

Aus der Forschergruppe Diabetes e.V.  
Institut für Diabetesforschung an der GSF  
Vorstand: Professor Dr. Eberhard Standl

Die Intensivierung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen  
reduziert die Mortalität bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Jörg Oliver Schaefer  
aus  
Saarbrücken  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Schnell
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Bärbel Otto
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. W. Otter
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	15.01.2009

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	5
<b>2. Methodik</b>	12
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1. Klinische Charakteristika der Patienten mit akutem Myokardinfarkt	21
3.2. Diabetestherapie vor dem Ereignis akuter Myokardinfarkt	24
3.3. Komorbidität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt	25
3.4. Kardiovaskuläre Befunde	26
3.5. Therapeutische Optionen / Frühintervention	28
3.6. Stoffwechsellage beim Diabetes mellitus	32
3.7. Hospitalmortalität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt	34
<b>4. Diskussion</b>	
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	39
4.2. Intensivierung der therapeutischen Frühintervention	41
4.3. Reduktion der Hospitalmortalität	42
4.4. Stoffwechseloptimierung in der Akuttherapie des Myokardinfarktes	43
4.4.1. Glucose-Insulin-Infusion	43

4.4.2. Zur Prävalenz von Störungen des Glucosemetabolismus	46
4.4.3. Pathophysiologische Betrachtung / Mechanismen zwischen Hyperglykämie und schlechterem Outcome bei Myokardinfarkt	49
4.5. Diabetologisch kardiologische „Task force“/ Wege zur Problemlösung	51
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>72</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>73</b>

# 1. Einleitung

Der Diabetes mellitus ist eine metabolische Erkrankung, die durch eine chronische Hyperglykämie charakterisiert ist (1).

Diese wird durch einen Defekt der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung hervorgerufen.

Der Defekt in der Insulinwirkung beeinflusst nicht nur den Kohlenhydratstoffwechsel, sondern ebenso den Lipid- und Proteinhaushalt (2).

Die Definition des Diabetes wurde kontinuierlich aktualisiert. Die ersten allgemein akzeptierten Kriterien für die Klassifikation und Diagnostik eines Diabetes mellitus wurden erstmals 1979 von der National Diabetes Data Group (NDDG) veröffentlicht. Diese beinhalteten auch die erstmalige Definition einer gestörten Glucosetoleranz (3).

1980 wurde die Definition des WHO Expert Committee on Diabetes vorgelegt (4). Einige Anpassungen wurden 1985 eingeführt, um sie besser mit den Empfehlungen der National Diabetes Data Group abzustimmen (5).

Die neuesten Empfehlungen der WHO wurden 1998 und schließlich 1999 vorgelegt (2). Die wesentliche Änderung in den diagnostischen Kriterien eines Diabetes mellitus ist die Herabsetzung des Nüchtern-Blutglucosespiegels, ab welchem ein Diabetes als diagnostiziert gilt (von 110 mg/dl auf 100 mg/dl).

Es werden 2 Haupttypen des Diabetes mellitus unterschieden, den Typ 1 und Typ 2, die in der westlichen Gesellschaft eine Prävalenz von 6 bis 8% haben. 80 bis 90% der Fälle entfallen dabei auf den wesentlich häufiger vorkommenden Typ 2 Diabetes (6).

In den nächsten 25 Jahren wird die Prävalenz des Diabetes mellitus noch weiter ansteigen. Die Gründe hierfür sind in einer zunehmenden Alterung der Bevölkerung, verbunden mit einer Änderung der Lebensführung im Sinne von Mangel an körperlicher Aktivität sowie Überkonsum von Nahrungsmitteln zu suchen. Dies wiederum führt zu einem vermehrten Auftreten von Adipositas in der Bevölkerung (6).

Langfristig können im Rahmen des Diabetes mellitus verschiedene mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen auftreten. Folgen der Mikroangiopathie können beispielsweise eine diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie sein. Die Makroangiopathie kann zu einer koronaren Herzerkrankung, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder zu einer Makroangiopathie im Bereich der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien führen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Ungefähr ein Drittel aller Todesfälle in Deutschland sind auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen (7).

Es gibt verschiedene Manifestationen einer akuten Erkrankung der Koronargefäße. Die häufigsten klinischen Präsentationen sind der akute Myokardinfarkt (AMI), die instabile Angina pectoris oder der plötzliche Herztod (7).

