

Neuroendokrine Einflüsse auf die Wahrnehmung der Herzaktion*

S. Lautenbacher, H. Stalman, M. Haslbeck und F. Strian

Neurologische Poliklinik des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, München, und III. Medizinische Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing

Bei elf insulinbedürftigen Diabetikern (Manifestation vor dem 40. Lebensjahr) mit autonomer Neuropathie, fünf Hyperthyreose-Patienten und 13 gesunden Kontrollpersonen wurden die Herzfrequenz unter psychischer und physischer Belastung sowie die Häufigkeit von Herzarrhythmien im 24-Stunden-EKG untersucht; ferner wurde die Wahrnehmungsfähigkeit für beide Arten kardialer Aktivität getestet. Bei Hyperthyreose fand sich eine beschleunigte Herzfrequenz mit gehäuften ventrikulären Extrasystolen; dagegen waren Spontanvariation und belastungsinduzierte Anpassungsreaktion der Herzfrequenz erhalten. Bei autonomer Diabetesneuropathie fehlten die spontanen Herzfrequenzschwankungen; Anpassungsreaktionen auf psychophysische Belastung blieben jedoch normal. In beiden Patientengruppen war die Wahrnehmung normaler und arrhythmischer Herzaktivität eingeschränkt. Als ursächliche Faktoren dieser Regulations- und Wahrnehmungsstörungen kommen vagale Enthemmung bei Diabetesneuropathie und noradrenerge Aktivierung bei Hyperthyreose in Betracht.

Neuroendocrine influences on one's awareness of cardiac action

Heart rate under mental and physical stress and the incidence of cardiac arrhythmias (by 24-hour ECG monitoring) as well as their awareness of these two types of cardiac activity were analysed in 11 insulin-dependent diabetics (manifestation before the age of 40 years) with autonomic neuropathy, five patients with hyperthyroidism and 13 healthy subjects. In hyperthyroidism the heart rate was increased as was the incidence of ventricular premature systoles; spontaneous variations and exercise-induced adaptation in heart rate were preserved. In diabetic neuropathy spontaneous heart-rate variations were absent, but adaptation reactions to mental and physical stress were normal. Patients of both groups had an impaired awareness of normal and arrhythmic cardiac activity. Lack of vagal inhibition in diabetic neuropathy and noradrenergic activation in hyperthyroidism may be the respective causative factors in the described disorders of regulation and awareness.

Die Wahrnehmung normaler und pathologischer viszeraler Prozesse spielt bei einer Reihe internmedizinischer Erkrankungen eine wesentliche Rolle.

So kann zum Beispiel die beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung aufgrund ungenügender Katecholaminausschüttung bei autonomer Diabetesneuropathie dazu führen, daß der Patient dem drohenden hypoglykämischen Schock nicht mit rechtzeitiger Glucosezufuhr begegnen kann (14, 15, 17, 23, 30). Am kardiovaskulären System sind die Innervationsstörungen der autonomen Diabetesneuropathie besonders schwerwiegend, manchmal sogar lebensbedrohlich (10, 25, 31). Durch die Neuropathie nozizeptiver Afferenzen des Herzens fehlt die Schmerzwahrnehmung bei koronarer Hypoxie, so daß entlastende Verhaltensreaktionen sowie rechtzeitige diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei pektanginösen Beschwerden oder Myokardinfarkt unterbleiben (26). Die Erhöhung der Letalitätsrate von 35 auf 47% beim »stummen Herzinfarkt« bestätigt die klinische Bedeutung intakter Herzwahrnehmung (28). Wei-

tere Beispiele sind die Wahrnehmungsstörungen bei autonomer Deafferentierung am gastrointestinalen und urogenitalen System (6, 9, 13, 20, 32).

