Bild. So fand sich bei Dekker³³ in der ARIC Study mit 14548 Probanden, dass QTcmax eine unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität ist. Bezüglich der QT-Dispersion wurde dies von Macfarlane bei klinisch gesunden Männern nur für stark erhöhte Werte (> 44 ms) nachgewiesen.⁵⁷ Auch eine Studie an 37,579 männlichen Veteranen zeigte, dass die QT-Dispersion eine kardiovaskuläre Mortalität nur schwach vorhersagen kann.⁵⁸ In einer Studie an 280 Herzinfarkt-Überlebenden durch Zabel korrelierte die kardiovaskuläre Mortalität nicht mit der QT-Dispersion.⁵⁹

Abschließend lässt sich sagen, dass erhöhte Werte für QTcmax und QT-Dispersion bei Typ2 Diabetikern mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergehen.

Dieser Zusammenhang ist für eine klinisch gesunde Population nicht so eindeutig. Bei Gesunden scheint die QTcmax den besseren Vorhersagewert zu haben.

Insgesamt ist fraglich ob die QT-Dispersion in der klinischen Anwendung praktischen Wert haben wird. Sie ist relativ störanfällig in der Auswertung⁶⁰ (s.u.) und auch die Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener Untersucher ist eingeschränkt.²⁰ So hat sich zum Beispiel in einer Studie von Macfarlane gezeigt, dass die Auswertung von EKG-Veränderungen der QT-Parameter und dem Alter der Patienten nicht mehr prognostische Information bietet als die Information, ob eine Proband eine Raucheranamnese hat und das Alter des Patienten.⁵⁷

Die QTc-Zeit wird bereits klinisch verwendet zur Kontrolle von Medikamentennebenwirkungen.

Die QTcmax scheint zur Identifizierung von Hochrisikopatienten klinisch sinnvoll einsetzbar zu sein⁶¹, insbesondere bei Typ2 Diabetikern und deutlich erhöhten Werten.

4.3.1. Verfahren zur Auswertung der Daten

Es haben sich verschiedene Methoden zur Auswertung der QT-Zeit Parameter entwickelt.

Von besonderer Bedeutung ist die Frequenzkorrektur der QT-Zeit. Die QT-Zeit ist abhängig von der Frequenz des vorangegangenen Herzschlages. Es wird deshalb die QT-Zeit corrected (QTc) verwendet.

Verschiedene Formeln werden benutzt um QTc zu errechnen. Die gebräuchlichste darunter ist die Bazett's Formula.¹⁸ Diese wurde auch in dieser Studie verwendet.

Es hat sich aber gezeigt, dass die Bazett's Formula zu systematischen Fehlern bei aus der Norm fallenden Herzfrequenzen führen kann.^{62,63} So zeigte Macfarlane, dass die Bazett's Formula im Vergleich zu Hodges Formula zu längeren QTc Zeiten führt.²⁰ In einer Studie durch Luo zeigte sich für die Bazett's Formula eine Korrelation mit der Herzfrequenz von 0,33.⁶⁴ Die übrigen getesteten Formeln (Bazett 0.33, Fridericia 0.24, Framingham 0.26, and Hodges 0.11) schnitten besser ab. Deswegen wird hier ein Grenzwert zum pathologischen bei QTc nach der Bazetts's Formula von 483 ms vorgeschlagen.⁶⁴

Die QT-Dispersion wird sowohl Frequenz korrigiert als auch nicht korrigiert verwendet. Zabel hat gezeigt, dass eine Frequenzkorrektur bei der QT-Dispersion

nicht unbedingt notwendig ist.⁶⁵ Bei Cardoso zeigten sich für die QTc-Dispersion tendenziell höhere Werte im Vergleich zur QT-Dispersion.⁴⁰

Als weiterer möglicher Unterschied bei der Auswertung besteht die Möglichkeit die QT-Zeit durch einen Untersucher oder aber durch einen Computer bestimmen zu lassen. Beide Möglichkeiten führen zu einer relativ hohen Anfälligkeit für Auswertefehler insbesondere der QT-Dispersion.⁶⁰ Ausserdem scheinen die Ergebnisse von Untersuchern und Computern einen besonders großen Unterschied aufzuweisen (um die 30 ms).⁶⁰ Dies konnte sich bei Macfarlane nicht bestätigen, der lediglich einen Unterschied von ungefähr 12 ms zwischen Computer und Untersucher fand.²⁰ Die QTcmax wird in Studien als relativ gut auswertbar beschrieben.⁶⁰ Bei Dekker wurde ein Unterschied von 10 ms zwischen computerisierter und manueller Auswertung beschrieben.³³ Bei der Auswertung durch Computer bieten sich neue Möglichkeiten der Mittelung verschiedener QT-Zeiten, die eventuell zu einer besseren Wiederholbarkeit der Ergebnisse beitragen könnten.⁶⁶

Ein zusätzlicher wesentlicher Faktor bei der Auswertung ist die Anzahl der ausgewerteten Spuren. Bezüglich dieses Patientkollektiv fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der QTc-Dispersion zwischen 3, 6 und 12 ausgewerteten Spuren. Dies ist schon in anderen Studien beschrieben worden und wird unter anderem durch die verlängerte Leitungszeit zu den peripheren Elektroden erklärt.²⁰ Um diesen Faktor auszuschalten wurden in dieser Studie lediglich EKGs mit den 6 Brustwandableitungen berücksichtigt. In jedem Fall ist eine echte QT-Dispersion zwischen den unipolaren Ableitungen zum Großteil definitionsgemäß nicht möglich⁶⁷, da sie auseinander errechnet werden.

Auch bei der Auswertung von QTcmax ist die Wichtigkeit der Wahl der Ableitung beschrieben worden.¹⁹ Es hat sich gezeigt, dass bei Auswertung weniger Ableitungen, die anteroseptalen das beste Ergebnis zeigen. Es wurden auch hier nur EKGs mit 6 Brustwandableitungen bei der Auswertung berücksichtigt. Eine Abhängigkeit der QTcmax von der Anzahl der ausgewerteten Ableitungen fand sich in dieser Studie nicht.

Bei der Auswertung war ebenfalls die Zusammensetzung des Patientkollektivs zu berücksichtigen. Für die Fragestellung wurden genauer untersucht: die Gruppe der

gesunden Geschwister von Typ2 Diabetikern, die Gruppe der gesunden Ehepartner und die Gruppe der Geschwister mit Typ2 Diabetes.

Da QTcmax altersabhängig und geschlechtsabhängig^{20,33} variiert, wäre für einen Vergleich zwischen den Gruppen eine ähnliche Alterstruktur wünschenswert. Dies ist zumindest für die Gruppe der gesunden Geschwister und der gesunden Ehepartner annähernd der Fall. Die Geschwister mit Typ 2 Diabetes sind im Schnitt etwas älter. Bezüglich der QT-Dispersion ist von Macfarlane eine Unabhängigkeit von Alter und Geschlecht beschrieben worden.²⁰ Dies hat sich in dieser Studie nicht bestätigt, es besteht ein signifikanter Unterschied der QT-Dispersion von weiblichen und männlichen Probanden (siehe 5.3.2.)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Veränderung der Werte durch die Bazetts's Formel nicht auszuschließen ist. Ebenfalls ist die Vergleichbarkeit der Werte mit anderen Studien eingeschränkt, insbesondere bei Studien die durch Computer analysierte Werte verwenden.

Innerhalb der Studie ist aber von einer geringen Fehlerquote der Werte auszugehen, da alle EKGs von einem Untersucher ausgewertet wurden und starke Abweichungen durch die Beschränkung auf EKGs mit 6 Spuren bei der QT-Dispersion vermieden wurden. Die Altersstruktur der miteinander verglichenen Gruppen sind sich ähnlich und bei der Auswertung der Daten wurde der Faktor Geschlecht berücksichtigt.

4.3.2. QTcmax und QTc-Dispersion in den Gruppen der gesunden Geschwister und Ehepartner sowie in der Gruppe der Diabetiker

In dieser Studie wurden QTcmax und QTc-Dispersion zwischen den Gruppen der gesunden Geschwister und der gesunden Ehepartner verglichen. Die Fragestellung ist, ob gesunde Geschwister von Typ2 Diabetikern im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung (Ehepartner) ein erhöhtes Vorkommen diabetestypischer EKG-Veränderungen aufweisen.