Nach einer gemeinsamen und neu verfassten Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) und des American College of Cardiology (ACC) liegt ein akuter Myokardinfarkt bei einem typischen Enzymverlauf plus klinischer Symptomatik, typischen EKG Veränderungen oder durchgeführter Koronarintervention vor (8).

Heute werden instabile Angina pectoris, transmuraler und nicht transmuraler Myokardinfarkt unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ (ACS) zusammengefasst (8). Diese neuere Einteilung beruht auf der Erkenntnis, dass ihnen gemeinsame, pathophysiologische Komponenten wie Ruptur oder Erosion arteriosklerotischer Plaques in epikardialen Koronararterien zu Grunde liegen.

Die Einteilung des akuten Myokardinfarktes erfolgt heute nach ST-Hebungs- oder nicht ST-Hebungsinfarkt, eine Einteilung in „Q-Wave“ und „non Q-Wave“ Infarkt ist heutzutage nicht mehr gebräuchlich (9).

Es gibt einige sicher etablierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK, wie die familiäre Disposition, höheres Lebensalter, Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie, Übergewicht und körperliche Inaktivität (7).

Unabhängig davon wurde mit der Framingham-Studie erstmals in einer grossen populationsbasierten Studie gezeigt, dass der Diabetes mellitus ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist (10).

Hinzu kommt, dass bei Diabetikern mit einem Myokardinfarkt weitere Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, Bewegungsmangel und familiäre Disposition häufiger zu finden sind als bei Nicht-Diabetikern (11).

Ein weiterer, unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen beziehungsweise die zukünftige kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist die gestörte Glucosetoleranz (12,13,14). Die gestörte Glucosetoleranz ist ein Zustand zwischen normaler Glucosetoleranz und einem Diabetes.

So besteht zum Beispiel eine direkte Beziehung zwischen der Höhe des Blutzuckers und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. In einer Metaanalyse, in der mehr als 95.000 Personen eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass eine Beziehung von Nüchternblutzucker oder postprandialem Blutzucker und kardiovaskulären Ereignissen nicht nur im diabetischen Bereich besteht, sondern diese auch bei einer gestörten Glucosetoleranz und dem nicht-diabetischen Bereich gilt (15).

Bei Herzinfarktpatienten ohne vorbekannten Diabetes muss an Störungen des Glucosestoffwechsels gedacht werden. Basierend auf oralen Glucosebelastungstests weisen diese Patienten in der Postinfarkt-Periode und nach 3 Monaten zu 35% und 40% eine gestörte Glucosebelastung auf. Bei 31% und 25% wurde ein Diabetes neu entdeckt (16).

Bisher nicht bekannte Störungen der Glucosetoleranz sind daher bereits sehr früh nach dem akuten Infarktgeschehen detektierbar. Nüchtern-Blutglucose und der 2h-Wert nach einer Glucosebelastung können dazu dienen, frühzeitig Hochrisikopatienten nach Myokardinfarkt zu identifizieren und dann therapeutisch zu intervenieren (16).

Die Höhe des Blutzuckers bei Aufnahme spielt auch eine entscheidende Rolle für die Prognose des Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Auch bei Nicht-Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt ist die Aufnahme-Blutglucose ein unabhängiger Risikofaktor für die Langzeit-Prognose (17).

Ein erhöhter Blutzucker bei Aufnahme reflektiert daher nicht nur eine akute Stressphase, sondern ist als Marker eines gestörten Glucosestoffwechsels, der die Prognose verschlechtert und eine Intervention erforderlich macht, anzusehen (17).

Auch der HbA1c-Wert bei Aufnahme in die Klinik beeinflusst die Prognose von Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt entscheidend (18).

Patienten mit akutem Myokardinfarkt sind häufiger Diabetiker. In der MONICA-Studie war das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, bei Männern mit Diabetes um das 4fache und bei Frauen um das 6fache gegenüber Nicht-Diabetikern und Nicht-Diabetikerinnen erhöht (19).

Auch Reinfarkte treten bei Diabetikern häufiger als bei Nicht-Diabetikern auf. In der GUSTO-I Studie lag der Anteil der Reinfarkte bei Diabetikern bei 18,4%, bei Nicht-Diabetikern bei 13,0% (20).

Das Vorliegen eines Diabetes stellt insgesamt eine kardiale Hochrisiko-Situation dar und führt zu einem kardialen Mortalitätsrisiko von 20% über 7 Jahre, wie Haffner et al. beschrieben haben (21).