Weniger gut belegt ist die Bedeutung kardialer Wahrnehmungen bei Hyperthyreose. Wahrscheinlich ist jedoch, daß die persistierende ängstliche Erregung bei Hyperthyreose neben der erhöhten Katecholaminausschüttung auch auf die Wahrnehmung der oft erheblichen Tachykardien und Tachyarrhythmien zurückzuführen ist (24, 27, 29). Umgekehrt lassen die erhöhte Ablenkbarkeit und Konzentrationsschwäche der Hyperthyreosepatienten eine beeinträchtigte Diskrimination der Herzrhythmusänderungen erwarten.

Endokrine Aktivierung bei Hyperthyreose und neurogene Desaktivierung bei autonomer Diabetesneuropathie scheinen somit Paradigmen unterschiedlicher Bedingungsfaktoren viszeraler Wahrnehmungsstörungen am kardiovaskulären System darzustellen. Die vergleichende Untersuchung der Diskriminationsleistungen für verschiedene Herzaktionen (normaler Herzschlag, ventriku-

läre Extrasystolen, Tachykardien) erlaubt dabei, Art und Bedeutung der Wahrnehmungsstörungen genauer zu bestimmen. Ziel unserer Untersuchung war daher, a) die spontanen und situativen Herzfrequenzreaktionen unter verschiedenen Belastungsmanipulationen sowie die Herzrhythmusänderungen im 24-Stunden-Ablauf bei den paradigmatisch gewählten Erkrankungen im Vergleich mit herzgesunden Kontrollpersonen festzustellen und b) gleichzeitig Unterschiede in der Wahrnehmung von Herzfrequenz, Tachykardie und Extrasystolen zwischen den Gruppen zu bestimmen.

Patienten und Methoden

Patienten. Untersucht wurden 16 stationär behandelte Patienten und 13 Kontrollpersonen mit vergleichbaren soziobiologischen Variablen. Gruppenzusammensetzung und klinische Beschreibung zeigt Tabelle 1. Bei elf insulinpflichtigen Diabetikern mit einem Manifestationsalter unter 40 Jahren (5 Frauen, 6 Männer; Alter im Mittel 46,1 Jahre; mittlere Diabetesdauer 17,6 Jahre) mußte zumindest in einem autonomen Funktionssystem ein pathologischer Befund vorliegen. Untersucht wurde auf orthostatische Hypotonie, Blasenatonie, Gastroparese, pathologischen Histamin-test und erektile Impotenz. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren ausgeschlossen. Alle Patienten waren mehrere Tage vor der Untersuchung mit Insulin und Diät konstant eingestellt. – Alle Hyperthyreose-Patienten (5 Frauen; Alter im Mittel 54,0

Jahre) wiesen klinische Symptome und pathologische Laborwerte (T_3 -RIA, T_4 -RIA, T_4 /TBG-Quotient, TRH-Test) auf. – Bei den Personen der Kontrollgruppe (6 Frauen, 7 Männer; Alter im Mittel 34,7 Jahre) waren alle klinischen Funktions- und Labortests normal. Personen mit anderen Grundkrankheiten oder einer medikamentösen Behandlung wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen.

Kardiale Erkrankungen wurden bei allen Untersuchungsteilnehmern durch klinische Untersuchung sowie Echo- und Elektrokardiographie ausgeschlossen. Bei allen drei Gruppen wurden die erwähnten Labor- und Funktionstests durchgeführt.

Apparatur und Methodik. Über zwei Standard-Brustwandableitungen wurde das Elektrokardiogramm auf einem tragbaren EKG-Recorder (Medilog-FM-Recorder, Oxford Medical System Ltd./UK) aufgezeichnet. Zur Auswertung wurde die artefaktärmere Ableitung berücksichtigt. Die Ereignisspur des Recorders ermöglichte die Markierung der Untersuchungszeiträume für die Herzschlagwahrnehmung und der Arrhythmiewahrnehmungen durch die Probanden. Das zugehörige EKG-Analysegerät (Auswerteeinheit, Oxford Medical System Ltd./UK) lieferte die Herzfrequenz für die durch Ereignisstrigger markierten Intervalle und erlaubte die halbautomatische Entdeckung von Arrhythmien unter visueller Kontrolle.

