

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie
des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
(Chefärztin: Univ.-Prof. Dr. P.-M. Schumm-Draeger)

**Untersuchung der Herz- und Gefäßwandfunktion bei Patienten
mit Diabetes mellitus Typ 2 und Kontrollpersonen – Messungen
mittels Gewebedoppler und „Wave Intensity Approach“**

Alexander Illmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. F. Freifrau von Bibra
2. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 07.07.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2008 angenommen.

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus	1
1.2 Diabetes mellitus Typ 2	1
1.3 Diabetes mellitus und das kardiovaskuläre Risiko	2
1.4 Fragestellung	5
2. Material und Methoden	7
2.1. Diabetische Patienten und Kontrollpersonen	7
2.1.1 Diabetische Patienten	7
2.1.1.1 Diabetische Patienten ohne Hypertonie.....	8
2.1.1.2 Diabetische Patienten mit Hypertonie	8
2.1.2 Kontrollpersonen	9
2.1.2.1 Kontrollpersonen ohne Hypertonie	10
2.1.2.2 Kontrollpersonen mit Hypertonie.....	10
2.2 Untersuchungsprotokoll	10
2.2.1 Befunddokumentation und Laborwerte.....	10
2.2.2 Echokardiographie.....	12
2.2.2.1 Konventionelle Echokardiographie und gepulster Doppler	12
2.2.2.2 Gewebedopplerechokardiographie	13
2.2.3 Vaskulärer Ultraschall	14
2.2.3.1 Steifigkeitsparameter	15
2.2.3.2 Wave Intensity Approach	17
2.3 Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Demographische und klinische Daten in der Gesamtgruppe.....	24
3.1.1 Demographische und klinische Daten in den Gruppen ohne Hypertonie	27
3.1.2 Demographische und klinische Daten in den Gruppen mit Hypertonie.....	29
3.2 Hämodynamik, Herzfunktion und Herzgröße	31
3.2.1 Beurteilung der Untergruppen ohne Hypertonie	33
3.2.2 Beurteilung der Untergruppen mit Hypertonie.....	35
3.3 Gefäßfunktion.....	37
3.3.1 Auswertung der Gefäßfunktion in Gruppe D1 und K1	39
3.3.2 Auswertung der Gefäßfunktion in Gruppe D2 und K2	40

3.4 Untersuchung der hämodynamischen und kardiovaskulären Zusammenhänge...	42
3.4.1 Untersuchung der hämodynamischen und kardiovaskulären Zusammenhänge in der Untergruppe ohne Hypertonus	44
3.4.2 Untersuchung der hämodynamischen und kardiovaskulären Zusammenhänge in der Untergruppe mit Hypertonus	46
4. Diskussion.....	48
4.1 Beurteilung der linksventrikulären Funktion.....	49
4.2 Beurteilung der hämodynamischen Parameter	52
4.3 Beurteilung der arteriellen Steifigkeit	53
4.4 Beurteilung der Wave Intensity	57
4.5 Interaktion zwischen der Herz- und Gefäßwandfunktion.....	60
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	64
7. Danksagung.....	81
8. Curriculum Vitae.....	82

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer
al.	alii
ATP	Adenosintriphosphat
β	Steifigkeitsindex
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Brightness-Mode
CRP	C-reaktives Protein
D_d	maximaler Durchmesser der Arteria carotis
D_s	minimaler Durchmesser der Arteria carotis
Ep	Elastizitätsmodul
EKG	Elektrokardiogramm
E/Ve	Index zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks
HbA _{1c}	dritte chromatogr. Fraktion des glykosilierten $\alpha_2\beta_2$ -Hämoglobins
HDL	High Density Lipoprotein
IE	internationale Einheit
IMT	Intima-Media-Dicke
LDL	Low Density Lipoprotein
M-Mode	Motion-Mode
n.s.	nicht signifikant
P_d	diastolischer Blutdruck
PP	Pulse Pressure, Pulsdruck
P_s	systolischer Blutdruck
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
ρ	Blutdichte
RPP	Rate Pressure Product, Frequenz-Druck-Produkt
sICAM	lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül
sVCAM	lösliches vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
TAS	Total Antioxidant Status
U	Blutflussgeschwindigkeit
Va	maximale spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit
Ve	maximale frühdiaastolische Myokardgeschwindigkeit

Vs	maximale systolische Myokardgeschwindigkeit
vs.	versus
W1	erster positiver Peak der Wave Intensity
W2	zweiter positiver Peak der Wave Intensity
WHO	World Health Organization
WI	Wave Intensity

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus und die damit verbundenen Spätfolgen gewinnen in Deutschland zunehmend an Bedeutung. Zurzeit gibt es in Deutschland bei einer Prävalenz von 7% ungefähr 6 Millionen Diabetiker, wobei die geschätzte Dunkelziffer bei zusätzlichen 2-3 Millionen liegt. Demzufolge sind ungefähr 10% der Deutschen zuckerkrank und in der Altersgruppe der über 60-Jährigen beläuft sich der Anteil der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen auf 15-25% [Hauner 2005]. Die Diabetesprävalenz ist im Zeitraum zwischen 1960 und 2001 kontinuierlich angestiegen und hat sich dabei mehr als verzehnfacht [Hauner 2005]. Allein zwischen 1988 und 2001 war ein Anstieg um 43% zu verzeichnen, woraus gefolgert werden kann, dass auch in den kommenden Jahren eine Zunahme von Menschen mit Diabetes mellitus zu erwarten ist [Hauner et al. 2003]. Dieser Trend ist nicht nur auf Westeuropa und Nordamerika beschränkt, sondern umfasst die Menschen in der ganzen Welt. Die Anzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen wird sich einer Studie zufolge weltweit ausgehend von 1995 mit ungefähr 135 Millionen erwachsenen Diabetikern auf ungefähr 300 Millionen Diabetiker im Jahr 2025 erhöhen [King et al. 1998]. Das entspricht einem Anstieg an Diabetikern um 122%. Zwischen 1995 und 2025 wird sich die Diabetesprävalenz weltweit um 35% von jetzt 4,0% auf 5,4% erhöhen, wobei dies nicht nur die entwickelten Länder betrifft sondern auch die Entwicklungsländer. In den entwickelten Ländern wird sich die Prävalenz um 27% von 6,0% auf 7,6% erhöhen und in den Entwicklungsländern wird es sogar einen stärkeren Anstieg um 48% von jetzt 3,3% auf 4,9% geben [King et al. 2003].

1.2 Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus beinhaltet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch eine Hyperglykämie gekennzeichnet sind und sich in vier Gruppen einteilen lassen [American Diabetes Association 2006b]. Der Diabetes mellitus Typ 1 geht aus einer Zerstörung der β -Zellen hervor, die für gewöhnlich zu einem vollständigen Insulinmangel führt. Der Diabetes mellitus Typ 2 resultiert aus einem fortschreitenden

Defekt der Insulinsekretion ausgehend von einer Insulinresistenz. In der dritten Gruppe des Diabetes mellitus werden alle anderen spezifischen Typen zusammengefasst und die vierte Gruppe beinhaltet den Gestationsdiabetes.

Ungefähr 90% aller Diabetesfälle sind in den Industrieländern dem Diabetes mellitus Typ 2 zuzuordnen [Hauner et al. 2003]. Die Patienten besitzen eine Insulinresistenz und weisen einen relativen Insulinmangel auf [American Diabetes Association 2006a]. Die Entwicklung einer Insulinresistenz kann zu einem großen Teil durch die Adipositas, aber auch durch eine falsche Ernährung oder durch mangelnde körperliche Bewegung, falls eine entsprechende genetische Prädisposition besteht, gefördert oder verstärkt werden [Hauner et Scherbaum 2002]. Häufig bleibt diese Form des Diabetes für mehrere Jahre unerkannt, da sich die Hyperglykämie zunächst allmählich entwickelt und erst in einem späteren Stadium symptomatisch wird. Die Patienten mit Typ 2 Diabetes können zwar normale oder sogar erhöhte Insulinspiegel aufweisen, jedoch können sie nach einiger Zeit nicht mehr auf die erhöhten Blutglukosespiegel mit einer vermehrten Insulinsekretion des Pankreas reagieren, da die Insulinsekretion mangelhaft und nicht ausreichend ist, um die Insulinresistenz auszugleichen [American Diabetes Association 2006a]. Wenn dieser Zustand erreicht ist, kommt es zur Manifestation einer zunächst postprandialen und dann chronischen Hyperglykämie [Hauner et Scherbaum 2002].

1.3 Diabetes mellitus und das kardiovaskuläre Risiko

Die Hauptursache der Morbidität und Mortalität der Diabetiker stellen die kardiovaskulären Erkrankungen dar, darunter die koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und periphere Gefäßerkrankungen [Tziakas et al. 2005] sowie die Herzinsuffizienz. Das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, ist in dieser Patientengruppe um das 2- bis 4-fache vergrößert. Das Risiko kann sich noch einmal verdoppeln, wenn gleichzeitig eine Hypertonie vorliegt [Lindholm et Samuelsson 2004; Stewart 2002].

Eine weit verbreitete und ernsthafte Erkrankung stellt bei Diabetikern die Herzinsuffizienz dar, die als diabetische Kardiomyopathie definiert nicht mit einer koronaren Herzkrankheit oder mit einer Hypertonie verbunden ist. In einigen Studien

konnte der Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus nachgewiesen werden, wobei ein Anstieg des HbA_{1c} um 1% das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln um 8-15% ansteigen lässt [Tziakas et al. 2005]. Die diabetische Kardiomyopathie ist hauptsächlich durch eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels gekennzeichnet [Bell 2003], unabhängig von einer Hypertonie oder koronaren Herzkrankheit. Zusätzlich dazu konnte in einigen Studien auch eine systolische Dysfunktion nachgewiesen werden, wenn sensitivere Untersuchungsmethoden angewandt wurden [Fang et al. 2004]. Gleichzeitig zu den funktionellen Veränderungen gehen mit der diabetischen Kardiomyopathie auch strukturelle Veränderungen einher [Fang et al. 2004]. Obwohl die Pathogenese noch unbekannt ist, können dennoch folgende Faktoren wie metabolische Veränderungen, eine Insulinresistenz, eine Mikroangiopathie, eine kardiale autonome Neuropathie und eine myokardiale Fibrose als Auslöser dieser Erkrankung angesehen werden [Fang et al. 2004]. Wenn ferner noch eine Hypertonie hinzukommt, kann sich dieser Zustand weiter verschlechtern. In älteren Studien wurde versucht, die diastolische Dysfunktion mittels Dopplerechokardiographie zu beurteilen, wobei die früh- und spätdiastolischen Blutflussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe gemessen wurden und aus dem Füllungsmuster (E/A) auf die diastolische Funktion geschlossen wurde. Da aber die Unterscheidung zwischen einem normalen und pseudonormalen mitralen Einstrom schwierig war, wurde die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion wohl unterschätzt [Zabalgotia et al. 2001]. Deshalb sind Untersuchungen mit myokardialem Gewebedoppler geeigneter, da sie sensitiver sind und mit ihrer Hilfe sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion beurteilt werden kann [von Bibra et al. 2005; Fang et al. 2005; Vinereanu et al. 2003b]. Durch die Anwendung dieser Untersuchungsmethoden könnte bei asymptomatischen Diabetikern eine diabetische Kardiomyopathie mit Veränderungen der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion frühzeitig erkannt und behandelt werden, um einem weiteren Fortschreiten bis hin zur Herzinsuffizienz präventiv vorzubeugen.

Einen weiteren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen stellt bei Diabetikern die arterielle Steifigkeit dar [Woodman et Watts 2003], einschließlich des Risikos der vaskulären Morbidität und Mortalität, die bei Diabetikern in etwa um das 3-fache erhöht ist [Marso 2005]. In Studien zeigte sich sowohl in normotensiven als auch in hypertensiven Patienten eine Verbindung zwischen der arteriellen Steifigkeit und einer linksventrikulären Hypertrophie, einem Myokardinfarkt und ebenso einem Schlaganfall

[Haider et al. 2003]. Die arterielle Steifigkeit ist ein Fachausdruck, der die steifer werdenden Arterien anstelle von anderen Begriffen wie die Dehnbarkeit oder die Elastizität der Arterien beschreibt [Woodman et Watts 2003]. Die Arterien können aufgrund einer fortschreitenden Degeneration der arteriellen Media, einem Anstieg des Kollagens und Calciumgehalts und einer Erweiterung und Hypertrophie der Arterien steifer werden, was sich mit zunehmendem Alter, Diabetes mellitus und einer Hypertonie noch beschleunigt [Stewart 2002]. Weitere Faktoren, die dazu beitragen können, sind eine Hyperlipidämie, autonome Neuropathie und oxidativer Stress [Woodman et Watts 2003]. Da der Diabetes mellitus mit der arteriellen Steifigkeit eng verbunden ist, ist es wichtig, die Diabetiker schon nach subklinischen Kennzeichen hinsichtlich der arteriellen Veränderungen zu untersuchen. In vorangegangenen Studien wurde versucht das Risiko für einen Myokardinfarkt oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung mit der Messung der arteriellen Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, als einem Marker für frühzeitige atherosklerotische Veränderungen, abzuschätzen [Simon et al. 2002]. Einen weiteren Ansatz bildeten Messungen mechanoelastischer Gefäßeigenschaften wie die Messung der Blutdruckamplitude (Pulse Pressure) [Safar et al. 2003] und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit [Woodman et Watts 2003]. Eine Erweiterung bieten dabei auch neuere nicht-invasive Methoden und Maße, die die arterielle Steifigkeit an einem Punkt in der Arteria carotis messen, wie der Elastizitätsmodul E_p und der Steifigkeitsindex β [Woodman et Watts 2003] sowie die regionale Pulswellengeschwindigkeit [Harada et al. 2002].

Einen gesamt-systemischen Ansatz bietet hingegen die Beurteilung der ventrikuloarteriellen Interaktion, die bei bestimmten Erkrankungen eine gestörte kardiovaskuläre Physiologie aufweist. Sie kann neuerdings mittels Wave Intensity Approach nicht-invasiv beurteilt werden [Jones et al. 2000]. Während einer Herzaktion treten zum einen nach vorwärts gerichtete Pulswellen auf, die am Herz entstehen und sich in den Arterien fortbewegen, und zum anderen nach rückwärts gerichtete Pulswellen, die aufgrund von Reflexionen in der Peripherie des Gefäßsystems auftreten [Bleasdale et al. 2003]. Die Wave Intensity wird analog zur akustischen Wave Intensity wie im Maschinenbau berechnet und gibt die Energie an, die von den Pulswellen transportiert wird [Ramsey et Sugawara 1997]. Sie integriert die Änderungen des Blutdrucks und der Geschwindigkeit als Folge des Zusammenhangs zwischen vorwärts und rückwärts gerichteten Wellen, die die Energie von Herz und Gefäßbett mit sich

führen [Koh et al. 1998] und liefert damit Informationen über das dynamische Verhalten des Herzens, der Gefäße und deren Wechselwirkung [Niki et al. 1999]. Mit ihrer Hilfe können sowohl die Amplitude als auch die Richtung der von den Pulswellen transportierten Energie in den Arterien des Körpers [Bleasdale et al. 2003] und in den Koronarien beurteilt werden [Sun et al. 2000]. Die ventrikuloarterielle Interaktion hängt weitgehend von der Kopplung zwischen Erregung und Kontraktion der Myokardzellen einerseits und der Elastizität und Mechanik der Pulswellen im arteriellen System andererseits ab. Indirekt tragen dazu noch endotheliale, neurohumorale und neurale Regulationsprozesse bei [Jones et al. 2000]. Insgesamt kann diese Funktionalität jedoch bei Diabetikern beeinträchtigt sein, unter anderem durch die diabetesbedingte Mikro- und Makroangiopathie, metabolische Veränderungen oder durch andere Faktoren, die von dieser Stoffwechselerkrankung ausgehen. Die Beurteilung der arterioventrikulären Wechselwirkung hat auch Auswirkungen auf die Therapie [Asmar et al. 2001] und die Prognose [Bleasdale et al. 2003]. Deshalb könnte die Untersuchung mittels Wave Intensity Approach bei Diabetikern mit subklinischer linksventrikulärer Dysfunktion geeignet sein, um eine Veränderung der Zusammenhänge zwischen Herz und Gefäßsystem frühzeitig zu erkennen.

1.4 Fragestellung

Das Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe des myokardialen Gewebedopplers die Herzfunktion und mit einer neuen vaskulären Ultraschallmethode, dem Wave Intensity Approach, die Interaktion mit der Gefäßwandfunktion der Arteria carotis bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit subklinischer linksventrikulärer Dysfunktion zu beurteilen. Dabei wurden folgende Fragestellungen untersucht:

Gibt es quantifizierbare Unterschiede sowohl in der Myokardfunktion und der Gefäßwandfunktion als auch in der, mit Hilfe des Wave Intensity Approach beurteilbaren, gegenseitigen Beeinflussung von Herz und Gefäßsystem zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Kontrollpersonen?

Welche Korrelation gibt es für die kardiale und vaskuläre Funktion mit den klinischen, laborchemischen, hämodynamischen, echokardiographischen und vaskulären

Parametern? Welche von diesen sind unabhängige Prädiktoren für die kardiale und vaskuläre Funktion?

2. Material und Methoden

2.1. Diabetische Patienten und Kontrollpersonen

Insgesamt wurden zwischen Juni 2004 und Juli 2005 prospektiv 167 Patienten und Kontrollpersonen im Alter von 37 bis 80 Jahren in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, untersucht. Davon waren 105 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und 62 Kontrollpersonen ohne Diabetes mellitus Typ 2. Die Einschlusskriterien für die Patienten und Probanden waren ein Sinusrhythmus und eine Auswurf Funktion des linken Ventrikels von größer gleich 50%, die echokardiographisch in der zweidimensionalen Darstellung bestimmt wurde. Es wurden Patienten mit Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz und solche mit koronarer Herzkrankheit ausgeschlossen, da die koronare Herzkrankheit selbst ähnliche strukturelle und funktionelle Veränderungen wie Diabetes mellitus verursacht [Marwick 2004]. Weitere Ausschlusskriterien bei Diabetikern und Kontrollpersonen waren mittel- oder höhergradige Erkrankungen der Herzklappen oder des Perikards, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und weitere Ausschlusskriterien bei Diabetikern waren eine schwere diabetische Neuropathie oder Retinopathie, ein Kreatininwert über 2 mg/dl, oder eine unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung.

2.1.1 Diabetische Patienten

An insgesamt 105 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden Untersuchungen durchgeführt. Die Gruppe bestand aus 64 Männern und 41 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $60 \pm 10,3$ Jahren und wird im Folgenden als Gruppe D bezeichnet. Die durchschnittliche Diabetesdauer lag bei $8,9 \pm 6,3$ Jahren und der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert bei $6,9 \pm 1,3\%$. Therapiert wurde der Diabetes bei 80 Patienten (76,2%) mit Insulin und einer durchschnittlichen Insulindosis von $50,3 \pm 30,4$ IE pro Tag und bei 39 Patienten (37,1%) mit oralen Antidiabetika, wovon 27,6% dieser Patienten mit Metformin, 7,6% mit Sulfonylharnstoffen und 4,8% der Patienten mit anderen oralen Antidiabetika behandelt wurden.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wiesen 35,2% der Patienten eine Hyperlipidämie auf, 61% eine Hypertonie, 13,3% waren Raucher und der Body-Mass-Index (BMI) lag deutlich überhöht bei $30,8 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$.

Die begleitende medikamentöse Behandlung ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Um die Auswirkungen der Hypertonie zu differenzieren, wurden die Patienten in Untergruppen ohne Hypertonie und mit Hypertonie eingeteilt, die untereinander verglichen wurden, damit die alleinige Rolle des Diabetes in den strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Herz- und Gefäßwandfunktion genau bestimmt werden konnte.

2.1.1.1 Diabetische Patienten ohne Hypertonie

In diese Gruppe wurden nur die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, deren systolischer Blutdruck kleiner als 140 mmHg und deren diastolischer Blutdruck kleiner als 90 mmHg war und die keine antihypertensive Therapie erhielten. Es wurden somit 41 Patienten (28 männlich, 13 weiblich) mit einem mittleren Alter von $57 \pm 10,5$ Jahren einbezogen. Diese Untergruppe wird im Folgenden als Gruppe D1 bezeichnet.

Die durchschnittliche Diabetesdauer lag hier bei $8,0 \pm 6,4$ Jahren und der HbA_{1c} bei $7,2 \pm 1,6\%$. 33 Patienten (80,5%) wurden mit Insulin mit einer Durchschnittsdosis von $52,3 \pm 37,3$ IE pro Tag behandelt und 14 (34,1%) mit oralen Antidiabetika. Die Gruppe der oralen Antidiabetika lässt sich weiter aufschlüsseln, so dass 24,4% mit Metformin, 9,8% mit Sulfonylharnstoffen und 4,9% mit anderen oralen Antidiabetika eingestellt waren.

In dieser Gruppe gaben 22% an zu rauchen und 31,7% hatten eine bekannte Hyperlipidämie, der BMI lag bei $29,8 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$.

Die begleitende medikamentöse Behandlung ist in Tabelle 2 aufgelistet.

2.1.1.2 Diabetische Patienten mit Hypertonie

Dieser Untergruppe wurden 58 Diabetiker zugeteilt, von denen 31 männlich und 27 weiblich waren. Einschlusskriterien waren ein systolischer Blutdruck, der größer als 140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck, der größer als 90 mmHg war oder wenn die Patienten antihypertensiv therapiert wurden sowie ein Alter >49 Jahre für den Vergleich

mit der altersgleichen Kontrollgruppe. Diese Untergruppe wird im Folgenden als Gruppe D2 bezeichnet.

Das durchschnittliche Alter lag bei $64 \pm 7,9$ Jahren, die mittlere Dauer des Diabetes bei $10,0 \pm 6,2$ Jahren und der HbA_{1c} bei $6,6 \pm 1,0\%$. Eine Insulintherapie erhielten 43 Patienten (74,1%) mit einer durchschnittlichen Insulindosis von $51,3 \pm 24,4$ IE pro Tag und 21 (36,2%) wurden mit oralen Antidiabetika behandelt, wobei 25,9% Metformin einnahmen, 6,9% Sulfonylharnstoffe und 5,2% andere orale Antidiabetika.

In der Anamnese wurde erfasst, dass 8,6% rauchten und 39,7% an einer Hyperlipidämie litten. Der durchschnittliche BMI wurde mit $31,7 \pm 4,3$ kg/m^2 ermittelt.

Eine Übersicht über die begleitende Medikation befindet sich in Tabelle 3.

2.1.2 Kontrollpersonen

Als Kontrollgruppe dienten 62 herzgesunde Personen ohne Diabetes mellitus, die sich in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, zur Abklärung unspezifischer Beschwerden oder zur präventiven Untersuchung vorstellten, euthyreot waren und der Patientengruppe D im Durchschnittsalter glichen. Diese Gruppe setzte sich aus 29 Männern und 33 Frauen zusammen und wird im Folgenden als Kontrollgruppe K bezeichnet. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug $60 \pm 8,7$ Jahre.

Für diese Gruppe ergab sich ein mittlerer HbA_{1c} -Wert von $5,6 \pm 0,3\%$. In der Anamnese oder aus Vorbefunden wurde bei 33,9% eine Hypertonie, bei 9,7% das Rauchen und bei 33,9% eine Hyperlipidämie als kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst. Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) ergab für die Kontrollgruppe einen Wert von $24,8 \pm 4,1$ kg/m^2 . Die begleitende Medikation ist in der Tabelle 1 aufgelistet.

Um die Auswirkungen der Hypertonie zu differenzieren, wurde auch die Kontrollgruppe in zwei Untergruppen aufgeteilt, in eine Gruppe ohne Hypertonus und eine Gruppe mit Hypertonus.