Das hohe Risiko in dieser Studie war vergleichbar mit dem Mortalitätsrisiko von Nicht-Diabetikern nach akutem Myokardinfarkt. Ein vorheriger Myokardinfarkt bei Diabetikern erhöhte das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko auf 45% in einem Zeitraum von 7 Jahren. Deshalb wird der Diabetes mellitus auch als KHK-Äquivalent bezeichnet.

In neueren Studien war die Prognose nur geringfügig günstiger. Ein schottisches Register fand, dass das Risiko für Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung über einen Zeitraum von 8 Jahren um 33% höher als bei Typ 2 Diabetikern ist (22).

In der „Health Professionals Follow-up Study“ hatten Männer ohne Diabetes und ohne vorherige koronare Herzerkrankung während eines 10jährigen Beobachtungszeitraums ein relatives Risiko, an einer KHK zu sterben, von 3,84.

Bei bekannter KHK ohne Diabetes lag das relative Risiko bei 7,88 und bei Diabetes und bekannter KHK betrug es 13,41. Mit der Dauer des Diabetes nahm das Risiko, einen kardiovaskulären Tod zu erleiden, signifikant zu (23).

Eine Auswertung des OASIS Registers, das die 2-Jahres-Prognose bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit instabiler Angina und „Non-Q-Wave“-Infarkt untersuchte, bestätigt die erhöhte Mortalität bei Diabetikern (24).

Diabetes war ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität (relatives Risiko 1,57) wie auch kardiovasulären Tod, akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall und neu aufgetretenes kongestives Herzversagen (24).

Die Ursachen für die ungünstigere Prognose bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt sind vielfältig.

Kardiale Beschwerden, die auf Durchblutungsstörungen zurückzuführen sind, werden aufgrund einer autonomen Dysfunktion vom Patienten weniger wahrgenommen, was dazu führen kann, dass ein Infarkt erst spät erkannt wird oder gar stumm verläuft (25,26).

Es kann zur Verzögerung der Diagnosestellung bzw. verzögerten Einleitung wichtiger Therapiemaßnahmen kommen.

Es kommt aufgrund der autonomen kardialen Dysfunktion bei Diabetikern häufig zu einem Ungleichgewicht zwischen der sympathischen und parasymphatischen Regulation (27).

Der Sympathikotonus ist erhöht, was zu einer erhöhten Ruhefrequenz sowie Arrhythmieneigung führt (28,29). Diese Veränderungen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (30,31,32).

Die Pumpfunktion der nicht infarzierten Herzareale bei Diabetikern ist im Vergleich zu Nicht-Diabetikern eingeschränkt (33).

Ebenso ist die kompensatorische Kontraktilität der nicht betroffenen Herzareale bei Diabetikern vermindert (34).

Des Weiteren findet man häufig Störungen der Endothelfunktion, die zu einer Beeinträchtigung der Regulation des Blutflusses führt (35,36,37,38,39,40,41). Die Koronarreserve ist dadurch eingeschränkt.

Ausserdem beginnt die Sklerosierung der Koronargefäße bei Diabetikern in einem früheren Alter und ist schwerer und diffuser ausgeprägt als bei Nicht-Diabetikern (42,43,44,45,46).

Invasive Therapiemaßnahmen können dadurch erschwert werden.

Darüber hinaus weisen die Koronarplaques bei Diabetikern eine erhöhte Rupturneigung auf (47) und ihre Zusammensetzung ist eine andere (48). Der Gehalt an Cholesterin, Calcium und PAS-positivem Material ist höher.

Viele Studien haben gezeigt, dass bei Diabetikern eine erhöhte Koagulationsbereitschaft und eine reduzierte Fibrinolyse-Aktivität vorliegt (49,50,51,52,53). Dies wirkt sich wiederum ungünstig auf die myokardiale Durchblutung aus.

Bereits 1999 wurde am Krankenhaus München-Schwabing ein Herzinfarktregister neu initiiert mit dem Ziel, die Morbidität und Hospitalmortalität von Diabetikern und Nicht-Diabetikern zu untersuchen.

Dabei konnte insbesondere bei Diabetikern eine erhöhte Mortalität innerhalb der ersten 24 Stunden und auch in der weiteren Hospitalphase aufgezeigt werden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu zeigen, dass eine Intensivierung therapeutischer Maßnahmen die Prognose von Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt verbessern kann.

Daher wurden die Daten des Herzinfarktregisters am Krankenhaus München-Schwabing des Jahres 2001 mit denen des Jahres 1999 verglichen.