Zur Bestimmung der Herzschlagwahrnehmung sollten die Probanden in definierten Zeitintervallen ihren Herzschlag zählen. Die so ermittelte subjektive Herzfrequenz (HF) wurde mit der objektiven desselben Intervalls verglichen. Als Treffer galten Abweichungen < 10%, bezogen auf die objektive Herzfrequenz.

Tab. 1. Personenkenndaten und Stoffwechselfparameter

autonome Diabetesneuropathie							
Fall	Alter (Jahre)	Diabetesdauer (Jahre)	Abweichung vom Idealgewicht (%)	HbA1 (%) Norm bis 8%	HbA1c (%) bis 6%	Kreatinin (mg/dl)	Retinopathie
1	57	23	- 10,5	11,9		1,1	Hintergrund
2	47	11	+ 1,3		9,7	0,8	proliferierend
3	60	24	+ 13,5		9,9	1,7	Hintergrund
4	38	14	- 3,4		7,6	0,8	Hintergrund
5	44	15	+ 13,7		7,7	0,7	Hintergrund
6	38	31	+ 30,4	10,1		1,0	Hintergrund
7	60	20	+ 24,9	12,0		1,9	Hintergrund
8	39	21	- 27,6		6,9	1,3	proliferierend
9	45	33	- 8,7		8,9	1,0	Hintergrund
10	32	6	+ 0,5		8,2	0,8	Hintergrund
11	26	12	+ 7,8		8,1	0,9	Hintergrund
Hyperthyreose							
Fall	Alter (Jahre)	Abweichung vom Idealgewicht (%)	T_3 (ng/dl) Norm bis 180	T_4 (µg/dl) bis 12,0	T_4 /TBG-Quotient bis 5,5		
1	49	+ 29,0	342	13,9	8,3		
2	69	+ 6,3	427	21,0	13,7		
3	52	+ 30,8	235	12,7	7,5		
4	46	+ 14,6	632	20,4	13,3		
5	54	+ 16,0	230	12,0	-		

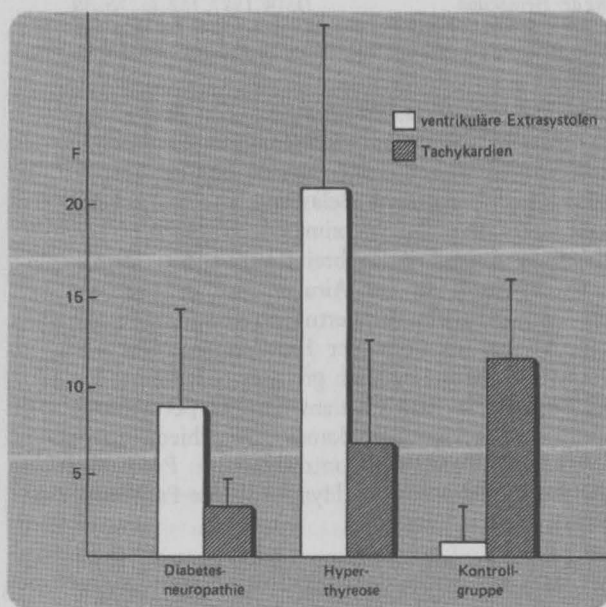


Abb. 2. Mittelwert und Standardfehler der absoluten Häufigkeit von Arrhythmien im Verlauf von 24 Stunden für die Stichproben autonome Diabetesneuropathie, Hyperthyreose und Kontrollen.

weisen die Gruppenvergleiche für die Häufigkeit von Tachykardien: Sie kommen signifikant häufiger bei der Kontrollgruppe vor (Kontrollgruppe – Diabetes-Patienten: $P < 0,001$ bzw. Kontrollgruppe – Hyperthyreose-Patienten: $P = 0,005$), wobei Kontrollgruppe und Diabetes-Patienten scharf voneinander getrennt sind (Abbildung 2).