In dieser Studie konnte das nicht nachgewiesen werden. Gesunde Geschwister weisen ähnliche Werte für QTcmax und die QTc-Dispersion auf wie die Gruppe der Ehepartner. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht nicht ($p=0,701$ für QTcmax und $p=0,324$ für die QTc-Dispersion). Für beide Parameter weisen die gesunden Geschwister niedrigere Mittelwerte auf als die gesunden

Ehepartner. Beide Gruppen zeigen sowohl für QTcmax als auch für die QTc-Dispersion im Mittel niedrigere Werte als die Typ2 Diabetiker unter den Geschwistern. Auch in anderen Studien hat sich gezeigt, dass sowohl QTcmax als auch die QTc-Dispersion bei Typ2 Diabetikern erhöht sind.^{29,33,40}

Ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien ist nur eingeschränkt möglich (siehe 4.3.1.).

QTcmax ist in einigen Studien untersucht worden und wird in der Mehrzahl mit einem oberen Normwert von 440 ms definiert.²⁶⁻²⁹ Grundsätzlich ist die Studienlage diesbezüglich aber heterogen, die Empfehlungen zum Normwert variieren zwischen 420 und 483 ms.^{30-32,64}

Nach einem oberen Normwert von 440 ms liegen alle Gruppen im Mittel bereits im pathologischen Bereich, mit einem Mittelwert von 450 ms für die gesunden Geschwister, von 452 ms für die gesunden Ehepartner und von 462 ms für die Typ2 Diabetiker unter den Geschwistern. Diese Werte können ihre Ursache darin haben, dass es sich um ein bereits etwas älteres Patientenkollektiv (im Mittel zwischen 50 und 60 Jahren) handelt. Andererseits ist nicht anzunehmen, dass gesunde Ehepartner im Mittel bereits pathologische Werte aufweisen.

Es besteht weiterhin die Möglichkeit von falsch hohen Werten durch tendenziell zu lange Messung des QT-Intervalls durch den Untersucher oder aber Verfälschung der Werte durch die Bazett's Formula (siehe 3.5.1.).

Es ist allerdings auch zu erwägen, dass ein Normwert von 440 ms für diese Alterstruktur zu niedrig angesetzt ist. Dafür spricht, dass die Normwerte und auch die Ergebnisse in anderen Studien höher angesetzt wurden.^{30,31,64}

Es hat sich ausserdem in dieser Studie bestätigt, dass Frauen tendenziell höhere Werte für QTcmax aufweisen ($p=0,076$). Dies hat sich auch in anderen Studien gezeigt.^{20,33,34,39} Als Ursache wird die höhere Ruhfrequenz bei Frauen angesehen, die durch die Frequenzkorrektur dann auch zu höheren QTcmax führt. So hat sich gezeigt, dass die Verwendung der Bazett's Formula die Unterschiede zwischen den Geschlechtern erhöht.²⁰

Die Normwerte für die QT-Dispersion bzw. die QTc-Dispersion variieren ebenfalls. Sie werden je nach Studie zwischen 50 und 80 ms angegeben.^{20,29-31} Alle Gruppen sowohl die gesunden Geschwister (36 ms) und Ehepartner (39 ms) als auch die

Gruppe der Geschwister mit Typ 2 Diabetes (44 ms) weisen im Mittel weit im normalen liegende Werte auf.

Generell niedrige Werte mögen vorliegen, da die QTc-Dispersion in dieser Studie aus den 6 Brustwandableitungen gemessen wurde, während die unipolaren Ableitungen vernachlässigt wurden. Es hat sich aber gezeigt, dass ein gewisser Anteil der QT-Dispersion dem Unterschied zu den unipolaren Ableitungen zu verdanken ist.²⁰ (Siehe 2.2.1.)

In dieser Studie hat sich gezeigt, dass weibliche Probanden der Gruppen der gesunden Ehepartner und Geschwister signifikant niedrigere Werte für die QTc-Dispersion als männliche Probanden aufweisen ($p=0,017$). Bei den Typ2 Diabetikern unter den Geschwistern sind hingegen die Werte für die QTc-Dispersion bei Männern und Frauen fast identisch. Die Studienlage zeigt bezüglich der Verteilung zwischen den Geschlechtern verschiedene Ergebnisse. Bei Sawicki zeigt sich ein deutlicher Unterschied mit niedrigeren Werten bei Frauen, allerdings in einem Kollektiv von Typ2 Diabetikern.³⁰ Bei Girola⁴¹ und Macfarlane²⁰ in einer weitgehend gesunden Bevölkerung und bei Veglio²⁹ in einem Kollektiv von Typ2 Diabetikern zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

4.3.3. Abhängigkeit der QT-Parameter vom Alter der Probanden und anderen phänotypischen Eigenschaften

In dieser Studie hat sich eine Altersabhängigkeit sowohl der QTcmax als auch der QTc-Dispersion gezeigt. Beide Werte nehmen mit steigendem Alter zu. Bei der QTcmax finden sich allerdings für Personen unter 20 Jahren bereits deutlich erhöhte Werte, die dann ab dem Erwachsenenalter ihren niedrigsten Stand erreichen und ab da kontinuierlich zunehmen. Dies hat wohl seine Ursache in der erhöhten Ruhfrequenz bei Kindern und ist bereits bei Macfarlane beschrieben worden.²⁰ Der Anstieg der QTcmax mit dem Alter ist auch bereits in anderen Studien festgestellt worden.^{29,68}

Auch die QTc-Dispersion weist in dieser Studie einen kontinuierlichen Anstieg mit dem Alter für die 10 bis 70 Jährigen auf. Die QT-Dispersion für Kinder unter 10 Jahren ist deutlich höher. Dies fand sich so bei Macfarlane nicht. Zwar wiesen Säuglinge eine erhöhte QT-Dispersion auf, Kinder zwischen 1 und 10 Jahren aber im Vergleich zu Erwachsenen nicht.²⁰ Eventuell ist dies auch auf die geringe Fallzahl in

diesen Altersklassen zurückzuführen. Das gleiche gilt für die über 80Jährigen die wieder eine geringere QT-Dispersion aufweisen. Auch hier ist die Fallzahl eigentlich zu niedrig um Schlußfolgerungen aus diesem Wert zu ziehen.

In anderen Studien fanden sich diese Ergebnisse nur teilweise bestätigt. Bei Macfarlane, Sawicki und Veglio zeigt sich eine Zunahme der QT-Dispersion mit dem Alter.^{20,29,30} Allerdings handelt es sich bei Macfarlane nur um eine leichte Zunahme, bei Veglio und Sawicki um ein Kollektiv von Typ2 Diabetikern. Girola und Reardon zeigten dagegen bei gesunden Probanden eine Unabhängigkeit der QT-Dispersion vom Alter der Probanden.^{41,68} In der ILSA-Studie von Bortolan⁶⁹ fand sich eine Abhängigkeit der QT-Dispersion vom Alter der Probanden nur in der Gruppe der Hypertoniker und KHK-Erkrankten, während die Gesunden keine Altersabhängigkeit zeigten. Nach der Studienlage ist anzunehmen, dass eine Altersabhängigkeit der QT-Dispersion hauptsächlich in einer Population mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes und arterielle Hypertonie eine Rolle spielt.

Es zeigte sich bei der Auswertung der Daten eine statistisch signifikante Erhöhung sowohl der QTcmax ($p < 0,001$) als auch der QTc-Dispersion ($p < 0,001$) bei Hypertonikern im Vergleich zu Probanden mit anamnestisch nicht vorhandener arterieller Hypertonie. Dieser Zusammenhang findet sich auch in anderen Studien bestätigt. Cardoso und Takebayashi zeigten dies bei Typ2 Diabetikern.^{39,40} Bei Dekker findet sich dieser Zusammenhang für die QTcmax in einer großen überwiegend gesunden Population wieder.³³ Bezüglich der QT-Dispersion bei gesunden Probanden ist die Abhängigkeit vom Faktor Hypertonie in größeren Studien bisher nicht untersucht.