2.1.2.1 Kontrollpersonen ohne Hypertonie

Die Vergleichsgruppe ohne Hypertonie bestand aus jenen 41 Kontrollpersonen (20 männlich und 21 weiblich) deren systolischer Blutdruck unter 140 mmHg und deren diastolischer Blutdruck unter 90 mmHg lag und die keine antihypertensive Therapie erhielten. Im Folgenden wird diese Gruppe als Kontrollgruppe K1 bezeichnet. Durchschnittlich waren die Probanden $57 \pm 7,1$ Jahre alt.

Der mittlere HbA_{1c} lag bei $5,5 \pm 0,3\%$ und der BMI bei $23,6 \pm 3,1$ kg/m². Als kardiovaskuläre Risikofaktoren gaben 12,2% der Probanden das Rauchen an und 26,8% eine Hyperlipidämie. Eine Aufstellung der begleitenden Medikation kann man der Tabelle 2 entnehmen.

2.1.2.2 Kontrollpersonen mit Hypertonie

Als letzte Vergleichsgruppe K2 wird diejenige Gruppe bezeichnet, in die Probanden eingeteilt wurden, bei denen ein Blutdruck vorlag, der systolisch größer als 140 mmHg und diastolisch größer als 90 mmHg war oder die eine antihypertensive Therapie erhielten. 21 Kontrollpersonen bildeten diese Gruppe, wovon 9 männlich und 12 weiblich waren. Das Durchschnittsalter betrug $65 \pm 9,3$ Jahre, der HbA_{1c}-Wert $5,6 \pm 0,3\%$ und der BMI $27,0 \pm 5,0$ kg/m².

4,8% waren Raucher und 47,6% wiesen eine Hyperlipidämie auf. Die begleitende Medikation befindet sich in Tabelle 3.

2.2 Untersuchungsprotokoll

2.2.1 Befunddokumentation und Laborwerte

Die Befunddokumentation wurde mittels einer standardisierten Anamnese durchgeführt, die Informationen über demographische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und die derzeitige Medikation enthielt.

Zu den allgemeinen Daten zählten die Angaben über Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und bei Diabetikern die Diabetesdauer. Die Berechnung des Body-Mass-

Index (BMI) erfolgte aus den Angaben über das Körpergewicht und die Körpergröße wie folgt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körperlänge}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Die Dokumentation von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen sowie die derzeitige Medikation erfolgte aus anamnestischen Angaben oder etwaig vorhandenen Vorbefunden. Diese Angaben enthielten auch Informationen über eine vorbestehende arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie, diabetische Begleiterkrankungen oder das Rauchen.

Zur Erfassung der begleitenden Medikation wurde nach der Einnahme von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane), Betablockern, Calcium-Antagonisten, Diuretika, Acetylsalicylsäure, Nitraten und HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine) gefragt.

Bei den Diabetikern wurde außerdem die Diabetestherapie dokumentiert. Die oralen Antidiabetika wurden in Metformin, Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika eingeteilt. Bei einer Insulintherapie wurde zusätzlich die Menge der täglich gespritzten Insulineinheiten festgehalten.

Anschließend an die Anamnese wurde den nüchternen Patienten und Probanden mit Hilfe von Standard-Entnahmeröhrchen Blut aus der Kubitalvene abgenommen. Es wurden der HbA_{1c}, die Nüchtern glukose, Insulin, die Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, Kreatinin und C-reaktives Protein standardisiert im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, und im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar in München bestimmt. Für einige Patienten und Probanden wurden noch die löslichen interzellulären Adhäsionsmoleküle (sICAM) und die löslichen vaskulären Zelladhäsionsmoleküle (sVCAM) als Marker der endothelialen Funktion, sowie der Total Antioxidant Status (TAS) und Nitrotyrosin, beides Marker für den oxidativen Stress, gemessen. Der Total Antioxidant Status spiegelt den Verbrauch der antioxidativen Kapazität wider, einen Gegenspieler freier Radikale und Peroxide. Der TAS wurde mit einem TAS-Kit der Firma Randox im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, bestimmt. Es basiert auf einer Reaktion zwischen Methämoglobin und Wasserstoffperoxid, wobei ein Radikal entsteht, dessen

Neutralisierung im Patientenserum über Farbreaktion die quantitative Bestimmung der verbliebenen antioxidativen Kapazität ermöglicht. Mit dessen Hilfe kann der Total Antioxidant Status gemessen und in mmol/l angegeben werden. Die sICAM und sVCAM sind lösliche Formen von zellulären Adhäsionsmolekülen im Plasma. Es wird angenommen, dass erhöhte Plasmaspiegel dieser Moleküle ein Index für die endotheliale Aktivierung und damit Marker für die frühe Arteriosklerose sind [Ceriello et al. 2004]. Zur Bestimmung von sICAM und sVCAM wurden tiefgefrorene Plasmaprobe zu Professor Dr. A. Ceriello in die Abteilung für Pathologie und experimentelle und klinische Medizin an der Universität Udine gesandt. Dort wurden sie mit einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gemessen und in ng/ml angegeben [Ceriello et al. 2004]. Zur Analyse des Nitrotyrosin, einem Marker für oxidativen Stress in Form der stark oxidierenden Verbindung Peroxynitrit, wurden ebenfalls tiefgefrorene Plasmaprobe zu Professor Dr. A. Ceriello nach Udine geschickt und dort mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) untersucht und in nmol/l angegeben [Ceriello et al. 2001].

Danach erfolgte die Ultraschalluntersuchung der Patienten und Probanden.

2.2.2 Echokardiographie

Während der Untersuchung befanden sich die Patienten und Probanden in linkslateraler Dekubitusposition. Es wurde ein kommerziell verfügbares Ultraschallgerät (ALOKA SSD-5500) verwendet, das mit einem Gewebedoppler und einem 2,5 MHz Transducer ausgestattet war. Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde gleichzeitig aufgezeichnet.

2.2.2.1 Konventionelle Echokardiographie und gepulster Doppler

Der linke Vorhof und die Maße des linken Ventrikels wurden mittels zweidimensionaler M-Mode-Echokardiographie im parasternalen Längsschnitt und in dem apikalen 4-Kammerblick gemessen. Im parasternalen Längsschnitt wurden der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser zu Beginn des QRS-Komplexes im EKG, die Dicke des Septums und die Dicke der linksventrikulären posterioren Wand bestimmt. Im apikalen 4-Kammerblick wurde die Länge des linken Vorhofs endsystolisch gemessen.

Danach wurde der gepulste Doppler (PW-Doppler) angewandt, um die transmitralen Blutflussgeschwindigkeiten als einen traditionellen Parameter der globalen diastolischen Funktion des linken Ventrikels zu bestimmen. Während der frühen Diastole entsteht ein schneller Blutfluss vom linken Vorhof in den linken Ventrikel, die E-Welle, die durch aktive linksventrikuläre Myokardausdehnung verursacht wird und während der Diastole abnimmt. In der späten Diastole nimmt die Geschwindigkeit des Blutflusses durch die Kontraktion des Vorhofes wieder zu, was als A-Welle sichtbar wird [Holzmann et al. 2002]. Die E- und A-Welle wurden als Durchschnittswert von drei aufeinander folgenden Zyklen berechnet.

2.2.2.2 Gewebedopplerechokardiographie

Im Anschluss daran wurde die Gewebedopplerechokardiographie zur Beurteilung der regionalen und globalen systolischen und diastolischen Funktion angewandt. Durch den Einsatz von Filtern in der konventionellen Dopplertechnik erkennt der Myokarddoppler selektiv Signale im Gewebe als echogene Signale im unteren Bereich des Dopplershifts (dem Unterschied zwischen ausgesandter und rückkehrender Ultraschallfrequenz). Auf diese Weise werden regionale Geschwindigkeiten des Myokards gemessen [von Bibra et al. 2000]. Das Messvolumen des Dopplers wurde jeweils im basalsten Teil der linksventrikulären Wand positioniert. In dieser Untersuchung wurden drei apikale Anlotungen eingestellt, der 4-Kammerblick, der 2-Kammerblick und der 3-Kammerblick, um die regionalen Geschwindigkeitskurven in der Längsachse der linksventrikulären Funktion des linken Ventrikels aufzuzeichnen. Im 4-Kammerblick konnte das Septum und die laterale Wand des linken Ventrikels, im 2-Kammerblick die inferiore und anteriore Wand und im 3-Kammerblick die posteriore und anteroseptale Wand beurteilt werden. Es wurden die Durchschnittswerte aus drei aufeinander folgenden Herzzyklen verwendet, um die maximale systolische Geschwindigkeit (V_s), die maximale frühdiastolische Geschwindigkeit (V_e) und die maximale spätdiastolische Geschwindigkeit (V_a) in cm/s zu bewerten (Abb. 1). Um die globale myokardiale Funktion zu errechnen, wurde sie als der Durchschnittswert aus allen sechs Regionen in Bezug auf die Systole, die frühe Diastole und die späte Diastole ausgedrückt [von Bibra et al. 2005].

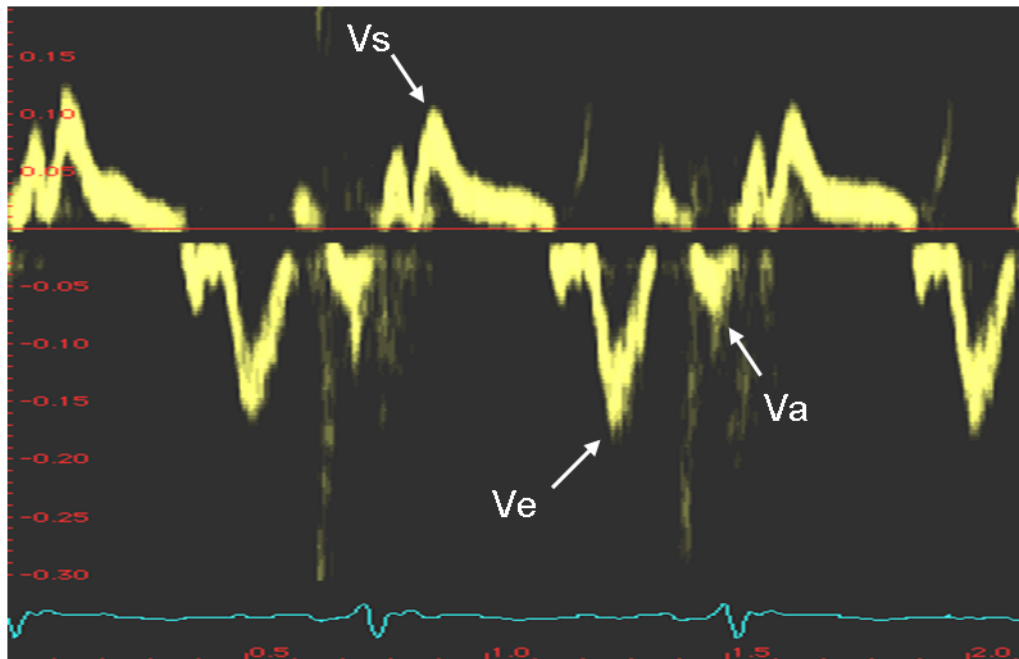


Abb. 1: Typisches Gewebedoppler-Signal des Myokards. Dargestellt sind die systolische Myokardgeschwindigkeit V_s , die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit V_e und die spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit V_a . Unterhalb des Dopplersignals ist das EKG aufgetragen.

2.2.3 Vaskulärer Ultraschall

An diese Untersuchungen schloss sich die Untersuchung der rechten Arteria carotis communis mittels Ultraschall an.

Für die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT), des arteriellen Steifigkeitsindex β , des Elastizitätsmoduls („pressure-strain elastic modulus“, E_p), der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Wave Intensity (WI) wurde ein kombiniertes Doppler und Echo-Tracking System (ALOKA SSD-5500) mit einem 13 MHz Linearschallkopf verwendet.

Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage. Da die Steifigkeitsparameter direkt oder indirekt von allen Faktoren beeinflusst werden können, die eine Veränderung des Blutdrucks bewirken, befanden sich die Patienten schon mindestens 10 Minuten vor dem aktuellen Untersuchungsbeginn in Rückenlage, so dass für alle Patienten die gleichen Ruhebedingungen bestanden. Um kurzfristige Beeinflussungen der arteriellen Gefäßfunktion zu verringern, wurden während der Untersuchung keine Gespräche geführt [Van Bortel et al. 2002].

Der Ultraschallkopf wurde im Bereich der rechten Arteria carotis communis etwa eineinhalb bis zwei Zentimeter proximal des Bulbus carotis aufgesetzt, um jeden Einfluss der komplexen Strömungsverhältnisse im Bulbus zu vermeiden. Er wurde so ausgerichtet, dass sich der Intima-Media-Komplex an der Vorder- und Hinterwand des Gefäßes in der longitudinalen Ansicht und bei maximalem Innendurchmesser des Gefäßes deutlich und parallel darstellen ließ. Die Intima-Media-Dicke wurde in Millimetern gemessen, indem die Struktur zwischen den beiden echoreichen Grenzflächen vom Lumen und der Intima beziehungsweise von der Media und der Adventitia der Arteria carotis vermessen wurde [Simon et al. 2002]. Als nächstes richtete man den Echo-Tracking-Strahl so aus, dass er mit der Arterienwand einen rechten Winkel bildete. Anschließend wurde das Echo-Tracking knapp außerhalb des Intima-Media-Komplexes nahe der Grenze zur Adventitia durchgeführt [Harada et al. 2002], um die Durchmesseränderungen der Arteria carotis während des Herzzyklus zu messen. Zur Mittelwertbildung wurden sechs aufeinander folgende Herzzyklen ausgewählt, wobei dieser Vorgang bei jedem Patienten dreimal durchgeführt wurde.

Während der Ultraschallmessungen wurde der arterielle Blutdruck mit Hilfe eines automatischen Blutdruckmessgerätes (boso-medicus, Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG) am rechten Arm gemessen. Dazu wurde die Manschette des Messgerätes am rechten Oberarm befestigt und die Werte aus drei Messungen gemittelt.

2.2.3.1 Steifigkeitsparameter

Um die Werte für den Steifigkeitsindex β und den Elastizitätsmodul E_p (pressure-strain elastic modulus) zu bestimmen, wurde eine radiofrequenzgestützte Echo-Tracking-Methode eingesetzt. Mittels dieses Systems wurden die kontinuierlichen Änderungen des Gefäßdurchmessers bei einer Frequenz von 1 kHz registriert. Da arterielle Druckänderungen und Durchmesseränderungen in fast identischer Weise korrelieren [Sugawara et al. 2000], ist es möglich, aus der Durchmesseränderung die arteriellen Druckkurven zu errechnen, indem man die Maxima und Minima der Arterien Durchmesserkurve mit den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten eicht, die man mit dem Blutdruckmessgerät am rechten Oberarm erhalten hat.

Mit Hilfe des Echo-Tracking Systems wurde der Elastizitätsmodul (E_p) online ermittelt, der der Beurteilung der Steifigkeit der Arteria carotis communis dient. Der

Elastizitätsmodul (pressure-strain elastic modulus) lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$E_p = \frac{(P_s - P_d)}{\left[\frac{(D_s - D_d)}{D_d} \right]}$$

wobei P_s den systolischen bzw. P_d den diastolischen Blutdruck und D_s den maximalen bzw. D_d den minimalen Durchmesser der Arteria carotis bezeichnen [Nagai et al. 1999; Woodman et Watts 2003]. E_p wird in der Einheit Kilopascal (kPa) angegeben.

Um eine Möglichkeit zu haben, die arterielle Steifigkeit beurteilen zu können, welche relativ unabhängig vom Blutdruck ist, wurde der Steifigkeitsindex β entwickelt [Juonala et al. 2005]. Bei seiner Berechnung werden Auswirkungen der kurvenförmigen Relation zwischen dem Druck und der Steifigkeit auf die arterielle Steifigkeit vermindert. Der Steifigkeitsindex β errechnet sich wie folgt:

$$\beta = \frac{\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)}{\left[\frac{(D_s - D_d)}{D_d} \right]}$$

wobei P_s den systolischen bzw. P_d den diastolischen Blutdruck und D_s den maximalen bzw. D_d den minimalen Durchmesser der Arteria carotis bezeichnen [Niki et al. 2002]. β ist dimensionslos.

Der Steifigkeitsindex β wurde online aus fünf aufeinander folgenden Herzzyklen gemittelt.

Zusätzlich zu diesen Steifigkeitsparametern wurde ebenfalls online die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) berechnet. Sie ist ein wichtiger Parameter in der Dynamik von Blutdruck und den sich in den Arterien fortbewegenden Wellen und bezieht sich hauptsächlich auf die elastischen Eigenschaften der Arterienwand in einer bestimmten Region. Deshalb ist es wichtig, die Pulswellengeschwindigkeit an einem Punkt und nicht über eine längere Strecke zu messen, um eine Aussage über eine kleine Region, wie zum Beispiel die Arteria carotis communis, zu treffen. Diese kann unter

Anwendung der Wasserschlag-Gleichung (waterhammer equation), wie in folgender Gleichung beschrieben, berechnet werden:

$$\text{PWV} = \frac{\left(\frac{\Delta P}{\Delta U} \right)}{\rho}$$

wobei ΔP die Änderung des Blutdruckes, ΔU die Änderung in der Blutflussgeschwindigkeit und ρ die Blutdichte bezeichnet [Harada et al. 2002]. Auf welche Weise die Blutflussgeschwindigkeit gemessen wurde, wird weiter unten im Abschnitt über den Wave Intensity Approach beschrieben, da dort die gleiche Messtechnik angewandt worden ist. Die Einheit der PWV wird in m/s angegeben und ist abhängig vom Blutdruck. Die Pulswelle ergibt sich aus dem Energieaustausch zwischen der kinetischen Energie der Blutflussgeschwindigkeit und der potentiellen Energie der elastischen Gefäßwand. Je steifer die Gefäßwand ist oder je weniger sie sich dehnen kann, desto höher ist somit die Geschwindigkeit, mit der sich die Welle durch die Arterie bewegt [Bleasdale et al. 2003].

2.2.3.2 Wave Intensity Approach

Die Wave Intensity (WI) ist ein neuer hämodynamischer Index, mit dessen Hilfe man beurteilen kann, wie sich die Funktionsbedingungen des Herzens und des arteriellen Systems gegenseitig beeinflussen [Niki et al. 2002]. Während der Kontraktion des linken Ventrikels wird eine Welle erzeugt, die sich im Blutkreislaufsystem fortpflanzt und die Leistung des linken Ventrikels widerspiegelt. Diese Wave Intensity hat während des Herzzyklus eine für sie typische Form, charakterisiert während des Herzzyklus durch zwei positive Peaks, W1 und W2. Der erste, größere positive Peak W1 tritt während der frühen Systole auf und repräsentiert eine vorwärtsgerichtete Kompressionswelle, da sich die Aortenklappe öffnet und das Blut in die Aorta ascendens hinein beschleunigt wird und eine positive Druckänderung verursacht, weil der Blutdruck in der Aorta ansteigt [Ramsey et Sugawara 1997]. Die Informationen, die in dieser Welle stecken, lassen Rückschlüsse auf die Kontraktilität des Herzens zu, da die Größe dieses Peaks umso stärker ansteigt, je mehr die Kontraktilität ansteigt [Niki et

al. 2002]. Der zweite, kleinere positive Peak W2 tritt gegen Ende der Systole auf, wenn die Kontraktion des linken Ventrikels anfängt abzunehmen. Das führt dazu, dass sich die Geschwindigkeit des aus dem linken Ventrikel fließenden Blutes verlangsamt und somit der aortale Blutdruck in dieser Periode abfällt. Da sich eine negative Blutdruckänderung ergibt, entsteht eine nach vorwärts laufende Expansionswelle, die im Schluss der Aortenklappe endet [Ramsey et Sugawara 1997]. Diese vorwärts laufende Expansionswelle zeigt, dass der linke Ventrikel aktiv den aortalen Blutfluss stoppen kann. Die Amplitude von W2 wird somit durch die linksventrikuläre Funktion während der späten Systole bis zur isovolumetrischen Relaxation bestimmt. Man kann diesen Index somit als einen Parameter für die frühdiastolische Funktion des linken Ventrikels ansehen [Ohte et al. 2003]. Abbildung 2 zeigt das graphische Ergebnis der Wave Intensity Approach.

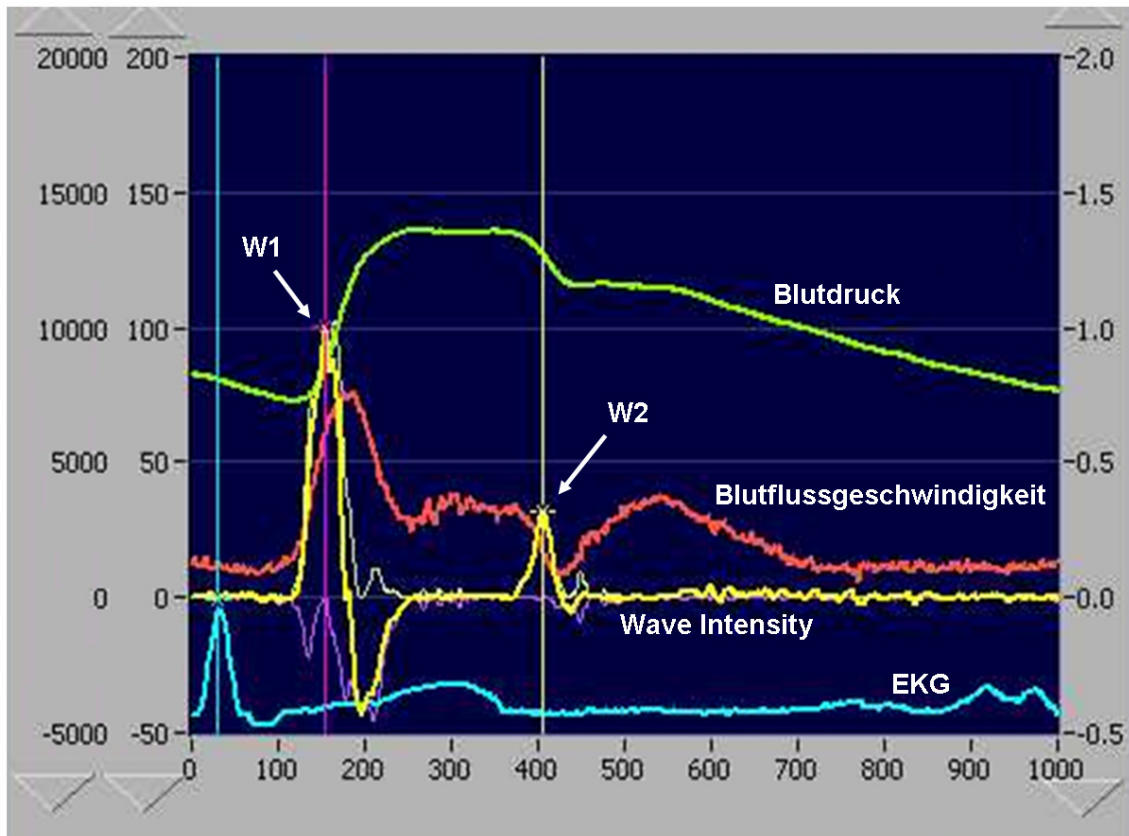


Abb. 2: Repräsentative Darstellung einer Wave Intensity Aufzeichnung in der rechten Arteria carotis während eines Herzzyklus. Zusätzlich sind die Blutdruckkurve (grün), die Blutflussgeschwindigkeitskurve (rot) und das EKG (blau) aufgezeichnet. Die Wave Intensity (gelb) besitzt zwei positive Peaks. Der erste Peak in der frühen Systole, W1, wird durch eine vom linken Ventrikel erzeugte nach vorwärts gerichtete Kompressionswelle verursacht. Der zweite Peak in der späten Systole, W2, wird durch eine vom linken Ventrikel erzeugte nach vorwärts gerichtete Expansionswelle ausgelöst.