Arrhythmiewahrnehmung. Obgleich die Wahrnehmungsmöglichkeiten für ventrikuläre Extrasystolen in beiden Patientengruppen häufiger waren als in der Kon-

trollgruppe, waren die Gesunden den Patienten in der Entdeckung überlegen (Abbildung 3). In beiden Patientengruppen waren die Trefferquoten äußerst gering (Hyperthyreose: 1,6%, Diabetes: 0%). Jedoch war die Trefferquote auch bei den Gesunden relativ gering (8,7%) und interindividuell stark unterschiedlich (0–100%), so daß sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ergeben. Ähnlich schwache Entdeckungslei-

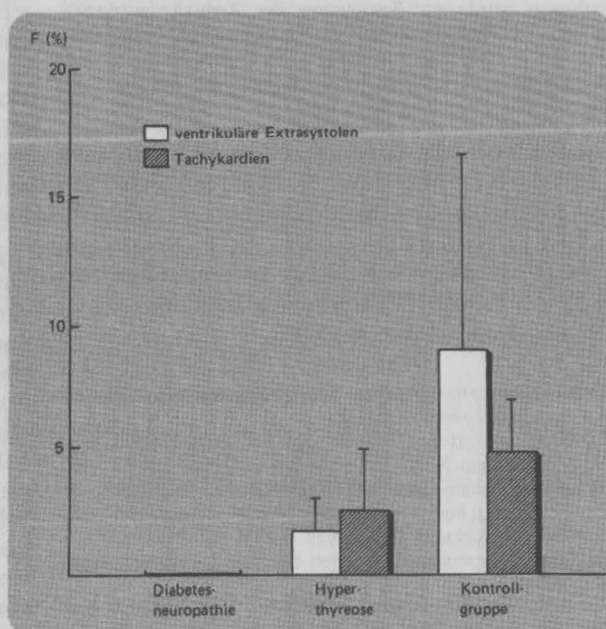


Abb. 3. Mittelwert und Standardfehler der Trefferquote (relative Häufigkeit korrekter Wahrnehmungen) bei Arrhythmien im Verlauf von 24 Stunden für die Stichproben autonome Diabetesneuropathie, Hyperthyreose und Kontrollen.

Tab. 2. Mittelwert (\bar{x}) und Standardfehler (SEM) der Herzfrequenz (min^{-1}) unter sieben Belastungsbedingungen für die Stichproben autonome Diabetesneuropathie (DAN), Hyperthyreose (HTH) und Kontrollen (KG) sowie Angabe signifikanter Gruppenunterschiede. n.s. = nicht signifikant

Belastung		KG	DAN	HTH	KG/DAN	KG/HTH	HTH/DAN
Liegen (I)	\bar{x}	69,67	80,42	85,20	n.s.	$P = 0,044$	n.s.
	SEM	3,84	5,92	5,20			
Stehen	\bar{x}	88,67	85,92	97,60	n.s.	n.s.	n.s.
	SEM	4,38	7,30	5,12			
Sitzen	\bar{x}	81,83	86,08	88,20	n.s.	n.s.	n.s.
	SEM	3,61	6,56	4,90			
Rechnen	\bar{x}	79,67	87,42	90,80	n.s.	n.s.	n.s.
	SEM	3,89	4,28	4,76			
Angstvorstellung	\bar{x}	75,83	87,33	94,40	n.s.	$P = 0,025$	n.s.
	SEM	4,12	4,26	4,95			
Kniebeugen	\bar{x}	93,09	97,00	98,60	n.s.	n.s.	n.s.
	SEM	5,52	5,19	8,78			
Liegen (II)	\bar{x}	78,17	80,75	88,00	n.s.	n.s.	n.s.
	SEM	5,83	4,23	6,35			