Zusätzlich findet sich in der Datenlage eine statistisch signifikante Erhöhung der QTcmax ($p < 0,001$) und der QTc-Dispersion ($p < 0,001$) bei pathologisch verbreiteter Intima-Media Dicke der A. carotis communis im Vergleich zu normaler Intima-Media Dicke. Diese Ergebnisse haben teilweise auch andere Studien erbracht. Bei Takebayashi fand sich bei Typ2 Diabetikern eine hohe Korrelation der QTcmax mit steigender Intima-Media Dicke.³⁹ Auch Dekker zeigte in der ARIC Study an gesunden Probanden eine Korrelation der Intima-Media Dicke mit QTcmax.³³ Der Zusammenhang von QTc-Dispersion und Intima-Media Dicke ist in anderen Studien noch nicht untersucht.

Verschiedene Studien haben eine pathologische Initma-Media Dicke unterschiedlich definiert. Der Normwert variiert von 1 bis 1,2mm.^{12,14,15} Es ist also bei einem Wert von > 1,2 mm sicher von einer pathologischen Situation auszugehen. Dies gilt auch bei einem einseitig erhöhten Wert, da bereits dieser mit KHK korreliert.¹¹

Ebenfalls wurde der Zusammenhang zwischen der QTc-Dispersion und dem BMI der Probanden untersucht. Es zeigte sich für die Zunahme des BMI bis zu einem Wert von 35 fast identische Mittelwerte in den jeweiligen Gruppen. Bei einer weiteren Zunahme des BMI kam es sogar zu einem Abfall der Mittelwerte der QTc-Dispersion. Die letzten beiden Gruppen fallen aber möglicherweise aufgrund zu geringer Fallzahlen in der Gruppe aus dem Rahmen.

Es ist also zu vermuten, dass die QTc-Dispersion unabhängig vom BMI der Probanden ist.

Dies hat sich auch in anderen Studien gefunden. Girola zeigte bei ansonsten Gesunden eine Unabhängigkeit der QTc-Dispersion vom BMI.⁴¹ Und auch Veglio fand keine erhöhten BMI-Werte bei erhöhter QTc-Dispersion oder erhöhter QTcmax.²⁹

4.4. Tiefer Atemtest:

Der Tiefe Atemtest wurde von Ewing eingeführt um die verminderte physiologische Atemvariabilität bei autonomer Neuropathie des Herzens zu objektivieren.⁸ Er gehört mit dem Valsalva Manöver, dem Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten beim Aufstehen und dem Blutdruckverhalten bei kontrollierter Anstrengung zu den Standardtests für eine autonome Neuropathie des Herzens.

In Zusammenhang mit dem tiefen Atemtest werden zwei Parameter untersucht, die Differenz aus maximaler und minimaler Herzfrequenz^{8,70} (s.o.), oder angegeben als Differenz aus maximalem und minimalem RR-Abstand³⁸ und der Quotient⁵ aus den beiden.

Der tiefe Atemtest wird als Verfahren angesehen, dass den parasymphatischen Anteil der Herzfrequenzvariabilität widerspiegelt.^{10,35} Der sympathische Anteil wird isoliert von der [123I]Metaiodobenzyl Guanidine Myokardszintigraphie dargestellt. Ein Zusammenhang der beiden Funktionen konnte von Okada nicht bestätigt werden.¹⁰

Als weitere Methode zur Evaluation einer autonomen Neuropathie kann die spontane Herzfrequenzvariabilität in einem 24-Stunden oder 2-Stunden EKG untersucht werden.^{37,38,71,72} Diese Methode hat sich im Vergleich zu den Standardtestverfahren (s.o.) als ebenbürtig³⁸, zum Teil sogar überlegen⁷² erwiesen, ist aber ein aufwendigeres Testverfahren.

In einigen Studien wurden nachgewiesen, dass eine verminderte Herzfrequenzvariabilität sowohl spontan als auch unter tiefer Atmung mit erhöhter Mortalität einhergeht.

Wheeler zeigte dies an Typ2 Diabetikern für den tiefen Atemtest.⁷³ Auch in der Hoornstudy von Gerritsen fand sich dieses Ergebnis: eine erhöhte RR-Differenz beim tiefen Atemtest geht für gesunde Probanden mit erhöhter Mortalität einher, für Diabetiker ist diese Korrelation noch etwas enger.³⁸

Kataoka fand bei verminderter spontaner Herzfrequenzvariabilität ebenfalls eine erhöhte Mortalität von Typ2 Diabetikern.⁷⁴ In der Rotterdam Study fand de Bruyne zusätzlich in einer gesunden älteren Population sowohl bei erniedrigter spontaner Herzfrequenzvariabilität als auch bei erhöhter eine erhöhte Mortalität.⁷⁵

4.4.1. Verfahren zur Auswertung der Daten:

Ursprünglich wurde der tiefe Atemtest bei Ewing am sitzenden Patienten durchgeführt. Es wurden 3 aufeinanderfolgende Atemzüge im EKG aufgezeichnet bei einer Atemfrequenz von 6/min und die Differenz der Mittelung der jeweiligen maximalen und minimalen Herzfrequenz errechnet.⁸ Lawrence zeigte, dass die Wiederholbarkeit der Untersuchung wesentlich verbessert wird durch eine sitzende Position des Patienten im Vergleich zu stehender Position und durch die Verwendung von 3 gemittelten Atemzügen im Vergleich zu einem.³⁶

In dieser Studie lagen die Patienten bei der Aufzeichnung und es wurden zwei aufeinanderfolgende Atemzüge ausgewertet. Es ist also mit einer etwas eingeschränkten Qualität der Daten zu rechnen.

Insgesamt ist der tiefe Atemtest in hohem Maße von der Einatemtiefe des Probanden abhängig.³⁶ Deswegen hat schon Ewing eine festgelegte Atemtiefe von 6/min vorgeschlagen. Den Probanden dieser Studie wurde zwar angegeben, wann Ein- und Ausatmung ungefähr zu erfolgen haben, eine genaue Kontrolle der Atemfrequenz wurde aber nicht vorgenommen. Auch deshalb ist eine

wissenschaftliche Verwertung der Daten nur eingeschränkt möglich. Allerdings entspricht diese Vorgehensweise vermutlich in vielem der Verwendung im alltäglichen klinischen Gebrauch der Tests.

Ursprünglich wurde als Wert für den tiefen Atemtest die Differenz aus gemittelter maximaler und minimaler Herzfrequenz herangezogen.⁸ In der Hoorn Study verwendete Gerritsen die Differenz aus gemittelten maximalen und minimalem RR-Abstand.³⁸ Dieser Wert wurde auch in dieser Studie verwendet. Die beiden Werte sind allerdings beliebig ineinander umrechenbar und entsprechen sich so.

Als zweiter Wert wird in dieser Studie der Quotient aus gemitteltem maximalem und minimalem RR-Abstand ermittelt. Dieses Verfahren wird nur in wenigen Studien verwendet und bietet letztendlich wenig Zusatzinformation.⁵

Wieder ist für die zu vergleichenden Gruppen ein möglichst ähnliches Altersprofil wünschenswert, da der tiefe Atemtest alterabhängig absinkt.³⁵ Für die gesunden Gruppen ist die Altersverteilung bei den Frauen ungefähr gleich. Die gesunden Männer unter den Ehepartnern sind aber im Mittel 9 Jahre älter als die gesunden Geschwister. Die Diabetiker sind wiederum insgesamt etwas älter, das aber nur geringfügig.

4.4.2. Tiefer Atemtest in den Gruppen der gesunden Geschwister und Ehepartner sowie in der Gruppe der Diabetiker

Es stellt sich die gleiche Frage wie bezüglich der QT-Zeit Parameter. Haben nicht erkrankte Geschwister von Typ2 Diabetikern bereits diabetesspezifische Veränderungen, also in diesem Fall ein erniedrigte RR-Differenz bzw. einen erniedrigten RR-Quotienten? Als Referenzkollektiv zum Vergleich bot sich wieder die Gruppe der nichterkrankten Ehepartner an.

Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich RR-Differenz oder RR-Quotient zwischen den Gruppen der gesunden Geschwister und gesunden Ehepartner. Die Geschwister weisen sogar minimal höhere Werte auf. Das erklärt sich höchstwahrscheinlich durch die Alterstruktur der verglichenen Gruppen. So zeigt sich, dass der niedrigere Wert im wesentlichen durch die gesunden Ehemänner zustande

kommt, die im Schnitt deutlich älter sind als die gesunden Männer unter den Geschwistern.

Es ist also auch hier kein Auftreten diabetestypischer Veränderungen bei den gesunden Geschwistern festzustellen.

Die Gruppe der Typ2 Diabetiker weist sowohl für die RR-Differenz als auch für den RR-Quotienten etwas niedrigere Werte auf als die Gesunden. Diese Gruppe ist im Schnitt zwar etwas älter als die Gesunden, aber der beobachtete Effekt geht vermutlich über den Alterseffekt hinaus, da zudem der Abfall der RR-Differenz vor allem im jungen Alter vonstatten geht (s.u.) und ab 50 Jahren weitgehend konstant bleibt.³⁵

Eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Diabetikern im Vergleich zu Gesunden wurde auch von anderen Studien gefunden. So zeigte Gerritsen, dass die RR-Differenz im tiefen Atemtest bei Typ2 Diabetikern signifikant niedriger ist als bei Gesunden.³⁵ Auch eine gestörte Glucosetoleranz führte bereits zu erniedrigter RR-Differenz. Die Framingham Heart Study konnte einen umgekehrten Zusammenhang der Herzfrequenzvariabilität im 24h EKG mit dem Nüchtern-Plasmaglucosespiegel feststellen.³⁷

Eine Beurteilung der Ergebnisse anhand von Normwerten ist schwierig, da sie von verschiedenen Studien unterschiedlich definiert werden.

Bei Ewing wird für die RR-Differenz eine Grenze zum pathologischen von $\leq 10/\text{min}$ (entspricht 166 ms) angegeben, der Bereich von 11/min (183 ms) bis 14/min (233 ms) als Randbereich.⁸ Danach befinden sich die Diabetiker mit 169 ms in dieser Studie an der Grenze zum Pathologischen, die Gesunden aber auch noch mit im Mittel 184 ms in einem Übergangsbereich. Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, dass alle Probanden in dieser Studie nicht tief genug geatmet haben und so relativ niedrige Werte als bei Ewing in der RR-Differenz aufweisen.

Gerritsen definierte für seine Daten einen Normwert, indem er die Grenze zu den niedrigsten 25% der eigenen Werte der RR-Differenz als pathologisch einstufte.³⁸ So ergab sich ein Wert von 107 ms. Danach wiederum liegen sowohl die Diabetiker als auch die Gesunden dieser Studie im Mittel im Normbereich. Es ist aber auch nicht anzunehmen, dass alle untersuchten Diabetiker eine autonome Neuropathie aufweisen, so dass vermutlich die gesünderen Diabetiker, die Patienten mit höherer Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität im Mittel anheben.

4.4.3 Tiefer Atemtest in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Probanden sowie anderer phänotypischer Merkmale

Sowohl für die RR-Differenz als auch für den RR-Quotienten fanden sich in allen Gruppen bei weiblichen Probanden im Mittel etwas niedrigere Werte als bei männlichen. In der Literatur findet sich für diesen Test kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Dies zeigte Gerritsen, allerdings fanden sich bei anderen Tests zur autonomen Neuropathie wie z.B. bei Herzfrequenzverhalten beim Aufstehen niedrigere Werte bei Frauen.³⁵ Auch Ewing⁸, Gautschi⁷⁶ und Risk⁷⁷ stellten keinen Unterschied der Herzfrequenzvariabilität im tiefen Atemtest zwischen den Geschlechtern fest.

Eindeutig abhängig sind die Marker des tiefen Atemtests vom Alter der Probanden. Die Altersabhängigkeit der RR-Differenz wurde in einigen Studien bereits aufgezeigt.^{8,35,76,77} Auffällig ist, dass die Abnahme der RR-Differenz im wesentlichen bis zum Alter von 50 Jahren stattfindet, dann bleibt sie im wesentlichen stabil. Auch dieser Zusammenhang ist vorbeschrieben.³⁵ Dies lässt sich vermutlich durch eine zunehmende Steifigkeit des Thorax mit dem Alter erklären, die ungefähr ab einem Alter von 50 Jahren nicht mehr wesentlich zunimmt.

Eine Abhängigkeit der RR-Differenz von anderen phänotypischen Merkmalen ist in anderen Studien beschrieben und wurde in dieser Studie nicht untersucht.

So fand Valensi eine Abhängigkeit der RR-Differenz bei Diabetikern vom BMI der Probanden und der Dauer der Diabeteserkrankung.⁵ Die Abnahme der RR-Differenz bei zunehmendem BMI fand sich allerdings bei Maser nicht bestätigt.⁷⁸ Er beschreibt eine Unabhängigkeit der RR-Differenz vom BMI.

Gerritsen zeigte auch eine Assoziation der RR-Differenz zum Gebrauch von Antihypertonika und dem Vorhanden arterieller Hypertonie.³⁵

Singh untersuchte im Rahmen der Framingham Heart Study eine mögliche Erblichkeit der Herzfrequenzvariabilität.⁷⁹ Sie scheint eine Rolle zu spielen, da sich bei Geschwistern im Vergleich zu Ehepartnern eine Korrelation der Ergebnisse ergab. Allerdings wurde hier kein tiefer Atemtest durchgeführt, sondern 2h EKGs ausgewertet

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es diabetestypische Veränderungen bei einem großen deutschen Patientenkollektiv aus Diabetikern und ihren erstgradig Verwandten zu beschreiben. Es wurde die Frage untersucht, ob nicht erkrankte Geschwister von Typ2 Diabetikern diabetestypische EKG-Veränderungen aufweisen als Hinweis auf ein genetisch determiniertes, erkrankungsunabhängiges Merkmal. Dies konnte nicht gezeigt werden. Nicht erkrankte Verwandte von Diabetikern haben keine erhöhte QTc-Zeit, QTc-Dipsersion oder erniedrigte RR-Differenz im tiefen Atemtest im Vergleich zu einer gesunden Normalbevölkerung.

Die Diabetiker in dieser Studie weisen sowohl bei den QT-Zeit Messungen als auch beim tiefen Atemtest schlechterer Werte auf als die Gesunden.

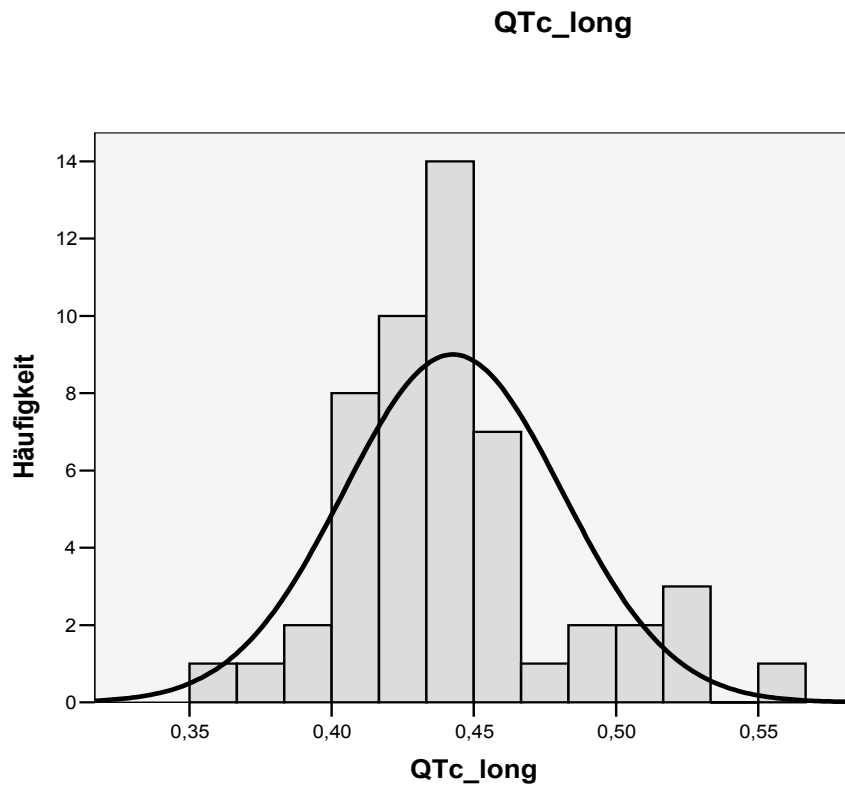
Die Abhängigkeit der Werte von Geschlecht und Alter findet sich im Wesentlichen wie in der Literatur vorbeschrieben. Auch die übrigen EKG-Veränderungen wie Rhythmusstörungen und indirekte Ischämiezeichen entsprechen der Verteilung in anderen Studien.

