



# Hypoglykämie reduziert die Herzfrequenzvariabilität bei Typ 1 Diabetes

Soydan N.<sup>(1)</sup>, Erdogan A.<sup>(2)</sup>, Fischer B.<sup>(1)</sup>, Saar P.<sup>(1)</sup>, Eckhard M.<sup>(1)</sup>, Coch M.<sup>(2)</sup>, Büttner B.<sup>(1)</sup>, Waldecker B.<sup>(2)</sup>, Bretzel R.G.<sup>(1)</sup>, Linn T.<sup>(1)</sup>

(1) Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Giessen, (2) Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Giessen



**Einleitung:** Die Frequenz des gesunden Herzens ist nicht absolut regelmäßig. Physiologisch wird die Abweichung der Herzfrequenz von der regelmässigen Folge als HRV (heart rate variability= Herzfrequenzvariabilität) bezeichnet. Die HRV stellt eine sensitive, nicht-invasive Messung der autonomen Funktion des Herzens dar (1).

In Ruhebedingungen dominiert der vagale Tonus. Somit ist die Abweichung der HRV größtenteils von der vagalen Veränderung abhängig (2).

Eine Störung des autonomen Nervensystems kann zu supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien bzw. zum plötzlichen Herztod führen. Eine chronische Aktivierung der sympathischen bzw. Verminderung der vagalen Funktion ist mit einer erhöhten (kardiovaskulären) Mortalität vergesellschaftet (3, 4). Auch die autonome diabetische kardiale Neuropathie ist mit einer erhöhten Mortalität belastet (5, 6).

Wenig ist bekannt über die HRV während Hypoglykämie, sowohl bei Nicht-Diabetikern, als auch bei Diabetikern.

In unserer Studie wurde der Effekt der hyperinsulinämischen Hypoglykämie auf die kardiovaskuläre autonome Funktion bei Typ 1 Diabetikern und Probanden (Nicht-Diabetiker) untersucht.

**Methodik:** Bei 5 Probanden (3 Frauen und 5 Männer), 36,2±3,7 Jahre und BMI 23,5±0,7 kg/m<sup>2</sup> sowie 12 Typ 1 Diabetikern (3 Frauen und 9 Männer) 36,5±9,6 Jahre, HbA1c 7,75±2,2 % und BMI 25,1±6,4 kg/m<sup>2</sup> wurde eine hyperinsulinämisch-euglykämische Clampuntersuchung (Blutzucker 90 mg/dl) mit anschließender hyperinsulinämischer Hypoglykämie (Blutzucker 45 mg/dl) durchgeführt.

Dabei wurden die folgenden zeitabhängigen HRV-Parameter bestimmt: SDNN (ms)= Standardabweichung aller NN-Intervalle (Abstand zweier benachbarter RR-Zacken); RMSSD (ms)= Quadratwurzel der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden NN-Intervallen. Des Weiteren wurde die Zykluslänge (ms) des Sinusrhythmus gemessen. Die HRV-Daten wurden mit einem Langzeit-EKG über einen Zeitraum von einer Stunde vor und während Hypoglykämie registriert. Der Adrenalin-Spiegel (Norm < 20 pg/ml) wurde im Blut bestimmt. Die Hypoglykämie-Wahrnehmung wurde mit einem standardisierten Fragebogen (Punktwerte 1-5) erfasst. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Ein p < 0,05 (\*) ist statistisch signifikant.

