

**Magnetresonanztomographische Diagnostik diabetogen bedingter
mikrovaskulärer Durchblutungsstörungen und deren Reversibilität
am Endorgan Herz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Hanno Ruland

aus Bonn

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Omran
2. Gutachter: Prof. Dr. A. Welz

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.10.2015

Aus dem Lehrkrankenhaus St. - Marien - Hospital Bonn
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Schneider
Chefarzt der internistischen Abteilung: Prof. Dr. med. H. Omran

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Übersicht	6
1.2 Bedeutung des Diabetes Mellitus	6
1.2.1 Epidemiologie und Entwicklung	7
1.2.2 Diabetes Mellitus Assoziierte Komplikationen	8
1.2.3 Kardiovaskuläres Risiko und Mortalität	9
1.3 Pathophysiologische Grundlagen diabetogen bedingter Gefäß- Veränderungen	10
1.3.1 Risikofaktoren mikro- und makrovaskulärer Komplikationen	10
1.3.2 Pathophysiologie der diabetogenen Angiopathie	11
1.4 Innenschichtschämie des Herzens	13
1.4.1 Definition	13
1.4.2 Pathophysiologie	15
1.4.3 Bildgebende Diagnostik	17
1.5 Fragestellung	21
2. Methoden	22
2.1 Studienaufbau	22
2.1.1 Patienten	22
2.1.2 Einschlusskriterien	22
2.1.3 Ausschlusskriterien	23
2.1.4 Studienablauf	23
2.2 Therapie und Risikoreduktion	24
2.3 Kardiale Adenosin – Stress – Kernspintomographie	26
2.3.1 Vorbereitungen	26
2.3.2 CMR – Protokoll	26
2.3.3 Auswertung der erhobenen Daten/ Befund	29
2.4 Statistische Berechnungen	32
2.4.1 Berechnung des Statistischen Risikos	32
2.4.2 Statistische Auswertung	32
3. Ergebnisse	33
3.1 Statistische Auswertung	33
3.1.1 Klinische Daten des Patientenkollektives	33
3.1.2 Risikoprofil des Patientenkollektiv	34
3.1.3 Ergebnisse CMR 1	35
3.2 Statistischer Vergleich der Ein- und Abschluss – Untersuchung	36
3.2.1 Vergleich der klinischen Untersuchungsergebnisse und Laborparameter des..... Gesamtkollektivs	36
3.2.2 Vergleich der berechneten Risiken	38
3.2.3 Darstellung der Veränderungen auf Patientenebene	38
3.2.4 Vergleich: Ergebnisse CMR – 1 und CMR – 2	41
3.3 Gegen den Trend verlaufende Patientendaten	43

4. Diskussion	45
4.1 Zusammenfassung des Ergebnisteils	45
4.2 Erklärung des erhöhten Auftretens der Innenschichtischämie	46
4.2.1 Pathophysiologische Betrachtung	46
4.2.2 Vergleich mit anderen Studienergebnissen.....	46
4.2.3 Situation bezüglich der kardialen Komplikationen	47
4.3 Warum MRT.....	47
4.3.1 Bildgebung der Myokardperfusion.....	47
4.3.2 Kardiale Adenosin – Stress – Kernspintomographie	47
4.4 Prävalenz der Innenschichtischämie	48
4.4.1 Aktuelle Datenlage	48
4.4.2 Vergleich der vorliegenden Daten	49
4.5 Beeinflussbarkeit diabetogener Endorganschäden	50
4.5.1 Reduktion der Innenschichtischämie.....	50
4.5.2 Erklärungsmodell der Ischämie – Reduktion	51
4.5.3 Vergleich mit anderen Studienergebnissen.....	52
4.6 Limitationen.....	53
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	59
7. Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

ACE – Hemmer	Angiotensin Converting Enzym – Hemmer
ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
AT1 – Blocker	Angiotensin Rezeptor – Blocker
BMI	Body Mass Index
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CT	Konventionelle Insulintherapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EF	Ejektionsfraktion
ICT	Intensivierte Konventionelle Insulintherapie
KHK	Koronare Herzkrankheit
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RKI	Robert Koch Institut

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Die dieser Dissertation zu Grunde liegende Pilotstudie untersucht, ob bei Diabetikern mit schlecht eingestelltem Glukosestoffwechsel eine Innenschichtschämie des Herzens mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) nachzuweisen und diese unter leitliniengerechter antidiabetischer Therapie reversibel ist. Um in das Thema einzuführen, wird zunächst die Bedeutung des Diabetes mellitus dargestellt. Dazu wird, unter Betonung der kardiovaskulären Problematik, ein Überblick über die relevanten epidemiologischen Daten, krankheitsbedingten Komplikationen und pathophysiologischen Grundlagen gegeben. Anschließend erfolgt eine Darstellung der als „Innenschichtschämie“ bezeichneten mikrovaskulären Perfusionsstörung des Herzens. Den Abschluss der Einleitung bildet die Formulierung der Fragestellung. Im Anschluss folgen die Ausführungen zu Methodik und Ergebnissen sowie die Diskussion der erhobenen Daten und ihrer Relevanz.

1.2 Bedeutung des Diabetes mellitus

Ein manifester Diabetes mellitus reduziert die Lebenserwartung statistisch um 5-10 Jahre (Giani, 2004). Es besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen, die, wenn der entglittene Glukosestoffwechsel unbehandelt oder schlecht eingestellt bleibt, einen massiven Einfluss auf Lebensqualität und -dauer haben und zusätzlich eine erhebliche kostenbedingte Belastung des Gesundheitssystems bedeuten (Giani, 2004); (Marshall und Flyvbjerg, 2006). Das verfrühte und gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen ist dabei der wesentliche Faktor für die erhöhte Morbidität und Mortalität.

1.2.1 Epidemiologie und Entwicklung

Nach den Ergebnissen der aktuellen DEGS1 – Studie des Robert – Koch – Institutes (RKI) liegt die heutige Lebenszeitprävalenz eines Diabetes mellitus bei 7,2 % für Deutsche von 18 bis 79 Jahren. Gegenüber der Erhebung im Rahmen des Bundesgesundheits surveys von 1998 hat damit die Prävalenz um 38 % zugenommen (Abb. 1) (Robert Koch Institut, 2012).

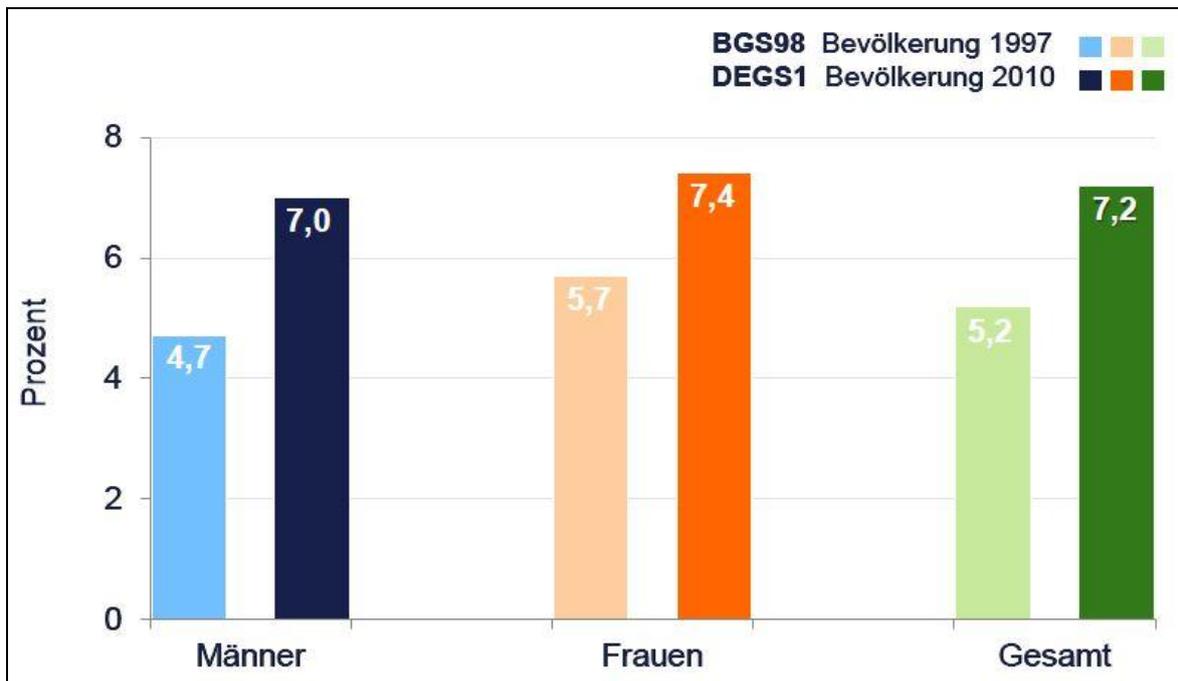


Abb. 1: Vergleich der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1997 und 2010

Dabei besteht eine deutliche Altersabhängigkeit mit Anstieg der Prävalenz vor allem ab dem 60. Lebensjahr. Die Verteilung der Erkrankungshäufigkeit bei Frauen und Männern ist altersabhängig (s. Abb. 2, unten).

Die Zahl der Patienten mit bisher undiagnostiziertem Diabetes wurde bislang als noch einmal so hoch eingeschätzt (Rathmann et al., 2003). Die aktuelle Datenerhebung des RKI zeigt hier eine vergleichsweise niedrigere Zahl mit einer Prävalenz eines unerkannten Diabetes mellitus von insgesamt 2,1 % (Frauen: 1,1 %; Männer: 3,1 %) (Robert Koch Institut, 2012).

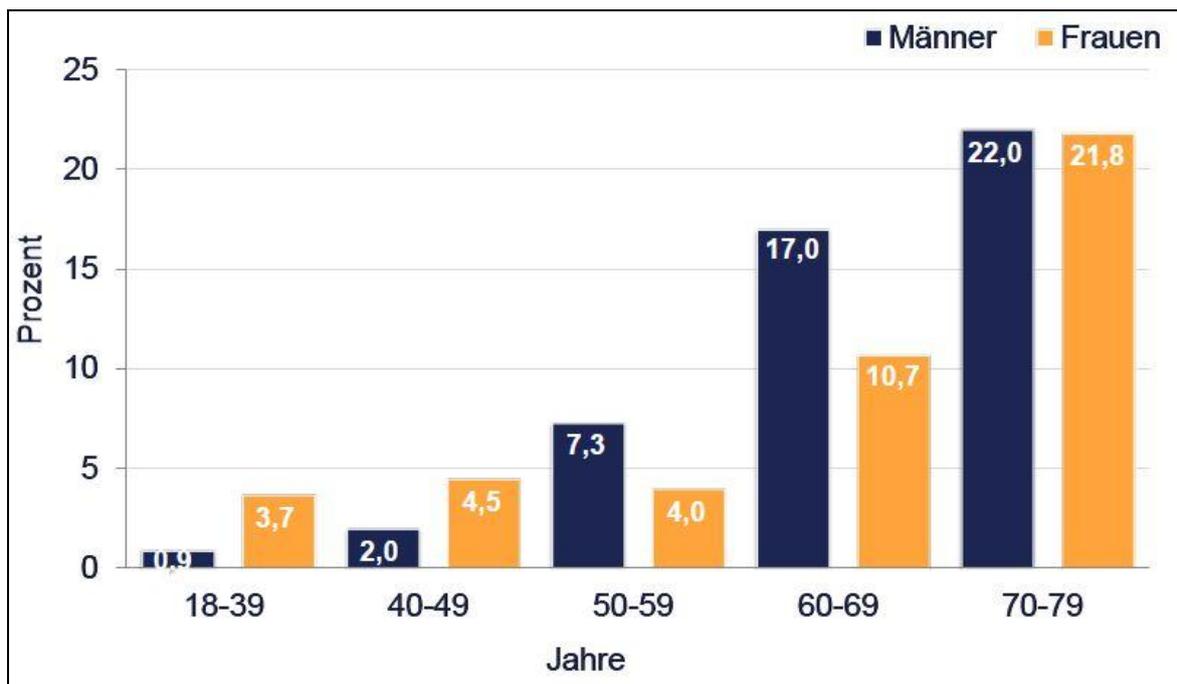


Abb. 2: Altersabhängige Verteilung der Prävalenz des Diabetes bei Frauen und Männern

Als Ursache für die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit über die letzten Jahrzehnte wird die zunehmende Verbreitung der Diabetes mellitus – assoziierten Risikofaktoren mit Zunahme des Metabolischen Syndroms und die steigende Lebenserwartung angenommen (Giani, 2004).

1.2.2 Diabetes mellitus assoziierte Komplikationen

Der Krankheitsverlauf des Diabetes mellitus wird vor allem durch das Auftreten von diabetesinduzierten Folgeerkrankungen bestimmt. Dabei unterscheidet man mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Zu den letzteren werden die Koronare Herzkrankheit (KHK), cerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) gezählt. Als mikrovaskuläre Komplikationen bezeichnet man die diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Die Innenschichtischämie des Herzens ist als mikrovaskulär bedingter Endorganschaden ebenfalls hierunter einzuordnen. Im Rahmen des Krankheitsverlaufes kommt es dabei zu einer zunehmenden Organ- dysfunktion mit entsprechender Folgesymptomatik.

Es konnte in vielfachen Studien nachgewiesen werden, dass Diabetiker ein ausgeprägt erhöhtes Risiko haben, diese Komplikationen zu erleiden (Kannel und McGee, 1979; Rodriguez et al., 2002; Shichiri et al., 2000; Ziegler et al., 1993).

Vor allem hierunter ist die schlechte Prognose eines nicht ausreichend behandelten Diabetes mellitus zu erklären. Die kardiovaskulären Folgeerkrankungen sind dabei besonders schwerwiegend und prognosebestimmend und werden im nachfolgenden Abschnitt gesondert besprochen; zu der Pathophysiologie der diabetogen bedingten Gefäßveränderungen folgen Ausführungen in Abschnitt 1.3 und 1.4.

1.2.3 Kardiovaskuläres Risiko und Mortalität

Diabetiker haben gegenüber Nichtdiabetikern ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Diese sind zudem die Hauptursache der hohen Morbidität und Mortalität von Diabetikern.

In den Industriestaaten der westlichen Welt ist der Diabetes mellitus die vierthäufigste Todesursache. Dies beruht vor allem auf der Häufigkeit von schwerwiegenden Verläufen einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) (UKPDS, 1998). Es versterben 70-75 % der Diabetiker an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen; die KHK ist darunter mit weitem Abstand die Häufigste (Giani, 2004; Lichtenauer et al., 2003). Zusätzlich ist nach Lowel (Lowel et al., 2000) die 5-Jahres-Mortalität nach einem erlittenen transmuralen Herzinfarkt bei Diabetikern nachweislich signifikant um das 1,6 fache erhöht und auch die Gefahr der Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt ist gesteigert (Lichtenauer et al., 2003). In bislang publizierten epidemiologischen Studien schwankt das, gegenüber Nichtdiabetikern, angegebene Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zwischen 1,5- bis 6,2-fach bei Männern und 1,8- bis 10,9-fach bei Frauen (Median: 2,5 bzw. 3,3) (Giani, 2004). Die Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters haben für Männer ein 3,7 faches, für Frauen bis zu 5,9 faches Risiko für das Erleiden eines Herzinfarktes gegenüber der Normalpopulation ergeben (Löwel, 1999). Damit wird einem Diabetiker ohne manifeste KHK das gleiche Risiko für das Erleiden eines Herzinfarktes zugeschrieben, wie einem Nichtdiabetiker nach erlittenem Herzinfarkt (Adler et al., 2002). Weiterhin treten Komplikationen früher als bei Nichtdiabetikern auf und zeigen häufig eine raschere und malignere Progredienz (Hanefeld et al., 1997; Manson et al., 1991).

Diese gegenüber Nichtdiabetikern gesteigerte Mortalität ist in ihrem Ausmaß stark von dem Alter bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus abhängig. Während bei Patienten mit einer Diagnose vor dem 35. Lebensjahr ein mittlerer Verlust von 25,9 Jahren statistisch belegt wurde, waren es bei Manifestation nach dem 85. Lebensjahr weniger als 12 Monate (Giani, 2004).