Die QT-Zeit Parameter sind abhängig von anderen phänotypischen Merkmalen. So ist die QT-Dispersion und die QTcmax signifikant erhöht bei pathologischer Intima-Media-Dicke der A. carotis interna und beim Vorhandensein von arterieller Hypertonie.

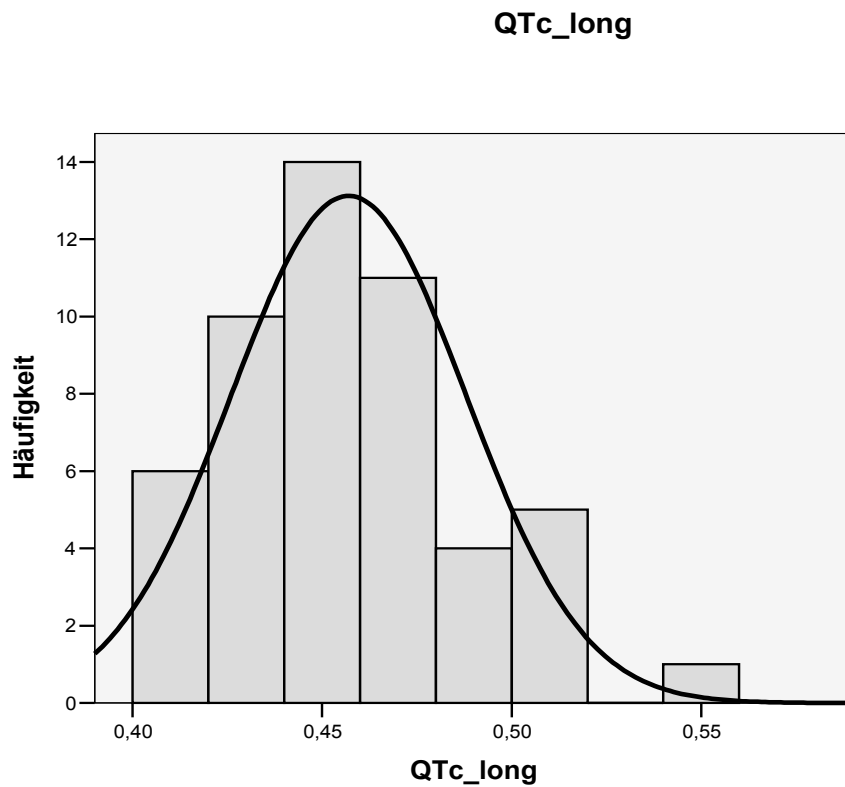
6. Abbildungsteil

6.1. Verteilung QTcmax in den Gruppen nichterkrankter Geschwister und Ehepartner

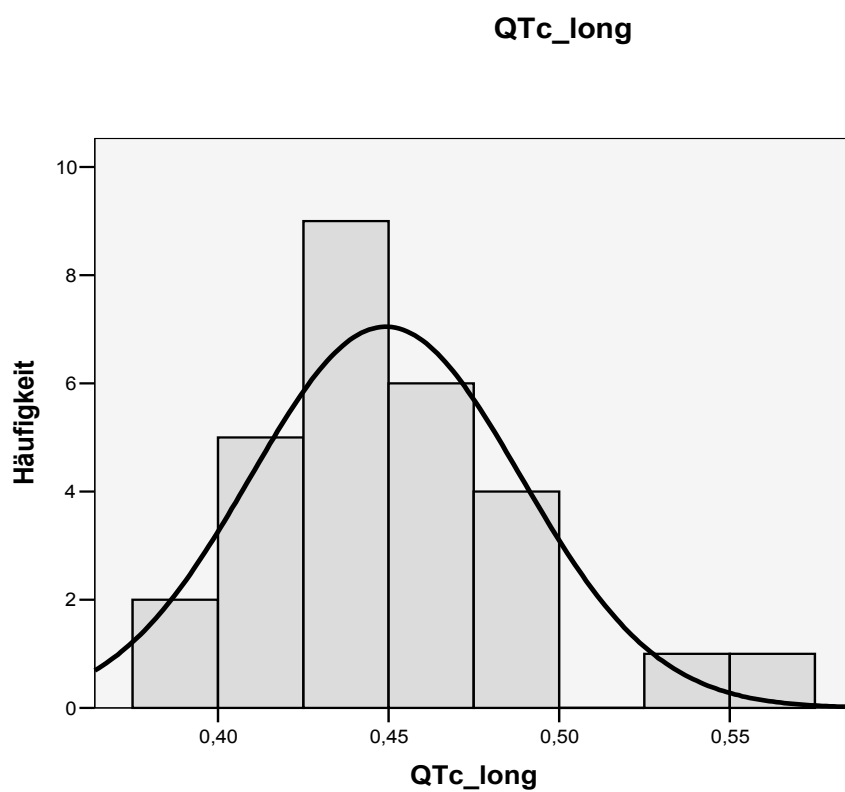
Männlich Geschwister, kein Diabetes



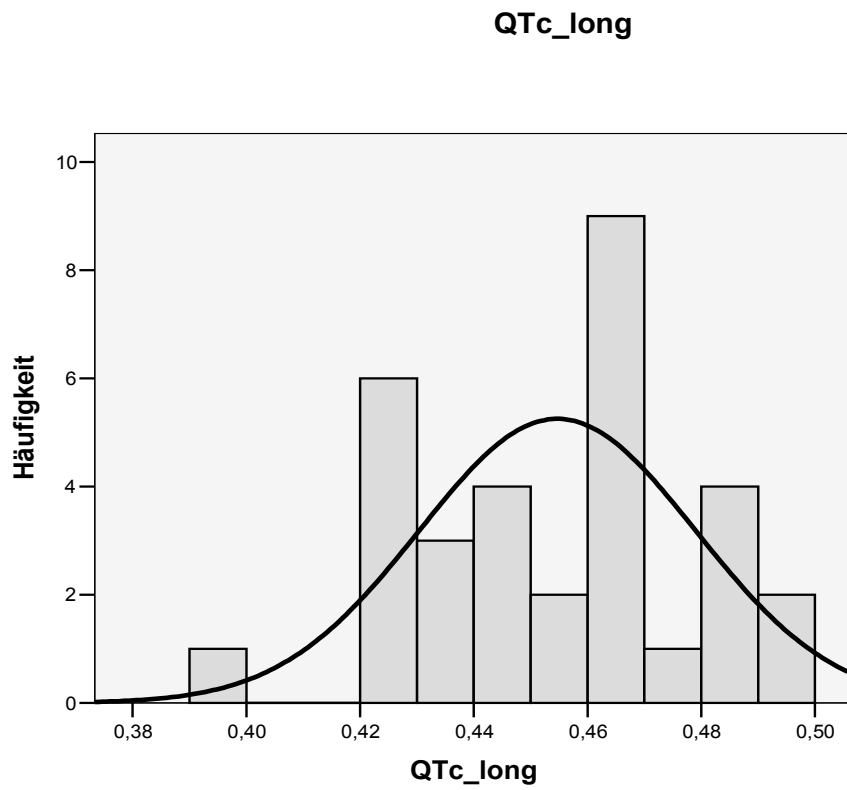
Weiblich, Geschwister, kein Diabetes:



Männlich, Ehepartner, kein Diabetes:

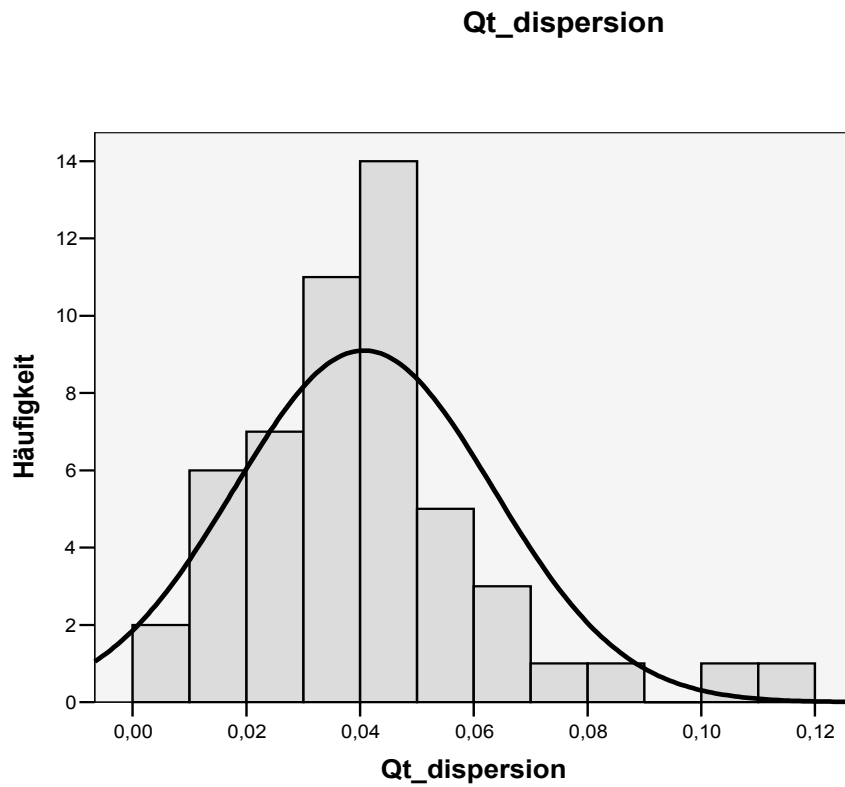


Weiblich, Ehepartner, kein Diabetes:



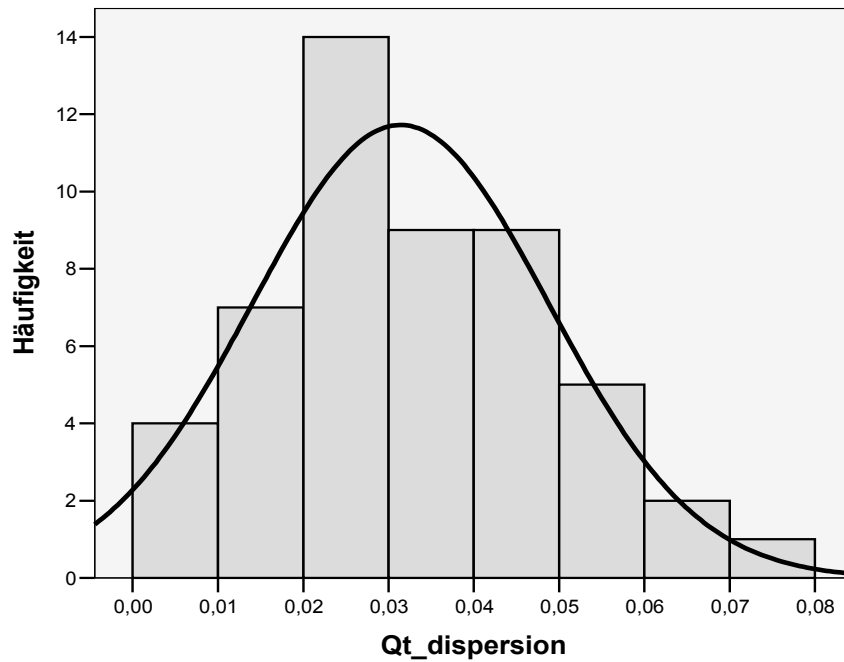
6.2. Verteilung QTc-Dispersion in den Gruppen der nichterkrankten Geschwister und Ehepartner

Männlich, Geschwister, kein Diabetes:



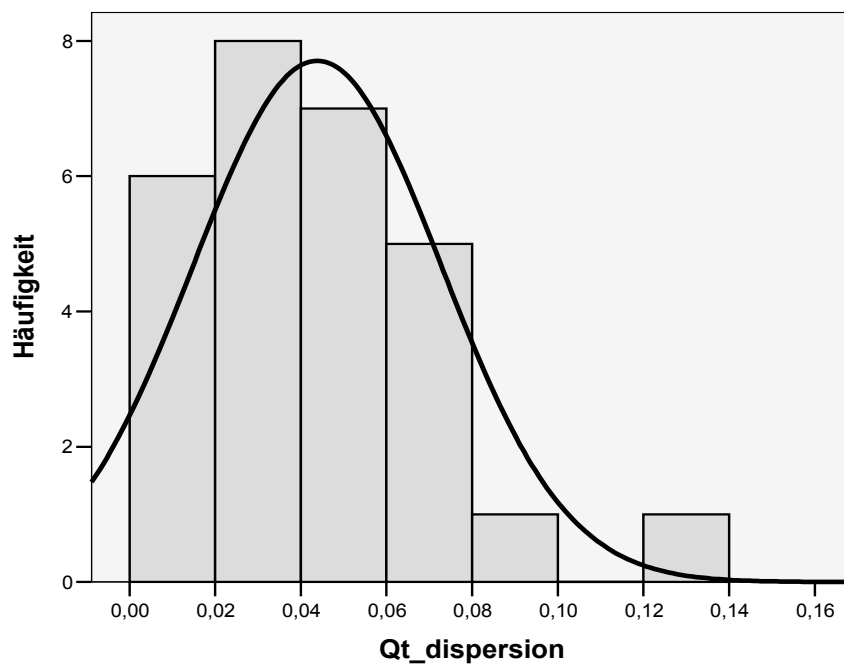
Weiblich, Geschwister, kein Diabetes:

Qt_dispersion



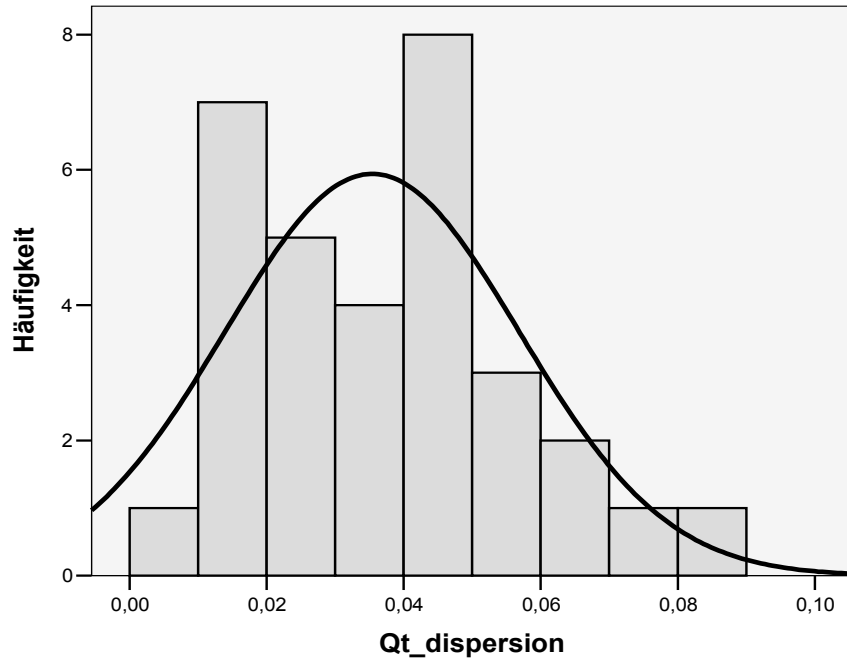
Männlich, Ehepartner, kein Diabetes:

Qt_dispersion



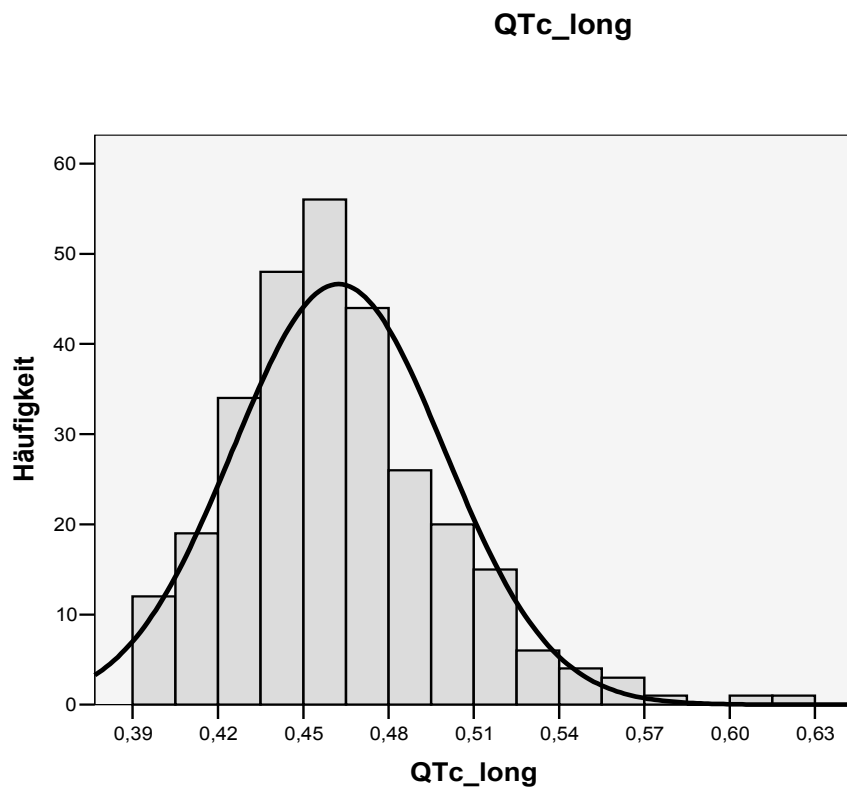
Weiblich, Ehepartner, kein Diabetes:

Qt_dispersion

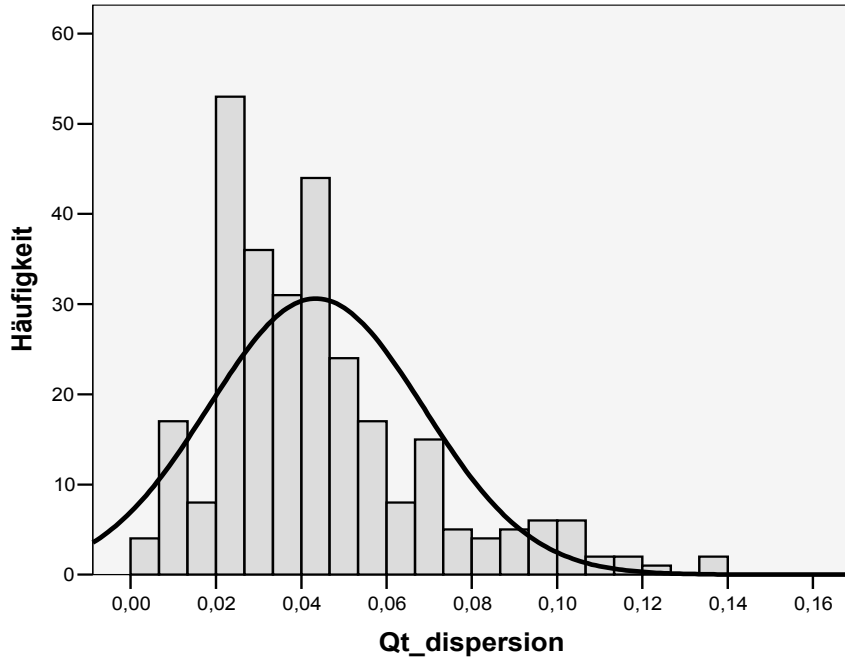


6.3. Verteilung QTc-Dispersion und QTcmax nach dem Merkmal Hypertonie

Hypertonie ja:

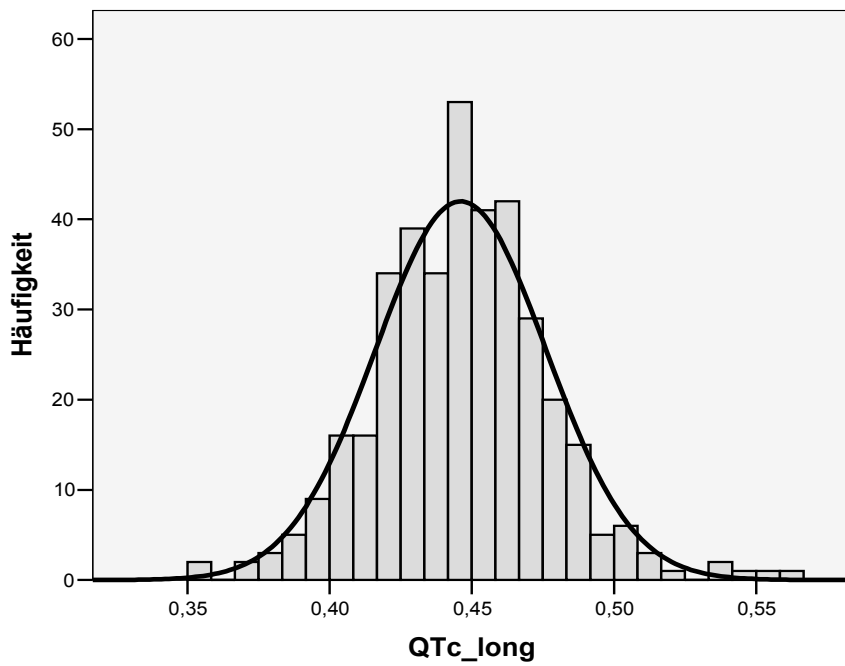


Qt_dispersion

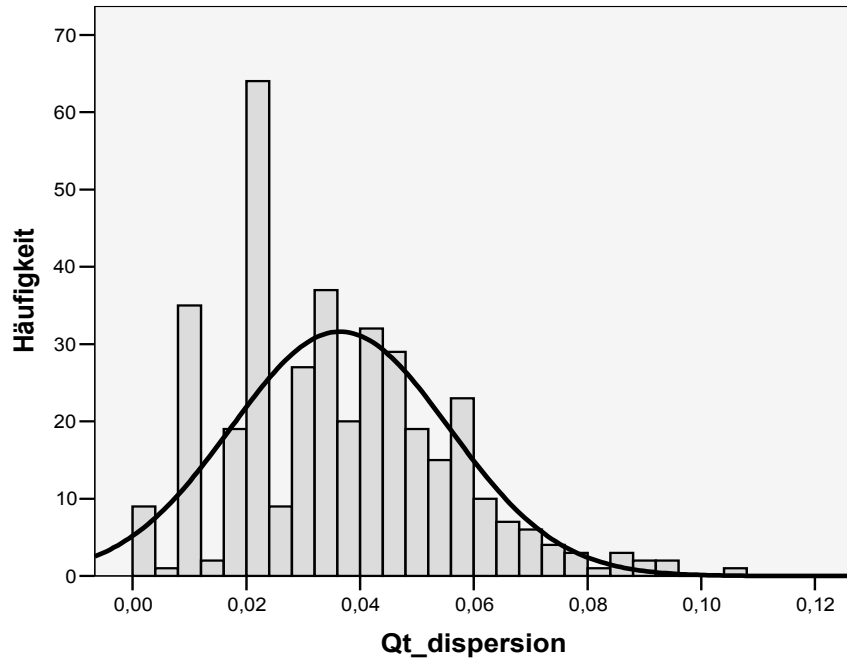


Hypertonie nein:

QTc_long



Qt_dispersion



7. Literaturverzeichnis

1. Wild SH, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030: response to rathman and giani. *Diabetes Care*. 2004;27:2569-70.
2. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc*. 2005;64:371-7.
3. Hitman GA, Sudagani J. Searching for genes in diabetes and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004:3-8.
4. Palitzsch K-D BC. Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. Böhm BO, Palitzsch K-D, Rosak C, Spinass GA, Hrsg. *Klinische Diabetologie*. 2000:S.31-48.
5. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52:815-20.
6. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. 2004.
7. Okin PM, Devereux RB, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes: the strong heart study. *Diabetes*. 2004;53:434-40.
8. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8:491-8.
9. Veglio M, Chinaglia A, Borra M, Perin PC. Does abnormal QT interval prolongation reflect autonomic dysfunction in diabetic patients? QTc interval measure versus standardized tests in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1995;12:302-6.
10. Okada S, Tanokuchi S, Higuchi T, Ogino Y, Ichiki K, Ishii K, Hamada H, Ota Z, Shimizu M, Hiraki Y. Cardiosympathetic neuropathy is independent of cardioparasympathetic neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 1995;23:364-8.