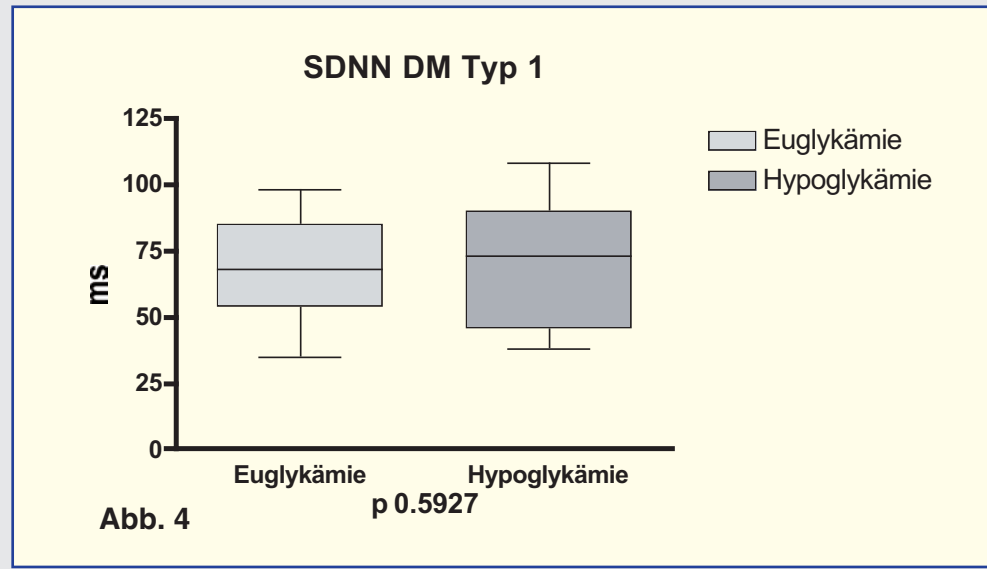


Abb. 4

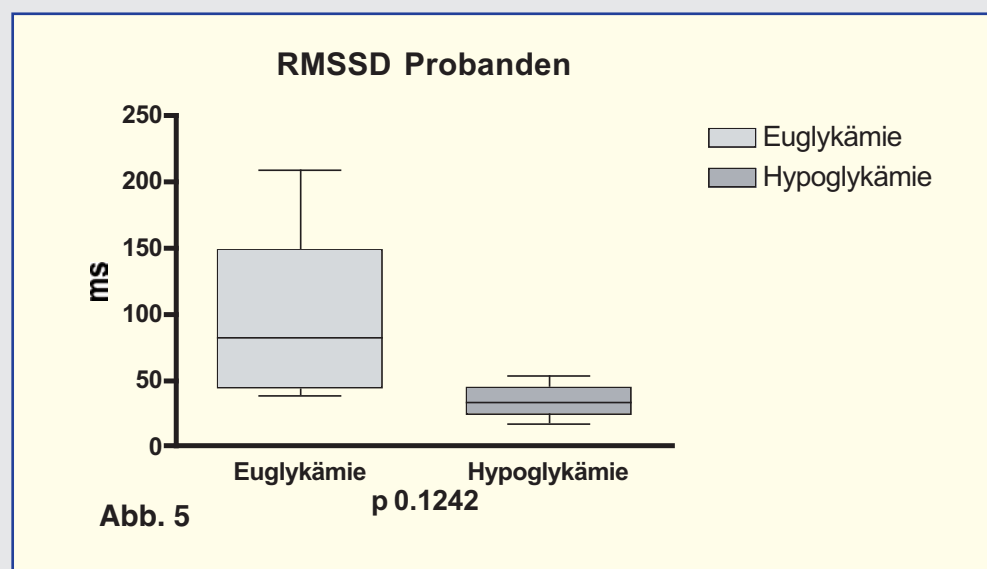


Abb. 5

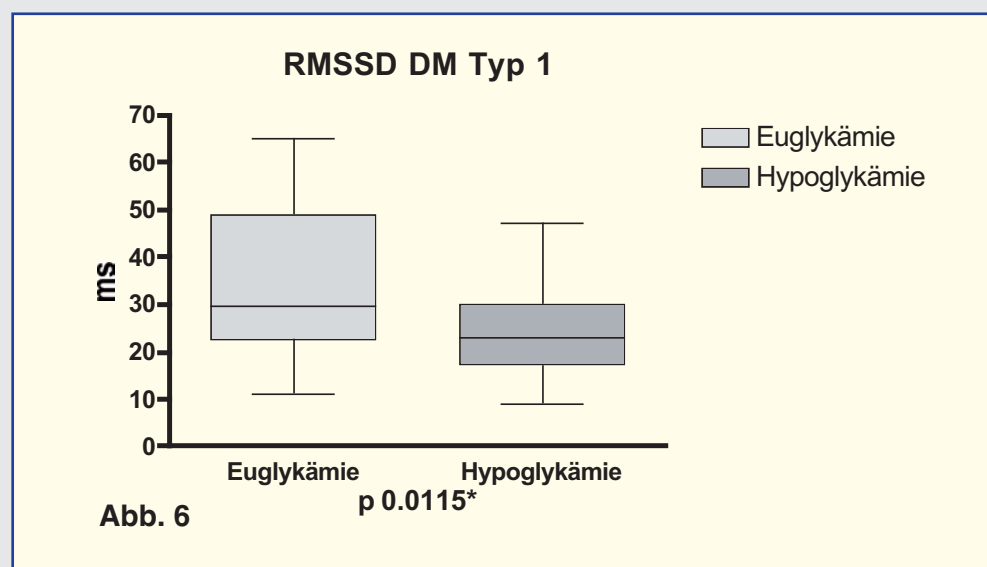


Abb. 6

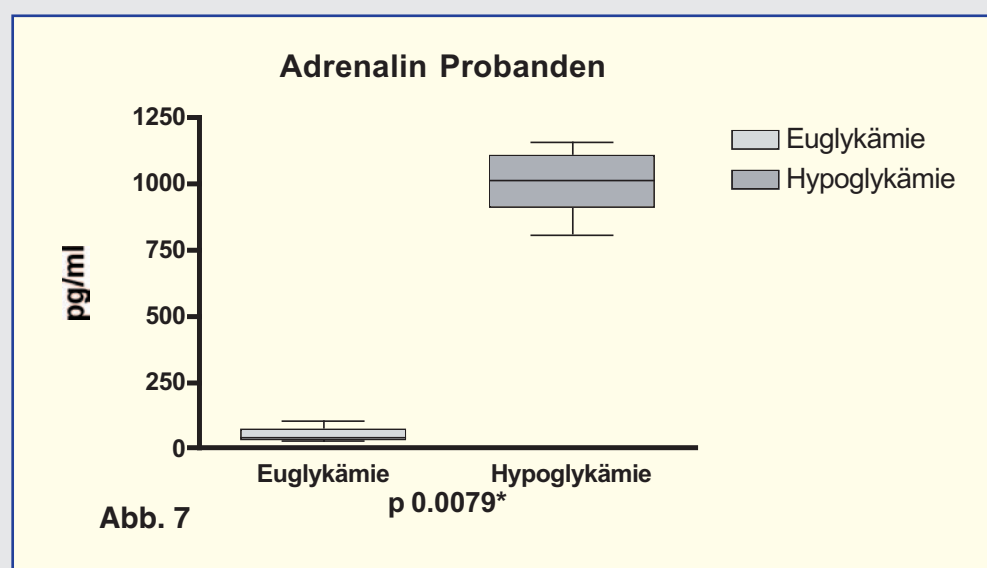


Abb. 7

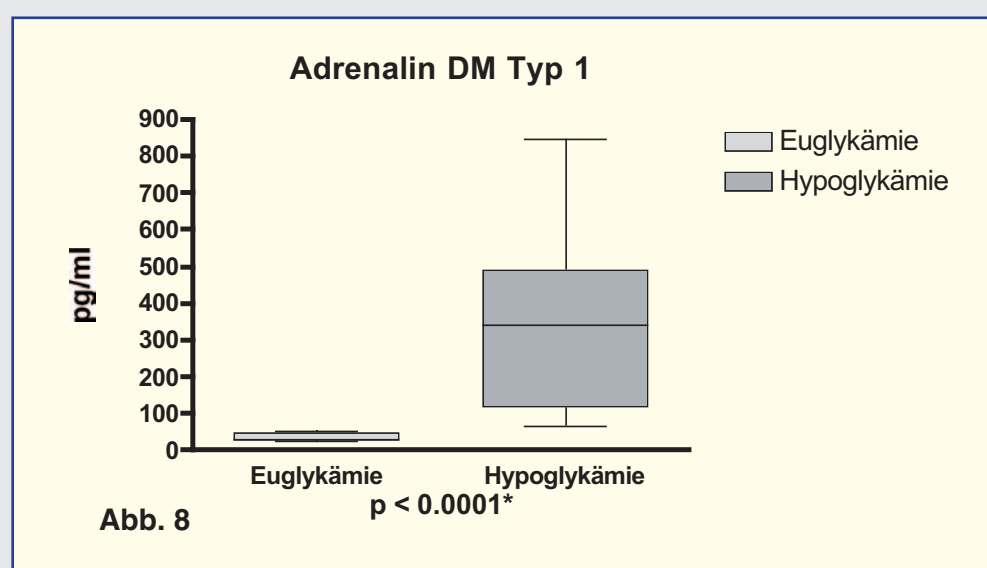


Abb. 8

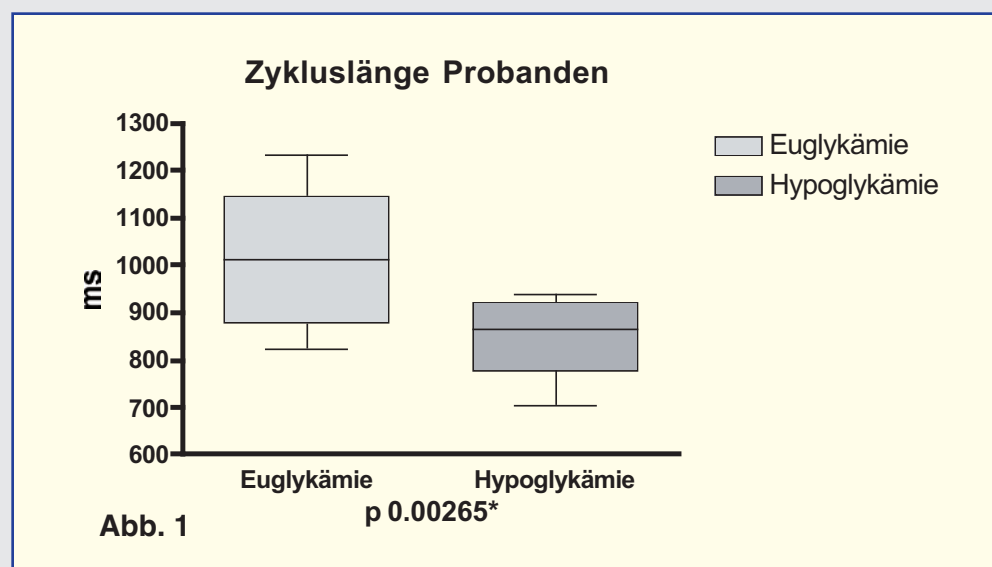


Abb. 1

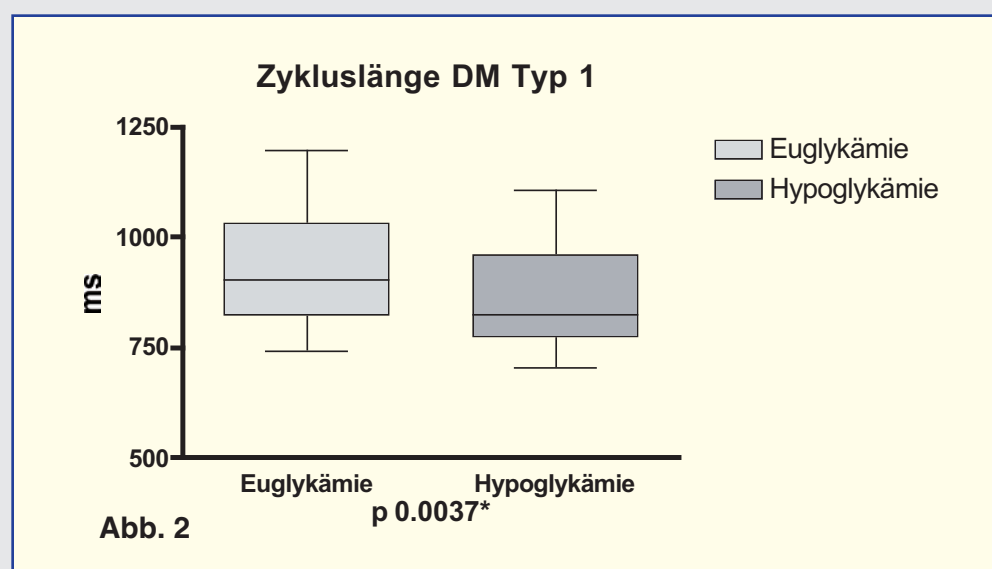


Abb. 2

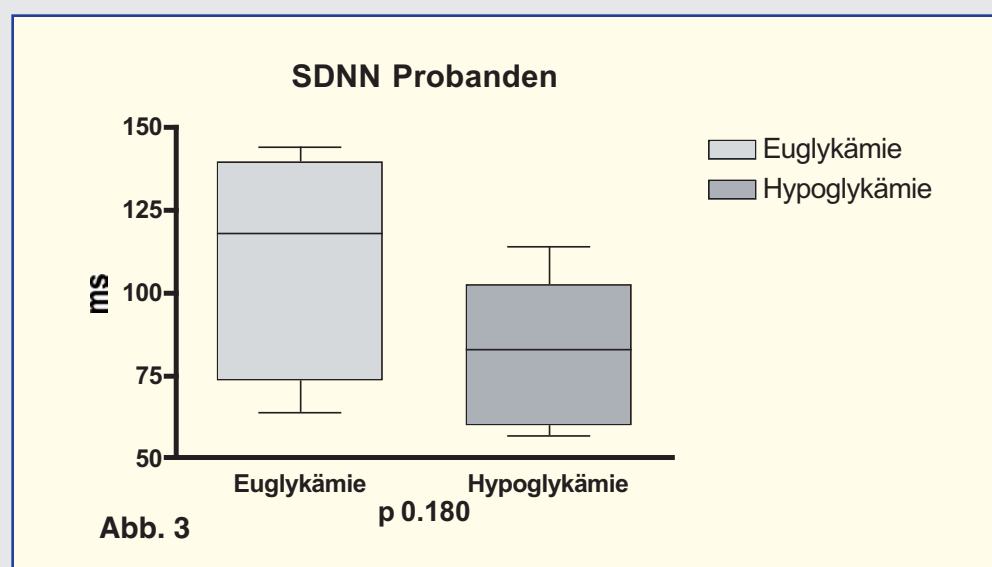


Abb. 3