Die Wave Intensity ist an jeder Stelle des Kreislaufsystems definiert und kann mittels einer Kombination aus Farb-Doppler und Echo-Tracking System in Echtzeit nicht-invasiv gemessen werden. Nach der Messung der oben erwähnten Steifigkeitsparameter wurde an der gleichen Stelle an der rechten Arteria carotis communis die Messung mittels Wave Intensity Approach durchgeführt. Das zuvor beschriebene Echo-Tracking System, mit dem die Gefäßdurchmesseränderungen der Arterie festgestellt wurde, wurde zusammen mit einem gepulsten Farbdoppler angewandt, mit dem die durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit kontinuierlich entlang des Dopplerstrahls gemessen wurde. Wie bereits beschrieben, sollte der Ultraschallstrahl für die Messung der Durchmesseränderung senkrecht zur Gefäßwand stehen. Unter dieser Bedingung

kann aber nicht die Flussgeschwindigkeit gemessen werden, da der Dopplerstrahl senkrecht zu ihr steht. Deswegen wurden für die Messung der Durchmesseränderung und der Blutflussgeschwindigkeit gleichzeitig zwei verschiedene Ultraschallstrahlen im selben Schallkopf eingesetzt, die unabhängig voneinander gesteuert werden konnten. Der Strahl des Farbdopplers wurde so gesteuert, dass der Winkel zwischen dem Echo-Strahl und der Flussrichtung des Blutes weniger als 70° betrug (Abb. 3a + b). Anschließend wurde die gemessene Flussgeschwindigkeit entsprechend des Winkels zwischen der Richtung des Ultraschallstrahls und dem Vektor der Flussgeschwindigkeit korrigiert. Die arteriellen Druckkurven wurden, wie zuvor beschrieben, aus den mittels Echo-Tracking erhaltenen Wellenmustern der Durchmesseränderung abgeleitet [Harada et al. 2002; Niki et al. 2002]. Daraufhin wurden zur Bildung eines Mittelwertes sechs aufeinander folgende Herzzyklen ausgewählt und anschließend die Wave Intensity aus den gemessenen Parametern online vom Computer wie folgt berechnet:

$$WI = \frac{dP}{dt} \cdot \frac{dU}{dt}$$

wobei $\frac{dP}{dt}$ die Ableitung des Blutdruckes nach der Zeit und $\frac{dU}{dt}$ die Ableitung der Blutflussgeschwindigkeit nach der Zeit darstellen. Die Wave Intensity wird in mmHg m/s³ angegeben [Niki et al. 2002; Ohte et al. 2003; Ramsey et Sugawara 1997].

Diese Messung wurde bei jedem Patienten dreimal wiederholt.

Niki et al. [Niki et al. 2002], die dieses neue online Ultraschall-System entwickelt haben, haben für die mittels Wave Intensity an der Arteria carotis gemessenen Parameter in ihrer Studie die Normalwerte gemessen und gleichzeitig die Reproduzierbarkeit anhand der Intraobserver Intrasession, Intraobserver Intersession und Interobserver Intrasession Variabilität beurteilt. Aufgrund ihrer Ergebnisse kamen sie zu dem Schluss, dass eine gute Reproduzierbarkeit vorlag und die Messungen mit diesem System klinisch akzeptabel waren.

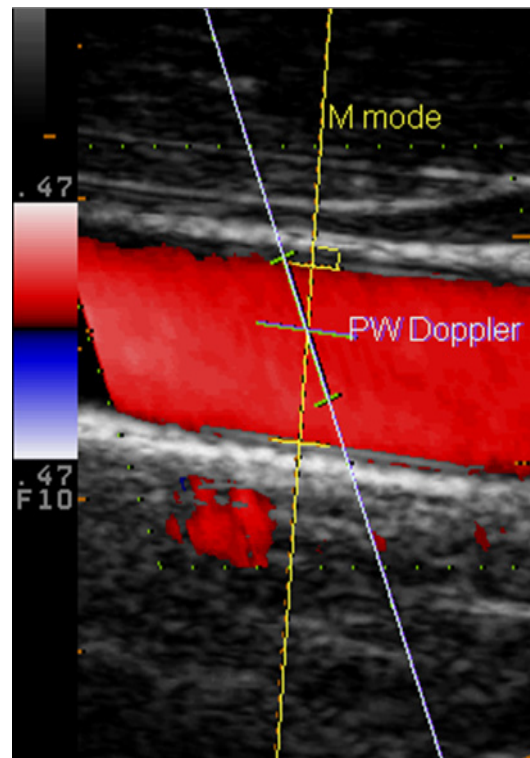


Abb. 3a: Darstellung der gleichzeitigen Messung von Blutflussgeschwindigkeit und Durchmesseränderung in der rechten Arteria carotis mittels Ultraschall im B-Mode im Längsschnitt. Der senkrecht auf der Gefäßwand stehende Dopplerstrahl (gelb) misst die Durchmesseränderungen mittels Echo-Tracking Methode. Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit wurde mit einem Farbdopplerstrahl (weiß) durchgeführt, der in einem bestimmten Winkel zur Blutflussrichtung ausgerichtet ist. Die beiden Dopplerstrahlen sind unabhängig voneinander steuerbar.

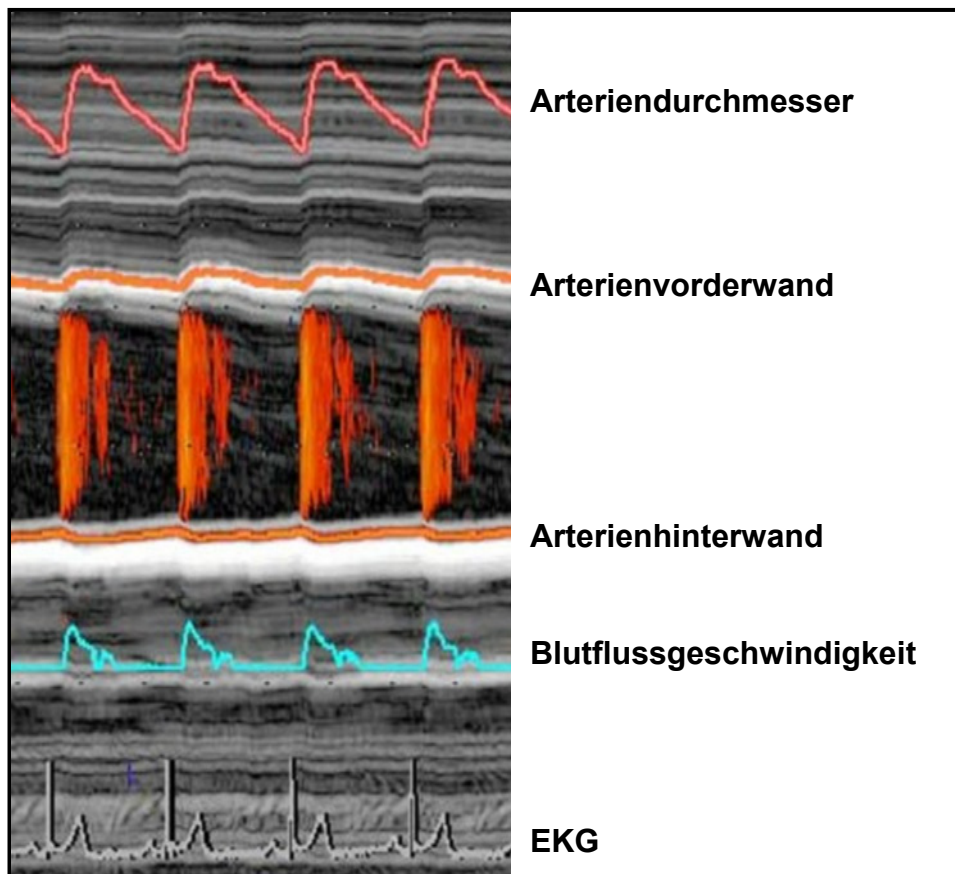


Abb. 3b: Aufzeichnung der Durchmesseränderungen der rechten Arteria carotis mittels M-Mode Ultraschall. Zusätzlich sind die Blutflussgeschwindigkeitskurve und das EKG aufgetragen. Mit diesen Angaben und den arteriellen Blutdruckwerten konnten die Steifigkeitsparameter und die Wave Intensity berechnet werden.

2.3 Statistische Auswertung

Im Text und in Tabellen wurden Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. In den Abbildungen wurde der Median, das 25. und 75. Perzentil sowie der Minimal- und Maximalwert aufgeführt. Für die Angabe der Prozentzahlen wurde als Nenner die Anzahl der Patienten und Probanden in der jeweiligen Gruppe verwendet, soweit es nicht anders angegeben wurde.

Für die weitere Auswertung wurden die vorliegenden quantitativen Daten anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Entsprechend dieser Ergebnisse wurde festgelegt, welches Testverfahren für die verschiedenen Parameter in den Vergleichsgruppen angewandt wurde. Konnte die Normalverteilung auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht verworfen werden, d.h. die Parameter waren normal

verteilt, so wurde für den Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen der t-Test durchgeführt. Wenn die Normalverteilung auf einem Signifikanzniveau von 0,05 verworfen werden konnte, lag für die Parameter somit keine Normalverteilung vor und für den Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Der χ^2 -Test wurde zur Untersuchung der qualitativen Merkmale in den unverbundenen Vergleichsgruppen verwendet.

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Messungen wurde die Intrauntersucher-Interuntersuchungsvariabilität und die Interuntersucher-Intrauntersuchungsvariabilität mittels des Variationskoeffizienten (CV) [CV (%) = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz/ $\sqrt{2}$ /gepoolte Mittelwerte] bestimmt [Henry et al. 2003].

Um Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern zu untersuchen, wurde wie zuvor beschrieben anhand des Vorliegens einer Normalverteilung das Testverfahren ausgewählt. Falls für die Parameter eine Normalverteilung vorlag, wurde die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Spearman's Rho Korrelationskoeffizient berechnet. Die unabhängigen Prädiktoren für die verschiedenen kardialen und vaskulären Parameter wurden mit Hilfe eines nach rückwärts gerichteten linearen Regressionsmodells bestimmt, in das die klinischen, hämodynamischen, echokardiographischen und vaskulären Daten eingegeben wurden. Dabei wurden nacheinander diejenigen Variablen aus dem Modell entfernt, die sich für die prädiktive Aussagekraft des Modells als nicht signifikant erwiesen, um zu erreichen, dass letztendlich nur die relevanten Variablen im Modell verblieben.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Untersuchungen bei $p < 0,05$ festgelegt und alle sich darunter befindlichen p-Werte wurden als signifikant gewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 13.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Ergebnisse

Als Gruppe D werden alle 105 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bezeichnet, die Gruppe K ist die entsprechende Vergleichsgruppe aller 62 herzgesunden Probanden. Die Untergruppe der 41 Diabetiker ohne Hypertonie wird als Gruppe D1 bezeichnet und die entsprechende Untergruppe mit 41 Probanden ohne Diabetes und ohne Hypertonie als Gruppe K1. Letztendlich wird die altersgematchte Untergruppe der 58 Diabetiker mit Hypertonie als Gruppe D2 benannt und die entsprechende Vergleichsgruppe mit 21 Probanden ohne Diabetes aber mit Hypertonie als Gruppe K2 bezeichnet.

3.1 Demographische und klinische Daten in der Gesamtgruppe

Die Altersverteilung in der Gruppe D mit $60 \pm 10,3$ Jahren war der Verteilung des Alters in der Gruppe K mit $60 \pm 8,7$ Jahren sehr ähnlich ($p=0,856$) (Abbildung 4). Auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (61,0% männlich vs. 46,8% männlich).

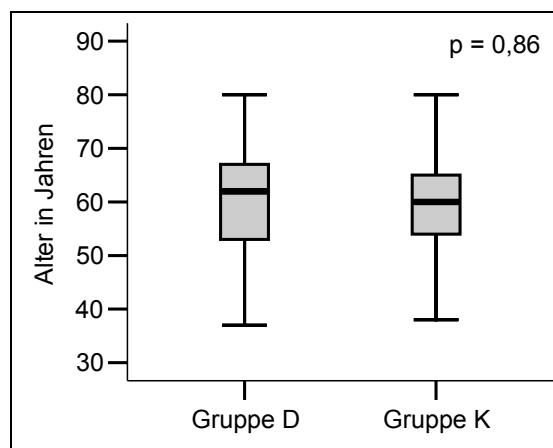


Abb. 4: Altersverteilung der Diabetiker (Gruppe D) und der Kontrollpersonen (Gruppe K), dargestellt als Boxplots. Die Untergrenze der Box stellt dabei das 1. Quartil dar und die Obergrenze das 3. Quartil. Die Boxlänge entspricht dem Interquartilsabstand, in dem sich die mittleren 50% der Beobachtungen bezüglich der untersuchten Variablen befinden. Der Median teilt dabei das Kollektiv so, dass sich jeweils 50% der Beobachtungen oberhalb und unterhalb dieses Wertes befinden. Die Antennen stellen den Minimal- und den Maximalwert dar.

Die beiden Gruppen waren auch in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren vergleichbar, die in einer Gegenüberstellung in Tabelle 1 dargestellt sind. Signifikante klinische Unterschiede traten im Vergleich der Diabetikergruppe zu den Kontrollpersonen nur betreffend des Vorliegens einer Hypertonie (66,1% vs. 39,0%, $p < 0,001$) und hinsichtlich des BMI ($30,8 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,8 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$) auf. Die Patientengruppen wiesen jedoch auch in der Therapie bis auf die Anwendung von ACE-Hemmern (36,2% vs. 17,4%, $p = 0,004$) keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 1).

Die Laboruntersuchungen ergaben, dass der HbA_{1c} bei den Typ 2 Diabetikern mit $6,9 \pm 1,3\%$ hochsignifikant höher lag als bei den Kontrollpersonen mit $5,6 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). Wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist, waren auch die Blutglukose ($162 \pm 50,5 \text{ mg/dl}$ vs. $96,0 \pm 11,0 \text{ mg/dl}$, $p < 0,001$) und die Triglyceride ($155 \pm 77,1 \text{ mg/dl}$ vs. $111 \pm 59,9 \text{ mg/dl}$, $p < 0,001$) signifikant erhöht, wohingegen die HDL-Werte der Gruppe D mit $49 \pm 12,0 \text{ mg/dl}$ im Vergleich zur Gruppe K mit $55 \pm 14,6 \text{ mg/dl}$ signifikant niedriger waren ($p = 0,026$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede wiesen jedoch das Cholesterin, LDL oder Kreatinin auf.

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika der Gruppen D und K

	Gruppe D (n = 105)	Gruppe K (n = 62)	p-Wert
Alter (Jahre)	60 ± 10,3	60 ± 8,7	0,856
Geschlecht: männlich (%)	61,0	46,8	0,079
BMI (kg/m ²)	30,8 ± 4,9	24,8 ± 4,1	<0,001
Hypertonie (%)	61,0	33,9	0,001
Hyperlipidämie (%)	35,2	33,9	0,868
Raucher (%)	13,3	9,7	0,624
Betablocker (%)	25,7	19,4	0,449
ACE-Hemmer (%)	36,2	14,5	0,004
Angiotensin-II- Blocker (%)	18,1	11,3	0,276
Calciumantagonisten (%)	12,4	8,1	0,449
Diuretika (%)	21,9	9,7	0,057
Aspirin (%)	28,6	16,1	0,091
Statine (%)	28,6	17,7	0,138
Nitrate (%)	1,0	-	0,441
HbA _{1c} (%)	6,9 ± 1,3	5,6 ± 0,3	<0,001
Blutglukose (mg/dl)	162 ± 50,5	96,0 ± 11,0	<0,001
Triglyceride (mg/dl)	155 ± 77,1	111 ± 59,9	<0,001
Cholesterin (mg/dl)	201 ± 34,5	211 ± 38,3	0,085
HDL (mg/dl)	49 ± 12,0	55 ± 14,6	0,026
LDL (mg/dl)	124 ± 30,5	134 ± 34,8	0,052
Kreatinin (mg/dl)	0,95 ± 0,24	0,92 ± 0,16	0,618

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentwerte

Bei 111 Patienten und Kontrollpersonen wurde zusätzlich auch das Insulin ($25,0 \pm 27,2$ mU/l vs. $6,4 \pm 4,7$ mU/l, $p < 0,001$), bei 92 das CRP ($2,6 \pm 2,2$ mg/l vs. $1,7 \pm 1,8$ mg/l, $p = 0,019$), bei 80 der Total Antioxidant Status ($1,77 \pm 0,31$ mmol/l vs. $1,54 \pm 0,34$ mmol/l, $p = 0,015$), bei 69 das sICAM ($260,84 \pm 80,34$ ng/ml vs. $263,21 \pm 65,26$ ng/ml, $p = 0,919$) und bei 69 das Nitrotyrosin ($3,5543 \pm 0,9588$ nmol/l vs. $3,3154 \pm 0,6098$ nmol/l, $p = 0,644$) gemessen. Die bei 69 Patienten und Kontrollpersonen gemessenen löslichen vaskulären Zelladhäsionsmoleküle (sVCAM) waren mit $1158,20 \pm 363,21$ ng/ml in Gruppe D signifikant höher als mit $874,73 \pm 272,77$ ng/ml in der Gruppe K ($p = 0,004$).

3.1.1 Demographische und klinische Daten in den Gruppen ohne Hypertonie

Die Patienten der beiden Gruppen D1 und K1 waren hinsichtlich der Altersverteilung nahezu identisch (Abbildung 5). Der Mittelwert der Gruppe D1 lag bei $57 \pm 10,5$ Jahren und in der Gruppe K1 bei $57 \pm 7,1$ Jahren ($p=0,864$), außerdem gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit von Frauen und Männern in den Gruppen. In Gruppe D1 waren 68,3% männlich, in Gruppe K1 waren es 48,8%.

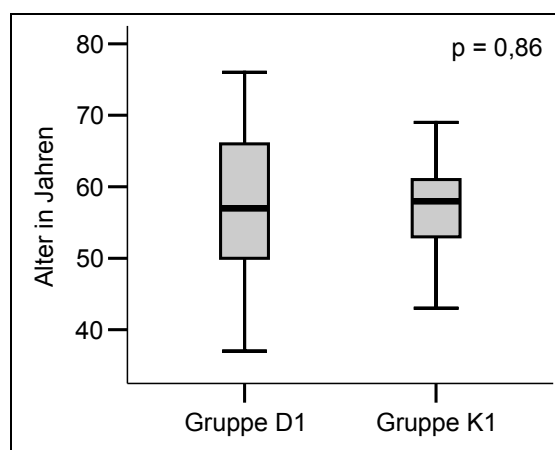


Abb. 5: Altersverteilung der normotensiven Diabetiker (Gruppe D1) und der normotensiven Kontrollpersonen (Gruppe K1) dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Es gab zwischen beiden Gruppen auch bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren kaum Unterschiede (Tabelle 2). Der BMI der Diabetiker betrug im Durchschnitt $29,8 \pm 5,7$ kg/m². Der Mittelwert der Kontrollpersonen lag bei $23,6 \pm 3,1$ kg/m² und war somit signifikant niedriger ($p<0,001$).

Beide Gruppen waren auch in Bezug auf die begleitende medikamentöse Therapie vergleichbar. Einen Unterschied gab es nur in der Anwendung von HMG-CoA-Reduktasehemmern, die in der Gruppe D1 26,8% und in der Gruppe K1 4,9% verwendeten ($p=0,013$).

Bei der Auswertung der Labordaten zeigte sich, dass der HbA_{1c} in der Gruppe D1 $7,2 \pm 1,6\%$, in der Gruppe K1 jedoch $5,5 \pm 0,3\%$ betrug ($p<0,001$). Deutliche Unterschiede zeigten sich erwartungsgemäß auch bei der Blutglukose ($179 \pm 58,7$ mg/dl vs. $94,0 \pm 11,2$ mg/dl, $p<0,001$). Die Triglyceride zeigten in der Diabetikergruppe mit $151 \pm 70,8$ mg/dl signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe mit $97,1 \pm 39,2$ mg/dl ($p<0,001$). Des Weiteren wurde ähnlich wie in der Hauptgruppe beim HDL ($47,4 \pm 12,5$ mg/dl vs. $55,7 \pm 14,8$ mg/dl, $p=0,008$) ein signifikanter Unterschied festgestellt. Die Mittelwerte

für Cholesterin, LDL oder Kreatinin ergaben in beiden Vergleichsgruppen ähnliche Ergebnisse wie in der Hauptgruppe. Diese und weitere Kenngrößen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Demographische und klinische Charakteristika der Gruppen D1 und K1

	Gruppe D1 (n = 41)	Gruppe K1 (n = 41)	p-Wert
Alter (Jahre)	57 ± 10,5	57 ± 7,1	0,864
Geschlecht: männlich (%)	68,3	48,8	0,116
BMI (kg/m ²)	29,8 ± 5,7	23,6 ± 3,1	<0,001
Hyperlipidämie (%)	31,7	26,8	0,809
Raucher (%)	22,0	12,2	0,379
Betablocker (%)	4,9	7,3	0,644
ACE-Hemmer (%)	12,2	2,4	0,201
Angiotensin-II- Blocker (%)	7,3	-	0,241
Calciumantagonisten (%)	-	-	-
Diuretika (%)	7,3	-	0,241
Aspirin (%)	12,2	2,4	0,201
Statine (%)	26,8	4,9	0,013
Nitrate (%)	-	-	-
HbA _{1c} (%)	7,2 ± 1,6	5,5 ± 0,3	<0,001
Blutglukose (mg/dl)	179 ± 58,7	94 ± 11,2	<0,001
Triglyceride (mg/dl)	151 ± 70,8	97 ± 39,2	<0,001
Cholesterin (mg/dl)	197 ± 30,7	208 ± 37,2	0,138
HDL (mg/dl)	47 ± 12,5	56 ± 14,8	0,008
LDL (mg/dl)	123 ± 26,8	134 ± 34,0	0,116
Kreatinin (mg/dl)	0,92 ± 0,20	0,91 ± 0,14	0,617

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentwerte

Genauso wie in der Hauptgruppe wurden bei 55 Patienten und Kontrollpersonen noch zusätzlich das Insulin ($20,9 \pm 15,8$ mU/l vs. $6,1 \pm 4,6$ mU/l, $p < 0,001$) gemessen. Außerdem wurden noch in den Gruppen D1 und K1 die folgenden Werte, wie bei 51 Patienten und Kontrollpersonen das CRP ($2,5 \pm 2,2$ mg/l vs. $1,5 \pm 1,4$ mg/l, $p = 0,227$), bei 35 der Total Antioxidant Status ($1,68 \pm 0,26$ mmol/l vs. $1,54 \pm 0,34$ mmol/l, $p = 0,077$), bei 31 das sICAM ($248,73 \pm 86,12$ ng/ml vs. $263,21 \pm 65,26$ ng/ml, $p = 0,608$) und bei 31 das Nitrotyrosin ($3,8112 \pm 0,9813$ nmol/l vs. $3,3154 \pm 0,6098$ nmol/l, $p = 0,177$), gemessen. Wie in der Gesamtgruppe war auch in dieser Untergruppe das bei 31 Patienten und Kontrollpersonen gemessene sVCAM bei den Diabetikern signifikant

höher als bei den Kontrollpersonen ($1120,56 \pm 378,75$ ng/ml vs. $874,73 \pm 272,77$ ng/ml, $p=0,035$).

3.1.2 Demographische und klinische Daten in den Gruppen mit Hypertonie

Auch in der letzten Untergruppe waren die Patienten und Kontrollpersonen in etwa gleich alt. Das durchschnittliche Alter betrug in der Gruppe D2 $64 \pm 7,9$ Jahre und in der Vergleichsgruppe K2 $65 \pm 9,3$ Jahre ($p=0,602$). Die Altersverteilung ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt. In der Zusammensetzung der Gruppen bezüglich Frauen und Männern gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (53,4% Männer vs. 42,9% Männer).