1.3 Pathophysiologische Grundlagen diabetogen bedingter Gefäßveränderungen

1.3.1 Risikofaktoren mikro- und makrovaskulärer Komplikationen

Als zu Grunde liegende, unabhängige Risikofaktoren Diabetes – assoziierter Gefäßveränderungen gelten zunächst die hyperglykämische Stoffwechsellage und ein erhöhter HbA1c (Levitan et al., 2004; Selvin et al., 2005 a; Selvin et al., 2004). Der HbA1c ist ein anerkannter Langzeitparameter, der eine Beurteilung der Güte der Blutzuckereinstellung über den Zeitraum der letzten 2-3 Monate gewährt. Bei länger andauernder Hyperglykämie kommt es zu einer verstärkten, nichtenzymatischen Glycierung von Proteinen im Gefäßsystem. Dabei erfolgt eine Anlagerung von Glukose an Hämoglobinmoleküle. Der Anteil des glycierten Hämoglobins in Bezug auf das Gesamthämoglobin wird als „HbA1c“ in Prozent angegeben. Nichtdiabetiker überschreiten normalerweise Werte von 6,1 % nicht, als idealer Zielwert bei Diabetikern gilt ein HbA1c von <6,5 %.

Epidemiologische Studien konnten aufzeigen, dass das Risiko vaskulärer Komplikationen mit steigendem Nüchternblutzucker oder Anstieg des HbA1c ebenfalls anwächst (Selvin et al., 2004). Dabei haben u.a. Khaw (Khaw et al., 2004) und Stratton (Stratton et al., 2000) gezeigt, dass kein Schwellenwert für ein erhöhtes Risiko besteht. Darüber hinaus nimmt dieses mit der Erkrankungsdauer zudem kontinuierlich zu (Giani, 2004).

Andersherum kann durch eine Verbesserung der Glukosestoffwechsellage das kardiovaskuläre Risiko reduziert werden. So konnte in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998) der positive Effekt eines zunehmend normalisierten Glukosestoffwechsels auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen aufgezeigt werden (UKPDS33, 1998). Es wurde durch eine Senkung des mittleren HbA1c um 1 % eine Reduktion des Risikos für Herzinfarkte um 14 % und für Tod um 21 % erreicht

(Stratton et al., 2000). Auch die Arbeitsgruppe um Selvin (Selvin et al., 2005 b) konnte in einer Metaanalyse relevanter Interventions – Studien zeigen, dass durch eine Reduktion des HbA1c eine signifikante Absenkung der Rate manifester koronarer Herzerkrankungen erfolgte. Aber auch für mikrovaskuläre Endpunkte wurden signifikante Risikoreduktionen dokumentiert. In der ADVANCE – Studie wurde das relative Risiko der diabetogenen Nephropathie um 21 % gesenkt, im Rahmen der Kumamoto – Studie konnte unter intensivierter Insulintherapie das absolute Risiko mikrovaskulärer Endpunkte um 25 % gesenkt werden (Ohkubo et al., 1995; Shichiri et al., 2000).

Darüber hinaus gelten die „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren natürlich auch bei Diabetikern: Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, sowie die nicht beeinflussbaren Risikofaktoren Alter und Geschlecht und familiäres Risiko (Lichtenauer et al., 2003; Tschöpe, 2006; Watkins, 2003). Manifeste diabetogen bedingte Endorganschäden selbst haben einen negativ prädiktiven Wert (Lichtenauer et al., 2003; Zellweger, 2006). Während präventive Therapiemaßnahmen zur Reduktion dieser Risikofaktoren nachweislich die Mortalität und Morbidität reduzieren (Shichiri et al., 2000; Stamler et al., 1993).

1.3.2 Pathophysiologie der diabetogenen Angiopathie

Im Zentrum der pathophysiologischen Mechanismen stehen die endotheliale und glattmuskuläre Dysfunktion mit einem Überwiegen von prothrombotisch/ vasokonstriktiven gegenüber antithrombotisch/ vasodilatativen Mediatoren. Des Weiteren besteht im Rahmen der diabetischen Thrombozytopathie eine erhöhte Gerinnungsneigung (Gartner und Eigentler, 2008; Tooke, 2000). Die genannten Mechanismen entstehen und verstärken sich in Folge der diabetogenen Stoffwechselstörungen, also der Hyperglykämie, der Anhäufung von glycierten Proteinen und Fettsäuren - auch AGEs („Advanced glycation end products“) genannt, der peripheren Insulinresistenz und der Diabetes – assoziierten Fettstoffwechselstörung.

Das Endothel, als Bindeglied zwischen Blutzirkulation und übriger Gefäßwand, nimmt eine Schlüsselstellung bei der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase ein. Normalerweise reguliert es über bioaktive Mediatoren den lokalen Blutfluss und Stoffwechsel, die Gerinnungshemmung, Thrombozytenfunktion und die mono- und

leukozytäre Diapedese. Eine zentrale Bedeutung nimmt dabei der Mediator Stickstoffmonoxid (NO) ein. Er fördert die Vasodilatation, wirkt der Interaktion von Blutplättchen und Leukozyten mit der Gefäßwand entgegen und unterdrückt die Proliferation glattmuskulärer Gefäßwandanteile. Unter einer zunehmenden Dysfunktion des Endothels kommt es entsprechend zu einer vermehrt atherogenen Lage: Die Perfusion wird vermindert (Vasokonstriktion) und der Blutstrom damit verlangsamt. Die Blutgerinnung und Thrombozytenaggregation werden aktiviert, proinflammatorische Zytokine und Chemokine zunehmend ausgeschüttet. Es folgt eine vermehrte Diapedese von Monozyten und Leukozyten sowie eine Migration glatter Muskelzellen in die Intima, mit der Folge erster histo – morphologischer Veränderungen im Sinne der Atherosklerose (Creager et al., 2003). Störungen der NO – Funktion durch eine verminderte Synthese und/ oder einen vermehrten Abbau von NO im Rahmen eines manifesten Diabetes mellitus konnten in einigen experimentellen Modellen und auch klinischen Studien nachgewiesen werden und stellen somit eine wahrscheinliche Kernursache der Prädisposition für atherogene Gefäßveränderungen bei Diabetikern dar (Creager et al., 2003).

Insgesamt führen also verschiedene Mechanismen auf dem Boden der diabetischen Stoffwechseleränderungen zu einem atherogenen Milieu und einer Beeinträchtigung der normalen Gefäßfunktion. Die schädigende Wirkung erfolgt dabei vor allem über eine verminderte NO – Verfügbarkeit, gesteigerten oxidativen Stress und eine Störung der zellulären Signaltransduktion. Dabei verstärken sich einige dieser Veränderungen gegenseitig und führen so zu dem beschriebenen hohen Komplikationsrisiko des Diabetikers.

Das Ausmaß des Risikos für die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen ist dabei von der Glukosestoffwechsel – Einstellung abhängig. Ein anerkanntes Maß für die Güte der Diabetes – Einstellung ist der HbA1c.

1.4 Innenschichtischämie des Herzens

1.4.1 Definition

Die Herzwand kann anatomisch in verschiedene Schichten eingeteilt werden. Die äußerste Schicht auf der Oberfläche des Herzens ist das seröse Epikard, streng genommen schon Teil des, das Herz umhüllenden Perikards (Lamina visceralis pericardii serosi). Darunter liegt nun, als mittlere und dickste Schicht, das Myokard, die eigentliche Muskelmasse des Herzens. Die innerste, die Herzhöhlen auskleidende Schicht, ist das Endokard, ein einschichtiges, flaches Epithel (s. Abb 3, unten).

Mit dem Begriff der Innenschichtischämie des Herzens wird ein Perfusionsdefizit des Myokards bezeichnet, welches an das Endokard angrenzt, also im innersten Ring der myokardialen Muskelmasse gelegen ist. Dabei ist die Innenschichtischämie zirkulär subendokardial lokalisiert, während eine Perfusionsstörung auf dem Boden einer KHK, also durch eine koronararterielle Stenosierung bedingt, fokal subepikardial bis transmural verläuft. Die perfusionsgestörten Areale sind hier in Abhängigkeit von dem betroffenen Gefäß bzw. Gefäßabschnitt lokalisiert.

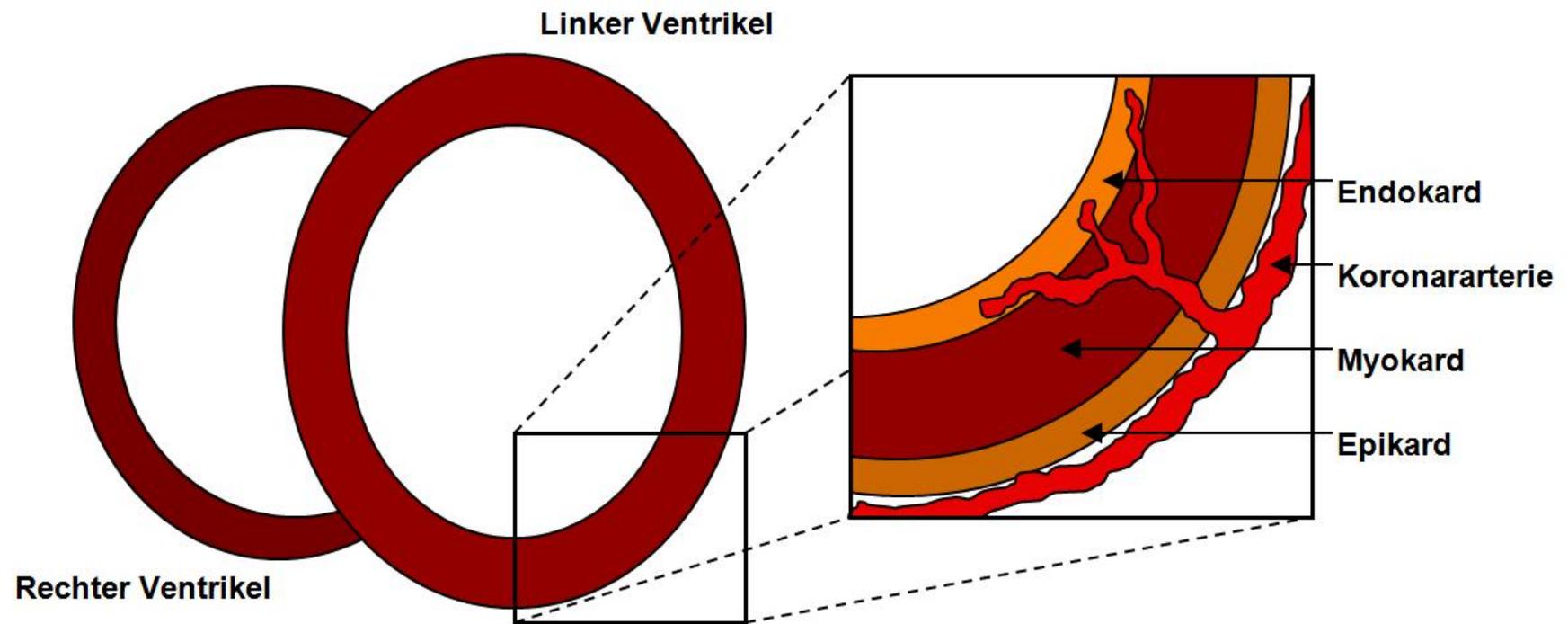


Abb. 3: Schematische Darstellung des schichtweisen Aufbaus des Myokards im Querschnitt durch das Herz

1.4.2 Pathophysiologie

Der Abgrenzung der Innenschichtischämie von Durchblutungsstörungen die bis in Bereiche der weiteren Wandabschnitte reichen (subepikardial, oder, die ganze Wand betreffend: transmural), liegen pathophysiologische Überlegungen zu Grunde.

Die Durchblutung des Myokards erfolgt über die, dem Herzen außen anliegenden Koronargefäße (A. coronaria dextra und A. coronaria sinistra mit ihren beiden Hauptästen R. interventricularis anterior und R. circumflexus). Der Blutfluss in dem sich weiter aufzweigenden Gefäßbett ist entsprechend von den äußeren myokardialen Schichten (subepikardial) zu den inneren Schichten (subendokardial) gerichtet. Die subendokardialen Myokardanteile liegen also in der arteriellen Endstrombahn.

Die Durchblutung des Myokards ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig: Zum einen von dem koronaren Perfusiondruck, der sich annähernd aus der Differenz von diastolischem Blutdruck (Einstrom des Blutes in die Koronarien aus der Aorta) und dem Druck im rechten Vorhof berechnet (Mündung des koronarvenösen Abflusses im Sinus coronarius). Die koronare Perfusion erfolgt auf Grund des hohen Druckes während der systolischen Herzkontraktion fast ausschließlich in der Diastole. Zum anderen beeinflussen die bestehenden Gefäßwiderstände und örtlichen Drücke (Wandspannung, Ventrikelfüllungsdruck) die Perfusion (Rajappan et al., 2002). Der Gefäßwiderstand wird im Rahmen einer Angiopathie durch die Verringerung des Gesamtquerschnittes und der Dilatationsfähigkeit erhöht. Die Wandspannung ist nach Laplace proportional von der Muskelmasse (Herzgröße) und den intraluminalen Drücken abhängig.

Eine verminderte myokardiale Blutversorgung kann also die Folge eines verminderten koronararteriellen Blutflusses (KHK), einer verkürzten Dauer der Diastole, einer Verminderung des diastolischen Blutdruckes, einer Erhöhung des zentralen Venendruckes, des Gefäßwiderstandes oder der Wandspannung oder aber eines Anstiegs des intrakavitären Druckes sein (Petersen et al., 2007). Auf Grund der Lage der subendokardialen Myokardanteile im Bereich der arteriellen Endstrombahn zeigen sich Perfusionsstörungen hier als erstes und führen am frühesten zu ernstesten Konsequenzen (Jerosch-Herold und Wilke, 1997). Dies wird eingänglich mit dem Begriff der „Wave of infarction“ veranschaulicht, die von innen nach außen im Myokard abläuft.

In Bezug auf die Innenschichtischämie des Herzens wurden pathologische Veränderungen der prä – arteriolen Widerstandsgefäße (Durchmesser: 500-100 μm) als Teil der Pathogenese beschrieben. Dabei erfolgt in verstreut liegenden, präarteriolen Gefäßabschnitten die mediatorgesteuerte Vasokonstriktion bzw. -dilatation nicht mehr angemessen. Die Folge ist eine verminderte regionale Perfusion der nachfolgenden Gefäßabschnitte (Pilz et al., 2008). Hinzu kommen die Effekte von endothelialen und glattmuskulären Funktionsstörungen im Bereich der Mikrozirkulation ($< 25 \mu\text{m}$). Dies entspricht den Arteriolen, Metarteriolen und dem sich anschließenden kapillären System. Wie oben beschrieben (Kap. 2.3.2) kommt dem Endothel eine bedeutende Rolle bei der Erhaltung der vaskulären Homöostase zu. Im Rahmen der beschriebenen endothelialen Dysfunktion steht hier eine inadäquate Reaktion der glatten Muskulatur auf vasoaktive Mediatoren im Vordergrund (Cannon, 1988; Crea, 2004; Bugiardini, 2005). In der Folge erhöht sich der Widerstand in diesen Gefäßabschnitten, was einen verminderten Blutfluss nach sich zieht. Die Innenschichtischämie, als eine mikrovaskuläre Perfusionsstörung, kann also von der transmuralen Ischämie auf Grund einer stenosierenden KHK abgegrenzt werden.

Es können bei der Innenschichtischämie metabolische Veränderungen, wie z.B. den Anstieg der transmyokardialen Laktatproduktion, Reduktion von pH und Abfall der Sauerstoffsättigung im Koronarsinus, (Crea und Lanza, 2004) oder auch ischämie-typische Veränderungen des Energiestoffwechsels (Buchthal et al., 2000) als Beleg für das Vorliegen einer Perfusionsstörung nachgewiesen werden. Dabei kommt es zu keiner Myokardnekrose oder akuten Abnahme der kardialen Pumpfunktion. Die Innenschichtischämie ist Ausdruck der beschriebenen mikrovaskulären Perfusionsstörung.