**Ergebnisse:** In Hypoglykämie nimmt die Zykluslänge (Abb. 1, 2) in beiden Gruppen signifikant ab. Es kommt zum Auftreten von Symptomen der adrenergen Aktivierung (Abb. 7, 8, 9, 10). Die HRV-Parameter SDNN (Abb. 3) und RMSSD (Abb. 5) sind bei Probanden während Hypoglykämie deutlich reduziert. Eine signifikante Veränderung (Reduktion) zeigt sich bei Typ 1 Diabetikern bezüglich RMSSD (Abb. 6).

Die Standardabweichung des Mittelwertes aller RR-Intervalle des Aufzeichnungszeitraumes (SDNN) wird zum Nachweis einer verminderten Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer Einschränkung der HRV benutzt. Bei einer Standardabweichung von < 100 ms besteht eine pathologisch reduzierte HRV. Ein Wert unter 50 ms dokumentiert ein Hochrisikokollektiv.

**Diskussion:** Unsere Untersuchung zeigt bei Typ 1 Diabetes eine signifikante Reduktion der Herzfrequenzvariabilität während einer mit Insulin induzierten Hypoglykämie. Desweiteren kann bei nicht-diabetischen Probanden eine deutliche Abnahme der HRV durch Hypoglykämie festgestellt werden.

Die SDNN repräsentiert eine Mischung aus sympathischen und parasympathischen Anteilen, die RMSSD hingegen wird vom Parasympathikus beeinflusst (1). Insofern überwiegt eine Reduktion des kardialen vagalen Flusses bei Typ 1 Diabetes (Abb. 6). In der Literatur wird eine chronische Aktivierung der sympathischen bzw. Verminderung der vagalen Funktion mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Zusammenhang gebracht (3, 4).