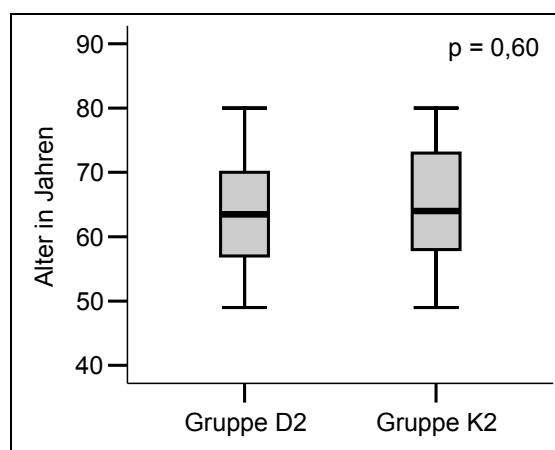


Abb. 6: Altersverteilung der hypertensiven Diabetiker (Gruppe D2) und der hypertensiven Kontrollpersonen (Gruppe K2) dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

In dieser Untergruppe der Hypertoniker bestanden bis auf den BMI keine weiteren signifikanten Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren (Tabelle 3). Patienten der Gruppe D2 hatten durchschnittlich einen BMI von $31,7 \pm 4,3$ kg/m², der signifikant über dem der Gruppe K2 mit $27,0 \pm 5,0$ kg/m² lag ($p<0,001$). Die Verteilung des Rauchens oder einer Hyperlipidämie war in beiden Gruppen ähnlich.

Ebenso gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die medikamentöse Begleittherapie, die ebenfalls wie die genaue Beschreibung der Laborwerte in der Tabelle 3 dargestellt ist.

Die Auswertung der Laborwerte ergab signifikant erhöhte HbA_{1c}-Werte für die Gruppe D2 im Vergleich zur Gruppe K2 ($6,6 \pm 1,0\%$ vs. $5,6 \pm 0,3\%$, $p<0,001$). Die Blutglukose

betrug in der Gruppe D2 im Durchschnitt $152 \pm 41,7$ mg/dl und war somit signifikant höher als im Kontroll-Kollektiv mit einem Mittelwert von $99,8 \pm 9,6$ mg/dl ($p < 0,001$). Im Gegensatz zu den zuvor verglichenen Gruppen D1 und K1 ohne Hypertonus gab es in diesen Untergruppen keine signifikanten Unterschiede für die Triglyceride und das HDL. Der Vergleich des Cholesterin, LDL und Kreatinin ergab wie bei den anderen Gegenüberstellungen keine signifikanten Unterschiede. Bei 37 Patienten und Kontrollpersonen wurde noch das CRP gemessen, das mit $2,7 \pm 2,3$ mg/l in der Gruppe D2 höher war als mit $2,0 \pm 2,4$ mg/l in der Gruppe K2 ($p = 0,040$).

Tabelle 3: Demographische und klinische Charakteristika der Gruppen D2 und K2

	Gruppe D2 (n = 58)	Gruppe K2 (n = 21)	p-Wert
Alter (Jahre)	$64 \pm 7,9$	$65 \pm 9,3$	0,602
Geschlecht: männlich (%)	53,4	42,9	0,453
BMI (kg/m^2)	$31,7 \pm 4,3$	$27,0 \pm 5,0$	<0,001
Hyperlipidämie (%)	39,7	47,6	0,609
Raucher (%)	8,6	4,8	0,679
Betablocker (%)	39,7	42,9	0,798
ACE-Hemmer (%)	50,0	38,1	0,446
Angiotensin-II- Blocker (%)	25,9	33,3	0,574
Calciumantagonisten (%)	22,4	23,8	0,896
Diuretika (%)	34,5	28,6	0,788
Aspirin (%)	43,1	42,9	0,984
Statine (%)	32,8	42,9	0,435
Nitrate (%)	1,7	-	0,545
HbA _{1c} (%)	$6,6 \pm 1,0$	$5,6 \pm 0,3$	<0,001
Blutglukose (mg/dl)	$152 \pm 41,7$	$100 \pm 9,6$	<0,001
Triglyceride (mg/dl)	$153 \pm 74,9$	$137 \pm 81,2$	0,369
Cholesterin (mg/dl)	$204 \pm 37,9$	$215 \pm 40,7$	0,230
HDL (mg/dl)	$51 \pm 11,6$	$53 \pm 14,5$	0,685
LDL (mg/dl)	$125 \pm 33,5$	$135 \pm 36,9$	0,280
Kreatinin (mg/dl)	$0,98 \pm 0,27$	$0,95 \pm 0,19$	0,907

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Prozentwerte

3.2 Hämodynamik, Herzfunktion und Herzgröße

Die Diabetiker D zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe K eine erhöhte Herzfrequenz ($69 \pm 10,7 \text{ min}^{-1}$ vs. $63 \pm 9,2 \text{ min}^{-1}$, $p < 0,001$). Außerdem war in der Gruppe D der systolische Blutdruck mit $141 \pm 23,2 \text{ mmHg}$ gegenüber der Gruppe K mit $128 \pm 15,2 \text{ mmHg}$ erhöht ($p < 0,001$). Ein ähnliches Bild zeigte der diastolische Blutdruck der Diabetiker, der mit $80 \pm 11,1 \text{ mmHg}$ signifikant über dem Mittelwert von $77 \pm 10,4 \text{ mmHg}$ der Kontrollgruppe lag ($p = 0,043$). Demzufolge war auch das Frequenz-Druck-Produkt (Rate Pressure Product, RPP), das Produkt der Herzfrequenz mit dem systolischen Blutdruck als Index des myokardialen Sauerstoffbedarfs, in der Gruppe D mit $9845 \pm 2371,7 \text{ mmHg/min}$ erhöht. Bei den Kontrollpersonen betrug das RPP nur $8013 \pm 1273,7 \text{ mmHg/min}$ ($p < 0,001$). Erwartungsgemäß wiesen die Diabetiker beim Pulsdruck (Pulse Pressure, PP), der Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck, signifikant höhere Werte auf als die Gruppe K ($61 \pm 17,9 \text{ mmHg}$ vs. $51 \pm 12,3 \text{ mmHg}$, $p < 0,001$).

Die Untersuchung mittels Gewebedoppler führte zum Ergebnis, dass in der Gruppe D die systolische Geschwindigkeit (V_s) mit $7,6 \pm 1,1 \text{ cm/s}$ gegenüber der Gruppe K mit $8,1 \pm 1,2 \text{ cm/s}$ vermindert war ($p = 0,003$). V_e betrug bei den Diabetikern $7,8 \pm 1,4 \text{ cm/s}$ und in der Kontrollgruppe war er mit $9,3 \pm 1,5 \text{ cm/s}$ signifikant höher ($p < 0,001$). Bei der spätdiastolischen Geschwindigkeit (V_a) bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen ($9,5 \pm 1,7 \text{ cm/s}$ vs. $9,5 \pm 1,3 \text{ cm/s}$, $p = 0,805$) (Abbildung 7).

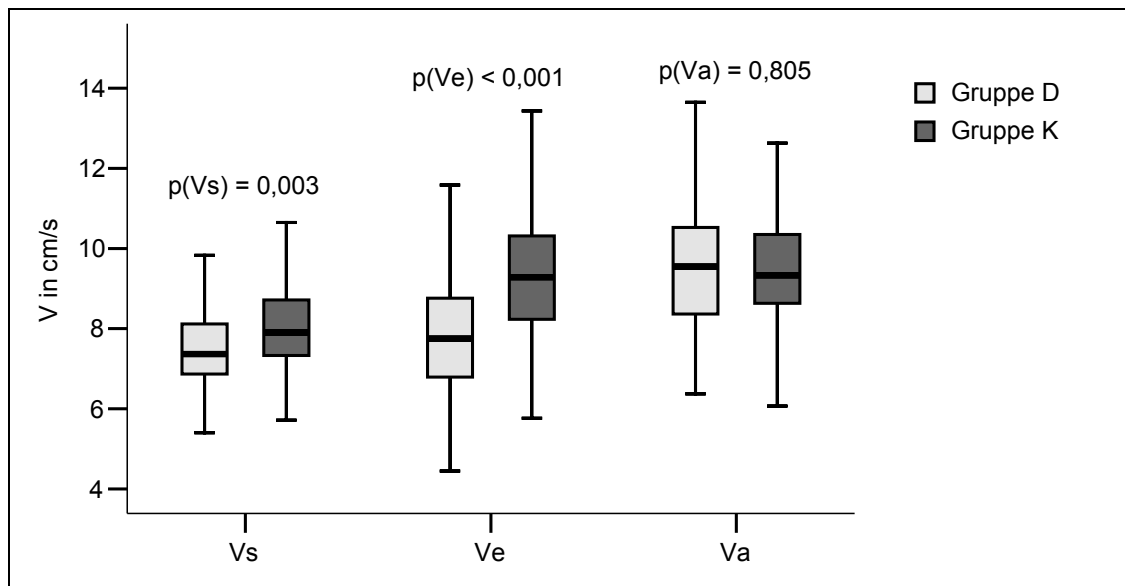


Abb. 7: Myokardgeschwindigkeiten in den Gruppen D und K dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Bei den traditionellen mittels Echokardiographie bestimmten Parametern waren die Dicke des Septums und der linksventrikulären posterioren Wand, die mitrale A-Welle sowie der Index E/Ve, mit dem der linksventrikuläre Füllungsdruck abgeschätzt werden kann, in der Diabetikergruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser und das mitrale Verhältnis E/A waren signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Dagegen waren die E-Welle und die Länge des linken Vorhofs ähnlich. Eine Zusammenfassung der hämodynamischen, morphologischen und funktionellen Daten des linken Ventrikels zeigt die Tabelle 4.

Tabelle 4: Hämodynamische und myokardiale Daten in den Gruppen D und K

	Gruppe D (n = 105)	Gruppe K (n = 62)	p-Wert
Herzfrequenz (min ⁻¹)	69 ± 10,7	63 ± 9,2	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	141 ± 23,2	128 ± 15,2	<0,001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80 ± 11,1	77 ± 10,4	<0,001
Frequenz-Druck-Produkt (mmHg/min)	9845 ± 2371,7	8013 ± 1273,7	<0,001
Pulsdruck (mmHg)	61 ± 17,9	51 ± 12,3	<0,001
Vs (cm/s)	7,6 ± 1,1	8,1 ± 1,2	0,003
Ve (cm/s)	7,8 ± 1,4	9,3 ± 1,5	<0,001
Va (cm/s)	9,5 ± 1,7	9,5 ± 1,3	0,805
Linksventr. enddiastol. Durchmesser (mm)	43 ± 5,3	45 ± 5,2	0,009
Länge des linken Vorhofs (mm)	50 ± 7,2	48 ± 6,7	0,134
Septum (mm)	12 ± 2,1	11 ± 1,8	0,001
Linksventrikuläre posteriore Wand (mm)	11 ± 1,8	10 ± 1,5	<0,001
E-Welle (m/s)	66,8 ± 16,3	65,2 ± 15,4	0,663
A-Welle (m/s)	72,6 ± 17,1	63,2 ± 15,1	0,001
E/A	0,94 ± 0,26	1,1 ± 0,38	0,015
E/Ve	8,9 ± 2,8	7,1 ± 1,8	<0,001

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

3.2.1 Beurteilung der Untergruppen ohne Hypertonie

Auch die Untergruppe D1 zeigte im Vergleich mit der Untergruppe K1 bei der Herzfrequenz ($69 \pm 9,5 \text{ min}^{-1}$ vs. $64 \pm 9,2 \text{ min}^{-1}$, $p < 0,020$) und dem systolischen Blutdruck ($131 \pm 12,3 \text{ mmHg}$ vs. $123 \pm 13,2 \text{ mmHg}$, $p = 0,007$) signifikant höhere Werte ähnlich wie die Gesamtgruppe. Der diastolische Blutdruck war indessen nicht mehr unterschiedlich ($79 \pm 7,5 \text{ mmHg}$ vs. $77 \pm 8,4 \text{ mmHg}$, $p = 0,129$). Signifikant größere Werte konnten wie in der Hauptgruppe wieder für das Frequenz-Druck-Produkt ($9045 \pm 1597,1 \text{ mmHg/min}$ vs. $7755 \pm 1125,9 \text{ mmHg/min}$, $p < 0,001$) und den Pulsdruck ($52 \pm 11,1 \text{ mmHg}$ vs. $46 \pm 9,5 \text{ mmHg}$, $p = 0,004$) ermittelt werden.

Die echokardiographische Auswertung der Myokardfunktion ergab für die Gruppe D1 eine erniedrigte systolische Geschwindigkeit (Vs) im Vergleich zur Gruppe K1 ($7,5 \pm 1,0 \text{ cm/s}$ vs. $8,0 \pm 1,1 \text{ cm/s}$, $p = 0,029$), außerdem zeigte sich auch eine verminderte frühdiastolische Geschwindigkeit (Ve) mit $8,0 \pm 1,4 \text{ cm/s}$ gegenüber der Gruppe K1 mit $9,7 \pm 1,4 \text{ cm/s}$ ($p < 0,001$). Die spätdiastolischen Geschwindigkeiten (Va) waren nicht

signifikant unterschiedlich ($9,8 \pm 1,7$ cm/s vs. $9,5 \pm 1,0$ cm/s, $p=0,342$). Die unterschiedliche Myokardfunktion ist in Abbildung 8 noch einmal graphisch dargestellt.

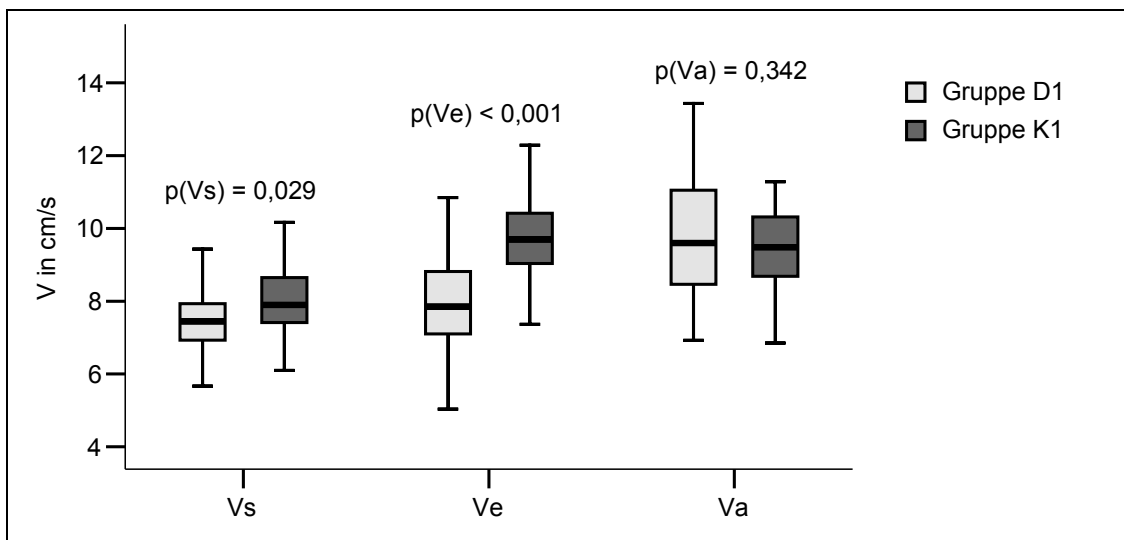


Abb. 8: Myokardgeschwindigkeiten in den Gruppen D1 und K1 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Die Beurteilung der traditionellen echokardiographischen Daten ergab in der Gruppe D1 signifikant höhere Werte für die Septumdicke, die Dicke der linksventrikulären posterioren Wand, die A-Welle und für die Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdruckes E/Ve als in Gruppe K1 (Tabelle 5). Das Verhältnis E/A war bei den Diabetikern signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Die E-Welle, die Länge des linken Vorhofs und zusätzlich in dieser Untergruppe der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser waren nicht unterschiedlich.

Tabelle 5: Hämodynamische und myokardiale Daten in den Gruppen D1 und K1

	Gruppe D1 (n = 41)	Gruppe K1 (n = 41)	p-Wert
Herzfrequenz (min ⁻¹)	69 ± 9,5	64 ± 9,2	0,020
Systolischer Blutdruck (mmHg)	131 ± 12,3	123 ± 13,2	0,007
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	79 ± 7,5	77 ± 8,4	0,129
Frequenz-Druck-Produkt (mmHg/min)	9045 ± 1597,1	7755 ± 1125,9	<0,001
Pulsdruck (mmHg)	52 ± 11,1	46 ± 9,5	0,004
Vs (cm/s)	7,5 ± 1,0	8,0 ± 1,1	0,029
Ve (cm/s)	8,0 ± 1,4	9,7 ± 1,4	<0,001
Va (cm/s)	9,8 ± 1,7	9,5 ± 1,0	0,342
Linksventr. enddiastol. Durchmesser (mm)	43 ± 4,9	45 ± 5,4	0,126
Länge des linken Vorhofs (mm)	47 ± 7,1	46 ± 6,5	0,687
Septum (mm)	12 ± 2,3	11 ± 1,6	0,037
Linksventrikuläre posteriore Wand (mm)	10 ± 1,8	9 ± 1,4	0,004
E-Welle (m/s)	61,4 ± 12,5	65,8 ± 15,5	0,191
A-Welle (m/s)	71,7 ± 15,6	59,8 ± 13,7	<0,001
E/A	0,88 ± 0,19	1,1 ± 0,37	<0,001
E/Ve	7,9 ± 1,7	6,8 ± 1,6	0,007

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

3.2.2 Beurteilung der Untergruppen mit Hypertonie

Im Vergleich dieser Untergruppen fiel auf, dass wie in den zuvor beschriebenen Gruppen die Herzfrequenz in der Gruppe D2 gegenüber der Gruppe K2 ($70 \pm 11,6 \text{ min}^{-1}$ vs. $62 \pm 9,4 \text{ min}^{-1}$, $p=0,006$) und ebenso das Frequenz-Druck-Produkt ($10516 \pm 2662,4 \text{ mmHg/min}$ vs. $8517 \pm 1417,3 \text{ mmHg/min}$, $p=0,001$) signifikant höher waren. Der systolische Blutdruck mit durchschnittlich $149 \pm 26,8 \text{ mmHg}$ in Gruppe D2 und mit $138 \pm 14,3 \text{ mmHg}$ in Gruppe K2 ($p=0,088$), der diastolische Blutdruck ($81 \pm 13,4 \text{ mmHg}$ vs. $78 \pm 13,9 \text{ mmHg}$, $p=0,440$) und auch der Pulsdruck ($68 \pm 19,0 \text{ mmHg}$ vs. $60 \pm 11,9 \text{ mmHg}$, $p=0,099$) waren nicht verschieden.

Wie in den bisher ausgewerteten Gruppen waren ebenfalls in der Gruppe D2 im Vergleich mit der Gruppe K2 langsamere systolische Myokardgeschwindigkeiten ($7,5 \pm 1,1 \text{ cm/s}$ vs. $8,2 \pm 1,3 \text{ cm/s}$, $p=0,026$) sowie langsamere frühdiastolische Geschwindigkeiten des linken Ventrikels ($7,6 \pm 1,5 \text{ cm/s}$ vs. $8,4 \pm 1,3 \text{ cm/s}$, $p=0,034$) zu

beobachten (Abbildung 9). Die spätdiastolischen Geschwindigkeiten waren nicht verschieden ($9,2 \pm 1,7$ cm/s vs. $9,6 \pm 1,7$ cm/s, $p=0,340$).

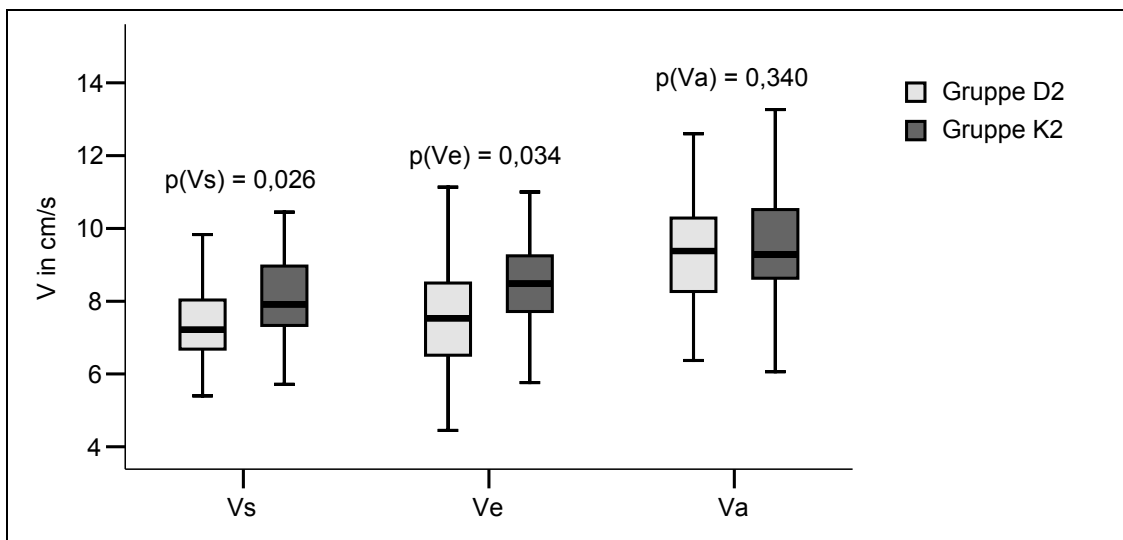


Abb. 9: Myokardgeschwindigkeiten in den Gruppen D2 und K2 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Bei den Diabetikern mit Hypertonus ergaben die Messungen mittels Echokardiographie und Gewebedoppler nur für den enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels signifikant niedrigere Werte und für den Index E/Ve signifikant höhere Werte im Vergleich mit den hypertensiven Kontrollen. Die restlichen Parameter wie die Dicke des Septums und der linksventrikulären posterioren Wand, die A-Welle und das Verhältnis E/A in beiden Gruppen waren dagegen nicht signifikant verschieden und sind unter anderem der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Hämodynamische und myokardiale Daten in den Gruppen D2 und K2

	Gruppe D2 (n = 58)	Gruppe K2 (n = 21)	p-Wert
Herzfrequenz (min ⁻¹)	70 ± 11,6	62 ± 9,4	0,006
Systolischer Blutdruck (mmHg)	149 ± 26,8	138 ± 14,3	0,088
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	81 ± 13,4	78 ± 13,9	0,440
Frequenz-Druck-Produkt (mmHg/min)	10516 ± 2662,4	8517 ± 1417,3	0,001
Pulsdruck (mmHg)	68 ± 19,0	60 ± 11,9	0,099
Vs (cm/s)	7,5 ± 1,1	8,2 ± 1,3	0,026
Ve (cm/s)	7,6 ± 1,5	8,4 ± 1,3	0,034
Va (cm/s)	9,2 ± 1,7	9,6 ± 1,7	0,340
Linksventr. enddiastol. Durchmesser (mm)	42 ± 5,4	46 ± 4,9	0,016
Länge des linken Vorhofs (mm)	52 ± 6,6	51 ± 5,9	0,816
Septum (mm)	12 ± 1,9	12 ± 2,0	0,122
Linksventrikuläre posteriore Wand (mm)	11 ± 1,7	10 ± 1,3	0,444
E-Welle (m/s)	71,3 ± 18,0	63,9 ± 15,6	0,103
A-Welle (m/s)	75,0 ± 17,7	70,0 ± 15,8	0,257
E/A	0,97 ± 0,30	0,97 ± 0,38	0,558
E/Ve	9,8 ± 3,2	7,8 ± 2,0	0,004

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

3.3 Gefäßfunktion

Die Untersuchung der Steifigkeit ergab für die Patienten in Gruppe D signifikant höhere Werte für den Elastizitätsmodul (Ep) ($168,4 \pm 73,9$ kPa vs. $120,6 \pm 35,6$ kPa, $p < 0,001$) und ebenso höhere Werte für den Steifigkeitsindex β als in Gruppe K ($11,6 \pm 4,5$ vs. $9,0 \pm 2,6$, $p < 0,001$) (Abbildung 10 und 11). In dieser Hauptgruppe waren auch die Werte für die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), wie in der Abbildung 12 dargestellt, mit $7,7 \pm 1,7$ m/s in der Gruppe D gegenüber $6,6 \pm 0,9$ m/s in der Gruppe K erhöht ($p < 0,001$). Die Intima-Media-Dicke war nicht signifikant unterschiedlich ($0,675 \pm 0,173$ mm vs. $0,632 \pm 0,143$ mm, $p = 0,167$).