Die pathophysiologischen Grundlagen der Innenschichtischämie entsprechen in ihrem Kern also den Mechanismen, die für die diabetogen bedingten, (mikro)vaskulären Gefäßveränderungen verantwortlich gemacht werden (s.o.).

1.4.3 Bildgebende Diagnostik

Die myokardiale Perfusion kann mittels verschiedener bildgebender Techniken dargestellt werden. Etablierte Verfahren sind dabei die Stress – Echokardiographie, die Myokardszintigraphie und die Kernspintomographie.

Die Stress – Echokardiographie ist ein Echtzeit – Verfahren, bei dem indirekte Zeichen der Perfusionsstörung, im Sinne von Veränderungen der Kontraktilität, nachgewiesen werden. Eine Differenzierung der verschiedenen anatomischen Wandabschnitte kann nicht erfolgen. Die Belastung erfolgt mittels Ergometrie oder pharmakologisch z.B. mit Dobutamin.

Die Szintigraphie wird als Myokard – SPECT („single photon emission computer tomography“) durchgeführt. Es werden hierbei Summationsaufnahmen der Aktivitätsanreicherung im Myokard angefertigt. Sie erfolgt mit ^{201}Tl (Thallium) oder mit einem durch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Technetium) markierten Radiopharmakon als Tracer. Die Belastung zur Darstellung eines Perfusionsdefizites erfolgt, analog zu den obigen Untersuchungen, mittels Ergometrie oder medikamentös. Die Diagnostik wird entweder im Rahmen eines 1 – Tages – Protokolls mit Durchführung der Belastungs- und Ruhe – Perfusion am gleichen Tag, oder, je nach verwendetem Tracer und Protokoll, an 2 Tagen mit Verschiebung der Ruhe – Perfusion auf den Folgetag durchgeführt. Im Rahmen des 1 – Tages – Protokolls ist eine Wartezeit von 3 – 4 Stunden zwischen den einzelnen Untersuchungen erforderlich.

Die Kernspintomographie wird mit einem speziellen Protokoll, welches den Vergleich der Myokardperfusion in Ruhe und unter Belastung erlaubt, durchgeführt. Es erfolgt dabei die „medikamentöse Belastung“ mit Adenosin (oder Dobutamin) und die Gabe von Kontrastmittel zur Darstellung der Myokardperfusion. Die Untersuchungsdauer beträgt ca. 30 min. Das Kardio – MRT hat gegenüber der Myokardszintigraphie eine deutlich höhere räumliche Auflösung. Zudem bezieht sich die Zeit der Bildgeneration in der CMR auf wenige Herzzyklen, während bei der Szintigraphie eine Summation der Information über mehrere Minuten erfolgt.

Zusammenfassend kann die Innenschichtischämie des Myokards durch die MRT – Technologie erstmals bildgebend direkt dargestellt werden. Durch die hohe örtliche und zeitliche Auflösung der MRT – Bildgebung können Perfusionsdefizite des Myokards

sicher, spezifisch und differenziert beurteilt werden (Barmeyer et al., 2007; Chan et al., 2006; Jerosch-Herold et al., 1997; Wagner et al., 2003). Entgegen der Myokardszintigraphie können auch subendokardiale Ischämien sicher identifiziert werden. Weitere Vorteile der CMR sind die nicht vorhandene Strahlenbelastung des Patienten, große Unabhängigkeit von anatomischen Voraussetzungen und die schnelle Durchführbarkeit. Einschränkungen liegen bislang vor allem in den Kontraindikationen für Patienten mit Schrittmachern und ferromagnetischen Metallimplantaten u.ä. im Körper.

Auf den beiden folgenden Seiten sind Bilder einer Stress- und einer Ruhe – Perfusionstomographie beispielhaft gegenübergestellt. Das Herz ist dabei in kurzen Achsen geschnitten und man blickt von unten auf das Organ. Die gezeigten Bilder liegen in der Papillarmuskelebene.

In der linken Spalte sieht man Aufnahmen einer kontrastmittelgestützten Darstellung einer Innenschichtischämie unter medikamentöser Belastung mit Adenosin. Dabei besteht der pathologische Befund in der zirkulären, subendokardialen Minderanreicherung des Kontrastmittels. Die rechte Spalte demonstriert dagegen einen Normalbefund mit homogener Anflutung des Gadoliniums.

Innenschichtschämie

Abb. 4: Kontrastmittel – Anflutung
Stress – Perfusion

Normalbefund

Abb. 5: Kontrastmittel – Anflutung
Ruhe – Perfusion

Die ersten Abbildungen zeigen die Kontrastmittelanflutung im rechten Ventrikel, das Lumen des linken Ventrikels bleibt noch dunkel angefärbt.

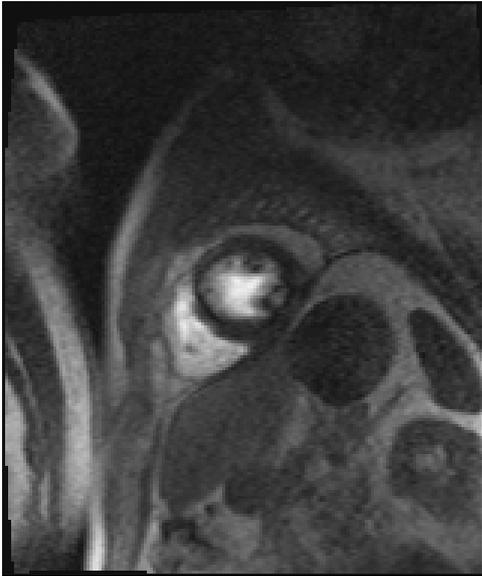
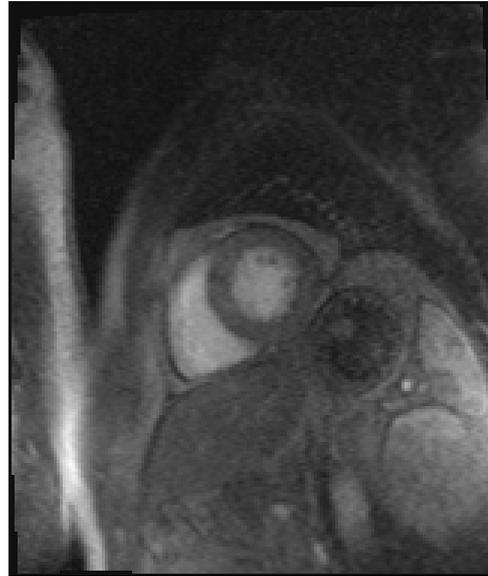


Abb. 6: Kontrastmittel – Anflutung
Stress – Perfusion 2



Abb. 7: Kontrastmittel – Anflutung
Ruhe – Perfusion 2

Hier hat das Gadolinium bereits jeweils den linken Ventrikel erreicht, die Perfusion des Myokards selbst beginnt.

Innenschichtschämie**Abb. 8:** Innenschichtschämie 1**Normalbefund****Abb. 9:** Normalbefund 1

Die Abbildung 8 (links) zeigt ein subendokardial gelegenes, zirkuläres Perfusionsdefizit. Sichtbar wird dies durch eine verzögerte Anflutung des Kontrastmittels. Man erkennt deutlich einen dunkleren „Ring“ im Myokard. Rechtsseitig dagegen stellt sich, in der Abbildung 9, das Myokard homogen dar.

**Abb. 10:** Innenschichtschämie 2**Abb. 11:** Normalbefund 2

Das Kontrastmittel ist auf diesen Bildern bereits wieder in der Abflutungsphase. Auch hier zeigt der Vergleich der Bilder eine gut sichtbare ringförmige Minderperfusion linksseitig gegenüber der gleichmäßigen myokardialen Durchblutung im rechten Bild.

1.5 Fragestellung

Aus den bisherigen Ausführungen wird die individuelle, fachliche und ökonomische Relevanz des Diabetes mellitus deutlich. Für den Patienten bedeutet er ein großes persönliches Risiko und starke Einschränkungen und Veränderungen der Lebensumstände. Für die medizinischen Fachrichtungen birgt er ein hohes Maß an diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. In Anbetracht der steigenden Inzidenz des Diabetes mellitus (und des metabolischen Syndroms) wird zudem auch die ökonomische Belastung der Gesellschaft steigen. Ein frühes Aufdecken mikro- und makrovaskulärer Veränderungen und vorliegender Risikofaktoren ist also offensichtlich eine dringliche und ernst zu nehmende Notwendigkeit, gerade in Bezug auf das hohe Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Komplikationen. Konzepte zur primären und sekundären Prävention sind demnach von größter und zunehmender Relevanz und damit auch Untersuchungen von Wirksamkeit und Anwendbarkeit bisheriger Strategien. Dass durch präventive Maßnahmen diabetische Folgekomplikationen erfolgreich verringert werden können, ist in vielen Studien nachgewiesen worden.

Diabetiker erscheinen für die Entstehung einer Innenschichtischämie des Herzens, auf Grund der erläuterten pathophysiologischen Zusammenhänge, besonders gefährdet zu sein. Aber bisher liegen keine ausreichenden Daten für die Relevanz und Beeinflussbarkeit dieser mikrovaskulären Veränderungen am Endorgan Herz vor. Durch die Kardiale – Magnetresonanztomographie können diese Veränderungen erstmals direkt bildgebend dokumentiert werden. Die vorliegende Dissertation untersucht in einer Pilot-Studie zum ersten Mal die Reversibilität von diabetogen bedingten mikrovaskulären Veränderungen des Herzens.

Die Fragestellung lautet demnach wie folgt:

Mit welcher Häufigkeit lassen sich mikrovaskuläre Veränderungen, in Form der Innenschichtischämie des Endorgans Herz, bei Diabetikern mit schlecht eingestellter Stoffwechsellage mittels CMR darstellen und in wie weit sind diese Veränderungen durch eine leitliniengerechten Therapie mit Verbesserung der Stoffwechseleinstellung ggfs. reversibel.

2. Methoden

2.1 Studienaufbau

Sämtliche Untersuchungen von Patienten sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und der entsprechenden gesetzlichen Vorgaben durchgeführt worden.

Die Studie wurde an einem akademischen Lehrkrankenhaus der stationären Akut- und Grundversorgung mit Schwerpunkt in der Diagnostik und Behandlung von Herz- und Kreislauf – Erkrankungen geplant und durchgeführt.

Studienablauf:

- Patientenrekrutierung
- Überprüfung und Therapie der Stoffwechsellage durch einen niedergelassenen Diabetologen (Einschluss- und Abschlussuntersuchung)
- Beurteilung der Durchblutungssituation des Myokards zu Beginn (Einschlussuntersuchung) und nach sechs Monaten Therapie (Abschlussuntersuchung) durch eine Kardio – MRT – Untersuchung

Abb. 12: Studienablauf

2.1.1 Patienten

Die Patientenrekrutierung erfolgte über eine niedergelassene, diabetologische Praxis und die stationäre Versorgung des Krankenhauses. Die Patienten wurden über die Studie und die durchzuführenden Untersuchungen aufgeklärt und dokumentierten Ihr Einverständnis zur Teilnahme.

2.1.2 Einschlusskriterien

Als Haupt – Einschlusskriterium wurde ein gemessener HbA1c > 8,0 % definiert. In die Studie eingeschlossen wurden also Patienten mit Erstdiagnose eines, oder schlecht eingestelltem Diabetes mellitus. Durch das Kriterium HbA1c > 8,0 % wurde sicher-

gestellt, dass für den Zeitraum der letzten Monate eine hyperglykämische Stoffwechsellage bestand. Ein weiteres Einschlusskriterium bestand in der MRT – Tauglichkeit des Patienten.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten hohen Alters, mit schwerwiegender chronischer oder maligner Grunderkrankung, solche in schlechtem Allgemeinzustand und Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Letzteres beruht auf einer zunehmenden, potentiellen Gefährdung des Patienten mit verminderter Kreatinin – Clearance durch die Kontrastmittelgabe (Gadolinium – DTPA) im Rahmen der MRT – Untersuchung. Auf Grund der bronchokonstriktiven Nebenwirkung des Adenosins wurden auch Patienten mit einer höhergradigen obstruktiven Lungenerkrankung von der Studie ausgeschlossen. Die weiteren Ausschlusskriterien werden durch die Eigenschaften der Untersuchungsmethode begründet. Somit galten auch im Rahmen der Studie die üblichen Ausschlusskriterien der MRT – Diagnostik (u.a. inkompatible Metallimplantate, Herzschrittmacher, Insulinpumpe, bekannte Kontrastmittelallergie, ausgeprägte Klaustrophobie)

2.1.4 Studienablauf

Bei Erfüllung der genannten Kriterien wurde zunächst eine Einschlussuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurden zuerst allgemeine Daten zur Person (Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße) erhoben. Es folgte eine Anamnese über den bisherigen Verlauf des Diabetes mellitus und dessen Therapie, etwaige Begleiterkrankungen, Medikamente und das kardiovaskuläre Risikoprofil (Nikotin – Abusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, familiäre Disposition), sowie die Bestimmung von Gewicht, Blutdruck und Pulsfrequenz. In der Labordiagnostik wurden folgende kardiovaskulär relevante und Diabetes mellitus bezogene Stoffwechselfparameter bestimmt: nüchtern Blutzucker, HbA1c, Gesamt – Cholesterin, HDL, LDL, Kreatinin und die Kreatinin – Clearance. Durch den niedergelassenen Diabetologen erfolgte im Weiteren die Information und Aufklärung des Patienten in Bezug auf die Erkrankung Diabetes mellitus und die eventuell notwendige Zusatzdiagnostik. Die Therapie wurde individuell angepasst nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) durchgeführt

(Matthaei, 2008). Die Patienten erhielten im Rahmen Ihrer Behandlung somit eine engmaschige und suffiziente diabetologische Betreuung.

Zeitnah zu der beschriebenen klinischen Einschlussuntersuchung erfolgte die erste kardiale Adenosin – Stress – Kernspintomographie zur Beurteilung der aktuellen myokardialen Perfusionssituation. Nach sechsmonatiger Therapie und diabetologischer Betreuung wurden die Patienten zu der klinischen Abschlussuntersuchung mit wiederholter Erhebung der beschriebenen anamnestischen, klinischen und laborchemischen Daten einbestellt. Den Abschluss der Studie bildete eine zweite kardiale Adenosin – Stress – Kernspintomographie in gleicher Technik.

2.2 Therapie und Risikoreduktion

Die antidiabetische Therapie erfolgte nach den Leitlinien der DDG. Diese fordert idealerweise eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung mit einem HbA1c Zielwert von unter 6,5 %. Dabei soll eine individualisierte Therapie ohne hohe Mehrfachkombinationen oraler Antidiabetika, unter besonderer Rücksichtnahme von Gewichtsanstieg und Hypoglykämiegefahr durchgeführt werden.

Die praktische Durchführung der therapeutischen Maßnahmen und medikamentösen Einstellung wurde in der Praxis des niedergelassenen Diabetologen umgesetzt.

Grundsätzlich erfolgte dabei begleitend die nicht – pharmakologische antihyperglykämische Therapie mit Ernährungstherapie, Erhöhung der körperlichen Aktivität und eine Lebensstiländerung mit Reduktion des Alkoholgenusses und Nikotinverzicht. Diese Maßnahmen wurden im Rahmen von strukturierten Patientenschulungen initiiert.

Die medikamentöse Therapie wurde zunächst, nach Möglichkeit, mit oralen Antidiabetika durchgeführt. Dabei wurde, bei fehlenden Kontraindikationen, primär Metformin in üblicher Dosierung eingesetzt. Als Alternative bei Kontraindikationen wurden α – Glukosidase – Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe, Glitazone oder Repaglinid eingesetzt. Bei bereits bestehender oraler Therapie und nicht ausreichender Glukosestoffwechselkontrolle erfolgte eine Kombinationstherapie oraler Antidiabetika nach den Empfehlungen der DDG.