Tab. 3. Mittelwert (\bar{x}) und Standardfehler (SEM) der Trefferanzahl, gemittelt über alle sieben Belastungsbedingungen für die Stichproben autonome Diabetesneuropathie (DAN), Hyperthyreose (HTH) und Kontrollen (KG) sowie Angabe signifikanter Gruppenunterschiede. n.s. = nicht signifikant

		KG	DAN	HTH	KG/DAN	KG/HTH	HTH/DAN
Treffer	\bar{x}	1,17	0,55	0,40	n.s.	n.s.	n.s.
	SEM	0,44	0,45	0,25			
Fehler	\bar{x}	5,33	3,82	6,20	n.s.	n.s.	n.s.
	SEM	0,55	0,96	0,58			
keine Angabe	\bar{x}	0,50	2,64	0,40	$P = 0,05$	n.s.	n.s.
	SEM	0,40	0,97	0,39			

stungen boten alle Gruppen bei der Wahrnehmung von Tachykardien (Abbildung 3). Während sich Diabetes- und Kontrollgruppe trotzdem signifikant unterscheiden (höhere Trefferquoten bei der Kontrollgruppe; $P = 0,023$), nähern sich die Patienten mit Hyperthyreose in diesem Fall den Wahrnehmungsleistungen der Gesunden an (Kontrollgruppe: 5,0%, Hyperthyreose-Patienten: 2,6%). Bemerkenswert ist, daß die Diabetiker mit autonomer Neuropathie Trefferquoten von 0% sowohl für ventrikuläre Extrasystolen als auch für Tachykardien aufweisen und somit einen völligen Ausfall der Wahrnehmung von Herzarrhythmien haben.

Diskussion

Die untersuchten neuroendokrinen Störungen zeigen eine Reihe von Einflüssen auf die Herzaktion und deren Wahrnehmung:

Bei insulinbedürftigen Diabetikern mit autonomer Neuropathie ist die Spontanvariabilität der Herzfrequenz deutlich herabgesetzt; belastungsbedingte Frequenzreaktionen sind jedoch unbeeinträchtigt. Eine weitgehende Fixierung der Herzfrequenz außerhalb psychischer und physischer Belastungsreaktionen ist daher ein auffälliges Merkmal dieser Patientengruppe und als Frühmanifestation der kardialen Neuropathie bekannt. Dabei kommt es zuerst zu einer parasympathischen Denervierung. Hingegen muß nach unseren Ergebnissen und denen anderer Autoren (3) bei Patienten ohne Spontanschwankungen nicht unbedingt eine persistierende Tachykardie auftreten. Außerdem sind reaktive Tachykardien mit Frequenzsteigerungen von 20% und mehr bei Patienten mit autonomer Neuropathie selten. Ventrikuläre Extrasystolen treten bei einigen Patienten vermehrt auf. Eine derartige Zunahme wurde bislang nicht beschrieben (11). Die Wahrnehmung kardialer Arrhythmien (Tachykardien, definiert als Frequenzsteigerungen von 20% und mehr über das Ausgangsniveau oder singuläre ventrikuläre Extrasystolen) ist völlig aufgehoben, die des normalen Herzschlags eingeschränkt. Das läßt darauf schließen, daß bereits in den Frühstadien der autonomen Diabetesneuropathie kardiale Afferenzen erheblich betroffen sind.

Bei Hyperthyreose ist die Herzfrequenz erhöht, wobei spontane Schwankungen und kardiale Anpassungsreaktionen bei Belastung erhalten bleiben. Bei einigen Patienten ist eine deutliche ventrikuläre Extrasystolie feststellbar. Das entspricht den bekannten Veränderungen bei Hyperthyreose (12, 18, 22). Tachykardien, definiert als Frequenzsteigerung von 20% und mehr, sind bei den untersuchten Patienten aber selten. Die Wahrnehmung der normalen und pathologischen Herzaktion ist eingeschränkt, aber nicht völlig aufgehoben. Insbesondere die Wahrnehmung von Tachykardien bleibt weitgehend erhalten.