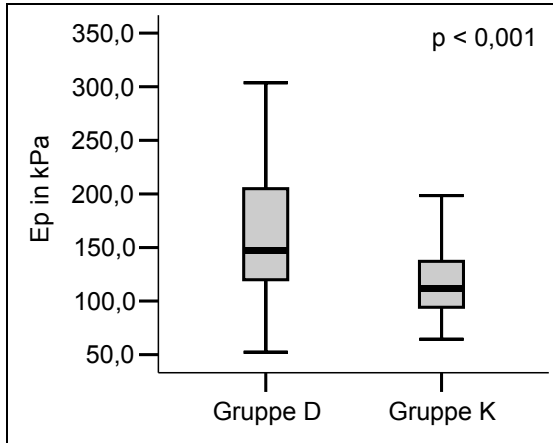


Abb. 10: Elastizitätsmodul E_p in Gruppe D und K dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

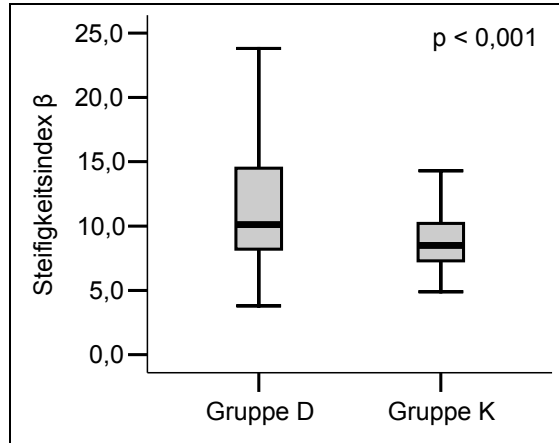


Abb. 11: Steifigkeitsindex β in Gruppe D und K dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

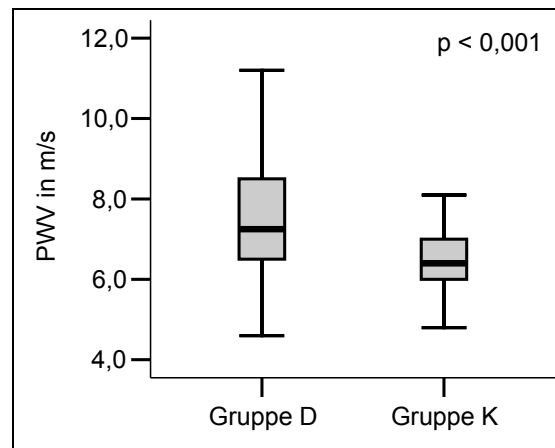


Abb. 12: Pulswellengeschwindigkeit PWV in Gruppe D und K dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Die mittels Wave Intensity Approach gewonnenen Daten zeigten bei den Diabetikern für W1 signifikant erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ($13032 \pm 7340,9$ mmHg m/s^3 vs. $9042 \pm 4685,1$ mmHg m/s^3 , $p < 0,001$) (Abbildung 13). Für den zweiten Peak W2 waren nur tendenziell höhere Werte erfassbar ($2989 \pm 1719,0$ mmHg m/s^3 vs. $2490 \pm 1675,0$ mmHg m/s^3 , $p = 0,057$).

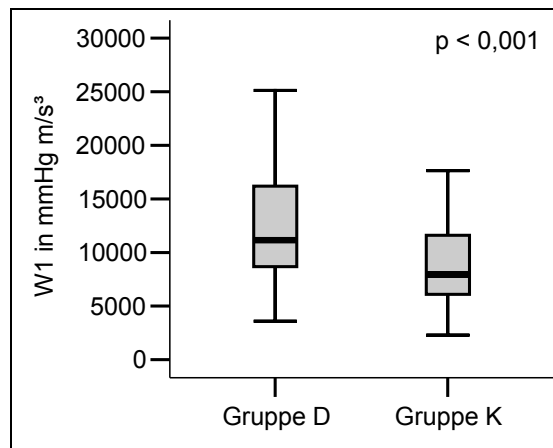


Abb. 13: Wave Intensity W1 in Gruppe D und K dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit wurden für die Intrauntersucher-Interuntersuchungsvariabilität 16 Personen und für die Interuntersucher-Intrauntersuchungsvariabilität 12 Personen untersucht. Die Variationskoeffizienten (VC) für die Intrauntersucher-Interuntersuchungsvariabilität ergaben für den Elastizitätsmodul (Ep) 8,0%, für den Steifigkeitsindex β 7,2%, für die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) 3,4% und für den ersten Peak W1 der Wave Intensity 13,5%. Für die Interuntersucher-Intrauntersuchungsvariabilität erhielt man als Variationskoeffizienten (VC) für den Elastizitätsmodul (Ep) 8,5%, für den Steifigkeitsindex β 7,9%, für die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) 4,4% und für den ersten Peak W1 der Wave Intensity 14,8%.

3.3.1 Auswertung der Gefäßfunktion in Gruppe D1 und K1

Die Ergebnisse aus der Hauptgruppe bestätigten sich überwiegend beim Vergleich der Gruppen D1 und K1. Der Elastizitätsmodul war in Gruppe D1 ebenso höher als in Gruppe K1 ($152,0 \pm 71,9$ kPa vs. $115,7 \pm 31,1$ kPa, $p=0,007$) wie die Pulswellengeschwindigkeit ($7,5 \pm 1,8$ m/s vs. $6,6 \pm 0,9$ m/s, $p=0,020$) (Abbildung 14 und 15). Hinsichtlich des Steifigkeitsindex β war nur eine Tendenz zu höheren Werten bei den Diabetikern sichtbar ($10,8 \pm 4,7$ vs. $8,9 \pm 2,5$, $p=0,070$). Die Intima-Media-Dicke war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($0,635 \pm 0,171$ mm vs. $0,601 \pm 0,147$ mm, $p=0,480$).

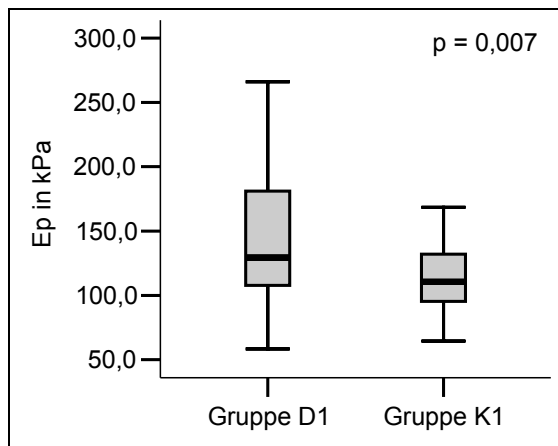


Abb. 14: Elastizitätsmodul E_p in Gruppe D1 und K1 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

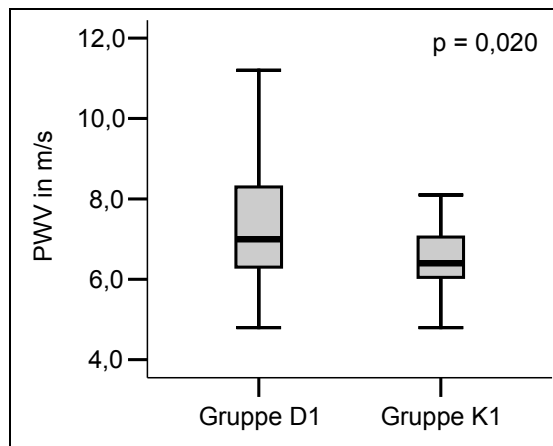


Abb. 15: Pulswellengeschwindigkeit PWV in Gruppe D1 und K1 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Keine signifikanten Unterschiede konnten für den ersten und zweiten Peak der Wave Intensity nachgewiesen werden. W1 war jedoch bei den Diabetikern mit einem Durchschnittswert von $10639 \pm 5144,5 \text{ mmHg m/s}^3$ tendenziell höher als bei den Kontrollpersonen mit $8524 \pm 4792,6 \text{ mmHg m/s}^3$ ($p=0,068$). W2 war nicht signifikant unterscheidbar ($2929 \pm 1695,7 \text{ mmHg m/s}^3$ vs. $2291 \pm 1476,0 \text{ mmHg m/s}^3$, $p=0,111$).

3.3.2 Auswertung der Gefäßfunktion in Gruppe D2 und K2

In dieser Untergruppe konnten wieder statistisch signifikante Unterschiede für den Elastizitätsmodul (E_p), den Steifigkeitsindex (β), die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und für W1 beobachtet werden. Die Werte für E_p lagen bei den Diabetikern signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($187,3 \pm 72,1 \text{ kPa}$ vs. $130,3 \pm 42,2 \text{ kPa}$, $p<0,001$) (Abbildung 16). Der Steifigkeitsindex β war ebenso erhöht ($12,6 \pm 4,2$ vs. $9,2 \pm 2,8$, $p=0,001$) wie die PWV ($8,0 \pm 1,5 \text{ m/s}$ vs. $6,5 \pm 1,0 \text{ m/s}$, $p<0,001$) (Abbildung 17 und 18). Die Intima-Media-Dicke war nicht unterschiedlich ($0,719 \pm 0,166 \text{ mm}$ vs. $0,694 \pm 0,115 \text{ mm}$, $p=0,613$).

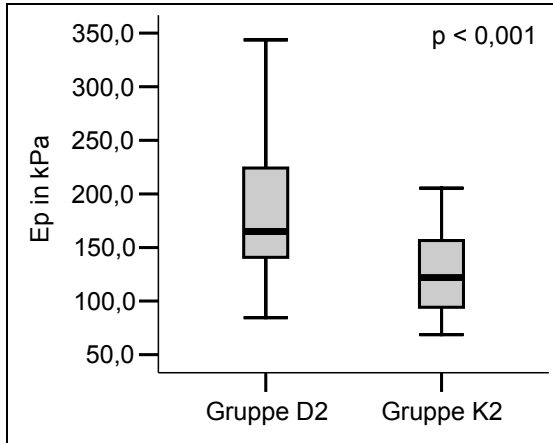


Abb. 16: Elastizitätsmodul E_p in Gruppe D2 und K2 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

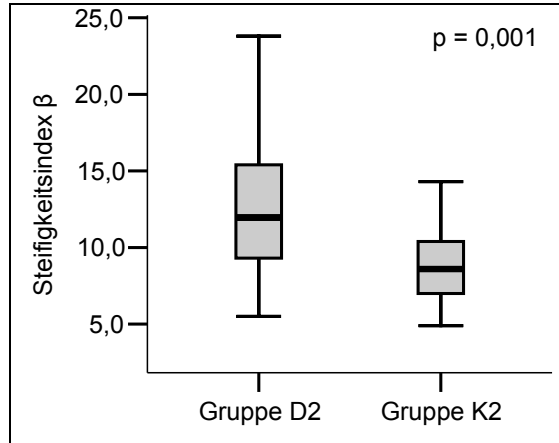


Abb. 17: Steifigkeitsindex β in Gruppe D2 und K2 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

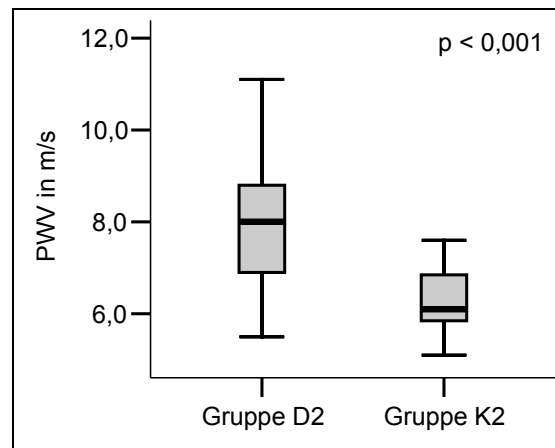


Abb. 18: Pulswellengeschwindigkeit PWV in Gruppe D2 und K2 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

Aus der Analyse der Wave Intensity ergaben sich für W1 in der Gruppe D2 signifikant erhöhte Werte als in Gruppe K2 ($15070 \pm 8362,4 \text{ mmHg m/s}^3$ vs. $10077 \pm 4409,0 \text{ mmHg m/s}^3$, $p=0,013$) (Abbildung 19), wohingegen sich die durchschnittlichen Werte für W2 in beiden Gruppen nicht unterschieden ($2974 \pm 1761,2 \text{ mmHg m/s}^3$ vs. $2887 \pm 2003,0 \text{ mmHg m/s}^3$, $p=0,671$).

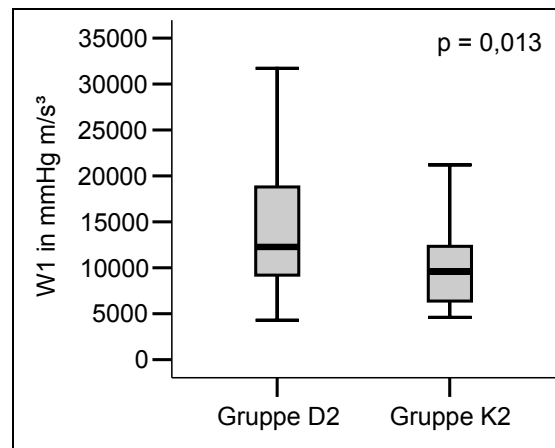


Abb. 19: Wave Intensity W1 in Gruppe D2 und K2 dargestellt als Boxplots wie in Abb. 4.

3.4 Untersuchung der hämodynamischen und kardiovaskulären Zusammenhänge

Zur Prüfung der Zusammenhänge zwischen den klinischen, hämodynamischen, echokardiographischen und vaskulären Variablen wurden die Korrelationskoeffizienten für die gepoolten Daten aller untersuchten Patienten und Probanden berechnet.

In der Gesamtgruppe korrelierte mit abnehmendem Korrelationskoeffizienten V_e vor allem invers mit dem Alter, positiv mit V_s und invers mit allen Folgenden, wie der Menge der täglich gespritzten Insulin-Einheiten, E_p , der Diabetes-Dauer, dem BMI, β , der PWV, dem HbA_{1c} , der Septumdicke, der Blutglukose und dem RPP. E_p korrelierte mit dem Pulsdruck, dem Frequenz-Druck-Produkt, dem systolischen Blutdruck, dem Alter, reziprok mit V_e und wieder positiv mit der Diabetes-Dauer und der Insulin-Dosis. Der Steifigkeitsindex β korrelierte mit dem Alter, dem Pulsdruck, invers mit V_e und wiederum positiv mit dem Frequenz-Druck-Produkt und der Diabetes-Dauer. Die PWV korrelierte mit dem RPP, dem Pulsdruck, dem systolischen Blutdruck, den Insulin-Einheiten, der Diabetes-Dauer, reziprok mit V_e und positiv mit dem Alter. W_1 korrelierte mit dem Pulsdruck, mit dem RPP, dem systolischen Blutdruck, W_2 , dem BMI, der Insulin-Dosis, der Diabetes-Dauer, dem HbA_{1c} , der Blutglukose und E_p . W_2 korrelierte mit W_1 , dem RPP, Pulsdruck und E_p . Sämtliche Korrelationskoeffizienten einer Korrelation auf signifikantem Niveau ($p < 0,05$) sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Signifikante Korrelationen in der gepoolten Gesamtgruppe

	Ep	β	PWV	W1	W2	Vs	Ve
Herzfrequenz	0,300	0,291	0,307	0,262	0,289	n.s.	-0,220
Systolischer Blutdruck	0,472	0,220	0,408	0,504	0,269	n.s.	-0,253
Freq.-Druck-Produkt	0,525	0,361	0,506	0,525	0,389	n.s.	-0,335
Pulsdruck	0,575	0,524	0,424	0,579	0,360	-0,176	-0,325
Vs	-0,198	-0,178	-0,212	n.s.	n.s.	-	0,478
Ve	-0,438	-0,399	-0,380	n.s.	n.s.	-0,475	-
Va	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,195	-0,513	n.s.
E/Ve	0,392	0,308	0,384	0,326	n.s.	-0,398	-0,563
Septumdicke	n.s.	n.s.	n.s.	0,183	n.s.	n.s.	-0,358
Posteriore Wanddicke	n.s.	n.s.	n.s.	0,188	n.s.	n.s.	-0,235
Alter	0,471	0,490	0,324	0,187	n.s.	n.s.	-0,464
BMI	0,304	0,187	0,250	0,357	0,240	n.s.	-0,370
HbA _{1c}	0,272	0,210	0,206	0,328	0,215	-0,155	-0,368
Blutglukose	0,304	0,232	0,271	0,322	0,174	n.s.	-0,354
Diabetesdauer	0,411	0,321	0,402	0,365	0,230	-0,278	-0,421
Insulin-Einheiten/Tag	0,389	0,298	0,406	0,373	n.s.	-0,215	-0,460
Ep	-	0,938	0,836	0,309	0,315	-0,198	-0,438
β	0,938	-	0,807	0,204	0,222	-0,178	-0,399
PWV	0,863	0,807	-	0,240	0,282	-0,212	-0,380
W1	0,309	0,204	0,240	-	0,400	n.s.	n.s.
W2	0,315	0,222	0,282	0,400	-	n.s.	n.s.

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten auf signifikantem Niveau ($p < 0,05$)

Um die unabhängigen Prädiktoren zur vaskulären und kardialen Funktion zu bestimmen, wurden diese Variablen in einem nach rückwärts gerichteten Regressionsmodell untersucht. Es fanden sich für Ve folgende Determinanten als unabhängige Prädiktoren: BMI, Vs, HbA_{1c}, die Septumdicke und das Alter ($R^2=0,524$). Die Prädiktoren für Ep waren das Alter, die Diabetesdauer und der systolische Blutdruck ($R^2=0,444$). Der Steifigkeitsindex β hatte lediglich das Alter und die Diabetesdauer als Prädiktoren ($R^2=0,306$). Für die Pulswellengeschwindigkeit ergaben sich das Alter, die Diabetesdauer und der systolische Blutdruck als unabhängige Prädiktoren ($R^2=0,350$). Die Auswertung für W1 zeigte, dass es Vs, den systolischen Blutdruck, die Diabetesdauer, den BMI und W2 als unabhängige Prädiktoren hatte ($R^2=0,453$). Für W2 waren es nur die Herzfrequenz, Vs und W1 ($R^2=0,195$).

3.4.1 Untersuchung der hämodynamischen und kardiovaskulären Zusammenhänge in der Untergruppe ohne Hypertonus

Die Korrelationskoeffizienten für die klinischen, hämodynamischen, echokardiographischen und vaskulären Variablen dieser Untergruppe kann man der Tabelle 8 entnehmen.

Im Einzelnen korrelierte V_e , nach abnehmenden Korrelationskoeffizienten angeordnet, invers mit der Blutglukose, den Insulin-Einheiten, der Diabetesdauer, dem HbA_{1c} , mit dem Alter, positiv mit V_s und wieder invers mit dem BMI, dem Septum, dem RPP, E_p und der posterioren Wand. E_p korrelierte mit dem Frequenz-Druck-Produkt, dem Pulsdruck, dem Alter, dem systolischen Blutdruck, W_2 , der Diabetes-Dauer und reziprok mit V_e . Der Steifigkeitsindex β korrelierte mit dem Alter, dem Pulsdruck, RPP, der Herzfrequenz und invers mit V_e . Die PWV korrelierte ebenfalls mit dem Frequenz-Druck-Produkt, reziprok mit V_e und wiederum positiv mit dem systolischen Blutdruck, Pulsdruck und der Diabetes-Dauer. W_1 korrelierte mit dem Pulsdruck, W_2 , dem systolischen Blutdruck, dem RPP, dem HbA_{1c} , dem BMI und der Blutglukose. W_2 korrelierte mit dem Pulsdruck, W_1 , dem Frequenz-Druck-Produkt und mit E_p .

Tabelle 8: Signifikante Korrelationen in den gepoolten Untergruppen ohne Hypertonus

	Ep	β	PWV	W1	W2	Vs	Ve
Herzfrequenz	0,318	0,308	0,291	n.s.	0,288	n.s.	-0,249
Systolischer Blutdruck	0,390	n.s.	0,328	0,441	0,272	n.s.	n.s.
Freq.-Druck-Produkt	0,522	0,354	0,459	0,393	0,391	n.s.	-0,353
Pulsdruck	0,495	0,355	0,312	0,626	0,468	n.s.	-0,248
Vs	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,444
Ve	-0,346	-0,310	-0,330	n.s.	n.s.	0,444	-
Va	0,278	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,374	n.s.
E/Ve	n.s.	n.s.	n.s.	0,237	n.s.	-0,323	-0,381
Septumdicke	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,395
Posteriore Wanddicke	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,333
Alter	0,418	0,444	0,248	n.s.	n.s.	n.s.	-0,430
BMI	0,232	n.s.	n.s.	0,348	n.s.	n.s.	-0,353
HbA _{1c}	0,247	n.s.	n.s.	0,373	0,290	n.s.	-0,490
Blutglukose	0,331	0,249	0,283	0,335	n.s.	n.s.	-0,575
Diabetesdauer	0,352	0,244	0,306	0,239	n.s.	-0,244	-0,538
Insulin-Einheiten/Tag	0,278	n.s.	0,252	n.s.	n.s.	n.s.	-0,565
Ep	-	0,928	0,835	n.s.	0,371	n.s.	-0,346
β	0,928	-	0,749	n.s.	0,247	n.s.	-0,310
PWV	0,835	0,749	-	n.s.	n.s.	n.s.	-0,330
W1	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,433	n.s.	n.s.
W2	0,371	0,247	n.s.	0,433	-	n.s.	n.s.

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten auf signifikantem Niveau ($p < 0,05$)

Nach Untersuchung der Bestimmungsgrößen in einem rückwärtsgerichteten Regressionsmodell bestätigten sich die meisten Ergebnisse aus der Gesamtgruppe. Zu den Prädiktoren für Ve kam neben dem Alter, Vs, der Septumdicke und dem HbA_{1c} aus der Hauptgruppe noch die Diabetesdauer hinzu ($R^2=0,563$). Ep hatte in dieser Untergruppe mit dem Alter, der Diabetes-Dauer und dem systolischen Blutdruck genau die gleichen Prädiktoren wie die Gesamtgruppe ($R^2=0,455$) und für den Steifigkeitsindex β waren es mit dem Alter und der Diabetesdauer auch die gleichen Prädiktoren ($R^2=0,339$). Das Ergebnis aus der Hauptgruppe bestätigte sich für die Pulswellengeschwindigkeit auch in der Gruppe ohne Hypertonus mit dem Alter, der Diabetesdauer und dem systolischen Blutdruck als Prädiktoren ($R^2=0,341$). Die Untersuchung der Prädiktoren für W1 führte mit Variablen wie dem systolischen Blutdruck, dem BMI und W2 zu einem ähnlichen Ergebnis wie in der Hauptgruppe

($R^2=0,452$). Gleiches zeigte sich auch für W2, wobei hier die Herzfrequenz und W1 als Prädiktoren bestätigt wurden ($R^2=0,281$).