Bestand ein bekanntermaßen schwer einstellbarer Diabetes mellitus bzw. war bereits eine orale Kombinationstherapie ohne ausreichende HbA1c – Reduktion erfolgt, so wurde ein orales Antidiabetikum (i.d.R. Metformin) mit einem Basalinsulin oder einer prandialen Insulintherapie kombiniert. Wenn diese Therapieform keinen ausreichenden Erfolg erbrachte oder zum Studienzeitpunkt bereits erfolglos durchgeführt wurde, wurde die Medikation auf eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT) bzw. diese in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (i.d.R. Metformin) umgestellt. Sollte eine ICT nicht möglich sein, so wurde stattdessen eine konventionelle Insulintherapie durchgeführt.

Darüber hinaus erfolgte die leitliniengerechte Therapie und Einstellung der weiteren bekannten Risikofaktoren mit den entsprechenden Zielwerten je nach Begleiterkrankungen und Geschlecht über die diabetologische Praxis und/ oder den behandelnden Hausarzt.

Zusammenfassung der therapeutischen Ziele:

- HbA1c < 6,5 % unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme
- BZ nüchtern/ präparandial: 90-120 mg/dl

- RR: < 130/80 mmHg;
bei Proteinurie > 1 g/L: < 120/75 mmHg

- Gesamt-Cholesterin: < 180 mg/dl
- LDL: < 100 mg/dl, bei KHK < 70 mg/dl
- HDL: > 40 mg/dl
- Triglyzeride: < 150 mg/dl

- Rauchverzicht
- Bei Adipositas: Gewichtsreduktion anstreben
- Einschränkung des Alkoholkonsums

Abb. 13: Zusammenfassung der therapeutischen Zielwerte

2.3 Kardiale Adenosin – Stress – Kernspintomographie

2.3.1 Vorbereitungen

Die Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Avanto Magnetom, Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer SQ-Engine (45mT/m Peak Gradient und 200m/T/sec slew rate) von erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Es wurde die Untersuchungssoftware des Herstellers verwendet. Die Patienten wurden während der Bildgebung kontinuierlich mit einem EKG überwacht; Blutdruckmessungen erfolgten kurz vor der Untersuchung, auf dem Höhepunkt der Adenosinwirkung und bei Wiedererlangen der Ruhefrequenz. Vor Beginn der Untersuchung wurden die Aufklärung und die üblichen Vorbereitungsmaßnahmen (Anlage zweier sicherer Zugänge, Entfernung aller patientennahen ferromagnetischen Gegenstände, Lagerung im Gerät) durchgeführt. Außerdem erhielten die Patienten die Anweisung innerhalb der 24 Stunden vor der Untersuchung keine Speisen wie Tee, Kaffee, Schokolade oder Medikamente aus der Gruppe der Nitratre und Aminophylline einzunehmen, um mögliche Interaktionen mit Adenosin zu verhindern. Im Rahmen der Untersuchung galten die MRT – typischen Sicherheitsvorkehrungen und Abbruchkriterien.

2.3.2 CMR – Protokoll

Herzposition, Morphologie und ventrikuläre Funktion:

In dem ersten Untersuchungsschritt wurde die genaue Herzposition durch die Bestimmung von Localizern in den drei Ebenen erfasst. Anschließend wurden Übersichtsaufnahmen im 2 – Kammer-, 4 – Kammerblick und in langen Achsen über dem linken und rechten Ausflusstrakt angefertigt. Diese wurden mit Atemhaltekommando in einer „trueFISP-cine-Sequenz“ (TR 40,0 ms, TE 1,13 ms, flip Winkel 75°, Schichtdicke 6 mm, Matrix 192 x 192, FOV 320 – 400 mm) durchgeführt. Finden sich hier morphologische Auffälligkeiten, so können zusätzliche Sequenzen zur weiterführenden Diagnostik in das Protokoll aufgenommen werden.

Die folgenden Bilder zeigen Beispiele der Cardio – MRT Standardschnittebenen.



Abb. 14: 2 – Kammerblick

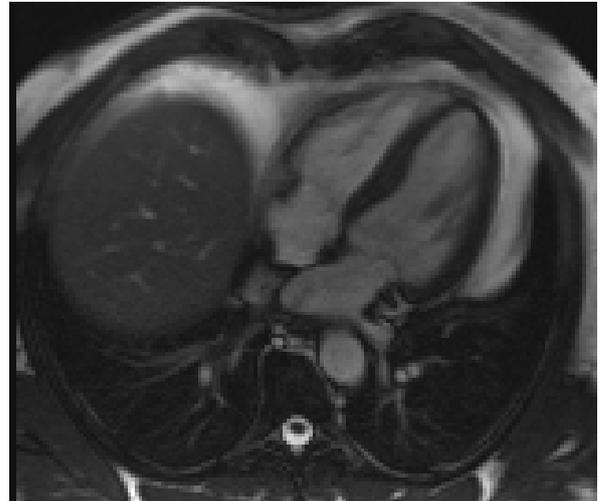


Abb. 15: 4 – Kammerblick

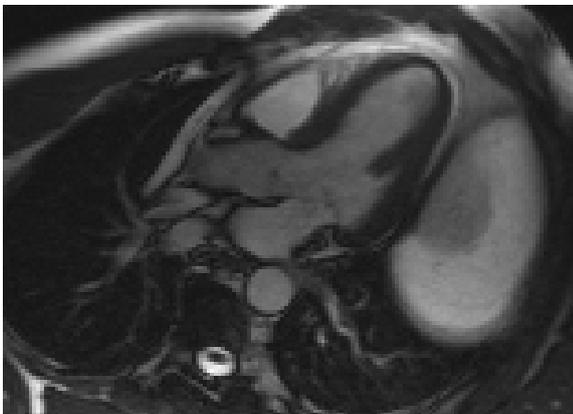


Abb. 16: Lange Achse

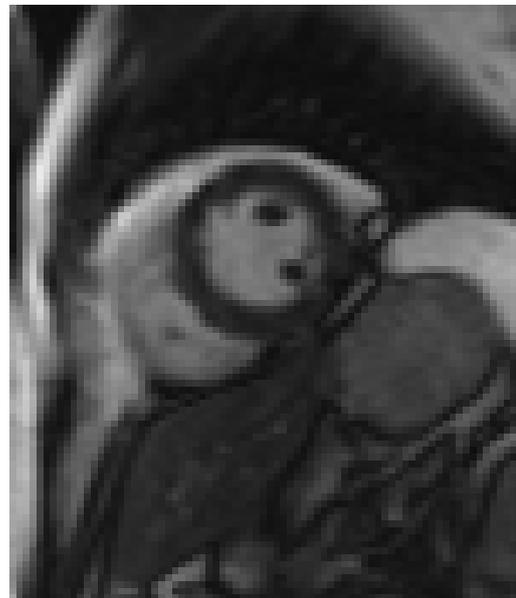


Abb. 17: Kurze Achse

Adenosin – Stress – Perfusion

Die Stressfunktion und -perfusion wurde in einer segmentierten „k-space TurboFLASH-Sequenz“ (TR 178,0 ms, TE 1,11 ms, flip Winkel 15°, TI 100 ms, Schichtdicke 10 mm, Matrix 192 x 104, FOV 320 – 400 mm) durchgeführt. Die Adenosingabe erfolgte standardisiert in einer Menge von 140 µg/kg KG/min über einen Zeitraum von 3 Minuten durch einen sicheren venösen Zugang. Um die Entstehung von Artefakten auszuschließen, wurde zunächst eine Testsequenz durchgeführt. Die eigentliche Stress-Funktionsuntersuchung erfolgte erst nach Erreichen eines stabilen Plateaus der Herzfrequenz in drei kurzen Achsen mit einer retrospektiv getriggerten „TurboFlash-Sequenz“ (TR 76,2 ms, TE 1,04 ms, flip Winkel 80°, Schichtdicke 10 mm, Matrix 192 x 78, FOV 320 – 400 mm). Dazu wurde nach 2 Minuten und 45 Sekunden Dauer der Adenosin – Infusion unter einem Atemhaltekommando 0,5 mmol/kg KG des Kontrastmittels Gadolinium – DTPA mit einem Fluss von 4 ml/sek injiziert. Die Stress – Perfusions – Sequenz dauerte dabei über einen Zeitraum von 60 Herzschlägen an, um einen vollständigen Einfluss des Kontrastmittels sicher zu stellen.

Ruheperfusion

Frühestens 10 Minuten nach Beendigung der Kontrastmittelgabe wurde die Ruhfunktion und -perfusion bestimmt. Damit ein optimaler Vergleich zu der Messung unter Adenosingabe möglich war, wurden exakt die gleichen Einstellungen wie bei der Erfassung der Stressperfusion verwendet. Auf Grund des kurzen Abstandes zur ersten Kontrastmittelgabe wurde in dieser Sequenz eine doppelte Dosis verwendet (0,1 mmol/kg KG).

Delayed Enhancement

Nach einer Pause von mindestens fünf Minuten, ab der letzten Kontrastmittelgabe gemessen, erfolgte eine „TurboFlash – inversion – recovery – Sequenz“ (TR 700 ms, TE 4,91 ms, TI 300 ms, flip Winkel 30°, Schichtdicke 10 mm, Matrix 256 x 154, FOV 320 – 400 mm) und eine „trueFISP single – shot inversion recovery – Sequenz“ (TR 700 ms, TE 1,08 ms, TI 300 ms, flip Winkel 50°, Schichtdicke 8 mm, Matrix 192 x 108, FOV 320 – 400 mm) mit vollständiger Erfassung des linken Ventrikels in kurzen Achsen, um eventuelle verzögerte Anreicherungen darstellen zu können. Bei Auftreten solcher

Hinweise auf avitales Myokards konnten zur weiterführenden Diagnostik zusätzliche Schichten durch das entsprechende Areal gelegt werden.

Untersuchungsdauer

Die Untersuchungsdauer wird von dem Zeitpunkt der Erstellung des ersten Bildes zur Herzpositionsbestimmung bis zu dem Abschluss der letzten Aufnahme bestimmt.

2.3.3 Auswertung der erhobenen Daten/ Befund

Die Befundung der erhobenen Untersuchungsergebnisse erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher unmittelbar nach der abgeschlossenen Untersuchung offline mit der Software des Herstellers Siemens. Dabei wurden die Ergebnisse betreffend der Ruhe- und Stressperfusion mit Hilfe des 16 – Segment – Modells nach den Vorschlägen der American Heart Association und in einem klinischen, schriftlichen Befund dargestellt. Das Modell beruht auf anatomisch, physiologischen Untersuchungen und kann als Standard für die Beschreibung des links – ventrikulären Myokards in (Stress)-Echokardiographie, Szintigraphie, CT und Magnetresonanztomographie verwendet werden. Bei dieser Darstellung wird der linke Ventrikel in der Einstellung in kurzen Achsen anhand von festgelegten „Landmarken“ artifiziiell in 3 Schichten eingeteilt: basal auf Höhe der Spitzen der Mitralklappen bis midventrikulär in Höhe der Papillarmuskeln und apikal bis zum Ende des Cavums (Abb. 18). Durch diese standardisierte Einteilung ist das linksventrikuläre Myokard vollständig erfasst und vergleichbar.

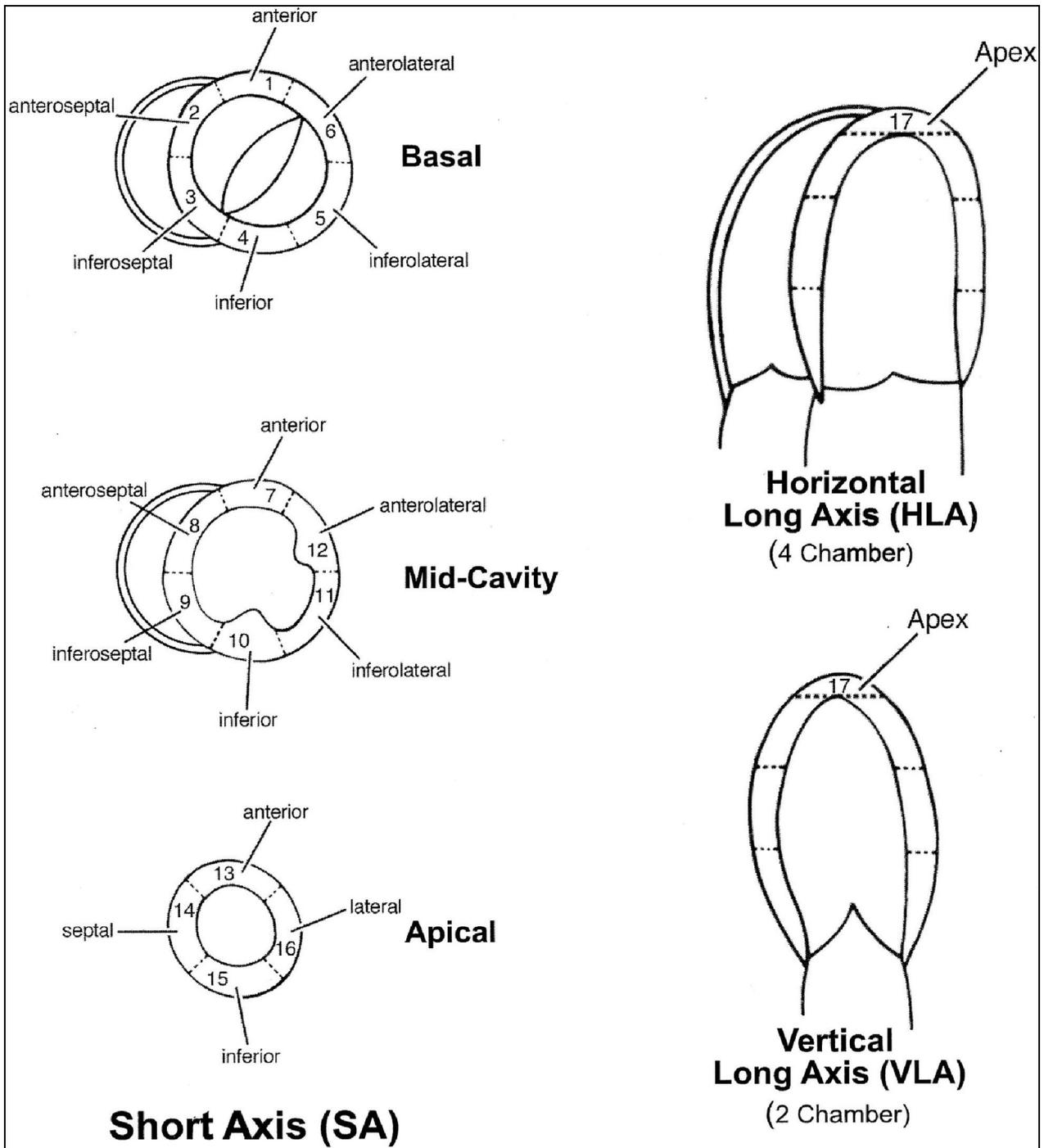


Abb. 18: Einteilung des linksventrikulären Myokards im 16 Segment – Modell nach Empfehlung der „American Heart Association“ (AHA)

Abbildung 19 zeigt die zusammenfassende Aufsicht auf die 3 beschriebenen Schichten. In diesem Modell erfolgt die Befundung der Segmente, wobei der äußere Ring die basale, der mittlere die mittlere und der innerste Ring die apikale Schicht von kaudal betrachtet repräsentiert. Eine bestehende Ischämie kann damit anatomisch zugeordnet werden. Der Grad der Ischämie wird dabei über eine Zahl von „0“ bis „4“ kodiert. Die Ventrikelwand wird in 25 % – Schritte eingeteilt, wobei „0“ für keine Ischämie steht, „1“ der Innenschichtischämie (< 25 %) und 4 der transmuralen Ischämie (> 75 % des Wanddurchmessers) entspricht.