## 2. Methodik

Die Krankenakten aller Patienten, die in der Zeit vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2001 in der internistischen Intensivstation des Krankenhaus München-Schwabing mit der Diagnose Myokardinfarkt behandelt wurden, sind retrospektiv ausgewertet worden. Zusätzlich dazu wurden sie mit den bereits 1999 erhobenen Daten verglichen.

Die Diagnose Myokardinfarkt wurde gestellt, wenn zwei oder drei der folgenden Kriterien vorlagen: instabile Angina pectoris über 15 Minuten, infarkttypische, elektrokardiographische Veränderungen wie ST-Streckenhebungen in mindestens zwei Standardableitungen von 0,1 mV bzw. 0,2 mV in den präcordialen Ableitungen, oder ein Anstieg der Serum Creatinin-Kinase über 70U/l (8). Nach Diagnosestellung eines Myokardinfarktes wurden die Patienten gemäss den Richtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association behandelt (8).

Als Reperfusionstherapie wurde eine Fibrinolyse mit tPA (tissue-type Plasminogen Activator) oder eine Akut-PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) durchgeführt.

Eine Verlegung von der Intensivstation auf die „Allgemeinstation“ erfolgte, wenn sich der Creatinin-Kinase-Spiegel im Normbereich befand.

Die Patienten wurden in „Diabetiker“ und „Nicht-Diabetiker“ eingeteilt, um die beiden Gruppen im Hinblick auf Morbidität und Mortalität zu vergleichen. Ausserdem wurden die Daten der Jahre 1999 und 2001 miteinander verglichen, um den Einfluss neuer Therapie-strategien wie Akut-PTCA, GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten und Glucose-Insulin-Infusion auf die Mortalität von Diabetikern und Nicht-Diabetikern aufzuzeigen.

1999 wurden 330 Myokardinfarktpatienten aufgenommen, von denen 126 (38%) als Diabetiker (Definition Diabetiker: Aufnahmeblutzucker > 180 mg/dl bei Aufnahme oder Diabetes mellitus in der Vorgeschichte) und 204 (62%) als Nicht-Diabetiker klassifiziert

wurden. Im Jahre 2001 waren es 296 Myokardinfarktpatienten, von denen 91 (31%) als „Diabetiker“ und 204 (59%) als „Nicht-Diabetiker“ klassifiziert wurden.

Mit Hilfe einer standardisierten Erfassung wurden für jeden Patienten die gleichen Parameter dokumentiert. Insgesamt wurden folgende Befundgruppen erhoben: Allgemeindaten, Befunde zu Diabetes mellitus, kardiologische Befunde, Begleiterkrankungen, Laborwerte, Vormedikation, Entlassungsmedikation, Krankenhausaufenthalt und Hospitalmortalität. Bei Diabetikern wurde ausserdem dokumentiert, ob sie mit einer Glucose-Insulin-Infusion behandelt wurden oder nicht (Tabelle 1-8).

Es wurden Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI (Body mass index) und der Raucherstatus dokumentiert (Tabelle 1).

Nr.	Patienten Nr.
Name	
Vorname	
Geburtsdatum	Tag/ Monat/ Jahr
Alter	Jahre
Geschlecht	Männlich, Weiblich
Gewicht	Kg
BMI	kg/Quadratmeter der Körpergröße
Raucher	

**Tabelle 1: Allgemeindaten zu Patienten**

Lag bei einem Patienten ein Diabetes mellitus vor, so wurde differenziert, ob es sich um einen Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 handelte (Tabelle 2). Es wurde ausserdem ermittelt, wie lange der Patient bereits an einem Diabetes erkrankt war, falls der Diabetes nicht neu diagnostiziert wurde.

Diabetes mellitus	
D. Typ 1	
D. Typ 2	
Diabetesdauer	Jahr

**Tabelle 2: Befunde zu Diabetes mellitus**

Weiterhin wurde in die Dokumentation aufgenommen (Tabelle 3), ob der Patient in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatte oder ob es sich um ein Erstereignis handelte.

Es wurde ebenfalls dokumentiert, in welchem Bereich des Herzens der Infarkt stattgefunden hat (Hinterwand- oder Vorderwandinfarkt) und welche Koronararterie betroffen war.

Überdies wurde das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen ermittelt:

Echokardiographie, Koronarangiographie, Akut-PTCA (Durchführung der PTCA am Aufnahmetag), PTCA (einen Tag nach Aufnahme oder im weiteren Verlauf), Stent, Lysetherapie mittels tPA oder eine Bypassoperation.