3.4.2 Untersuchung der hämodynamischen und kardiovaskulären Zusammenhänge in der Untergruppe mit Hypertonus

Auch in dieser Untergruppe wurden die Korrelationskoeffizienten berechnet, die in Tabelle 9 dargestellt sind. Für V_e ergab sich eine positive Korrelation mit V_s und folgende inverse Korrelationen: mit dem Alter, mit E_p , β und der PWV. Der Elastizitätsmodul E_p korrelierte mit dem Pulsdruck, dem Frequenz-Druck-Produkt, reziprok mit V_e und wieder positiv mit den Insulin-Einheiten, dem systolischen Blutdruck, der Diabetesdauer, dem Alter, der Herzfrequenz und invers mit V_s . Der Steifigkeitsindex β korrelierte invers mit V_e , sowie positiv mit den Insulin-Einheiten, dem Alter, dem Pulsdruck, der Diabetesdauer und invers mit V_s . Die Pulswellengeschwindigkeit PWV korrelierte mit dem Frequenz-Druck-Produkt, den Insulin-Einheiten, der Diabetesdauer, dem systolischen Blutdruck, dem Pulsdruck, W2, W1, der Herzfrequenz und reziprok mit V_s und V_e . W1 korrelierte mit dem Frequenz-Druck-Produkt, dem Pulsdruck, dem systolischen Blutdruck, der Herzfrequenz, den Insulin-Einheiten, der Diabetesdauer, der PWV, W2 und der Blutglukose. W2 korrelierte mit dem Druck-Frequenz-Produkt, der PWV, der Herzfrequenz und W1.

Tabelle 9: Signifikante Korrelationen in den gepoolten Untergruppen mit Hypertonus

	Ep	β	PWV	W1	W2	Vs	Ve
Herzfrequenz	0,300	0,298	0,329	0,346	0,350	n.s.	n.s.
Systolischer Blutdruck	0,355	n.s.	0,384	0,453	n.s.	n.s.	n.s.
Freq.-Druck-Produkt	0,466	0,289	0,512	0,546	0,377	n.s.	n.s.
Pulsdruck	0,468	0,304	0,382	0,482	0,263	n.s.	n.s.
Vs	-0,283	-0,231	-0,327	0,245	n.s.	-	0,533
Ve	-0,371	-0,363	-0,307	n.s.	n.s.	0,533	-
Va	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,626	0,344
E/Ve	0,317	0,279	0,363	0,273	n.s.	-0,465	-0,533
Septumdicke	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,237
Posteriore Wanddicke	n.s.	n.s.	n.s.	0,253	n.s.	n.s.	n.s.
Alter	0,306	0,341	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,389
BMI	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,232
HbA _{1c}	0,277	0,250	0,274	0,252	n.s.	n.s.	n.s.
Blutglukose	0,254	0,234	0,272	0,311	n.s.	n.s.	n.s.
Diabetesdauer	0,345	0,293	0,418	0,413	n.s.	-0,299	n.s.
Insulin-Einheiten/Tag	0,365	0,352	0,466	0,435	n.s.	n.s.	-0,253
Ep	-	0,929	0,850	0,255	0,247	-0,283	-0,371
β	0,929	-	0,782	n.s.	n.s.	-0,231	-0,363
PWV	0,850	0,782	-	0,331	0,368	-0,327	-0,307
W1	0,255	n.s.	0,331	-	0,313	0,245	n.s.
W2	0,247	n.s.	0,368	0,313	-	n.s.	n.s.

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten auf signifikantem Niveau ($p < 0,05$)

In dieser Untergruppe ergaben sich bei der Anwendung des rückwärtsgerichteten Regressionsmodells für Ve die gleichen Werte, wie in den beiden zuvor untersuchten Gruppen, nämlich die Septumdicke, das Alter und Vs, als Prädiktoren ($R^2=0,438$). Für Ep waren es Vs, der systolische Blutdruck und das Alter ($R^2=0,363$). Prädiktoren für den Steifigkeitsindex β waren das Alter, Vs und die Blutglukose ($R^2=0,220$). Die Pulswellengeschwindigkeit hatte W1, Vs und den systolischen Blutdruck als Prädiktoren ($R^2=0,419$). Die Auswertung für W1 ergab, dass Vs, der systolische Blutdruck und die Diabetesdauer dessen Prädiktoren waren ($R^2=0,497$). Für W2 kam in dieser Untergruppe lediglich die Herzfrequenz heraus ($R^2=0,110$).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Typ 2 Diabetiker eine mittels Myokarddoppler gemessene diastolische Dysfunktion aufwiesen, die mit einer verminderten, jedoch noch im Grenzbereich liegenden systolischen Funktion verbunden war. Gleichzeitig war eine erhöhte arterielle Steifigkeit und eine erhöhte Wave Intensity der Arteria carotis und ein erhöhter Sauerstoffbedarf, sichtbar durch ein erhöhtes Frequenz-Druck-Produkt, festgestellt worden. Diese Umstände können zu einem erhöhten Risiko für eine chronische myokardiale Hypoxie oder einer Erschöpfung der zellulären Energie bei Diabetikern führen.

Um die Gesamtgruppe der untersuchten Typ 2 Diabetiker möglichst ähnlich der diabetischen Bevölkerung zu belassen, wurde zunächst noch keine Unterscheidung bezüglich einer Hypertonie vorgenommen. Die Hypertonie ist Teil des metabolischen Syndroms und hat bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Prävalenz von ungefähr 60% [Stewart 2002]. Diese Prävalenz ist auch in der untersuchten Gesamtgruppe der Diabetiker zu finden. Außerdem tritt oft bei den Diabetikern ein weiteres Merkmal des metabolischen Syndroms auf, die Adipositas, die auch bei den hier untersuchten Patienten in 47,6% der Fälle vorlag. Das metabolische Syndrom, als eine Grundlage des Typ 2 Diabetes, ist nach der Framingham Offspring Studie schon in der allgemeinen nichtdiabetischen Bevölkerung mit 24% nach WHO-Kriterien sehr verbreitet und liegt nach der Botnia Studie bei Frauen bzw. Männern mit abnormen Nüchtern-Glukosewerten sogar bei 42% bzw. 64% [Meigs et al. 2003]. Dies zeigt, dass der Typ 2 Diabetes als singuläre Erkrankung daher eher die Ausnahme ist. Wären Patienten mit diesen Merkmalen ausgeschlossen worden, hätte nur eine kleine eingeschränkte Gruppe von Diabetikern untersucht werden können, und nicht eine unselektierte Gruppe von Diabetikern mit weit verbreiteten Merkmalen. Um dennoch die Auswirkungen einer Hypertonie zu differenzieren, wurden die Patienten in zwei altersgleiche Untergruppen eingeteilt, in eine Gruppe mit untherapierten normotensiven Patienten und eine andere mit hypertensiven Patienten. Beide Gruppen wurden ebenso mit entsprechenden Kontrollpersonen verglichen, damit differenziert die Rolle des Diabetes in den Veränderungen der Herz- und Gefäßwandfunktion bestimmt werden konnte.

4.1 Beurteilung der linksventrikulären Funktion

Bei der Beurteilung der linksventrikulären Funktion gibt es uneinheitliche Berichte hinsichtlich einer diastolischen Dysfunktion und einer gleichzeitigen Verminderung der systolischen Funktion. Das könnte mit den angewandten Untersuchungsmethoden zusammenhängen. Vor allem in älteren Studien wurde zur Erkennung einer subklinischen systolischen Dysfunktion die linksventrikuläre Auswurffraktion oder das Fractional Shortening gemessen, um die Verkürzung des Herzens während der Systole zu beurteilen. Die Vorgehensweisen sind der modernen Methode des myokardialen Gewebedopplers unterlegen, welche sehr feine regionale systolische und diastolische Veränderungen erfassen kann [von Bibra et al. 2005; Hansen et al. 2002].

Bisher an Diabetikern ohne klinische Zeichen oder Symptome der Herzinsuffizienz durchgeführte Studien führten zu zwei Beobachtungen. Auf der einen Seite wurde in einigen Studien mittels konventioneller Echokardiographie, Myokarddoppler oder Magnetresonanztomographie mit relativ kleinen Patientenzahlen festgestellt, dass bei Diabetikern nur eine diastolische Dysfunktion vorhanden war und es keine Einschränkungen in der systolischen Funktion gab [von Bibra et al. 2004; Celentano et al. 1995; Diamant et al. 2003; Di Bonito et al. 2005; Holzmann et al. 2002; Poirier et al. 2001]. Andererseits zeigten etliche Studien, die mit dem Myokarddoppler durchgeführt wurden, zusätzlich zur diastolischen Dysfunktion auch eine verminderte systolische Funktion, da erniedrigte systolische Myokardgeschwindigkeiten bei der Gewebedoppleruntersuchung gemessen wurden [Andersen et al. 2003; Fang et al. 2003; Fang et al. 2005; Hansen et al. 2002; Kosmala et al. 2004; Loimaala et al. 2006; Vinereanu et al. 2003b]. Wie von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005] beschrieben haben, ist die Untersuchung mit Hilfe des myokardialen Gewebedopplers ein geeignetes Mittel zur frühen Erkennung und Quantifizierung der myokardialen Dysfunktion bei Diabetikern. Die Methode des Myokarddopplers wurde auch in der vorliegenden Studie angewandt und die Ergebnisse belegen, dass bei den Patienten sowohl eine diastolische Dysfunktion, erkennbar an einem deutlich erniedrigten V_e , als auch eine verminderte systolische Funktion vorlagen, sichtbar durch ein vermindertes V_s . Dieser Befund bestätigte sich auch in der normotensiven Untergruppe, in der die Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant verminderte systolische und diastolische Myokardgeschwindigkeiten aufwiesen. Daraus lässt sich schließen, dass die

Funktionseinschränkung hauptsächlich auf den Diabetes zurückzuführen ist. Eine weitere Bestätigung dafür ist der analoge Befund beim Vergleich der hypertensiven Diabetiker mit den hypertensiven Kontrollpersonen, wobei die Unterschiede zwischen hypertensiven Diabetikern und hypertensiven Kontrollpersonen vor allem in der Diastole nicht mehr so groß waren. Die verminderten Geschwindigkeiten, wie sie sich bei hypertensiven Diabetikern in anderen Studien sowohl für die systolische [Andersen et al. 2005] als auch für die diastolische Funktion [Liu et al. 2001] ergaben, konnten somit bestätigt werden. Demzufolge konnte auch bestätigt werden, dass die Dysfunktion bei den Diabetikern durch das zusätzliche Vorliegen einer Hypertonie noch verstärkt wird [Liu et al. 2001]. Ursächlich für die stärkere myokardiale Dysfunktion dieser Kombination könnte hauptsächlich eine noch stärkere myokardiale Fibrosierung bei hypertensiven Diabetikern als bei Nicht-Diabetikern mit einer Hypertonie [van Hoven et al. 1990] oder eine myokardiale Zellschädigung [Yuda et al. 2002] sein. Daraus lässt sich schließen, dass der Diabetes zu einer myokardialen Dysfunktion führt, aber die Kombination mit einer Hypertonie noch schädlichere Auswirkungen haben kann.

Die diastolische Dysfunktion konnte auch mit der traditionellen Dopplermethode bestätigt werden. Als Zeichen für eine diastolische Dysfunktion zeigten die Diabetiker ein vermindertes transmitrales E/A-Verhältnis [Tsang et al. 2002]. Das resultierte aus der erhöhten spätdiastolischen Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe (A-Welle), da es keinen Unterschied in der frühdiastolischen Flussgeschwindigkeit, der E-Welle, gab. Die gleiche Konstellation bestätigte sich auch in den normotensiven Untergruppen. In den hypertensiven Untergruppen hingegen war die A-Welle erwartungsgemäß auch bei den hypertensiven Kontrollpersonen höher als die E-Welle. Des Weiteren war in dieser Studie der Index E/Ve, mit dem der linksventrikuläre Füllungsdruck abgeschätzt werden kann [Nagueh et al. 1997], bei den Diabetikern mit einem erniedrigten Ve ebenso erhöht, wie es auch Saraiva et al. [Saraiva et al. 2005] für Diabetiker beschrieben haben. Der bei einer verschlechterten frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit erhöhte linksventrikuläre Füllungsdruck war auch in jeweils der normotensiven und hypertensiven diabetischen Untergruppe zu erkennen. Diese Erhöhung des Füllungsdruckes würde auch den Umstand erklären, warum die vorlastabhängige frühdiastolische Blutflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E-Welle) bei den Diabetikern, trotz einer verschlechterten myokardialen Relaxation, keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollpersonen hatte.

Es werden verschiedene Vorgänge diskutiert [Marwick 2004], die die myokardiale Dysfunktion bei Diabetikern erklären könnten. Dabei sind insbesondere die Dysglykämie und die Mikroangiopathie mit strukturellen und funktionellen Veränderungen in den Gefäßen, einschließlich einer endothelialen Dysfunktion, zu nennen, die über eine verminderte Perfusion zu einer verminderten Substratversorgung führen kann. Zudem kann sich aus einer verminderten Funktion der Myozyten eine veränderte Substratversorgung für den myokardialen Energiemetabolismus und eine veränderte Verwertung ergeben [Diamant et al. 2003]. Letztendlich können auch strukturelle Veränderungen wie eine myokardiale Fibrose, interstitielle Ablagerungen oder die Apoptose eine Dysfunktion hervorrufen. Die Ursachen der diabetischen Kardiomyopathie können somit sehr vielschichtig und multifaktoriell sein. Zusammenfassend können dafür nach von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005] und Watts und Marwick [Watts et Marwick 2003] Veränderungen im Substratmetabolismus der Kardiomyozyten, wie z.B. im Glukosestoffwechsel, aber auch die Bildung von freien Sauerstoffradikalen oder mikrovaskuläre Veränderungen verantwortlich sein. Dazu zählen weiterhin das Auftreten einer stillen Ischämie, einer Hypertonie und die endotheliale Dysfunktion und arterielle Steifigkeit, die zu einem Anstieg des zentralen aortalen Drucks und der linksventrikulären Nachlast führt, sowie zu einem verminderten zentralen diastolischen Druck und einer verminderten koronaren Perfusion. Schlussendlich spielt noch die kardiovaskuläre autonome Neuropathie, die zu einer veränderten linksventrikulären Vor- und Nachlast führen kann, eine ursächliche Rolle.

Bei den untersuchten Diabetikern korrelierten die verminderten systolischen Myokardgeschwindigkeiten (V_s) in allen Gruppen hauptsächlich mit der Diabetesdauer, was deutlich macht, dass der Verlauf dieser Erkrankung bei der Entwicklung der systolischen Veränderungen eine Rolle spielt. Dies könnte eher auf strukturelle Veränderungen hinweisen, wie z.B. bedingt durch Apoptose oder Nekrose [Andersen et al. 2003; Fang et al. 2005].

Die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (V_e) korrelierte mit dem HbA_{1c} , der Septumdicke, dem BMI, dem Alter und V_s . Der Zusammenhang mit dem HbA_{1c} weist darauf hin, dass die diastolische Dysfunktion durch Veränderungen in Zusammenhang mit rezidivierender oder chronischer Hyperglykämie ausgelöst wird. Diese Erkenntnisse stimmen mit anderen Studien überein [Fang et al. 2005; Holzmann et al. 2002] und lassen einen reversiblen Charakter annehmen, entsprechend der veränderlichen

metabolischen Situation. Zusätzlich zu den genannten Korrelationen kam in der normotensiven Gruppe noch die Diabetesdauer als unabhängiger Prädiktor hinzu, wie es sich schon bei Hansen et al. [Hansen et al. 2002] gezeigt hat. Somit könnte die Dysfunktion auch auf Diabetes bezogene Veränderungen zurückgeführt werden, die sich mit dem Fortschreiten des Diabetes im Sinne struktureller myokardialer Veränderungen verschlechtern. So konnte ein Remodeling der myokardialen Gewebestruktur in einer Studie anhand histopathologischer Untersuchungen an einem Tiermodell gezeigt werden, in der Diabetes zu einer verstärkten Fibrosierung und einer vermehrten Kollagenablagerung des Herzens führte [Mizushige et al. 2000]. Aus diesen Daten wird ersichtlich, dass Diabetes funktionelle und strukturelle Veränderungen am Herzen bewirkt, die zu einer fortschreitenden Verschlechterung der myokardialen Funktion führen, wobei eher die funktionelle Komponente das Potential therapeutisch induzierbarer Reversibilität beinhalten dürfte.

4.2 Beurteilung der hämodynamischen Parameter

Die Beurteilung der Herzfrequenz, einem Marker für die sympathische Aktivität bzw. des autonomen Nervensystems [Laurent et al. 2003], ergab bei den Diabetikern erhöhte Werte, wobei diese Steigerung der Herzfrequenz auch in den normotensiven und hypertensiven Untergruppen zu sehen waren. Obwohl noch nicht die hohen Werte für eine gesicherte abnorme kardiale autonome Funktion erreicht wurden [Hennersdorf et Strauer 2002], deutet die erhöhte Ruheherzfrequenz dennoch auf eine gestörte parasympathische Regulation [Poirier et al. 2000] mit einem Überwiegen des Sympathikus hin [Scognamiglio et al. 1998]. Erhöhte Nüchternblutglukosespiegel und erhöhte Nüchterninsulinspiegel, wie sie auch bei den Diabetikern in dieser Studie auftraten, können zu einem erhöhten Sympathikotonus führen [Hennersdorf et Strauer 2002], der mit einem verstärkten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis verbunden ist. Bei den Diabetikern war in allen Gruppen ein erhöhtes Frequenz-Druck-Produkt auffallend und auch ein einschließlich der normotensiven Untergruppe erhöhter systolischer Blutdruck. Das Frequenz-Druck-Produkt eignet sich gut als Indikator des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, da es mit dem Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, einer Determinanten der myokardialen Wandspannung, zwei der drei wichtigsten Bestimmungsgrößen des myokardialen Sauerstoffverbrauchs

beinhaltet [Campbell et Langston 1995]. Auf die Zusammenhänge zwischen den erhöhten hämodynamischen Werten und der myokardialen Funktion wird später eingegangen.

4.3 Beurteilung der arteriellen Steifigkeit

Die arterielle Steifigkeit ist die Ursache vieler kardiovaskulärer Komplikationen und Ereignisse wie der linksventrikulären Hypertrophie. Sie begünstigt Atherosklerose oder eine Mikroangiopathie und es können dadurch Schlaganfälle, Myokardinfarkte und Nierenversagen verursacht werden [Laurent 2005; O'Rourke et al. 2002]. Die arterielle Steifigkeit kann entweder über direkte oder indirekte Methoden gemessen werden. Die direkte Methode, die auch in dieser Studie angewandt wurde, beruht auf der relativen Änderung des arteriellen Gefäßdurchmessers und des Blutdrucks während des Herzzyklus. Die indirekten Methoden beinhalten unter anderem die Messung der Pulswellengeschwindigkeit [Suzuki et al. 2001]. In bisherigen Studien wurde die arterielle Steifigkeit bei Diabetikern meistens indirekt mittels der Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta oder durch den Pulsdruck [Schram et al. 2002] gemessen. Gegen derartige Messungen spricht, dass zur Berechnung der zentralen Pulswellengeschwindigkeit die Länge der Arterie zwischen zwei Messpunkten, wobei einer in der Peripherie liegt, nicht genau gemessen werden kann, sondern extern mit dem Maßband nachvollzogen wird [Van Bortel et al. 2002]. Des Weiteren ist der Pulsdruck in seiner Eigenschaft als Blutdruckamplitude keine direkte Messung der Steifigkeit, sondern ein Surrogatparameter. Zudem ist bekannt, dass die Diabetiker ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Mönckeberg-Mediasklerose besitzen, die die wahre Steifigkeit der Arterien vor allem im Bereich des Oberschenkels oder Beckens durch röhrenförmige Verkalkungen der Tunica media und als diffuse Intimafibrose verschleiern kann. Deshalb wurde, wie von einigen Studien empfohlen, bei dieser Untersuchung die arterielle Steifigkeit der Arteria carotis gemessen. Ein weiterer Vorteil der hier verwendeten Methode ist, dass die Steifigkeit an verschiedenen Stellen der Arterien und bei den meisten adipösen Patienten angewandt werden kann [Reneman et al. 2005]. Die Beurteilung der Steifigkeit der Arteria carotis ist auch deshalb wichtig, weil sie zum einen anfällig für die Atherosklerose ist, zum anderen eine entsprechende

Beeinträchtigung der Carotis ziemlich genau die Beeinträchtigung zerebrovaskulärer und koronarer Bereiche widerspiegelt [Laurent 2005].

Dass bei Diabetikern eine erhöhte arterielle Steifigkeit vorliegt [Reneman et al. 2005; Salomaa et al. 1995], wurde bereits in anderen Studien sowohl für die Aorta [Lehmann et al. 1992] als auch für die Arteria carotis, Arteria femoralis und Arteria brachialis [Henry et al. 2003; Woodman et Watts 2003] nachgewiesen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Diabetiker im Vergleich zu Kontrollpersonen sowohl einen erhöhten Elastizitätsmodul als auch einen höheren Steifigkeitsindex β und eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit in der Arteria carotis aufwiesen. Zu einem ähnlichen Ergebnis für Diabetiker kamen in ihren Studien auch Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995] für den Elastizitätsmodul und Emoto et al. [Emoto et al. 1998] für den Steifigkeitsindex β . Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit wurde bei Diabetikern in mehreren Studien sowohl in der Aorta [Aoun et al. 2001; Cruickshank et al. 2002] als auch in der Arteria carotis [Paini et al. 2006] gemessen. Bei der Betrachtung der normotensiven Diabetiker in der durchgeführten Studie fiel auf, dass nur der Elastizitätsmodul und die Pulswellengeschwindigkeit signifikant höhere Werte zeigten. Dass der Steifigkeitsindex β nur noch in der Tendenz erhöht war, könnte darauf hinweisen, dass er vor allem in der Kombination aus Diabetes und Hypertonie höhere Werte annimmt und somit die Pathologie in der Gefäßwand relativ unabhängig von der Blutdruckerhöhung anzeigt. Die beiden anderen Werte, E_p und PWV, stellen wahrscheinlich eine durch den Diabetes bedingte Verschlechterung der Gefäßwandfunktion heraus. In der hypertensiven diabetischen Untergruppe waren wieder alle drei Steifigkeitsparameter bei den Diabetikern schlechter als bei den reinen Hypertonikern. Dass Asmar et al. [Asmar et al. 2001] bei hypertensiven Patienten eine höhere aortale Pulswellengeschwindigkeit fanden als bei normotensiven Patienten und Liao et al. [Liao et al. 1999] einen schlechteren Steifigkeitsindex β , lässt daraus schließen, dass der Diabetes mellitus und die Hypertonie additiv verschlechternd auf die Steifigkeit der Gefäßwand der Arteria carotis wirken. Somit konnte deutlich gemacht werden, dass unabhängig vom Vorliegen einer Hypertonie, die Arteria carotis bei Diabetikern eine höhere Steifigkeit aufwies. Diese kann jeweils mittels Echo-Tracking-Methode gemessen und mit Hilfe des Elastizitätsmoduls, mit dem Steifigkeitsindex β und mit der regionalen Pulswellengeschwindigkeit in der Arteria carotis nachgewiesen werden.