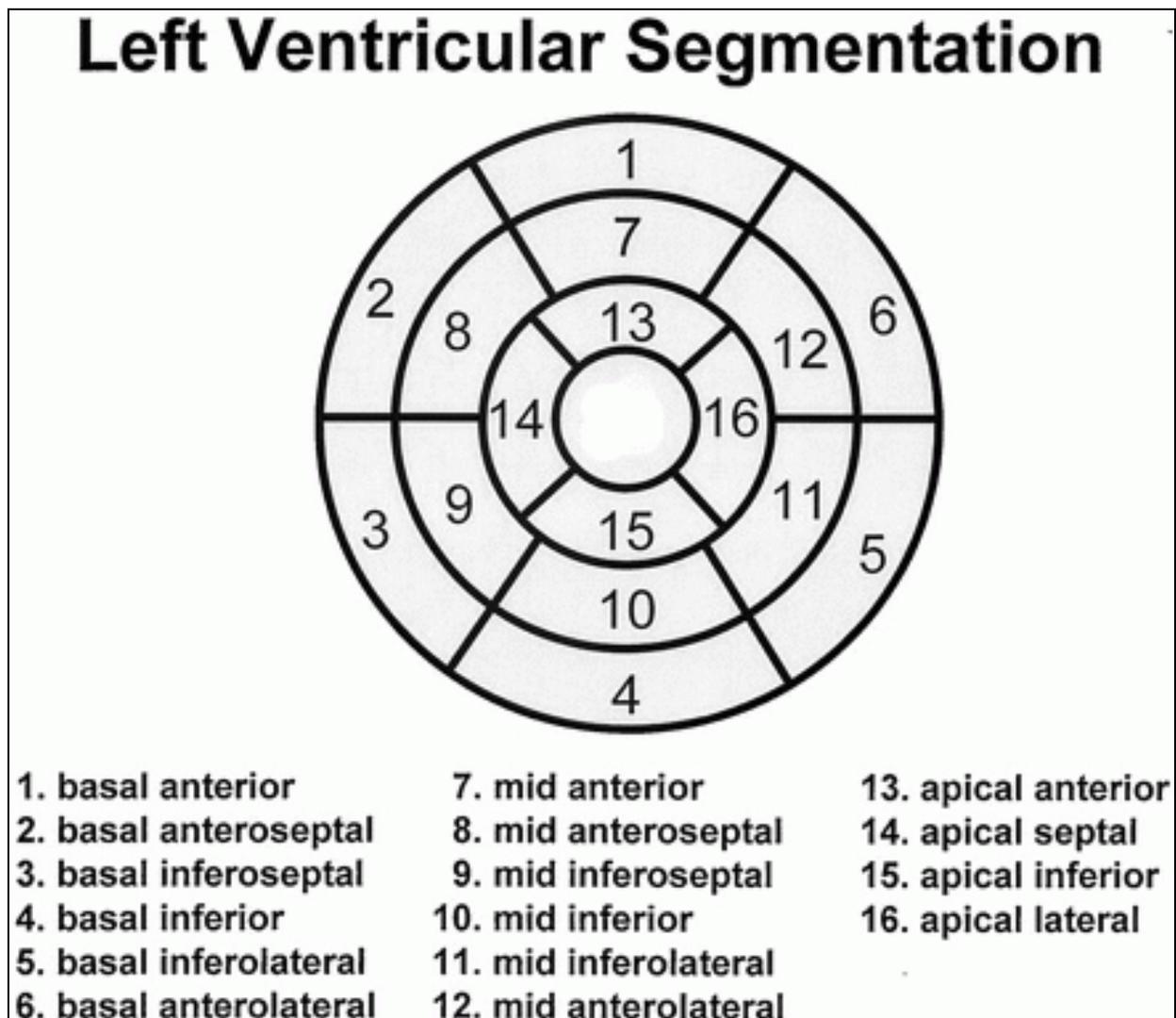


Abb. 19: Übersicht: Segmenteinteilung des linken Ventrikels nach Empfehlung der AHA

Weitere Auswertungen:

Es erfolgte darüber hinaus eine weitere Auswertung der erhobenen Daten mit der Siemens Bildbearbeitungssoftware „Argus“. Hierbei wurden die Parameter Myokardmasse, systolische und diastolische Volumina des linken Ventrikels und dessen Ejektionsfraktion bestimmt.

2.4 Statistische Berechnungen**2.4.1 Berechnung des statistischen Risikos**

Um, neben dem reinen Vergleich der Laborwerte und klinischen Daten, ein weiteres Instrument für die Abschätzung des Risikos für die Entwicklung von Folgekomplikationen zu erhalten, wurden die individuellen kardiovaskulären Risiken mit verschiedenen Score – Systemen berechnet. Dabei wurde dem PROCAM – Score der Vorzug gegeben, da hier im Gegensatz zu dem Framingham – Risk – Score der Faktor Diabetes in die Berechnung spezifisch Eingang findet. Da aber bei 3 Patienten auf Grund ihres Alters eine PROCAM – Berechnung nicht zulässig war (nur für ein Alter von 35 bis 65 Jahren validiert), wurde zum Vergleich noch das Risiko mit dem Framingham Score berechnet.

2.4.2 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Für alle relevanten Parameter wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Der T – Test für verbundene Stichproben wurde zur Bestimmung der Signifikanz von Veränderungen der Befunde der Ischämiediagnostik verwendet. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 16 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 10 Patienten wurden die vorgesehenen zwei Kardio – MRT – Untersuchungen durchgeführt, 6 Patienten traten nach der ersten Untersuchung von der Studie zurück. Ursachen hierfür waren starke Klaustrophobie, Krankheit im Zeitraum der zweiten Untersuchung und terminliche Unvereinbarkeit. Somit werden im Weiteren nur die Daten der zweimalig untersuchten Patienten vorgestellt und ausgewertet.

3.1 Statistische Auswertung

3.1.1 Klinische Daten des Patientenkollektives

Die, in die Studie eingeschlossenen und zweimalig untersuchten 10 Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von 59,8 Jahren auf; es waren drei weiblich und sieben männlich. Im Mittel lag eine Adipositas bei einem durchschnittlichen Body Mass Index (BMI) von 28,15 kg/m² sowie eine manifeste Dyslipidämie vor. Die mittleren Blutdruckwerte waren normwertig. Die initiale Glukosestoffwechseleinstellung war mit einem mittleren HbA1c von 10,28 % schlecht, die durchschnittlichen nüchtern – Blutzuckerwerte waren ebenfalls pathologisch erhöht (im Mittel 258 mg/dl). Die diabetesbezogene Therapie erfolgte bei einem Patienten mit einer zweifach Kombination oraler Antidiabetika (Metformin + Repaglinid), bei einem weiteren durch eine konventionelle Insulintherapie, bei zwei Patienten wurde eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie durchgeführt, einer erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und fünf Patienten eine Kombinationstherapie aus einem oralen Antidiabetikum und einer Intensivierten Insulintherapie.

Tab. 1: Klinische Daten – Einschlussuntersuchung

Klinische Daten: Einschlussuntersuchung				
n = 10	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard - abweichung
Alter (Jahre)	59,80	37,00	73,00	9,95
BMI (kg/m²)	28,15	19,82	39,80	5,89
RR systolisch/ diastolisch (mmHg)	130,5/ 77,2	120/ 65	156/ 82	12,29/ 5,81
HbA1c (%)	10,28	8,30	13,70	1,81
Nüchtern Blutzucker (mg/dl)	258,70	126,00	435,00	91,32
Gesamtcholesterin (mg/dl)	234,50	149,00	337,00	58,98
HDL (mg/dl)	49,40	33,00	67,00	11,40
LDL (mg/dl)	209,00	98,00	556,00	126,00
Triglyceride (mg/dl)	251,30	68,00	481,00	136,76
Kreatinin – Clearance (ml/min)	76,77	52,60	104,10	15,38

3.1.2 Risikoprofil des Patientenkollektiv

Aus der Abbildung 20 (unten) wird deutlich, dass der zusätzliche Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie häufig bestand (70 %). Jedoch sind nur bei einem Patienten zu dem Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung relevant erhöhte Blutdrücke gemessen worden (156/82 mmHg). Bei weiteren zwei Patienten fanden sich grenzwertige Blutdrücke. Die Übrigen zeigten eine gute Blutdruckeinstellung. Drei Patienten benötigen eine 2 – fach Kombination, weitere drei nur ein Medikament im Rahmen der antihypertensiven Therapie. Vier der Studienteilnehmer rauchten, 80 Prozent wiesen eine Dyslipidämie auf und die Hälfte berichtete von kardiovaskulären Ereignissen in der Familienanamnese. Manifeste mikrovaskuläre Endorganschäden bestanden mit zwei dokumentierten Nephropathien, bei ebenfalls zwei Patienten war eine Retinopathie und bei 40 % eine diabetische Polyneuropathie bekannt. Den beiden angegebenen kardiovaskulären Ereignisse lagen ein Apoplex und eine Eingefäß – KHK mit nur mittelgradiger Stenose zu Grunde. Die laborchemischen Untersuchungen zeigten bei der Einschluss-

untersuchung, wie beschrieben, einen entgleiten Glukosestoffwechsel und eine schlechte Fettstoffwechseleinstellung.

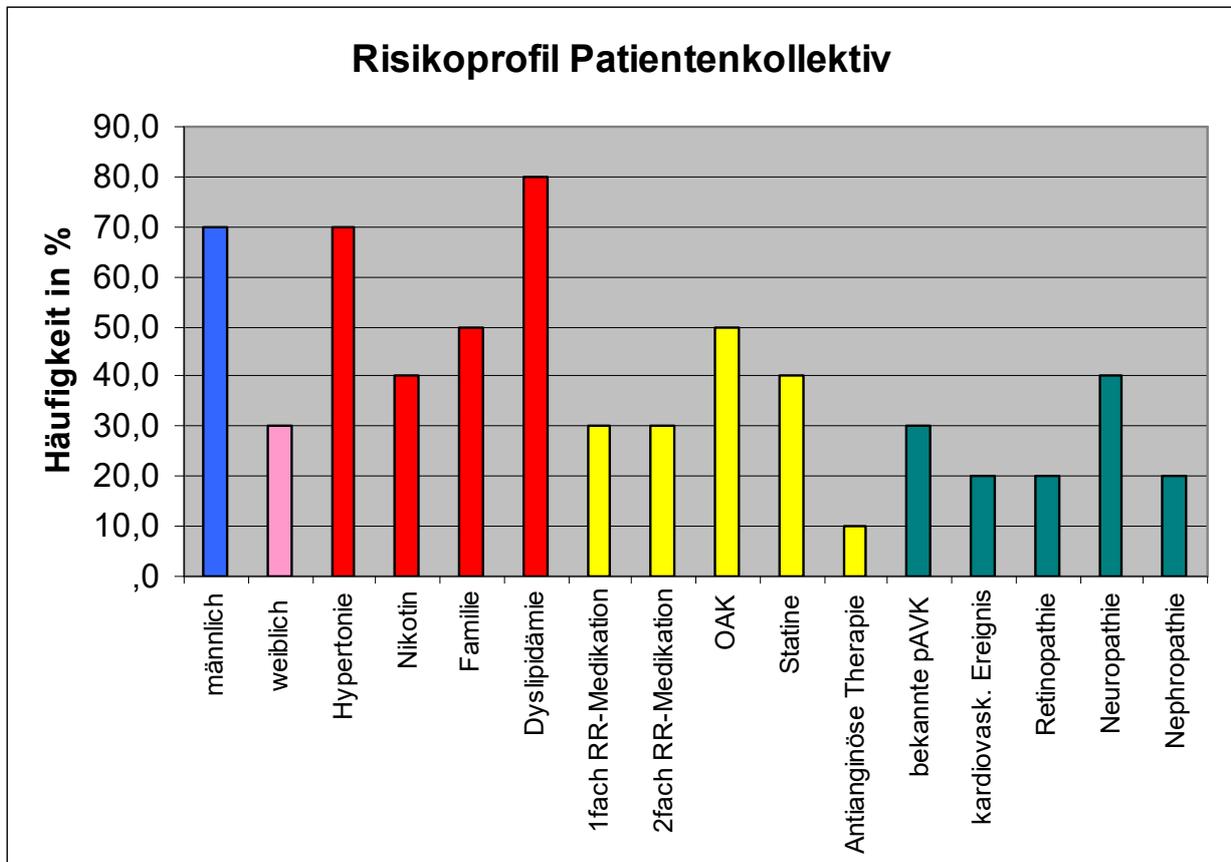


Abb. 20: Risikoprofil Einschlussuntersuchung

Die statistische Berechnung der Risikoscores ergab ein durchschnittliches Risiko von 18 % nach dem PROCAM – Score sowie von 14 % bei Verwendung des Framingham – risk – scores für das Erleiden eines Myokardinfarktes innerhalb der nächsten 10 Jahre.

3.1.3 Ergebnisse CMR 1

Insgesamt wurden 20 MRT – Untersuchungen durchgeführt, die in die Auswertung mit eingeschlossen wurden. Die Untersuchungsdauer lag dabei im Mittel bei 30 Minuten.

Bei der Stress – MRT der Einschlussuntersuchung wurde insgesamt sieben Mal eine reine Innenschichtischämie, eine posterolaterale, nicht – transmurale Ischämie (50 % der Myokardwand betreffend) und zwei Normalbefunde diagnostiziert. Es wiesen somit 80 % einen pathologischen Befund auf, wobei für 70 % eine reine Innenschichtischämie

nachzuweisen war. Statistisch bestanden im Mittel 9,7 (SD 6,2) ischämische Segmente pro Patient. Dabei reichte die Spannweite von 0 (Normalbefund) bis 16 Segmente (in allen Arealen nachweisbares Perfusionsdefizit).

Die Auswertung der linksventrikulären Funktionsparameter ergab ein durchschnittliches diastolisches Ventrikelvolumen von 149,47 ml, ein systolisches von 56,77 ml, eine Ejektionsfraktion von 62,04 % und die mittlere Myokardmasse 108,40 g/m² Körperoberfläche.

3.2 Statistischer Vergleich der Ein- und Abschluss – Untersuchung

3.2.1 Vergleich der klinischen Untersuchungsergebnisse und Laborparameter des Gesamtkollektivs

Tab. 2: Vergleich der klinischen Parameter und Laborwerte

Vergleich der klinischen Parameter und Laborwerte			
	Einschluss- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Differenz (in %)
BMI (kg/m²)	28,15 (SD:5,89)	26,71 (SD: 4,98)	4,46 (SD: 6,21)
RR (mmHg)	130,5/ 77,2 (SD 12,29/ 5,81)	132/ 77,2 (SD: 15,2/ 7,89)	- 1,44/ -0,07 (SD: 11,13/ 8,38)
HbA1c (%)	10,28 (SD: 1,81)	7,70 (SD: 1,84)	22,58 (SD: 24,66)
Nüchtern Blutzucker (mg/dl)	258,70 (SD: 91,32)	150,60 (SD: 53,26)	36,96 (SD: 24,55)
Cholesterin (mg/dl)	234,5 (SD: 58,98)	207,33 (SD: 42,71)	7,22 (SD: 26,44)
HDL (mg/dl)	49,4 (SD: 11,40)	61,69 (SD: 23,90)	-26,52 (SD:44,54)
LDL (mg/dl)	209,00 (SD:126,00)	113,25 (SD: 18,18)	36,58 (SD: 20,00)
Triglyceride (mg/dl)	251,30 (SD: 136,76)	158,90 (SD: 39,42)	10,44 (SD: 70,34)
Kreatinin - Clearance (ml/min)	76,77 (SD: 15,38)	73,80 (SD: 16,11)	1,27 (SD: 24,96)

Aus der Tabelle 2 ist ersichtlich, dass unter der erfolgten antidiabetischen Therapie in dem Zeitraum zwischen den beiden MRT – Untersuchungen (Beobachtungszeitraum im Mittel 200,13 Tage, SD 23,01) eine Besserung der Glukosestoffwechsellage erreicht werden konnte. Der mittlere HbA1c verminderte sich absolut um 2,58 Prozentpunkte, was einer relativen Reduktion um 22,58 % entspricht. Auch der Fettstoffwechsel stellte sich insgesamt verbessert dar. Das mittlere HDL lag gut im angestrebten Zielbereich (61,69 mg/dl), die übrigen Parameter im Durchschnitt noch etwas oberhalb der geforderten Zielwerte. Der BMI hat sich, dazu passend, im Mittel um 4,46 % leicht reduziert. Die Blutdruckeinstellung war unverändert gut, die Nierenfunktion blieb über den Beobachtungszeitraum stabil. Zusammenfassend stellt das Diagramm in der Abbildung 21 noch einmal die berechneten Veränderungen der gemittelten Parameter von der Ein- zur Abschlussuntersuchung grafisch dar.