Die Unterschiede im Herzfrequenzverhalten zwischen beiden Patientengruppen spiegeln die unterschiedlichen Pathomechanismen wider, die den Erkrankungen zugrunde liegen: vagale Enthemmung bei Diabetesneuropathie (2, 7, 8, 33), noradrenerge Aktivierung bei der Hyperthyreose (5, 16, 19, 29). Die Beeinträchtigung bzw. der Verlust der kardialen Wahrnehmung bei Diabetesneuropathie bestätigt die vagale Denervierung für den afferenten Zweig. Die Wahrnehmungsstörung ist demzufolge durch einen peripheren Ausfall der Reizübermittlung zu erklären. Bei Hyperthyreose ist die Wahrnehmungsstörung weniger deutlich ausgeprägt, wobei hier eher zentrale Faktoren der Reizverarbeitung bedeutsam sein dürften. Vermutlich führt die endokrine Aktivierung sowohl direkt zu Aufmerksamkeitsstörungen als auch zur Konkurrenz unterschiedlicher viszeraler Sensationen über die allgemeine Erhöhung vegetativer Aktivität.

Diese Wahrnehmungsstörungen können von erheblicher praktisch-klinischer Bedeutung sein: Kardiale Funktionsstörungen werden nicht mehr bemerkt und in ihrem Krankheitswert angemessen eingeschätzt. Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt, die besonders bei Diabetes-Patienten eine Gefährdung darstellen, gehen häufig mit ventrikulären Arrhythmien einher. Ist bei autonomer kardialer Neuropathie die Schmerzempfindung aufgehoben, verlieren auch die Arrhythmien durch die zusätzliche Wahrnehmungsstörung ihren Wert als Warnzeichen. Bei Hyperthyreose können durch diese Wahrnehmungsstörung trotz der Katecholaminüberschwemmung des Organismus mit maximaler Aktivierung Krankheitssymptome nur unzureichend wahrgenommen werden.

nommen und eingeordnet werden. Gerade Herzrhythmusstörungen zählen zu den Frühsymptomen der Hyperthyreose und werden so als Krankheitssymptome nicht zur Kenntnis genommen. Dieser Aspekt wurde für die rechtzeitige Diagnose dieser Erkrankung bisher zu wenig berücksichtigt.