Bei der Berechnung der Steifigkeitsparameter der Arteria carotis könnte es aber zu einer Überschätzung des arteriellen Blutdrucks in der Arteria carotis kommen, da der für die Berechnung benötigte Blutdruck etwas weiter peripher am rechten Oberarm gemessen wurde. Das kann dadurch zustande kommen, dass der Pulsdruck und der systolische Blutdruck entlang des arteriellen Systems, von den zentralen zu den peripheren Arterien, zunehmen [Laurent et al. 2003]. Diese Verstärkung des Pulsdrucks und des systolischen Blutdrucks in den peripheren Arterien ist jedoch altersabhängig. Demnach ist ab einem Alter von >50 Jahren der Pulsdruck und der systolische und diastolische Blutdruck in den zentralen und peripheren Arterien identisch [Safar 2001a]. In der durchgeführten Studie betrug das Durchschnittsalter $59,5 \pm 9,7$ Jahre und demzufolge sollte die Verstärkung des systolischen Blutdrucks in der Peripherie bei der Berechnung der Steifigkeitsparameter und der Wave Intensity nicht von Bedeutung sein. Dies wurde auch schon in einer früheren Studie bei Diabetikern gezeigt [Henry et al. 2003].

Die Betrachtung der Zusammenhänge zwischen der arteriellen Steifigkeit und den hämodynamischen, laborchemischen und klinischen Daten ergab, dass das Alter, die Dauer des Diabetes und der systolische Blutdruck für den Elastizitätsmodul und die Pulswellengeschwindigkeit in der Gesamtgruppe und zugleich in der normotensiven Untergruppe unabhängige Prädiktoren waren. Der Steifigkeitsindex β war, wie aufgrund der Berechnungsweise angenommen werden konnte, nicht vom systolischen Blutdruck abhängig. Dass die Dauer des Diabetes und nicht der HbA_{1c} ein unabhängiger Prädiktor der arteriellen Steifigkeit ist, deutet auf einen eher chronischen Zusammenhang zwischen der Stoffwechselerkrankung und den pathophysiologischen Veränderungen der Gefäßwand im Sinne struktureller und nicht funktioneller Veränderungen hin. Die gefundenen Prädiktoren deckten sich mit den Erkenntnissen von Woodman und Watts [Woodman et Watts 2003]. Als weiterer Prädiktor stellte sich in der hypertensiven Gruppe zusätzlich die systolische Myokardgeschwindigkeit heraus. Dies legt nahe, dass bei hypertensiven Patienten eine verschlechterte systolische Funktion des Herzens mit einer erhöhten Steifigkeit der Gefäße einhergeht.

Jedoch konnte ein direkter Zusammenhang zwischen den Gefäßwandveränderungen und laborchemischen Parametern wie z.B. der Dyslipidämie nicht gefunden werden. Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang wurde hauptsächlich bei Patienten mit Laborparametern im pathologischen Bereich hergestellt. Die hier untersuchten Diabetiker wiesen zwar teilweise signifikant schlechtere Triglyzeridwerte als die

Kontrollpersonen auf, diese lagen aber immer noch im Bereich der oberen Normalwerte. Das Vorliegen von normwertigen laborchemischen Parametern könnte der Grund sein, weshalb sich mit den Gefäßwandveränderungen kein Zusammenhang darstellte. Das gleiche Bild zeigte sich auch bei den Laborparametern, die den oxidativen Stress wiedergeben. Bei Diabetikern tritt vermehrt oxidativer Stress auf [Piconi et al. 2003]. Dafür verantwortlich gemacht wird das Vorliegen einer Hyperglykämie, die zu oxidativem Stress [Ceriello et al. 1998] und zur Apoptose von Endothelzellen führt [Piconi et al. 2006]. Ceriello et al. [Ceriello et al. 2004] beschreiben, dass die Hyperglykämie über den oxidativen Stress zu erhöhten sVCAM-Werten führt. Die löslichen vaskulären Zelladhäsionsmoleküle (sVCAM) waren in der vorliegenden Studie in der Gesamtgruppe der Diabetiker und bei den normotensiven Diabetikern erhöht, zeigten jedoch keine direkten Korrelationen mit den arteriellen Steifigkeitsparametern. Trotzdem können diese Daten vermuten lassen, dass das als Surrogatparameter für die endotheliale Dysfunktion erhöhte sVCAM bei den Diabetikern den zusätzlichen Einfluss von reversiblen vs. strukturellen Wandveränderungen anzeigt, da das sVCAM selbst bioaktive Effekte im Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko auslöst [Jager et al. 2000] und die endotheliale Dysfunktion naturgemäß ein äußerst reversibler und dynamischer Steuerungsprozess ist.

Es gibt verschiedene Ursachen, die zur Ausbildung der arteriellen Steifigkeit führen können. Die Arteria carotis und die Aorta sind beides elastische Gefäße [Paini et al. 2006], deren Media aus glatten Muskelzellen, Elastin und Kollagen besteht [Woodman et Watts 2003]. Eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit entsteht, indem Elastinfasern abknicken oder brechen, sich vermehrt Kollagen einlagert [Woodman et Watts 2003] und sich vermehrt vernetzt oder sie entsteht auch durch andere physikalische Auswirkungen, die sich durch die Bindung von Advanced Glycosylation End Products (AGE's) ergeben [Mather et Lewanczuk 2004; van Dijk et al. 2001]. Zusätzlich kann die arterielle Steifigkeit durch glatte Gefäßmuskelzellen zunehmen, die in die Arterienwand einwandern und sich dort anhäufen [Paini et al. 2006]. Diese Veränderungen werden durch das Alter [Blacher et al. 1998], durch eine Hyperglykämie [Salomaa et al. 1995; Schram et al. 2004; Woodman et Watts 2003], durch eine Hyperinsulinämie [Burchfiel et al. 1998], durch zunehmenden oxidativen Stress

[Schram et al. 2002], durch genetische Einflüsse [Oliver et Web 2003] und zusammenfassend durch Diabetes mellitus verursacht.

Diese genannten Ursachen treffen, wie oben dargelegt, zum größten Teil auch auf das Patientenkollektiv dieser Studie zu und machen deutlich, dass bei Diabetikern die Gefäßwandfunktion eingeschränkt ist. Das Risiko der arteriellen Steifigkeit der Arteria carotis liegt dabei in einem vermehrten Auftreten einer zerebrovaskulären Erkrankung [Dijk et al. 2005].

4.4 Beurteilung der Wave Intensity

Wave Intensity Approach ist eine nicht-invasive Methode, um die ventrikuloarterielle Interaktion zu beurteilen [Ohte et al. 2003]. Die ventrikuloarterielle Interaktion ist ein Ausdruck, der das dynamische Zusammenspiel zwischen dem linken Ventrikel und dem arteriellen System beschreibt [Jones et al. 2000]. Die Wave Intensity Analyse liefert Informationen über die Energiemenge, die von den Pulswellen mitgeführt wird, die sich in den Arterien vorwärts oder rückwärts bewegen [Khir et Parker 2005]. Parker und Jones [Parker et Jones 1990] beschrieben bei invasiven Untersuchungen in der Aorta zwei deutliche positive Peaks. Der erste Peak erscheint während der frühen Systole und repräsentiert eine sich vorwärts bewegende Kompressionswelle, bedingt durch einen Druckanstieg, der von der Kontraktion des linken Ventrikels ausgelöst wird. Der zweite Peak stellt eine sich ebenfalls vorwärts bewegende Expansionswelle dar, die auch dem linken Ventrikel entspringt und mit einem Druckabfall verbunden ist, der zu einer Verlangsamung führt. Ohte et al. [Ohte et al. 2003] führten gleichzeitig eine invasive Untersuchung mittels eines Katheters in der Aorta und die gleiche nicht-invasive Methode an der Arteria carotis durch, die auch in der vorliegenden Studie angewandt wurde. Dabei zeigte sich, dass die Größe des ersten Peaks $W1$ während der frühen Systole die linksventrikuläre kontraktile Funktion widerspiegelt, die als Maximum des linksventrikulären Druckanstiegs gemessen wurde ($LV \max. dP/dt$). Die Amplitude des zweiten Peaks $W2$ ist mit der Trägheitskraft des spätsystolischen aortalen Flusses und mit der Geschwindigkeit der linksventrikulären Relaxation verbunden.

Die Messung der Wave Intensity wurde bisher nur in wenigen Studien und in wenigen Krankheitsmodellen angewandt, aber nicht bei Diabetikern. Die invasive Anwendung

der Methode bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte ebenfalls die beschriebenen charakteristischen Peaks [Koh et al. 1998] wie die nicht-invasive Messung der Wave Intensity an der Arteria carotis bei gesunden Probanden [Zambanini et al. 2005]. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass sich während inotroper Stimulation durch Dobutamin die Amplitude des ersten Peaks W1 bei Hunden vergrößerte [Jones et al. 2002]. Bei der Untersuchung von Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz kam heraus, dass der zweite Peak W2 signifikant verkleinert war, da der linke Ventrikel bei diesen Patienten die Fähigkeit verloren hat den Blutfluss aktiv zu stoppen, weil der Auswurf trotz des Aortenklappenschlusses weiterhin in den linken Vorhof erfolgen kann [Niki et al. 1999]. Außerdem wurde bei der Untersuchung von Patienten eine rückwärts laufende Pulswelle und somit ein negativer Peak zwischen den beiden positiven Peaks festgestellt, der die Reflexion an zerebralen Gefäßen widerspiegelt und durch Veränderungen der zerebralen vasomotorischen Spannung beeinflusst werden kann [Bleasdale et al. 2003].

Die vorliegende Studie ist die erste, bei der Untersuchungen mittels Wave Intensity Approach an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wurden. Die Messwerte der beiden positiven Peaks W1 und W2 der Kontrollpersonen dieser Studie sind mit den Ergebnissen vergleichbar, die Niki et al. [Niki et al. 2002] bei der Untersuchung von gesunden Probanden beschrieben haben. Die Reproduzierbarkeit der Messungen mittels Wave Intensity Approach konnte in dieser Studie ebenfalls bestätigt werden. Die Intrauntersucher-Interuntersuchungsvariabilität für W1 lag bei 13,5% und die Interuntersucher-Intrauntersuchungsvariabilität für W1 bei 14,8% und war somit klinisch akzeptabel. Die Patienten mit Diabetes mellitus hatten sowohl in der Gesamtgruppe wie auch in der hypertensiven Untergruppe signifikant höhere Werte für den ersten Peak W1 als die jeweiligen Kontrollgruppen. In der normotensiven Untergruppe war dabei jedoch nur eine Tendenz zu höheren Werten bei den Diabetikern sichtbar, bei der das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wurde. Das ist ein erstes Anzeichen dafür, dass W1 vor allem in der Kombination mit einer Hypertonie zu höheren Werten führt. Gleiches lässt sich auch bei der Auswertung der Regressionsanalyse erkennen, da für W1 in der Gesamtgruppe und der hypertensiven Untergruppe die Diabetesdauer und der systolische Blutdruck unabhängige Prädiktoren waren. Dies zeigt, dass der Diabetes mellitus in Kombination mit erhöhten Blutdruckwerten zu erhöhten Messwerten von W1 führt. Erwartungsgemäß kam zu

diesen Prädiktoren in beiden Gruppen Vs, als Parameter der systolischen linksventrikulären Funktion oder des linksventrikulären Inotropiezustandes, hinzu. Obwohl die systolische Myokardgeschwindigkeit ein unabhängiger Prädiktor ist, war in der Gesamtgruppe keine signifikante univariate Korrelation zwischen Vs und W1 erkennbar. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der enge Wertebereich der Herzfunktion der untersuchten Personen sein, die entsprechend dem Einschlusskriterium für diese Studie eine normale systolische linksventrikuläre Funktion aufwiesen. Zusammenfassend deuten die bei den Diabetikern höheren Messwerte für W1 an, dass der linke Ventrikel in Ruhe eine größere Energiemenge in das Gefäßsystem des Diabetikers überträgt als bei Kontrollpersonen. Im Tiermodell konnten Jones et al. [Jones et al. 2002] bei einer Belastung des Herzens mit Dobutamin, einem Sympathomimetikum mit direkter Wirkung auf die β -1-Rezeptoren, zeigen, dass sich die Kontraktilität des linken Ventrikels und W1 steigerte. Die Diabetiker in der vorliegenden Studie zeigten ebenfalls ein höheres W1, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass sich die diabetischen Herzen in einem belasteten Zustand befinden. Das deckt sich mit der in dieser Studie bei den Diabetikern gefundenen gesteigerten Herzfrequenz, die dadurch zustande kommen könnte, dass aufgrund einer gestörten parasympathischen Regulation der Sympathikus bei Diabetikern überwiegt. Gleichzeitig wurde bei den Diabetikern der Indikator für den myokardialen Sauerstoffverbrauch, das Frequenz-Druck-Produkt, als erhöht befunden. Da das diabetische Herz eine erhöhte Energiemenge in das Gefäßsystem übertragen muss, wird vermehrt myokardialer Sauerstoff verbraucht, was sich im gesteigerten Frequenz-Druck-Produkt widerspiegelt. Wie im Abschnitt über die linksventrikuläre Funktion bereits ausführlich dargestellt, steht jedoch nur eine reduzierte Energie- bzw. Perfusionsverfügbarkeit dem nun hier beschriebenen erhöhten Bedarf gegenüber, was im nachfolgenden Kapitel ausführlich diskutiert wird.

Die durchgeführten Untersuchungen konnten in den Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des zweiten positiven Peaks W2 feststellen. Die in den Gruppen gefundene große Variabilität könnte durch verschiedene Mechanismen beeinflusst worden sein, die nicht in der Studie untersucht worden sind. Dementsprechend konnte für W2 hauptsächlich nur W1 und die Herzfrequenz als unabhängige Prädiktoren mit einer eher geringen Korrelation ausgemacht werden.

4.5 Interaktion zwischen der Herz- und Gefäßwandfunktion

Die ventrikulo-arterielle Interaktion beleuchtet in interdisziplinärer Weise die vom Kardiologen beurteilte Herzfunktion und die angiologischerseits erfassten mechanoelastischen Eigenschaften des arteriellen Systems.

Die von Watts und Marwick [Watts et Marwick 2003] beschriebenen und bereits weiter oben angesprochenen extramyokardialen Mechanismen wie die arterielle Steifigkeit können bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer linksventrikulären Dysfunktion führen. In steiferen Arterien ist die Reflexion der Pulswellen verstärkt. Sie erreichen somit früher wieder ihren Ausgangspunkt, das Herz [Bleasdale et al. 2003]. Das wird auch durch eine vergrößerte Pulswellengeschwindigkeit PWV bestätigt. Die Folge davon ist ein Anstieg des systolischen Blutdrucks und der linksventrikulären Nachlast [Watts et Marwick 2003]. In der vorliegenden Arbeit wurden bei den Diabetikern nicht nur steifere Gefäße festgestellt, sondern sie wiesen auch höhere systolische Blutdruckwerte als die Kontrollpersonen auf, die allerdings noch im Rahmen ihrer Gruppeneinteilung bezüglich einer Hypertonie lagen. Dementsprechend führte das bei den Patienten einerseits zu einer vergrößerten Nachlast. Demzufolge war in der Gesamtgruppe und bei den normotensiven Diabetikern das Septum und die posteriore Wand des linken Ventrikels leicht verdickt und somit dem Grenzbereich einer linksventrikulären Hypertrophie angenähert. Palmieri et al. [Palmieri et al. 2001] haben diesen Zusammenhang bereits in einer Studie nachgewiesen. Erwähnenswert ist auch, dass eine Zunahme des Blutdrucks zu einer Vergrößerung der davon abgeleiteten Parameter wie dem Pulsdruck und dem Frequenz-Druck-Produkt führt, die mit einem höheren Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität einhergehen [Safar 2001b].

Andererseits führt die noch in der Systole vorzeitig reflektierte Pulswelle nicht nur zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks und der Nachlast, sondern auch zu einer Abnahme des diastolischen Blutdrucks. Dieser Umstand wiederum hat einen verminderten Perfusionsdruck der Koronararterien und somit einen verminderten koronaren Blutfluss zur Folge [Safar 2001a; Scholze 2004; Vinereanu et al. 2003a; Yambe et al. 2004].

Gegen die erhöhte Nachlast muss das Myokard des Diabetikers bei einem gesteigerten myokardialen Sauerstoffbedarf eine größere Leistung erbringen, was sich auch in der vorliegenden Studie in einem größeren Frequenz-Druck-Produkt widerspiegelt. Eigentlich müssten die Herzen bei Diabetikern aus diesem Grund sogar besser versorgt

werden und gleichzeitig müsste mehr Energie bereitgestellt werden, um die Beeinträchtigungen zu kompensieren. Dies trifft jedoch nicht zu, da wie angesprochen die Versorgung des Herzens durch den verminderten koronaren Blutfluss gestört ist. Zudem wurde bei Diabetikern eine reduzierte koronare Flussreserve gefunden, dem Verhältnis aus koronarem Blutfluss unter maximaler Vasodilatation und in Ruhe, was wiederum die reduzierte Versorgung des Herzens repräsentiert [Nahser et al. 1995; Nitenberg et al. 1993; Pitkanen et al. 1998; Strauer et al. 1997]. Zusätzlich zum erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf [Foo et al. 2004] können diese hämodynamischen Veränderungen zu einer Ischämie des Subendokards führen, woraus sich eine Herzinsuffizienz entwickeln kann [Vinereanu et al. 2003a]. Zur Kompensation könnte ausreichend mitochondrial erzeugte Energie zur Verfügung gestellt werden. Ganz im Gegenteil wurde jedoch bei Diabetikern sogar ein verminderter myokardialer Energiemetabolismus und niedrigere zytosolische ATP-Konzentrationen beschrieben, die mit einer verminderten Relaxation der Kardiomyozyten verbunden sind und somit für die diastolische Dysfunktion mitverantwortlich sind [Diamant et al. 2003]. Dieses „Mismatch“ von Energiebedarf und Energiebereitstellung stellt ein beträchtliches Risiko dar für eine chronische myokardiale Hypoxie und Erschöpfung der zellulären Energiequellen mit nachfolgender chronischer Schädigung des Myokards.

Zusammenfassend konnten bei den untersuchten Typ 2 Diabetikern mittels myokardialem Gewebedoppler sowohl eine diastolische Dysfunktion als auch leichte Einschränkungen in der systolischen Funktion nachgewiesen werden. Zudem konnte mit Hilfe des Ultraschalls gezeigt werden, dass die Diabetiker auch steifere arterielle Gefäße besaßen. Untersuchungen mittels Wave Intensity Approach erlaubten die ventrikuloarterielle Interaktion zu beurteilen, wobei bei den Diabetikern systolisch ein erhöhter Energietransfer in das Gefäßsystem festgestellt werden konnte. Diese Untersuchungsmethode kann sehr leicht in eine echokardiographische Doppleruntersuchung eingegliedert werden. Es können somit zusätzliche Informationen bei Diabetikern über verstärkte arterielle Steifigkeit und erhöhten myokardialen Energiebedarf gewonnen werden, die angesichts der bei Diabetikern verschlechterten myokardialen Energieversorgung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen mit sich bringen und deshalb eine geeignete Therapie benötigen. Gleichmaßen hat diese Methode auch das Potential, in pharmakologischen Studien den Therapieverlauf zu beurteilen.

5. Zusammenfassung

In der heutigen Zeit nimmt der Diabetes mellitus und die damit verbundenen Spätfolgen epidemieartig zu. Mit dem Diabetes mellitus Typ 2 geht ein um das mehrfache erhöhte kardiovaskuläre Risiko einher. Angesichts dessen erscheint es wichtig, bei Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung frühzeitig Veränderungen der Herz- und Gefäßwandfunktion festzustellen, um präventive Maßnahmen gezielt einzusetzen. Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte daher untersucht werden, ob es bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und subklinischer linksventrikulärer Dysfunktion im Vergleich zu Kontrollpersonen Unterschiede in der Herz- und Gefäßwandfunktion und deren Interaktion gibt, die mittels Gewebedoppler und der neuen Methode des Wave Intensity Approach festgestellt werden können.

Dabei wurden in der vorgestellten prospektiven klinischen Studie 105 Typ 2 Diabetiker und 62 Kontrollpersonen als altersentsprechende Gesamtgruppe ($60 \pm 10,3$ Jahre vs. $60 \pm 8,7$ Jahre, $p=0,856$) untersucht. Um die unabhängige Rolle des Diabetes in funktionellen und strukturellen Veränderungen der Herz- und Gefäßwandfunktion zu bestimmen, wurde das Kollektiv in altersgematchte Untergruppen bezüglich der Präsenz einer Hypertonie (58 Diabetiker und 21 Kontrollpersonen) oder Abwesenheit einer Hypertonie (41 Diabetiker und 41 Kontrollpersonen) aufgeteilt. Die klinischen Daten wurden zu Beginn der Untersuchung erfasst und bei allen Patienten wurde eine Nüchternblutuntersuchung durchgeführt. Danach schloss sich die konventionelle Echokardiographie und die myokardiale Gewebedopplerechokardiographie an, um die Herzfunktion zu beurteilen. Zudem wurde bei den Patienten mittels Ultraschall die rechte Arteria carotis untersucht, um mit dem Elastizitätsmodul E_p , dem Steifigkeitsindex β und der Pulswellengeschwindigkeit PWV die traditionellen Parameter arterieller Steifigkeit festzustellen. Im Anschluss daran wurde zur Beurteilung der ventrikuloarteriellen Interaktion der neue Wave Intensity Approach angewandt, eine Kombination aus Farbdoppler und Echo-Tracking System.

Die Untersuchungen der Herzfunktion mittels Myokarddoppler ergaben, dass die Diabetiker in der Gesamtgruppe schlechtere systolische ($7,6 \pm 1,1$ cm/s vs. $8,1 \pm 1,2$ cm/s, $p=0,003$) und frühdiastolische Myokardgeschwindigkeiten ($7,8 \pm 1,4$ cm/s vs. $9,3 \pm 1,5$ cm/s, $p<0,001$) aufwiesen. Dies bestätigte sich auch in den beiden Untergruppen. Außerdem lieferten die hämodynamischen Daten für die Diabetiker in allen Gruppen erhöhte Werte für das Frequenz-Druck-Produkt, einem Index des myokardialen

Sauerstoffverbrauchs. Des Weiteren wiesen die Diabetiker bei der arteriellen Steifigkeit der Arteria carotis im Vergleich mit den Kontrollpersonen in der Gesamtgruppe schlechtere Werte für E_p ($168,4 \pm 73,9$ kPa vs. $120,6 \pm 35,6$ kPa, $p < 0,001$), β ($11,6 \pm 4,5$ vs. $9,0 \pm 2,6$, $p < 0,001$) und die PWV ($7,7 \pm 1,7$ m/s vs. $6,6 \pm 0,9$ m/s, $p < 0,001$) auf. Ein gleiches Bild zeigte sich auch in der hypertensiven und normotensiven Untergruppe, wobei in der normotensiven Gruppe der Steifigkeitsindex β nur tendenziell schlechter war. Die Untersuchung mittels Wave Intensity Approach lieferte bei den Diabetikern der Gesamtgruppe für W1 mit $13032 \pm 7340,9$ mmHg m/s³ signifikant höhere Werte ($p < 0,001$) als bei den Kontrollpersonen mit $9042 \pm 4685,1$ mmHg m/s³. Bestätigt wurde dies auch in der hypertensiven Untergruppe, in der normotensiven Untergruppe bestanden bei den Diabetikern tendenziell höhere Werte für W1.

Die Ergebnisse des Myokarddopplers ließen bei den Diabetikern eine eingeschränkte systolische Funktion und eine diastolische Dysfunktion erkennen. Diese Veränderungen sind in Anbetracht der Patientenselektion, ohne koronare Herzkrankheit und unabhängig von Hypertonie, mit einer diabetischen Kardiomyopathie vereinbar. Zudem kann der Diabetes zu funktionellen und vor allem strukturellen Gefäßwandveränderungen führen, die teilweise die erhöhten Steifigkeitsparameter und somit steiferen Arterien erklären. Der vergrößerte erste Peak W1 der Wave Intensity zeigt an, dass das Herz bei Diabetikern eine größere Energiemenge in das Gefäßsystem übertragen muss und sich schon in Ruhe in einem belasteten Zustand befindet, was auch der erhöhte myokardiale Sauerstoffverbrauch widerspiegelt. Wahrscheinlich stellt diese ständige Belastung angesichts der bekannt reduzierten Perfusions- und mitochondrialen Energieversorgungssituation bei Diabetikern ein beträchtliches Risiko für eine chronische myokardiale Hypoxie und Erschöpfung der zellulären Energie dar.