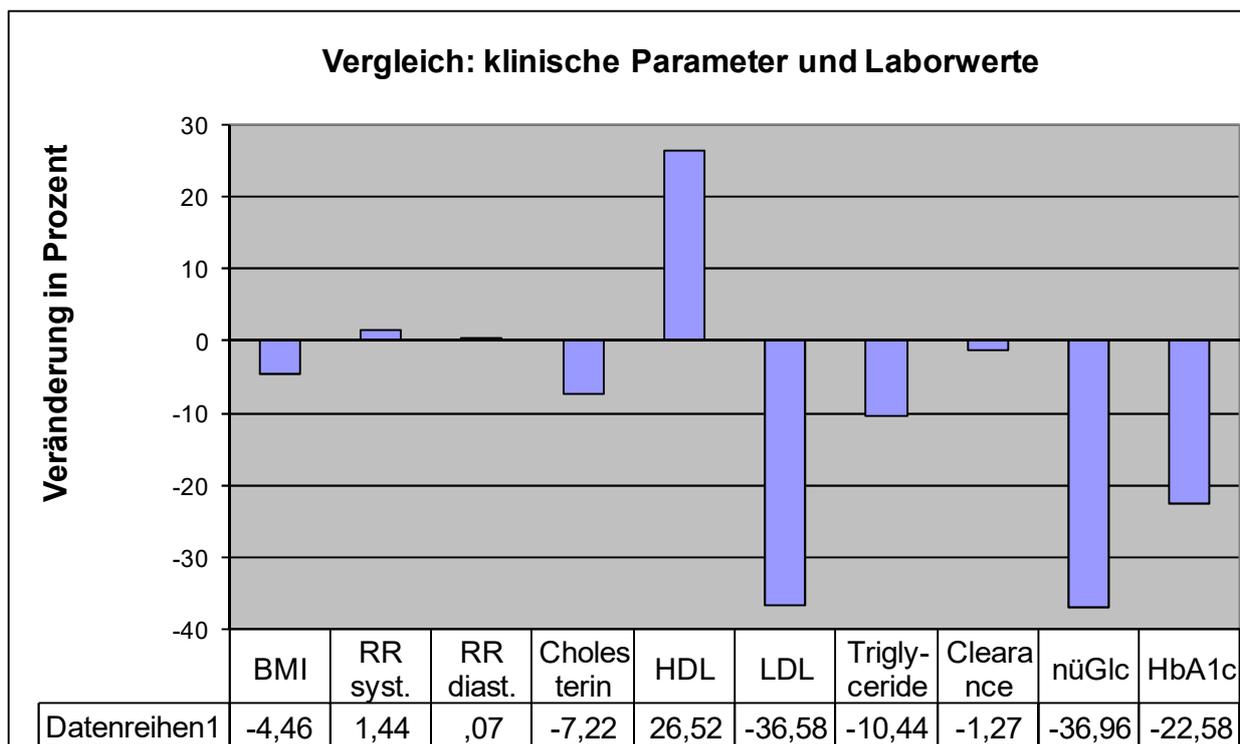


Abb. 21: Vergleich klinischer- und Laborparameter

3.2.2 Vergleich der berechneten Risiken

Tab. 3: Risikoscore - Vergleich

Vergleich: berechnetes kardiovaskuläres Risiko		
	PROCAM	Framingham
Einschlussuntersuchung	18,0 %	14,0 %
Abschlussuntersuchung	10,5 %	11,0 %
Risikoreduktion	41,67 %	21,42 %

Zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung wurde mit dem PROCAM – Score ein mittleres Risiko von 18 % für das Eintreten schwerwiegender makrovaskulärer kardialer Komplikationen in den nächsten 10 Jahren berechnet. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung war dieses Risiko auf 10,5 % zurückgegangen. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion um 41,67 %. Die Ergebnisse des Framingham – Scores lagen etwas niedriger.

3.2.3 Darstellung der Veränderungen auf Patientenebene

Die folgenden Abbildungen dienen der Darstellung der Veränderungen der einzelnen gemessenen Parameter von der Einschluss- zur Abschlussuntersuchung auf Patientenebene. Dadurch kann der Verlauf ausgewählter, relevanter Parameter zusätzlich optisch beurteilt werden und Entwicklungen gegen den Trend werden identifiziert. Jede Strecke entspricht dabei einem Studienpatienten. Die gestrichelte Linie stellt jeweils die Veränderung des Mittelwertes dar, die einzelnen Patienten sind durch die gleichbleibende farbliche Kodierung differenziert.

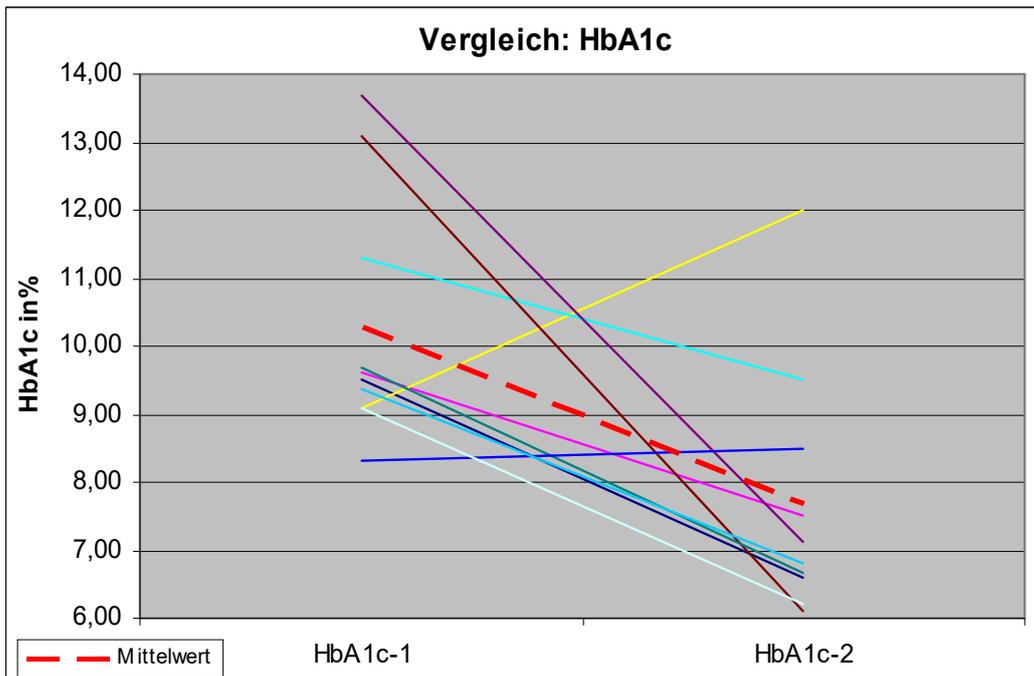


Abb. 22: Vergleich: HbA1c

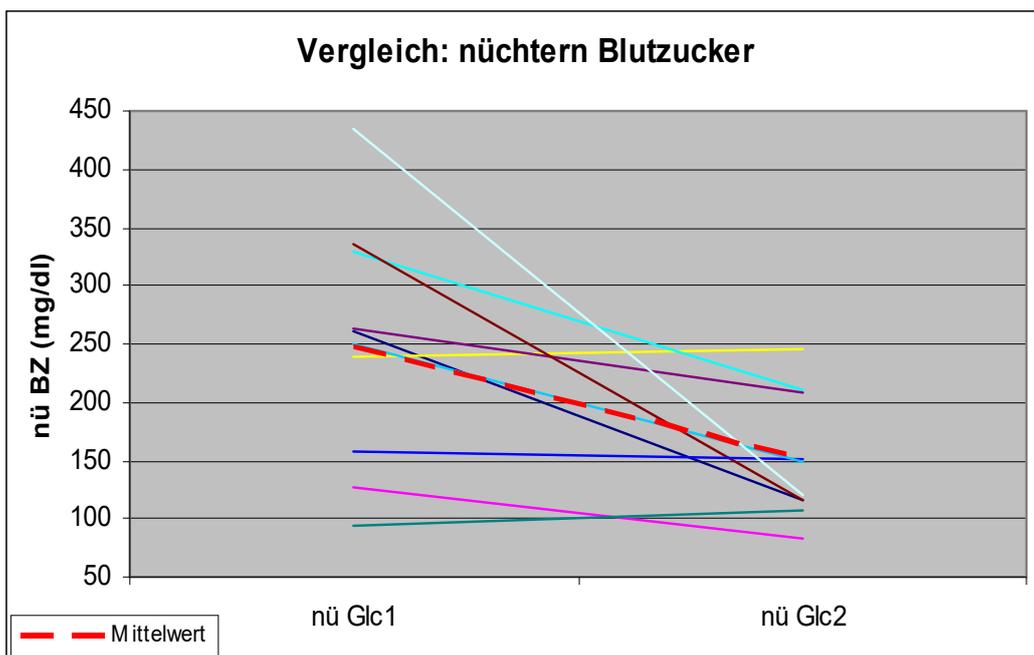


Abb. 23: Vergleich: nüchtern Blutzucker

Betrachtet man die Patienten individuell, so konnte bei 50 % eine Reduktion des HbA1c unter 7 % erreicht werden. Bezüglich des Fettstoffwechsels gelang das Erreichen der geforderten Zielwerte nur bei einem Patienten, zwei Weitere lagen nur knapp darüber. Die Besserungstendenz der Stoffwechselsituation des gesamten Kollektivs wird aber

3.2.4 Vergleich: Ergebnisse CMR – 1 und CMR – 2

Tab. 4: Vergleich Gesamtergebnis CMR

Vergleich der Gesamtergebnisse CMR 1/2				
		CMR2: Gesamtergebnis		
		Innenschicht- ischämie	Höhergradige Ischämie	Normalbefund
CMR1: Gesamtergebnis	Innenschichtischämie	2	0	5
	Höhergradige Ischämie	0	1	0
	Normalbefund	0	0	2

Tab. 5: Vergleich: ischämische Segmente CMR

CMR-1 vs CMR-2				
	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Anzahl ischämischer Segmente CMR1	9,70	0,00	16,00	6,20
Anzahl ischämischer Segmente CMR2	1,70	0,00	7,00	2,83
Differenz ischämischer Segmente CMR 1/2	8,00	0,00	16,00	5,29
Reduktion ischämischer Segmente (in %)	82,47	0,00	100,00	40,66

In dem Vergleich der beiden Stress – MRT – Untersuchungen kann ein Rückgang der Häufigkeit der Innenschichtischämie dokumentiert werden. Bei der abschließenden CMR – Untersuchung wurde die Innenschichtischämie nur noch bei zwei Patienten diagnostiziert. Dies entspricht, bei anfangs sieben dokumentierten Innenschichtischämien, einer Reduktion um 71,4 %. Betrachtet man die Ergebnisse nicht auf Patienten- sondern auf Segmentebene wird die Veränderung noch deutlicher. Hier wurden nur noch durchschnittlich 1,7 ischämische Segmente pro Patient beschrieben (Reduktion um 82,47 % bei ursprünglich 9,7 im Mittel betroffenen Segmenten). Das

folgende Diagramm (Abb. 26) zeigt den Vergleich der beiden MRT – Untersuchungen zusätzlich auf Patientenebene.

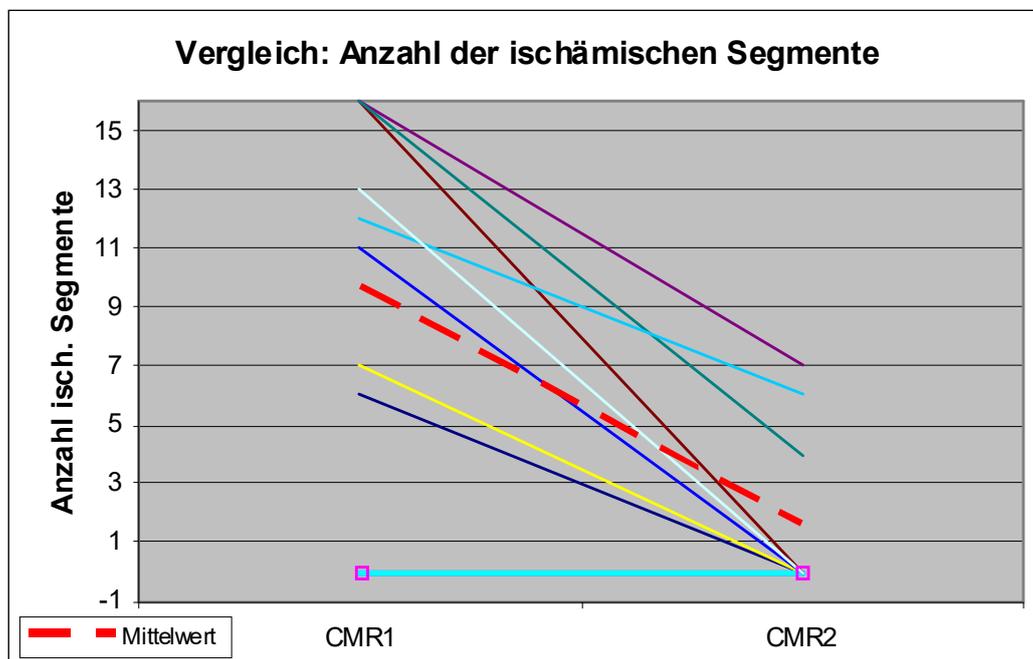


Abb. 26: Vergleich Anzahl ischämischer Segmente

Aus dem Diagramm wird darüber hinaus deutlich, dass neben einer absoluten Reduktion der Innenschichtischämie auch eine Reduktion des mittleren Ausprägungsgrades erreicht werden konnte. Es fällt, beim Vergleich des Kurvenverlaufes mit der Abb. 22 (Vergleich HbA1c) jedoch auf, dass auch die beiden Patienten, die keine Verbesserung des Glukosestoffwechsels erreicht haben, eine Reduktion der Anzahl ischämischer Segmente zeigen.

Bei dem Vergleich der gemessenen Parameter der linksventrikulären Funktion konnte insgesamt keine signifikante, funktionell relevante Veränderung festgestellt werden.

Statistische Bestimmung der Signifikanz

Mit dem T – Test für verbundene Stichproben erfolgte die Bestimmung der Signifikanz der beobachteten Veränderungen der Ischämiediagnostik.

Das Ergebnis des T – Tests beschreibt mit einem Sigma von 0,001 die Abnahme der mittleren Anzahl ischämischer Segmente von der Einschluss- zur Abschlussuntersuchung als hochsignifikant.

3.3 Gegen den Trend verlaufende Patientendaten

Bei zwei Patienten ließ sich trotz gleichen therapeutischen Vorgehens während des Untersuchungszeitraumes keine Reduktion des HbA1c erreichen. Bei einem der Patienten stieg der HbA1c relativ um 31,86 %. Der andere Patient zeigte hier keine relevante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Anstieg um 2,41 %). Dennoch dokumentierten die Untersuchungsbefunde der Abschluss – CMR eine Abnahme der diagnostizierten Innenschichtischämie von initial 7 bzw. 14 Segmenten auf jeweils 0 ischämische Segmente (Normalbefund).

Risikoprofil:

Beide Patienten waren mittleren Alters (55 und 54 Jahre), weiblich, wiesen mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren auf und zeigten bereits mikrovaskuläre Folgekomplikationen. Die Stoffwechseleinstellung war initial bei beiden Patienten schlecht, keiner der Parameter lag im geforderten Normbereich.