Literatur

- (1) Airaksinen, K. E. J., P. J. Nieminen, I. Pirritahott, J. T. Takkunen: Standard ECG: a useful screening method for diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 9 (1986), 103.
- (2) Aisch, W., U. Zwiener, N. Tiedt, W. D. Kaiser, G. Panzram: Spontanrhythmen des Herz-Kreislauf-Systems bei autonomer diabetischer Neuropathie. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* 36 (1984), 26.
- (3) Bennett, T.: Physiological investigation of diabetic autonomic failure. In Bannister, R. (Ed.): *Autonomic Failure* (Oxford University Press: Oxford-New York-Toronto 1983), 406.
- (4) Bethge, K. P.: Langzeitelektrokardiografie bei Gesunden und bei Patienten mit koronarer Herzkrankung (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1982).
- (5) Bilezikian, J. P., J. N. Loeb: The influence of hyperthyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr. Rev.* 4 (1983), 378.
- (6) Bradley, W. E.: Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.* 92 (1980), 323.
- (7) Clarke, B. F., D. J. Ewing: Resting heart rate and diabetic autonomic neuropathy. *N. Y. St. J. Med.* 82 (1982), 908.
- (8) Clarke, B. F., D. J. Ewing: Cardiovascular reflex tests in the natural history of diabetic autonomic neuropathy. *N. Y. St. J. Med.* 82 (1982), 903.
- (9) Ellenberg, M.: Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.* 92 (1980), 321.
- (10) Ewing, D. J., I. W. Campbell, B. F. Clarke: Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981/i, 183.
- (11) Ewing, D. J., Q. F. Borse, P. Travis, F. Bellavere, J. M. Neilson, B. F. Clarke: Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes* 32 (1983), 101.
- (12) Forfar, J. C., G. C. Caldwell: Hyperthyroid heart disease. *Clin. Endocr. Metab.* 14 (1985), 491.
- (13) Frimodt-Møller, C.: Diabetic cystopathy. *Epidemiology and related disorders. Ann. intern. Med.* 92 (1980), 318.
- (14) Hilsted, J., S. Madsbad, T. Kraup, L. Sestoft, N. J. Christensen, B. Tronier, H. Galbo: Hormonal, metabolic, and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 30 (1981), 626.
- (15) Hoeldtke, R. D., G. Boden, C. R. Shumann, O. E. Owen: Reduced epinephrine secretion and hypoglycemia unawareness in diabetic autonomic neuropathy. *Ann. intern. Med.* 96 (1982), 459.
- (16) Iskandrian, A. S., L. Rose, A. H. Hakki, B. L. Segal, S. A. Kane: Cardiac function in hyperthyroidism. *Clin. Cardiol.* 51 (1983), 549.
- (17) Kleinbaum, J., H. Shamon: Impaired counterregulation of hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 32 (1983), 493.
- (18) Köbberling, J., G. Hintze, H. C. Blossy, H. Dirks, D. Emrich, G. Mayer, H. Schicha: Diagnostische Probleme der Hyperthyreose im höheren Lebensalter. *Dtsch. med. Wschr.* 106 (1981), 973.
- (19) Krulich, L.: Neurotransmitter control of thyrotropin secretion. *Neuroendocrinology* 35 (1982), 139.
- (20) Lautenbacher, S., R. Hölzl, M. Haslbeck: Gastrointestinale Störungen. In Strian, F., M. Haslbeck (Hrsg.): *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1986), 86.
- (21) Lown, B., M. Wolf: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44 (1971), 130.
- (22) Lüderitz, B.: Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. *Pathophysiologie, Klinik, Therapie* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1981).
- (23) Palmer, J. P., D. Porte jr.: Neural control of glucagon secretion. In Lefebvre, P. J. (Ed.): *Glucagon II. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 66/II* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1983), 115.
- (24) Pennebaker, J. W.: Stimulus characteristics influencing estimation of heart rate. *Psychophysiology* 18 (1981), 540.
- (25) Runge, M., J. Kühnau: Die autonome kardiale Neuropathie. *Dtsch. med. Wschr.* 108 (1983), 109.
- (26) Schöpfer, W., M. Runge, J. Kühnau, W. Rehpenning: Autonome kardiale Neuropathie bei Diabetikern kann Risikofaktor sein. *Kliniker* 12 (1983), 474.
- (27) Skelton, C. L.: The heart and hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.* 307 (1982), 1206.
- (28) Soler, N. G., M. A. Bennett, B. L. Pentecost, M. G. Fitzgerald, J. M. Malins: Myocardial infarction in diabetes. *Quart. J. Med.* 173 (1975), 125.
- (29) Strian, F.: *Klinik der Angst*. In Strian, F. (Hrsg.): *Angst - Grundlagen und Klinik* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1983), 301.
- (30) Strian, F., M. Haslbeck: *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1986), 115.
- (31) Watkins, P. J., M. E. Edmonds: Clinical presentation of diabetic autonomic failure. In Bannister, R. (Ed.): *Autonomic Failure* (Oxford University Press: Oxford-New York-Toronto 1983), 337.
- (32) Watkins, P. J., M. E. Edmonds: Sympathetic nerve failure in diabetes. *Diabetologia* 25 (1983), 73.
- (33) Wieling, W.: Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy. *Brit. med. J.* 286 (1983), 1285.

Dipl.-Psych. S. Lautenbacher, Dr. Henrica Stalman, Dr. F. Strian
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie
 Neurologische Poliklinik
 8000 München 40, Kraepelinstr. 10

Prof. Dr. M. Haslbeck
 Forschergruppe Diabetes
 III. Medizinische Abteilung
 Krankenhaus München-Schwabing
 8000 München 40, Kölner Platz 1