11. Hurwitz Eller N, Netterstrom B. The intima media thickness and coronary risk factors. *Int Angiol.* 2001;20:118-25.
12. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart.* 2004;90:1286-90.
13. Tewari S, Garg N, Kapoor A, Jain A, Singh U, Godbole MM, Sinha N. Association of common carotid intima-media thickness and lipoprotein(a) with coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2004;56:642-5.
14. Rosvall M, Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Goran B. The role of preclinical atherosclerosis in the explanation of educational differences in incidence of coronary events. *Atherosclerosis.* 2006;187:251-6.
15. Brook RD, Bard RL, Patel S, Rubenfire M, Clarke NS, Kazerooni EA, Wakefield TW, Henke PK, Eagle KA. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:656-62.
16. Schuster H, Lamprecht A, Junghans C, Dietz B, Baron H, Nothnagel M, Muller-Myhsok B, Luft FC. Approaches to the genetics of cardiovascular disease through genetic field work. *Kidney Int.* 1998;53:1449-54.
17. Valle T, Tuomilehto J, Bergman RN, Ghosh S, Hauser ER, Eriksson J, Nylund SJ, Kohtamaki K, Toivanen L, Vidgren G, Tuomilehto-Wolf E, Ehnholm C, Blaschak J, Langefeld CD, Watanabe RM, Magnuson V, Ally DS, Hagopian WA, Ross E, Buchanan TA, Collins F, Boehnke M. Mapping genes for NIDDM. Design of the Finland-United States Investigation of NIDDM Genetics (FUSION) Study. *Diabetes Care.* 1998;21:949-58.
18. Bazett H. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Hearts.* 1920;7:353-70.
19. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, Tansuphaswadikul S, Campbell RW. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol.* 1988;61:83-7.
20. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation.* 1998;98:2160-7.

21. Ali AS, Fenn NM, Zarowitz BJ, Niemyski P, Vitarelli A, Gheorghide M. Epidemiology of atrial fibrillation in patients hospitalized in a large hospital. *Panminerva Med.* 1993;35:209-13.
22. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalences of ECG findings in large population based samples of men and women. *Heart.* 2000;84:625-33.
23. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155:469-73.
24. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama.* 2001;285:2370-5.
25. Blackburn H. Classification of the electrocardiogram for population studies: Minnesota Code. *J Electrocardiol.* 1969;2:305-10.
26. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60:323-32.
27. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol.* 1991;67:55-8.
28. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation.* 1991;84:1516-23.
29. Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Bargerò G, D'Errico N, Pagano GF, Cavallo-Perin P. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med.* 2002;251:317-24.
30. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, Berger M. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1998;243:49-56.
31. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications.* 2003;17:169-78.

32. Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:215-22.
33. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:565-71.
34. Brechtel L, Wolff R. Zum Verhalten der Herzfrequenzvariabilität im Zyklusverlauf.
35. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 2000;43:561-70.
36. Lawrence GP, Home PD, Murray A. Autonomic function testing in diabetic subjects using sequential measurements. *Diabet Med*. 1992;9:799-805.
37. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2000;86:309-12.
38. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1793-8.
39. Takebayashi K, Aso Y, Matsutomo R, Wakabayashi S, Inukai T. Association between the corrected QT intervals and combined intimal-medial thickness of the carotid artery in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004;53:1152-7.
40. Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Siqueira-Filho AG. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2001;79:253-62.
41. Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res*. 2001;9:71-7.

42. Kumhar MR, Agarwal TD, Singh VB, Kochar DK, Chadda VS. Cardiac autonomic neuropathy and its correlation with QTc dispersion in type 2 diabetes. *Indian Heart J.* 2000;52:421-6.
43. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Watanabe M, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, Hara M, Sakino H, Katsuragi I, Tanaka K, Yoshimatsu H. Regulation of QT indices mediated by autonomic nervous function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2004;96:375-9.
44. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:859-63.
45. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:175-81.
46. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949-53.
47. Ostrander LD, Jr., Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic Findings among the Adult Population of a Total Natural Community, Tecumseh, Michigan. *Circulation.* 1965;31:888-98.
48. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Myny K, Doyen Z, Blackburn H. Prognostic value of ischemic electrocardiographic findings for cardiovascular mortality in men and women. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:680-5.
49. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Lithell H. A new Q/QS pattern on the resting electrocardiogram is associated with impaired insulin secretion and a poor prognosis in elderly men independently of history of myocardial infarction. *J Intern Med.* 2004;255:221-8.
50. Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL. Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation.* 1990;81:899-906.
51. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990;63:342-4.
52. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:751-4.

53. Voss F, Becker R, Bauer A, Kraft P, Senges-Becker JC, Katus HA, Schoels W. Are QT measurements on body surface ECG indicative of ventricular refractory patterns? *Basic Res Cardiol.* 2005;100:22-7.
54. Liang Y, Kongstad O, Luo J, Liao Q, Holm M, Olsson B, Yuan S. QT dispersion failed to estimate the global dispersion of ventricular repolarization measured using monophasic action potential mapping technique in swine and patients. *J Electrocardiol.* 2005;38:19-27.
55. Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Clinical usefulness of corrected QT intervals in diabetic autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2002;28:127-32.
56. Rana BS, Band MM, Ogston S, Morris AD, Pringle SD, Struthers AD. Relation of QT interval dispersion to the number of different cardiac abnormalities in diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90:483-7.
57. Macfarlane PW, Norrie J. Looking for prognostic information in the ST-T segment--is it really worth it? *J Electrocardiol.* 2004;37 Suppl:209-13.
58. Shah BR, Yamazaki T, Engel G, Cho S, Chun SH, Froelicher VF. Computerized QT dispersion measurement and cardiovascular mortality in male veterans. *Am J Cardiol.* 2004;93:483-6.
59. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation.* 1998;97:2543-50.
60. Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. *Eur Heart J.* 1996;17:1035-9.
61. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo Perin P. The clinical utility of QT interval assessment in diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13:356-65.
62. Malik M, Hnatkova K, Batchvarov V. Differences between study-specific and subject-specific heart rate corrections of the QT interval in investigations of drug induced QTc prolongation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:791-800.
63. Aytemir K, Maarouf N, Gallagher MM, Yap YG, Waktare JE, Malik M. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:1397-401.

64. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol.* 2004;37 Suppl:81-90.
65. Zabel M, Franz MR, Klingenhoben T, Mansion B, Schultheiss HP, Hohnloser SH. Rate-dependence of QT dispersion and the QT interval: comparison of atrial pacing and exercise testing. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1654-8.
66. Lund K, Perkiomaki JS, Brohet C, Zaidi M, Elming H, Pedersen CT, Huikuri HV, Nygaard H, Pedersen AK. Improving the reproducibility of QT dispersion measures. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6:143-52.
67. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1998;97:467-72.
68. Reardon M, Malik M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol.* 1996;19:949-52.
69. Bortolan G, Bressan M, Golferini F. QT dispersion in the elderly. The ILSA Study. *Aging Clin Exp Res.* 2004;16:342-8.
70. Meyer C, Milat F, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:746-51.
71. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med.* 1999;50:249-61.
72. 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;17:354-81.
73. Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;58:131-8.
74. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, Yamane K, Kohno N. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;64:51-8.
75. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Both decreased and increased heart rate variability

- on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1999;150:1282-8.
76. Gautschi B, Weidmann P, Gnadinger MP. Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klin Wochenschr*. 1986;64:499-505.
 77. Risk M, Brill V, Broadbridge C, Cohen A. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabetes Technol Ther*. 2001;3:63-76.
 78. Maser RE, Lenhard MJ. Obesity is not a confounding factor for performing autonomic function tests in individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:113-7.
 79. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D. Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;99:2251-4.