Der Wave Intensity Approach erlaubt, bei Diabetikern mit einer subklinischen myokardialen Dysfunktion die ventrikuloarterielle Interaktion zu beurteilen und kann leicht in eine echokardiographische Untersuchung eingegliedert werden. Dies erlaubt die Identifikation von diabetischen Patienten mit erhöhter arterieller Steifigkeit und erhöhtem myokardialen Energiebedarf, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen und deshalb präventive Therapien benötigen. Gleichmaßen können diese Methoden auch in pharmakologischen Studien eingesetzt werden, um den Therapieverlauf zu quantifizieren.

6. Literaturverzeichnis

American Diabetes Association

Diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Diabetes Care 29 Suppl. 1 (2006a) S43-S48

American Diabetes Association

Standards of medical care in diabetes-2006.

Diabetes Care 29 Suppl. 1 (2006b) S4-S42

Andersen, N.H., Poulsen, S.H., Eiskjær, H., Poulsen, P.L., Mogensen, C.E.

Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study.

Clin. Sci. (Lond). 105 (2003) 59-66

Andersen, N.H., Poulsen, S.H., Poulsen, P.L., Knudsen, S.T., Helleberg, K., Hansen, K.W., Berg, T.J., Flyvbjerg, A., Mogensen, C.E.

Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus.

Diabet. Med. 22 (2005) 1218-1225

Aoun, S., Blacher, J., Safar, M.E., Mourad, J.J.

Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness.

J. Hum. Hypertens. 15 (2001) 693-700

Asmar, R., Rudnichi, A., Blacher, J., London, G.M., Safar, M.E.

Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations.

Am. J. Hypertens. 14 (2001) 91-97

Bell, D.S.H.

Diabetic cardiomyopathy.

Diabetes Care 26 (2003) 2949-2951

von Bibra, H., Hansen, A., Dounis, V., Bystedt, T., Malmberg, K., Rydén, L.
Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes.

Heart 90 (2004) 1483-1484

von Bibra, H., Thrainsdottir, I.S., Hansen, A., Dounis, V., Malmberg, K., Rydén, L.
Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus.

Diab. Vasc. Dis. Res. 2 (2005) 24-30

von Bibra, H., Tchnitz, A., Klein, A., Schneider-Eicke, J., Schömig, A., Schwaiger, M.
Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing: a comparison with stress echocardiography and perfusion scintigraphy.

J. Am. Coll. Cardiol. 36 (2000) 444-452

Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Safar, M.E., London, G.M.
Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease.

Hypertension 32 (1998) 570-574

Bleasdale, R.A., Mumford, C.E., Campbell, R.I., Fraser, A.G., Jones, C.J.H., Frenneaux, M.P.

Wave intensity analysis from the common carotid artery: a new noninvasive index of cerebral vasomotor tone.

Heart Vessels 18 (2003) 202-206

Bleasdale, R.A., Parker, K.H., Jones, C.J.H.

Chasing the wave. Unfashionable but important new concepts in arterial wave travel.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 284 (2003) H1879-1885

Burchfiel, C.M., Sharp, D.S., Curb, J.D., Rodriguez, B.L., Abbott, R.D., Arakaki, R., Yano, K.

Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: the Honolulu Heart Program.

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 18 (1998) 450-457

Campbell, R.L., Langston, W.G.

A comparison of cardiac rate-pressure product and pressure-rate quotient in healthy and medically compromised patients.

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 80 (1995) 145-152

Celentano, A., Vaccaro, O., Tammaro, P., Galderisi, M., Crivaro, M., Oliviero, M., Imperatore, G., Palmieri, V., Iovino, V., Riccardi, G., de Divitiis, O.

Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance.

Am. J. Cardiol. 76 (1995) 1173-1176

Ceriello, A., Bortolotti, N., Crescentini, A., Motz, E., Lizzio, S., Russo, A., Ézsol, Z., Tonutti, L., Taboga, C.

Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects.

Eur. J. Clin. Invest. 28 (1998) 329-333

Ceriello, A., Mercuri, F., Quagliaro, L., Assaloni, R., Motz, E., Tonutti, L., Taboga, C.

Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress.

Diabetologia 44 (2001) 834-838

Ceriello, A., Quagliaro, L., Piconi, L., Assaloni, R., Da Ros, R., Maier, A., Esposito, K., Giugliano, D.

Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment.

Diabetes 53 (2004) 701-710

Cruickshank, K., Riste, L., Anderson, S.G., Wright, J.S., Dunn, G., Gosling, R.G.
Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?

Circulation 106 (2002) 2085-2090

Diamant, M., Lamb, H.J., Groeneveld, Y., Endert, E.L., Smit, J.W.A., Bax, J.J., Romijn, J.A., de Roos, A., Radder, J.K.

Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.

J. Am. Coll. Cardiol. 42 (2003) 328-335

Di Bonito, P., Moio, N., Cavuto, L., Covino, G., Murena, E., Scilla, C., Turco, S., Capaldo, B., Sibilio, G.

Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging.

Diabet. Med. 22 (2005) 1720-1725

Dijk, J.M., Algra, A., van der Graaf, Y., Grobbee, D.E., Bots, M.L., on behalf of the SMART study group

Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART Study.

Eur. Heart J. 26 (2005) 1213-1220

Emoto, M., Nishizawa, Y., Kawagishi, T., Maekawa, K., Hiura, Y., Kanda, H., Izumotani, K., Shoji, T., Ishimura, E., Inaba, M., Okuno, Y., Morii, H.

Stiffness indexes β of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM.

Diabetes Care 21 (1998) 1178-1182

Fang, Z.Y., Prins, J.B., Marwick, T.H.

Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications.

Endocr. Rev. 25 (2004) 543-567

- Fang, Z.Y., Schull-Meade, R., Downey, M., Prins, J., Marwick, T.H.
Determinants of subclinical diabetic heart disease.
Diabetologia 48 (2005) 394-402
- Fang, Z.Y., Yuda, S., Anderson, V., Short, L., Case, C., Marwick, T.H.
Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease.
J. Am. Coll. Cardiol. 41 (2003) 611-617
- Foo, K., Sekhri, N., Knight, C., Deaner, A., Cooper, J., Ranjadayalan, K., Suliman, A., Timmis, A.D.
The effect of diabetes on heart rate and other determinants of myocardial oxygen demand in acute coronary syndromes.
Diabet. Med. 21 (2004) 1025-1031
- Haider, A.W., Larson, M.G., Franklin, S.S., Levy, D.
Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure are predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study.
Ann. Intern. Med. 138 (2003) 10-16
- Hansen, A., Johansson, B.-L., Wahren, J., von Bibra, H.
C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes.
Diabetes 51 (2002) 3077-3082
- Harada, A., Okada, T., Niki, K., Chang, D., Sugawara, M.
On-line noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity.
Heart Vessels 17 (2002) 61-68
- Hauer, H.
Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland.
Dtsch. Med. Wochenschr. 130 (2005) S64-S65

Hauner, H., Köster, I., von Ferber, L.

Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen.

Dtsch. Med. Wochenschr. 128 (2003) 2632-2637

Hauner, H., Scherbaum, W.A.

Diabetes mellitus Typ 2.

Dtsch. Med. Wochenschr. 127 (2002) 1003-1005

Hennersdorf, M.G., Strauer, B.E.

Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. Monitoring und Diagnostik.

Internist (Berl). 43 (2002) 1065-1075

Henry, R.M.A., Kostense, P.J., Spijkerman, A.M.W., Dekker, J.M., Nijpels, G., Heine, R.J., Kamp, O., Westerhof, N., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D.A.

Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study.

Circulation 107 (2003) 2089-2095

Holzmann, M., Olsson, A., Johansson, J., Jensen-Urstad, M.

Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population.

J. Intern. Med. 251 (2002) 415-420

Jager, A., van Hinsbergh, V.W.M., Kostense, P.J., Emeis, J.J., Nijpels, G., Dekker, J.M., Heine, R.J., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D.A.

Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study.

Diabetes 49 (2000) 485-491

Jones, C.J.H., Goodfellow, J., Bleasdale, R.A., Frenneaux, M.P.

Modulation of interaction between left ventricular ejection and the arterial compartment: assessment of aortic wave travel.

Heart Vessels 15 (2000) 247-255

Jones, C.J.H., Sugawara, M., Kondoh, Y., Uchida, K., Parker, K.H.
Compression and expansion wavefront travel in canine ascending aortic flow: wave intensity analysis.

Heart Vessels 16 (2002) 91- 98

Juonala, M., Järvisalo, M.J., Mäki-Torkko, N., Kähönen, M., Viikari, J.S.A., Raitakari, O.T.

Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study.

Circulation 112 (2005) 1486-1493

Khair, A.W., Parker, K.H.

Wave intensity in the ascending aorta: effects of arterial occlusion.

J. Biomech. 38 (2005) 647-655

King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H.

Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.

Diabetes Care 21 (1998) 1414-1431

Koh, T.W., Pepper, J.R., DeSouza, A.C., Parker, K.H.

Analysis of wave reflections in the arterial system using wave intensity: a novel method for predicting the timing and amplitude of reflected waves.

Heart Vessels 13 (1998) 103-113

Kosmala, W., Kucharski, W., Przewlocka-Kosmala, M., Mazurek, W.

Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension.

Am. J. Cardiol. 94 (2004) 395-399

Laurent, P., Albaladejo, P., Blacher, J., Rudnichi, A., Smulyan, H., Safar, M.E.

Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects.

Am. J. Hypertens. 16 (2003) 363-370

Laurent, S.

Arterial stiffness: intermediate or surrogate endpoint for cardiovascular events?

Eur. Heart J. 26 (2005) 1152-1154

Lehmann, E.D., Gosling, R.G., Sonksen, P.H.

Arterial wall compliance in diabetes.

Diabet. Med. 9 (1992) 114-119

Liao, D., Arnett, D.K., Tyroler, H.A., Riley, W.A., Chambless, L.E., Szklo, M., Heiss, G.

Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study.

Hypertension 34 (1999) 201-206

Lindholm, L.H., Samuelsson, O.

Clinical relevance of glucose metabolism disturbances induced by antihypertensive drugs.

Eur. Heart J. Suppl. 6 Suppl. H (2004) H31-H35

Liu J.E., Palmieri, V., Roman, M.J., Bella, J.N., Fabsitz, R., Howard, B.V., Welty T.K., Lee, E.T., Devereux, R.B.

The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study.

J. Am. Coll. Cardiol. 37 (2001) 1943-1949

Loimaala, A., Groundstroem, K., Majahalme, S., Nenonen, A., Vuori, I.

Impaired myocardial function in newly onset Type 2 diabetes associates with arterial stiffness.

Eur. J. Echocardiogr. 7 (2006) 341-347

Marso, S.P.

Diabetes mellitus and vascular risk: continuing the quest for the elusive keystone.

Diab. Vasc. Dis. Res. 2 (2005) 7-8

Marwick, T.H.

Tissue Doppler imaging for evaluation of myocardial function in patients with diabetes mellitus.

Curr. Opin. Cardiol. 19 (2004) 442-446

Mather, K., Lewanczuk, R.

Measurement of arterial stiffness in diabetes: a cautionary tale.

Diabetes Care 27 (2004) 831-833

Meigs, J.B., Wilson, P.W.F., Nathan, D.M., D'Agostino, R.B. Sr., Williams, K., Haffner, S.M.

Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies.

Diabetes 52 (2003) 2160-2167

Mizushige, K., Yao, L., Noma, T., Kiyomoto, H., Yu, Y., Hosomi, N., Ohmori, K., Matsuo, H.

Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model.

Circulation 101 (2000) 899-907

Nagai, Y., Fleg, J.L., Kemper, M.K., Rywik, T.M., Earley, C.J., Metter, E.J.

Carotid arterial stiffness as a surrogate for aortic stiffness: relationship between carotid artery pressure-strain elastic modulus and aortic pulse wave velocity.

Ultrasound Med. Biol. 25 (1999) 181-188

Nagueh, S.F., Middleton, K.J., Kopelen, H.A., Zoghbi, W.A., Quiñones, M.A.

Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.

J. Am. Coll. Cardiol. 30 (1997) 1527-1533

Nahser, P.J. Jr., Brown, R.E., Oskarsson, H., Winniford, M.D., Rossen, J.D.
Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus.

Circulation 91 (1995) 635-640

Niki, K., Sugawara, M., Chang, D., Harada, A., Okada, T., Sakai, R., Uchida, K., Tanaka, R., Mumford, C.E.

A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility.

Heart Vessels 17 (2002) 12-21

Niki, K., Sugawara, M., Uchida, K., Tanaka, R., Tanimoto, K., Imamura, H., Sakomura, Y., Ishizuka, N., Koyanagi, H., Kasanuki, H.

A noninvasive method of measuring wave intensity, a new hemodynamic index: application to the carotid artery in patients with mitral regurgitation before and after surgery.

Heart Vessels 14 (1999) 263-271

Nitenberg, A., Valensi, P., Sachs, R., Dali, M., Aptecar, E., Attali, J.R.

Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function.

Diabetes 42 (1993) 1017-1025

Ohte, N., Narita, H., Sugawara, M., Niki, K., Okada, T., Harada, A., Hayano, J., Kimura, G.

Clinical usefulness of carotid arterial wave intensity in assessing left ventricular systolic and early diastolic performance.

Heart Vessels 18 (2003) 107-111

Oliver, J.J., Webb, D.J.

Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events.

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 23 (2003) 554-566

O'Rourke, M.F., Staessen, J.A., Vlachopoulos, C., Duprez, D., Plante, G.E.

Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values.

Am. J. Hypertens. 15 (2002) 426-444

Paini, A., Boutouyrie, P., Calvet, D., Tropeano, A.-I., Laloux, B., Laurent, S.

Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies.

Hypertension 47 (2006) 371-376

Palmieri, V., Bella, J.N., Arnett, D.K., Liu, J.E., Oberman, A., Schuck, M.-Y., Kitzman, D.W., Hopkins, P.N., Morgan, D., Rao, D.C., Devereux, R.B.

Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study.

Circulation 103 (2001) 102-107

Parker, K.H., Jones, C.J.H.

Forward and backward running waves in the arteries: analysis using the method of characteristics.

J. Biomech. Eng. 112 (1990) 322-326

Piconi, L., Quagliaro, L., Assaloni, R., Da Ros, R., Maier, A., Zuodar, G., Ceriello, A.

Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction.

Diabetes Metab. Res. Rev. 22 (2006) 198-203

Piconi, L., Quagliaro, L., Ceriello, A.

Oxidative stress in diabetes.

Clin. Chem. Lab. Med. 41 (2003) 1144-1149

Pitkanen, O.P., Nuutila, P., Raitakari, O.T., Ronnema, T., Koskinen, P.J., Iida, H., Lehtimäki, T.J., Laine, H.K., Takala, T., Viikari, J.S., Knuuti, J.

Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM.

Diabetes 47 (1998) 248-254

Poirier, P., Bogaty, P., Garneau, C., Marois, L., Dumesnil, J.-G.

Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy.

Diabetes Care 24 (2001) 5-10

Poirier, P., Garneau, C., Bogaty, P., Nadeau, A., Marois, L., Brochu, C., Gingras, C., Fortin, C., Jobin, J., Dumesnil, J.-G.

Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus.

Am. J. Cardiol. 85 (2000) 473-477

Ramsey, M.W., Sugawara, M.

Arterial wave intensity and ventriculoarterial interaction.

Heart Vessels Suppl. 12 (1997) 128-134

Reneman, R.S., Meinders, J.M., Hoeks, A.P.G.

Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved.

Eur. Heart J. 26 (2005) 960-966

Safar, M.E.

Epidemiological findings imply that goals for drug treatment of hypertension need to be revised.

Circulation 103 (2001a) 1188-1190

Safar, M.E.

Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors.

Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 10 (2001b) 257-261

Safar, M.E., Levy, B.I., Struijker-Boudier, H.

Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.

Circulation 107 (2003) 2864-2869

Salomaa, V., Riley, W., Kark, J.D., Nardo, C., Folsom, A.R.

Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study.

Circulation 91 (1995) 1432-1443

Saraiva, R.M., Duarte, D.M., Duarte, M.P.C., Martins, A.F., Poltronieri, A.V.G., Ferreira, M.E., Silva, M.C., Hohleuwerger, R., Ellis, A., Rachid, M.B., Monteiro, C.F.C., Kaiser, S.E.

Tissue Doppler imaging identifies asymptomatic normotensive diabetics with diastolic dysfunction and reduced exercise tolerance.

Echocardiography 22 (2005) 561-570

Scholze, J.

Pulse Pressure in der Therapiesteuerung der Hypertonie?

Herz 29 (2004) 276-289

Schram, M.T., Henry, R.M.A., van Dijk, R.A.J.M., Kostense, P.J., Dekker, J.M., Nijpels, G., Heine, R.J., Bouter, L.M., Westerhof, N., Stehouwer, C.D.A.

Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study.

Hypertension 43 (2004) 176-181

Schram, M.T., Kostense, P.J., van Dijk, R.A.J.M., Dekker, J.M., Nijpels, G., Bouter, L.M., Heine, R.J., Stehouwer, C.D.A.

Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study.

J. Hypertens. 20 (2002) 1743-1751

Scognamiglio, R., Avogaro, A., Casara, D., Crepaldi, C., Marin, M., Palisi, M., Mingardi, R., Erle, G., Fasoli, G., Dalla Volta, S.

Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.

J. Am. Coll. Cardiol. 31 (1998) 404-412

Simon, A., Gariépy, J., Chironi, G., Megnien, J.-L., Levenson, J.

Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk.

J. Hypertens. 20 (2002) 159-169

Stewart, K.J.

Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health.

JAMA. 288 (2002) 1622-1631

Strauer, B.E., Motz, W., Vogt, M., Schwartzkopff, B.

Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans.

Diabetes 46 Suppl. 2 (1997) 119-124

Sugawara, M., Niki, K., Furuhashi, H., Ohnishi, S., Suzuki, S.

Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans.

Heart Vessels 15 (2000) 49-51

Sun, Y.-H., Anderson, T.J., Parker, K.H., Tyberg, J.V.

Wave-intensity analysis: a new approach to coronary hemodynamics.

J. Appl. Physiol. 89 (2000) 1636-1644

Suzuki, E., Kashiwagi, A., Nishio, Y., Egawa, K., Shimizu, S., Maegawa, H., Haneda, M., Yasuda, H., Morikawa, S., Inubushi, T., Kikkawa, R.

Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients.

Diabetes Care 24 (2001) 2107-2114

Tsang, T.S.M., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Bailey, K.R., Seward, J.B.

Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden.

Am. J. Cardiol. 90 (2002) 1284-1289

Tziakas, D.N., Chalikias, G.K., Kaski, J.C.

Epidemiology of the diabetic heart.

Coron. Artery Dis. 16 Suppl. 1 (2005) S3-S10

Van Bortel, L.M., Duprez, D., Starmans-Kool, M.J., Safar, M.E., Giannattasio, C., Cockcroft, J., Kaiser, D.R., Thuillez, C.

Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures.

Am. J. Hypertens. 15 (2002) 445-452

van Dijk, R.A.J.M., Dekker, J.M., Nijpels, G., Heine, R.J., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D.A.

Brachial artery pulse pressure and common carotid artery diameter: mutually independent associations with mortality in subjects with a recent history of impaired glucose tolerance.

Eur. J. Clin. Invest. 31 (2001) 756-763

van Hoeven, K.H., Factor, S.M.

A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease.

Circulation 82 (1990) 848-855

Vinereanu, D., Nicolaidis, E., Boden, L., Payne, N., Jones, C.J.H., Fraser, A.G.
Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function.

Heart 89 (2003a) 449-450

Vinereanu, D., Nicolaidis, E., Tweddel, A.C., Mädler, C.F., Holst, B., Boden, L.E., Cinteza, M., Rees, A.E., Fraser, A.G.

Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin.

Clin. Sci. (Lond). 105 (2003b) 591-599

Watts, G.F., Marwick, T.H.

Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms and significance.

Clin. Sci. (Lond.) 105 (2003) 537-540

Woodman, R.J., Watts, G.F.

Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus.

Med. Sci. Monit. 9 (2003) RA101-109

Yambe, M., Tomiyama, H., Hirayama, Y., Gulniza, Z., Takata, Y., Koji, Y., Motobe, K., Yamashina, A.

Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure.

Hypertens. Res. 27 (2004) 625-631

Yuda, S., Short, L., Leano, R., Marwick, T.H.

Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain.

Clin. Sci. (Lond.) 103 (2002) 283-293

Zabalgoitia, M., Ismaeil, M.F., Anderson, L., Maklady, F.A.

Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.

Am. J. Cardiol. 87 (2001) 320-323

Zambanini, A., Cunningham, S.L., Parker, K.H., Khir, A.W., McG. Thom, S.A., Hughes, A.D.

Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 289 (2005) H270-H276

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. H. von Bibra für die Bereitstellung des Themas und die gute und konstruktive Zusammenarbeit. Durch eine sehr gute Betreuung hat sie mich bei der Erstellung dieser Arbeit außerordentlich unterstützt.

Besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger für die Bereitschaft, diese Dissertation in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, zu ermöglichen.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Herrn Dr. med. U. Pischa für die hilfreiche Unterstützung bei der Patientenbetreuung und den diabetologischen Fragestellungen.

Frau Dr. med. C. Avgeropoulou vom State Cardiology Department des Hippokration General Hospital in Athen, Griechenland, sei gedankt für die gute Zusammenarbeit und die Hilfsbereitschaft während der praktischen Arbeit und Auswertung im Echolabor.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. A. Ceriello und seinen Mitarbeitern der Abteilung für Pathologie und experimentelle und klinische Medizin an der Universität Udine, Italien, sowie den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, und den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie im Klinikum rechts der Isar für die gute Zusammenarbeit bei der Auswertung der laborchemischen Untersuchungen.

Bei Herrn Dr. M. Hennig vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar bedanke ich mich für die Ratschläge bezüglich der statistischen Auswertung.

Besonders bedanken möchte ich mich ebenso bei meinen Eltern und meinem Bruder, die mich während meines Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben.

8. Curriculum Vitae

Name: Alexander Illmann
Geburtsdatum und –ort: 28.05.1980 in München
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1987 – 1991 Volksschule Bruckmühl
1991 – 2000 Gymnasium Bad Aibling
Juni 2000 Abitur

Zivildienst:

2000 – 2001 Kliniken Harthausen in Bad Aibling

Hochschulbildung:

2001 – 2003 Studium der Humanmedizin,
Ludwig-Maximilians-Universität München
Sept. 2003 Ärztliche Vorprüfung
2003 – 2008 Studium der Humanmedizin,
Technische Universität München
Juni 2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

Aug. – Dez. 2006 Chirurgie am Frere Hospital, East London,
University of Cape Town, Südafrika
Dez. 2006 – April 2007 Innere Medizin am Klinikum rechts der Isar, München
April – Juli 2007 Radiologie am Klinikum rechts der Isar, München

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Poster:

41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 24. – 27. Mai 2006 in Leipzig
Vergleichende Beurteilung der ventrikulo-arteriellen Interaktion bei Typ 2 Diabetes und
Kontroll-Personen durch nicht-invasive Wave Intensity Methodik.
von Bibra, H., Illmann, A., Gutt, B., Schumm-Draeger, P.-M.

Publikation:

Avgeropoulou, C., Illmann, A., Schumm-Draeger, P.-M., Kallikazaros, J., von Bibra, H.
Assessment of arterio-ventricular coupling by tissue Doppler and wave intensity in type
2 diabetes.
Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 6 (2006) 271-278