Als eine Komplikation des Diabetes mellitus ist die autonome Neuropathie durch die neuronale Degeneration der kleinen Nervenfasern des sympathischen und parasympathischen Traktes charakterisiert (7). Diabetiker weisen in erhöhtem Maße eine Störung des autonomen Nervensystems auf. Durch eingeschränkte HRV besteht für Diabetiker ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (6).

Anders als in einer kürzlich publizierten Studie (8), die frequenzabhängige Parameter ausgewertet hat, haben wir eine signifikante Reduktion des kardialen vagalen Flusses bei Typ 1 Diabetes mit der zeitabhängigen Analyse, RMSSD, dargestellt. Die SDNN zeigt bereits in der Euglykämie eine eingeschränkte HRV für Diabetiker (Abb. 4).

Gewöhnlich sind zeitabhängige HRV-Parameter der Langzeitmessung (24 Stunden) vorbehalten. Der Vorteil der zeitabhängigen Analyse liegt jedoch in der einfachen Auswertung sowie der engeren Korrelation mit der Prognose.

Insofern bietet die HRV, gemessen durch das Langzeit-EKG, die Möglichkeit zur standardisierten Untersuchung der autonomen Funktion des Herzens in Hypoglykämie dar, sowohl mit frequenz-, als auch mit zeitabhängigen Parametern.