Tab. 6: Risikoprofil Patienten 7 und 14

Risikoprofil		
	<i>Patient 7</i>	<i>Patient 14</i>
Risikofaktor Hypertonie	ja	nein
Risikofaktor Nikotin	ja	ja
Risikofaktor Familie	ja	nein
Risikofaktor Cholesterin	nein	ja
Diabetische Komplikation	pAVK, KHK, Retinopathie, PNP	pAVK, Retinopathie, PNP

Tab. 7: Klinische Daten Patienten 7 und 14

Klinische Daten						
	Einschluss		Abschluss		Differenz (in %) Pat. 7	Differenz (in %) Pat. 14
	Patient 7	Patient 14	Patient 7	Patient 14		
BMI (kg/m²)	39,80	33,80	38,01	30,42	4,50	10,00
RR (mmHg)	140/80	120/80	134/85	148/87	4,3/-6,25	-23/-8,75
HbA1c (%)	9,1	8,3	12,0	8,5	-31,87	-2,41
Nüchtern Glukose (mg/dl)	239	157	245	151	-2,51	3,82
Gesamtcholesterin (mg/dl)	165	228	196	319	-18,79	-39,91
HDL (mg/dl)	37	33	36	43	2,70	-30,30
LDL (mg/dl)	216	178	120	113	44,44	36,52
PROCAM-Score (%)	7,5	7,5	5,4	4,2	28,00	44,00
Anzahl ischämischer Segmente	7	11	0	0	100,00	100,00

Patient 7

Die Glukosestoffwechseleinstellung bei Patient 7 verschlechterte sich deutlich (Anstieg HbA1c auf 12 %, bei bleibend zu hohem nüchtern – Blutzucker). Der Fettstoffwechsel zeigte eine teilweise Verbesserung, es erfolgte eine mäßige Gewichtsabnahme bei nahezu unverändert normaler Blutdruckeinstellung. Das Ergebnis des PROCAM – Scores verringerte sich von anfangs 7,5 % auf 5,4 % (Abnahme um 28 %).

Patient 14

Die Glukosestoffwechseleinstellung bei Patient 14 zeigte keine wesentliche Veränderung zwischen den beiden Untersuchungen. Der Fettstoffwechsel dagegen verbesserte sich anteilig bei begleitender Gewichtsabnahme. Die Blutdruckeinstellung schien sich verschlechtert zu haben (Anstieg um systolisch 23 %, diastolisch 8,75 %), allerdings war dies das Ergebnis einer einzelnen Messung. Das berechnete Risiko sank von 7,5 % auf 4,2 % (Abnahme um 44 %).

Die Diskussion der Bedeutung dieser Daten erfolgt im Abschnitt 5.6.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung des Ergebnisteils

Im Rahmen dieser Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass in dem kardiovaskulären Risikokollektiv der Diabetiker mit schlecht eingestellter Stoffwechsellage häufig eine Innenschichtischämie mittels kardialer Stress - MRT nachzuweisen war. Parallel zu einer Verbesserung der Glukosestoffwechsellage unter leitliniengerechter Therapie waren die dokumentierten Perfusionsstörungen reversibel.

Bei der Einschlussuntersuchung bestand eine schlechte Einstellung des Diabetes mellitus bei den untersuchten Probanden (mittlerer HbA1c: 10,28 % (SD: 5,89)). Darunter konnte, mit einer Prävalenz von 70 %, das gehäufte Auftreten einer Innenschichtischämie diagnostiziert werden.

Parallel zu einer Verbesserung der mittleren Glukose – Stoffwechsellage unter der medikamentösen Therapie mit Ausdruck in der Reduktion des HbA1c um relativ 22,58 % (SD: 24,66) als Langzeitparameter des Glukosestoffwechsels, konnte in der CMR – Abschlussuntersuchung ein signifikanter Rückgang der mikrovaskulär bedingten Innenschichtischämie bildgebend dokumentiert werden.

Dabei wurde zudem gezeigt, dass sowohl die absolute Häufigkeit, als auch der Ausprägungsgrad gesenkt werden konnten (Reduktion der nachgewiesenen myokardialen Ischämie um 71,4 % auf Patienten- und um 82,47 % auf Segmentebene). Die Reduktion der Perfusionsstörung auf Segmentebene ist mit einem Sigma von 0,001 signifikant.

4.2 Erklärung des erhöhten Auftretens der Innenschichtschämie

4.2.1 Pathophysiologische Betrachtung

Wie in Kapitel 2.4.3 ausgeführt, entsprechen die Pathomechanismen der Innenschichtschämie in ihrem Kern denen, die für die diabetische Mikroangiopathie verantwortlich gemacht werden. Ein erhöhtes Risiko für deren Auftreten bei Diabetikern, insbesondere bei schlecht eingestellter Stoffwechsellage, ist also anzunehmen. Die in diese Pilotstudie eingeschlossenen Probanden erfüllten initial die Kriterien eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus. Es wiesen zusätzlich alle bis auf einen Patienten mindestens einen, oft mehrere zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Bei den eingeschlossenen Probanden und generell bei Patienten mit manifestem Diabetes ist, aus pathophysiologischer Sicht, von einem relevant erhöhten Risiko für das Auftreten einer Innenschichtschämie auszugehen.

4.2.2 Vergleich mit anderen Studienergebnissen

Diese Annahme deckt sich mit bekannten Untersuchungsergebnissen aus Studien über andere diabetogene Endorganschäden, z.B. der diabetogenen Nephropathie oder Retinopathie. Es konnte schon vielfach gezeigt werden, dass die chronische Hyperglykämie einen ausgeprägten Risikofaktor für (mikro-) angiopathische Folgeschäden darstellt.

Am Beispiel der diabetischen Nephropathie ist die Mikroalbuminurie als früher Marker einer Diabetes – assoziierten strukturellen Veränderungen gut untersucht (Icks et al., 2006; Wittchen, 2003). Die Pathologie reicht dabei von exsudativen Läsionen an Glomerula und Arteriolen bis zum Vollbild der nodulären Glomerulosklerose.

Die verschiedenen Formen der diabetischen Retinopathie stellen die häufigsten Manifestationen der diabetischen Mikroangiopathie dar (EURODIAB, 1994). Bei Diagnosestellung eines Diabetes besteht in bis zu 36 Prozent der Fälle bereits eine nachweisbare Retinopathie (UKPDS33, 1998). Man unterscheidet hierbei zwei grundsätzliche Entitäten, die nicht – proliferative und proliferative Retinopathie sowie die Makulopathie. In beiden Fällen gilt die chronische Hyperglykämie als Hauptursache der Gefäßschädigung. Insbesondere für die diabetische Retinopathie ist der Nachweis von

Mikroaneurysmata als frühes Zeichen der pathologischen Veränderungen bedeutsam. (Hammes et al., 2004).

4.2.3 Situation bezüglich der kardialen Komplikationen

Für die kardialen Folgekomplikationen des Diabetes gibt es bislang dagegen noch keinen etablierten, spezifischen und reproduzierbaren Marker früher, diabetogen bedingter Folgeschäden. Die bislang zur Verfügung stehende Diagnostik kann hier nur Aussagen treffen bezüglich der schon manifestierten KHK oder pathologisch veränderter kardialer Funktionsparameter; z.B. im Sinne einer diastolischen Herzinsuffizienz. Damit sind aber schon manifeste Folgeschäden aufgetreten.

4.3 Warum MRT

4.3.1 Bildgebung der Myokardperfusion

Die CMR bietet erstmals die Möglichkeit schon mikrovaskuläre, beginnende myokardiale Perfusionsdefizite sicher darzustellen.

Andere, für die Bestimmung der Myokardperfusion etablierte Verfahren sind die SPECT und die Stressechokardiographie. Studienvergleiche haben ergeben, dass bei ersteren Methoden die örtliche und zeitliche Auflösung der der MRT unterlegen ist (siehe auch Kapitel 2.4.3). So können zwar Ischämien im transmuralen Bereich (ab 75 % der Wanddicke) sicher identifiziert werden, solche unter 50 % aber nicht (Pilz et al., 2008; Schwitter et al., 2001; Wagner et al., 2003).

Auch die Stressechokardiographie ist in ihrer Auflösung und Beurteilbarkeit des subendokardialen Myokards der MRT unterlegen und zudem noch von den anatomischen Voraussetzungen des Patienten abhängig (Barmeyer et al., 2007).

4.3.2 Kardiale Adenosin – Stress – Kernspintomographie

Im Vergleich zur Koronarangiographie und Szintigraphie hat sich die CMR als exakte Methode der Darstellung manifester Perfusionsstörungen im Rahmen der KHK erwiesen. Es konnte eine hohe Spezifität und Sensitivität nachgewiesen werden (Lauerma et al., 1997). Im Vorfeld ist, auf Grund der fehlenden technischen Voraus-

setzungen, eine Darstellung bereits eingetretener mikrovaskulärer kardialer Veränderungen noch nicht möglich gewesen. Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die CMR eine höhere Auflösung als die verglichenen diagnostischen Methoden aufweist und damit erstmals mikrovaskuläre Perfusionsstörungen im Sinne der Innenschichtischämie darstellen kann. (Al-Saadi et al., 2000; Schwitter, 2001). So konnte z.B. eine Studie über Syndrom X – Patienten erstmals den möglichen Zusammenhang der vormals ungeklärten Angina Pectoris mit einer Innenschichtischämie darstellen (Panting et al., 2002).

Die CMR bietet somit als erstes Verfahren die Möglichkeit, schon frühe, mikrovaskulär bedingte Perfusionsdefizite am Herzen zu erfassen. Die Innenschichtischämie kann hier als möglicher Marker für Diabetes – assoziierte kardiovaskuläre Veränderungen verstanden werden. In unserem Patientenkollektiv schlecht eingestellter Diabetiker betrug die Prävalenz einer subendokardialen Ischämie 70 %.

4.4 Prävalenz der Innenschichtischämie

4.4.1 Aktuelle Datenlage

Die Zahlen über die Prävalenz der Innenschichtischämie, sowohl in der Normalbevölkerung, als auch in der Subgruppe der Diabetiker, sind lückenhaft und inkonstant. Bei der aktuellen Suche nach vergleichbaren Studien konnten keine Daten spezifisch für Diabetiker gefunden werden. Allerdings ist die Innenschichtischämie schon in Bezug auf andere Patientengruppen untersucht worden.

So berichtet (Panting et al., 2002) von 10-20 % Patienten mit Angina Pectoris und normalen Koronararterien, (Juelsgaard und Ronnow-Sand, 1993) beschrieben dies bei 8,6 %, (Cannon und Epstein, 1988) gehen von 20 % aus. Dabei muss zusätzlich bedacht werden, dass in den älteren Studien keine Belege der Innenschichtischämie durch den Nachweis in der MRT möglich waren. (Pilz et al., 2008) konnte bei 22 von 73 (30 %) der untersuchten Patienten eine reine Innenschichtischämie in der Stress - MRT dokumentieren. Das Patientenkollektiv setzte sich dabei aus Patienten mit Herzkatheterindikation zusammen. Im Rahmen der CASS – Registry Studie konnte bei

ca. 20 % der Patienten (bestehende Herzkatheterindikation bei V.a. KHK) kein angiographisches Korrelat gefunden werden (Kemp et al., 1986). Der direkte Nachweis einer Innenschichtischämie durch eine CMR erfolgte allerdings nicht. In der Studie von Yoshida et al. wurden Patienten mit Hypertrophischer Kardiomyopathie szintigraphisch untersucht (Yoshida et al., 1998). Die „left ventricular cavity dilatation“ (LVCD) wurde als indirekter szintigraphischer Marker für eine diffuse Innenschichtischämie betrachtet. Größere Patientenkollektive, die diesen Surrogatparameter bestätigen, fehlen allerdings. CMR – Daten zur Prävalenz der Innenschichtischämie wurden für Patienten mit Systemischer Sklerose durch (Kobayashi et al., 2008) und der genannten Studie von Pilz erhoben. Die Prävalenz der Innenschichtischämie bei Diabetikern wurde bisher noch nicht explizit untersucht, es befanden sich unter den Patienten der beschriebenen Studien jedoch häufig auch Diabetiker.

4.4.2 Vergleich der vorliegenden Daten

Bei den Stress - MRT im Rahmen der Einschlussuntersuchung der vorliegenden Pilotstudie wurde bei 7 der 10 untersuchten Patienten das Vorliegen einer Innenschichtischämie diagnostiziert. Dies entspricht einer Prävalenz der Innenschichtischämie in dieser Patientengruppe von 70 %. In der folgenden Tabelle werden diese Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen.

Tab. 8: Vergleich Häufigkeiten der Innenschichtischämie

Studie	Systemische Sklerose (Kobayashi et al.)	Allg. Katheterindikation (Pilz et al.)	Diabetiker (ST-MARIE)	CASS-Registry-Study*	HCM, Szintigraphie (Yoshida et al.)**
Patientenzahl	9	73	10	21487	105
Anzahl Innenschichtischämie	5	22	7	4051	17
Prävalenz	55,56 %	30,14 %	70 %	18,85 %	16,19 %

* kein direkter Nachweis von Innenschichtischämien: Patienten mit Angina Pectoris aber keinem angiographischen Korrelat

** kein direkter Nachweis der Innenschichtischämie: LVCD als indirekter Marker für diffuse Innenschichtischämie in der Szintigraphie

Aus der Tabelle 8 geht hervor, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv der Diabetiker im Vergleich zu den anderen aufgeführten Patientengruppen ein 1,26 bis 4,32-fach höheres Auftreten einer Innenschichtischämie zeigt.

Segmentbezogene Vergleiche sind wegen fehlender Daten nicht möglich. Es können aus diesen Angaben allerdings keine validen Aussagen zur Prävalenz abgeleitet werden. Es fehlen Vergleiche zu Kontrollgruppen, die Patientenzahlen sind sehr klein oder ein direkter Nachweis der Innenschichtischämie erfolgte nicht (Kemp et al., 1986); (Yoshida et al., 1998). Epidemiologische Studien zur Innenschichtischämie müssten hier noch genauere Daten erbringen.

4.5 Beeinflussbarkeit diabetogener Endorganschäden

4.5.1 Reduktion der Innenschichtischämie

Aus den erhobenen Daten geht hervor, dass, konsistent zu der dargelegten Pathophysiologie, die erwartete hohe Prävalenz der Innenschichtischämie in dem betrachteten Risikokollektiv vorlag und die CMR diese exakt darstellen konnte. Parallel zu der Reduktion des HbA1c, also der Verbesserung der Glukosestoffwechsellage, konnten wir eine signifikante Reduktion der ischämischen Segmente dokumentieren.

Der HbA1c wurde um relativ 22,58 % (SD: 24,66) auf im Mittel 7,70 % (SD: 1,84) reduziert. Dieser deutliche Rückgang dokumentiert einen guten Therapieerfolg in dem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 200 Tagen (SD: 23). Man kann zum Zeitpunkt der CMR – Abschlussuntersuchung also von einer relevant gebesserten Glukosestoffwechsellage ausgehen.

Die Ergebnisse der zweiten CMR können in der Folge einen signifikanten Rückgang der mikrovaskulär bedingten Innenschichtischämie bildgebend belegen. Dabei wurde gezeigt, dass sowohl die absolute Häufigkeit, als auch der Ausprägungsgrad gesenkt werden konnte. Es erfolgte eine Reduktion einer Ischämie um 71,4 % auf Patienten- und um 82,47 % auf Segmentebene. Die Reduktion auf Segmentebene war mit einem Sigma von 0,001 hochsignifikant.

Diese Ergebnisse legen somit nahe, dass die Diabetes – assoziierten mikrovaskulären Veränderungen am Endorgan Herz unter einer suffizienten Therapie der Hyperglykämie reversibel sind.

4.5.2 Erklärungsmodell der Ischämie – Reduktion

Die zusammenfassende, kritische Beurteilung der erhobenen Daten lässt das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung insgesamt als deutlich erhöht einschätzen. Dies spiegelt sich in der hohen Prävalenz der dokumentierten Innenschichtischämie wider. Auch die diagnostizierte manifeste höhergradige Ischämie kann als Folge dieser Risikokonstellationen nicht überraschen. Die Risikoberechnung anhand der Scoresysteme untermauert diese Behauptung. Das Ergebnis des PROCAM – Scores zeigte mit einem Mittelwert von 18 % ein hohes kardiovaskuläres Risiko an. Der Framingham – Score berechnete mit einem mittleren Ergebnis von 14 % ein etwas niedrigeres, aber immer noch relevant erhöhtes Risiko.

Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchungen dagegen konnte eine deutlich gebesserte Stoffwechsellage dokumentiert werden. Insbesondere die Einstellung des Diabetes mellitus hatte sich unter der jetzt bestehenden suffizienten, leitliniengerechten Therapie im Mittel drastisch verbessert. Aber auch die Kontrolle der Dyslipidämie wies eine, wenn auch nicht ganz so ausgeprägte, Besserung auf. Diese Entwicklung spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Risikoberechnung wieder. So konnte eine Risikoreduktion um 41,67 % auf 10,5 % mit dem PROCAM und nach dem Framingham – Score von 21,42 % auf absolut 11 % erreicht werden.

Es muss dabei beachtet werden, dass anhand der verwendeten Risiko – Scores eine statistische Aussage zu dem Risiko schwerwiegender makrovaskulärer kardialer Komplikationen getroffen wird, eine Einschätzung des spezifischen Risikos für die mikrovaskuläre Veränderung „Innenschichtischämie“ erfolgt nicht. Die Ergebnisse können aber als Anhaltspunkt für das kardiovaskuläre Risikopotential und die Veränderung des Risikos zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten dienen. Die teils großen Unterschiede in den Ergebnissen der Scores und ihre jeweiligen Relevanz sind weiterhin Gegenstand der Diskussion.

Spezifische Daten bezüglich der prognostischen Bedeutung einer Innenschichtischämie liegen bislang noch nicht vor.

Die Abnahme der Innenschichtschämie parallel zu der verbesserten Glukosestoffwechsellage ist letztlich kein Beweis für die Reversibilität mikrovaskulärer Veränderungen unter einer suffizienten Therapie des Diabetes - allerdings sind die größten Veränderungen der gemessenen Parameter bezüglich der Einstellungsgüte des Diabetes mellitus mit Anpassung der antidiabetischen Medikation und Therapie erfolgt. Der Fettstoffwechsel konnte ebenfalls gebessert werden und auch der durchschnittliche BMI sank. Die letzteren zeigten aber keine so umfangreiche Änderung, es blieben mehr Patienten oberhalb der geforderten Zielwerte (Abb. 24, 25).

Die grundsätzliche Risikokonstellation ist nicht beeinflussbar, die Blutdruckeinstellung war unverändert gut und auch die kardialen Funktionsparameter zeigten keine signifikante Änderung. Hiermit ist also die beobachtete Reduktion der pathologischen CMR – Befunde nicht zu begründen.

4.5.3 Vergleich mit anderen Studienergebnissen

Die beschriebenen Untersuchungsergebnisse sind konsistent zu denen von Studien, die die Entwicklung anderer Parameter diabetischer Folgekomplikationen untersucht haben. So zeigte die Kumamoto – Studie eine seltenere Entwicklung bzw. geringeres Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und auch Retinopathie unter suffizienter antihyperglykämischer Therapie (Shichiri et al., 2000). Die UKPDS – Studie und UKPDS – Nachbeobachtungsstudie konnten ebenfalls einen solchen positiven Effekt bezüglich der Entwicklung der diabetischen Nephropathie belegen (Holman et al., 2008; UKPDS, 1998). Auch in der ADVANCE – Studie war im Vergleich zur Kontrollgruppe eine relative Risikoreduktion des Auftretens einer Nephropathie (gemessen an der Mikroalbuminurie) festzustellen (Patel et al., 2008).

In der Therapie der diabetischen Retinopathie konnte als die wirksamste Prävention deren Entwicklung die normnahe Blutzuckereinstellung herausgestellt werden. Zudem führte hier, bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, eine intensiviertere Blutzuckereinstellung zu einer signifikanten Senkung der Erfordernis einer weiterführenden Therapie mittels Laserkoagulation .

4.6 Limitationen

Die dieser Dissertation zu Grunde liegende systematische Studie ist als prospektive Pilotstudie mit aufwendiger Methodik und Durchführbarkeit im klinischen Alltag geplant worden. Die Ergebnisse sind auf Grund verschiedener Faktoren in ihrer Interpretation limitiert. So ist zunächst die eingeschlossene Probandenzahl mit 10 Patienten relativ klein. Wie in Kapitel 4.3 beschrieben, konnte bei zwei Probanden keine Verbesserung des Glukosestoffwechsels erreicht werden und es erfolgte dennoch eine Normalisierung des MRT – Befundes.

Ein erster Erklärungsansatz betrifft das nicht unerheblich reduzierte kardiovaskuläre Risiko der beiden Patienten. Es konnte, in den verwendeten Risiko – Scoring – Systemen, eine Reduktion um 28 % bzw. 44 % errechnet werden. Hierfür ist die Verbesserung der Fettstoffwechsellage als ursächlich anzusehen. In die Berechnung des Risikos geht die Höhe des Surrogatparameters HbA1c nicht ein, nur der Faktor Diabetes, daher wurde durch die HbA1c - Reduktion kein Einfluss genommen.

Die Normalisierung der beiden CMR – Abschlussuntersuchungen könnte entsprechend mit der objektivierten Reduktion des kardiovaskulären Risikos erklärt werden. Es wurde bei beiden Patienten eine Verbesserung der Fettstoffwechsellage und Abnahme des Körpergewichtes dokumentiert. Der Glukosestoffwechsel hatte sich bei Patient 14 zudem kaum verschlechtert. Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs konnte im Durchschnitt ebenfalls eine Reduktion der Fettstoffwechsellage und des mit Hilfe der Scores berechneten Risikos dokumentiert werden.

Letztlich kann nicht differenziert werden, ob die Veränderung des kardiovaskulären Gesamtrisikos bedeutender für die Ausprägung der Innenschichtschämie ist als isoliert die des Glukosestoffwechsels. Der spezifische Einfluss des Surrogatparameters HbA1c kann also nicht abschließend von der Gesamt – Risikokonstellation getrennt werden. Aber es bleibt festzuhalten, dass unter der leitliniengerechten, optimierten Therapie des Diabetes mellitus die beschriebene signifikante Besserung der pathologischen Befunde erreicht werden konnte.

Es ist allerdings zu bedenken, dass in dieser Pilotstudie nur eine sehr kleine Patientenzahl untersucht wurde. Somit fallen die gegen den Trend verlaufenden Daten stärker ins Gewicht und tragen zu den betrachteten, gemittelten Parametern einen größeren Anteil bei, als dies bei großen Patientenzahlen der Fall wäre. Eine weitere Differenzierung der Ergebnisse nach Erkrankungsdauer, Alter und erfolgter Therapie ist in dieser Pilotstudie ebenfalls nicht statistisch relevant möglich.

5. Zusammenfassung

Diabetiker haben ein hohes Risiko mikro- und makrovaskulärer Komplikationen. Dabei begrenzen insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse die Prognose.

Die dieser Dissertation zu Grunde liegende Pilotstudie untersucht, mit welcher Häufigkeit eine Innenschichtischämie bei schlecht eingestellten Diabetikern mittels CMR nachzuweisen ist sowie deren Reversibilität unter Verbesserung der Glukosestoffwechsellage durch eine leitliniengerechte antidiabetische Therapie.

Methoden

Wir rekrutierten 10 Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus. Als Parameter der Güte der Glukosestoffwechsel – Einstellung bestimmten wir den HbA1c bei Studieneinschluss und nach 6 Monaten; zudem wurden weitere Daten zur Differenzierung des kardiovaskulären Risikos erhoben. Zeitnah zu den beiden Untersuchungszeitpunkten erfolgte eine „Kardiale Adenosin – Stress – Kernspintomographie“ (CMR).

Ergebnisse

Bei initial schlecht eingestelltem Glukosestoffwechsel (\bar{x} HbA1c: 10,28 % (SD: 1,81)) lag eine Innenschichtischämie mit einer Prävalenz von 70 % vor. Im Mittel waren dabei 10,28 (SD: 1,81) von 16 Segmenten betroffen. Bei durchschnittlicher Reduktion des HbA1c auf 7,70 % (SD: 1,84) konnte ein Rückgang der diagnostizierten Innenschichtischämie auf 20 % dokumentiert werden. Die mittlere Anzahl ischämischer Segmente reduzierte sich hochsignifikant auf 1,7 ($p = 0,001$).

Fazit

Diese Studie zeigte erstmals, dass in einem kardiovaskulären Risikokollektiv schlecht eingestellter Diabetiker eine mikrovaskuläre Perfusionsstörung, die Innenschichtischämie des Herzens, mittels CMR mit hoher Prävalenz nachweisbar ist. Die leitliniengerechte Therapie und Einstellung des Diabetes mellitus, mit Abnahme des HbA1c, war mit einer signifikanten Reduktion von myokardialen Perfusionsstörungen assoziiert.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Daten – Einschlussuntersuchung (S. 34)

Tabelle 2: Vergleich der klinischen Parameter und Laborwerte (S. 36)

Tabelle 3: Vergleich der Risikoscores (S. 38)

Tabelle 4: Vergleich Gesamtergebnis CMR (S. 41)

Tabelle 5: Vergleich ischämische Segmente CMR (S. 41)

Tabelle 6: Risikoprofil Patienten 7 und 14 (S. 43)

Tabelle 7: Klinische Daten Patienten 7 und 14 (S. 44)

Tabelle 8: Vergleich Häufigkeiten der Innenschichtischämie (S. 49)

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Prävalenz des Diabetes in Deutschland 1998 und 2010 (S. 7),
(Robert Koch Institut, 2012)
- Abb. 2: Verteilung der Prävalenz des Diabetes bei Frauen und Männern (S. 8),
(Robert Koch Institut, 2012)
- Abb. 3: Schematische Darstellung des schichtweisen Aufbaus des Myokards im
Querschnitt durch das Herz (S. 14)
- Abb. 4: Kontrastmittel – Anflutung Stress – Perfusion (S. 19)
- Abb. 5: Kontrastmittel – Anflutung Ruhe – Perfusion (S. 19)
- Abb. 6: Kontrastmittel – Anflutung Stress – Perfusion 2 (S. 19)
- Abb. 7: Kontrastmittel – Anflutung Ruhe – Perfusion 2 (S. 19)
- Abb. 8: Innenschichtischämie 1 (S. 20)
- Abb. 9: Normalbefund 1 (S. 20)
- Abb. 10: Innenschichtischämie 2 (S. 20)
- Abb. 11: Normalbefund 2 (S. 20)
- Abb. 12: Studienablauf(S. 22)
- Abb. 13: Zusammenfassung Zielwerte (S. 25)
- Abb. 14: 2 – Kammerblick (S. 27)
- Abb. 15: 4 – Kammerblick (S. 27)
- Abb. 16: Lange Achse (S. 27)
- Abb. 17: Kurze Achse (S. 27)
- Abb. 18: Einteilung des linksventrikulären Myokards im 16 Segment – Modell nach
Empfehlung der „American Heart Association“ (S. 30), (Cerqueira, 2002)
- Abb. 19: Übersicht: Segmenteinteilung des linken Ventrikels nach Empfehlung der AHA
(S. 31), (Cerqueira, 2002)

Abb. 20: Risikoprofil Einschlussuntersuchung (S. 35)

Abb. 21: Vergleich klinischer- und Laborparameter (S. 37)

Abb. 22: Vergleich: HbA1c (S. 39)

Abb. 23: Vergleich: nüchtern Blutzucker (S. 39)

Abb. 24: Vergleich: LDL (S. 40)

Abb. 25: Vergleich: HDL (S. 40)

Abb. 26: Vergleich Anzahl ischämischer Segmente (S. 42)

Literaturverzeichnis

Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 894-899

Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000; 101: 1379-1383

Barmeyer AA, Stork A, Muellerleile K, Tiburtius C, Schofer AK, Heitzer TA, Hofmann T, Adam G, Meinertz T, Lund GK. Contrast-enhanced cardiac MR imaging in the detection of reduced coronary flow velocity reserve. *Radiology* 2007; 243: 377-385

Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichel N, Sharaf BL, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829-835

Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-1343

Cerqueira MD, Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002: 539-542

Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2026-2033

Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004; 90: 457-463

Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527-1532

EURODIAB, Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285

Gartner V, Eigentler TK. Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol* 2008; 70: 1-9

Giani JH, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Scherbaum WA, Kiess W, Hrsg. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Aktualisierung 05/2004, 2004: 1-9

Hammes BB, Bornfeld N, Danne T, Kroll P, Lemmen KD. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. In: Scherbaum WA, Kiess W, Hrsg. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Aktualisierung 11/2004, 2004: 1-16

Hanefeld M, Schmechel H, Schwanebeck U, Lindner J. Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: the Diabetes Intervention Study experience. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2: 123-124

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589

- Icks A**, Rathmann W, Haastert B, Mielck A, Holle R, Lowel H, Giani G, Meisinger C. Quality of care and extent of complications in a population-based sample of patients with type 2 diabetes mellitus. The KORA Survey 2000. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 73-78
- Jerosch - Herold M**, Wilke N. MR first pass imaging: quantitative assessment of transmural perfusion and collateral flow. *Int J Card Imaging* 1997; 13: 205-218
- Juelsgaard P**, Ronnow Sand NP. Somatic and social prognosis of patients with angina pectoris and normal coronary arteriography: a follow-up study. *Int J Cardiol* 1993; 39: 49-57
- Kannel WB**, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-126
- Kemp HG**, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-483
- Khaw KT**, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-420
- Kobayashi H**, Yokoe I, Hirano M, Nakamura T, Nakajima Y, Fontaine KR, Giles JT, Kobayashi Y. Cardiac Magnetic Resonance Imaging with Pharmacological Stress Perfusion and Delayed Enhancement in Asymptomatic Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 36: 106-112
- Lauerma K**, Virtanen KS, Sipila LM, Hekali P, Aronen HJ. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. *Circulation* 1997; 96: 2859-2867
- Levitan EB**, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-2155
- Lichtenauer UD**, Seissler J, Scherbaum WA. Diabetic complications. Micro and macroangiopathic end-organ damage. *Internist* 2003; 44: 840-846
- Löwel H**, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218-226
- Löwel H**, Koenig W, Thorand B, Gostomzyk HA. Das diabetes - bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8: 11-21
- Manson JE**, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-1147
- Marshall SM**, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 333: 475-480
- Ohkubo Y**, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117

- Panting JR**, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-1953
- Patel A**, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572
- Petersen SE**, Jerosch - Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, Selvanayagam JB, Neubauer S, Watkins H. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007; 115: 2418-2425
- Pilz G**, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, Bernhardt P. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 8
- Rajappan K**, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, Camici PG. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 470-476
- Rathmann W**, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182-189
- Robert Koch Institut**, 2012: DEGS - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_diabetes.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 25.10.2012)
- Rodriguez BL**, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, Ross GW, Silbershatz H, Higgins MW, Popper J, Wolf PA, Curb JD. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33: 230-236
- Schwitzer J**, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, Marincek B, Luscher TF, von Schulthess GK. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 2230-2235
- Selvin E**, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005 a; 165: 1910-1916
- Selvin E**, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005 b; 28: 1965-1973
- Selvin E**, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431
- Shichiri M**, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2: 21-29
- Stamler J**, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412

Tooke JE, Possible pathophysiological mechanisms for diabetic angiopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 197-200

Tschöpe D, Standl E, Eckert S, Janka HU, Erdmann E, Behrens M, Strasser RH, Dörr R, Motz W, Jacob J, Gohlke H, Horstkotte D. Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Kerner W Hrsg. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) 2006: 1-29

UKPDS33, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853

Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361: 374-379

Watkins PJ, ABC of diabetes: Cardiovascular disease, hypertension, and lipids. *BMJ* 2003; 327: 874-876

Wittchen HU, Hypertension and diabetes screening and awareness (HYDRA) study. *Fortschr Med Orig* 2003; 121 Suppl 1: 1

Yoshida N, Ikeda H, Wada T, Matsumoto A, Maki S, Muro A, Shibata A, Imaizumi T. Exercise-induced abnormal blood pressure responses are related to subendocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1938-1942

Zellweger MJ, Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. *Herz* 2006; 31: 240-245

Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabete Metab* 1993; 19: 143-151

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Omran danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie die geduldige Unterstützung und Begleitung bei der Verfassung meiner Dissertation. Er hat mir mit Herrn Dr. med. Giso von der Recke einen hochkompetenten und engagierten Betreuer zur Seite gestellt, der mir die entscheidende Hilfe geben konnte.