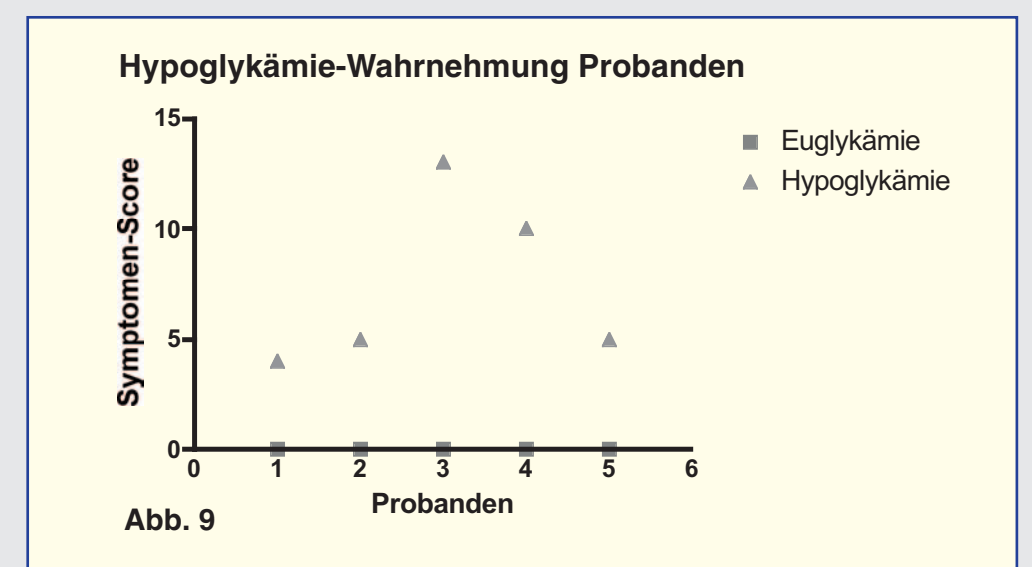


Abb. 9

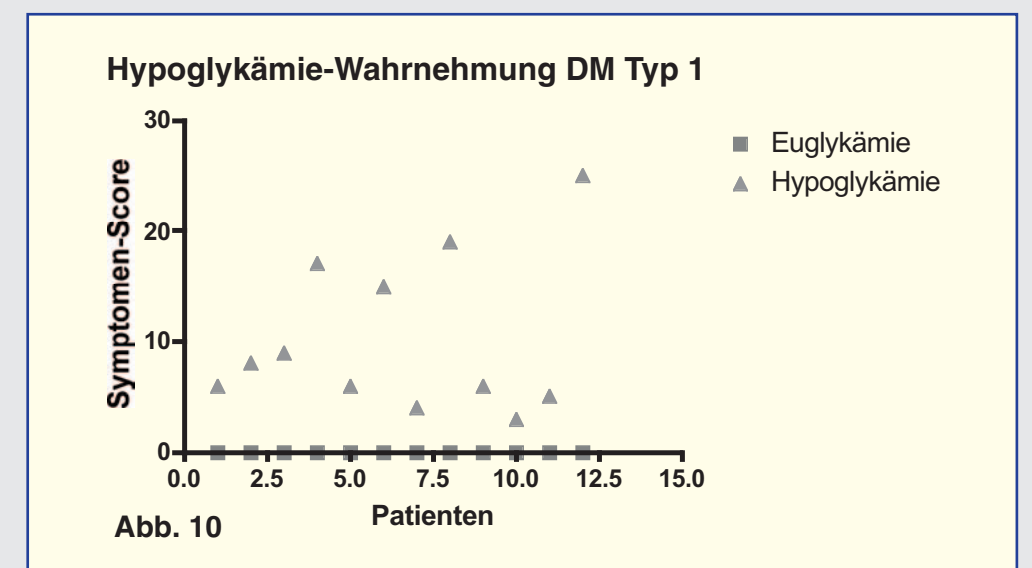


Abb. 10

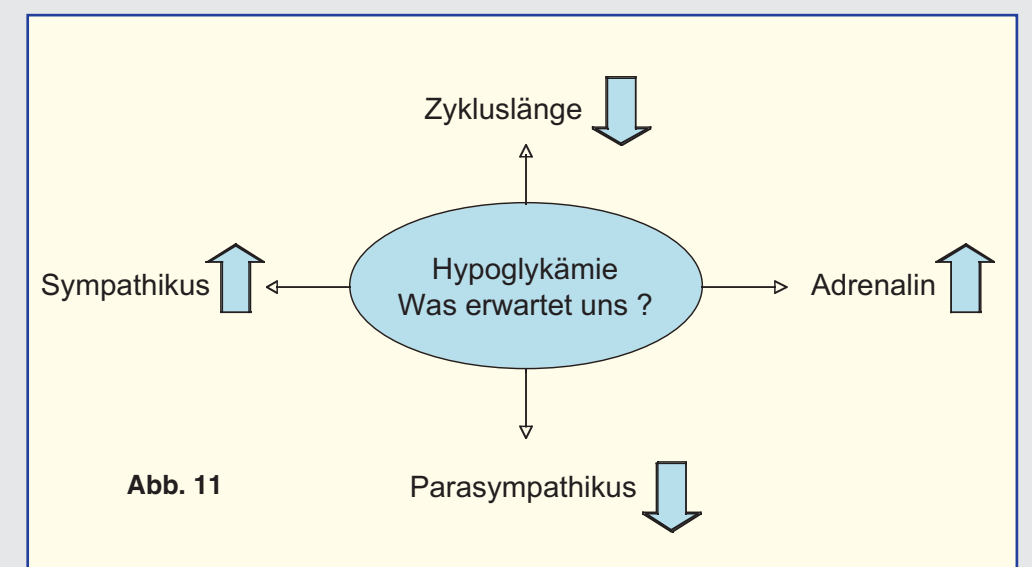


Abb. 11

## Literatur:

- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Eur Heart J 17:354-381, 1996.
- Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart rate variations of heart period in the cat. Am J Physiol 228:775-778; 1975.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. Am J Cardiol 59: 256-262; 1987.
- La Rovere MT, Bigger JTJ, Marcus FI et al. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI) investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 351: 478-484; 1998.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q J Med 193:95-108, 1980.
- Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ et al. 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: 1793-1798, 2001.
- Bannister R. Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. Oxford/New York, Oxford University Press; 1988.
- Koivikko ML, Salmela PI, Airaksinen et al. Effects of sustained insulin-induced hypoglycemia on cardiovascular autonomic regulation in type 1 diabetes. Diabetes 54: 744-750, 2005.