Wenn bei den Patienten bereits vor dem Infarkt eine koronare Herzerkrankung bekannt war, wurde dies dokumentiert, und es wurde ebenfalls dokumentiert, ob der Patient während des akuten Geschehens des Herzinfarkts unter Angina pectoris Beschwerden litt. Blutdruck zum Zeitpunkt der Aufnahme und Herzfrequenz wurden dokumentiert, ausserdem wurde ermittelt, wie viele Patienten katecholaminpflichtig waren oder reanimiert werden mussten (Tabelle 3).

Erstinfarkt	
Reinfarkt	
VWI	= Vorderwandinfarkt
HWI	= Hinterwandinfarkt
RCA	= Right coronary artery
RIVA	= Ramus interventricularis anterior
RCX	= Ramus circumflexus
KHK bekannt	
AP	Angina pectoris bei bzw. vor Aufnahme
RRs Aufnahme	Blutdruck systolisch, mmHg
RRd Aufnahme	Blutdruck diastolisch, mmHg
RRs Entlassung	Blutdruck systolisch, mmHg
RRd Entlassung	Blutdruck diastolisch, mmHg
Puls Aufnahme	/ min
Echokardiographie	
Lyse	
Akut-PTCA	am Aufnahmetag
CORO	insgesamt während des Klinikaufenthalts
PTCA	nach dem 1. Tag
Stent	
Bypass	
Katecholamine	
Reanimation	

**Tabelle 3: kardiale Befunde, Diagnostik und Intervention bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Des Weiteren wurden die Komorbiditäten erfasst, welche die arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Niereninsuffizienz (Kreatinin im Serum > 1,2 mg/dl), Carotisstenose, Retinopathie sowie Apoplex beinhalteten (Tabelle 4).

Laut Definition lag ein Hypertonus vor, wenn mehrfach ein Blutdruck von 140/90 mmHg in Ruhe gemessen wurde oder der Patient unter einer antihypertensiven Therapie stand. Da bezüglich der Carotisstenose, der Retinopathie und dem Apoplex zu wenige Angaben vorlagen, wurden diese sowohl 1999 als auch 2001 aus der Studienwertung herausgenommen (Tabelle 4).

Hypertonie	RR > 140/90 mmHg in Ruhe
pAVK	
Carotisstenose	
Apoplex	
Niereninsuffizienz	Serum Kreatinin > 1,2 mg/dl

**Tabelle 4: Begleiterkrankungen**

An Laborparametern wurden erhoben: CK-max (maximale Creatinin-Kinase), Kreatinin, Natrium, Kalium, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, CRP, Hämoglobin, Hämatokrit und Leukozyten. Es wurden dabei jeweils die ersten Werte nach Aufnahme auf die Intensivstation herangezogen (Tabelle 5).

Der Blutzuckerwert der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (Aufnahme BZ) erfasst. Desweiteren wurde am Tag der Entlassung erneut der Blutzuckerwert dokumentiert, für Nicht-Diabetiker der Nüchtern-Blutzuckerwert und für Diabetiker zusätzlich der postprandiale Blutzuckerwert. Ausserdem wurde der HbA1c-Wert erhoben (Tabelle 5).



Aufnahme BZ	Blutzuckerspiegel bei Aufnahme auf die Intensivstation [ mg / dl]
BZ präprandial	bei Entlassung [ mg/dl]
BZ postprandial	bei Entlassung [ mg/dl]
CK-max	Maximalwert [ U/l]
HbA1c	bei Aufnahme [%]
Kreatinin	bei Aufnahme[mg/dl]
Na	bei Aufnahme[ mmol/l]
K	bei Aufnahme[ mmol/l]
Cholesterin	bei Aufnahme[mg/dl]
Triglyceride	bei Aufnahme[mg/dl]
HDL	bei Aufnahme[mg/dl]
LDL	bei Aufnahme[mg/dl]
CRP	bei Aufnahme[mg/dl]
Hb	bei Aufnahme[mg/dl]
Hkt	bei Aufnahme [%]
Leukos	bei Aufnahme [/ul]

**Tabelle 5: Laborwerte**

In Bezug auf die Vormedikation wurde ermittelt, welche der folgenden Substanzen die Patienten vor dem Infarkt eingenommen hatten:  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten, Antiarrhythmika, Nitrate, CSE-Hemmer, Fibrate, Diuretika, und/oder ASS (Tabelle 6).

Im Jahre 2001 wurde zusätzlich ermittelt, ob bei den Patienten ein AT1-Blocker in der Vormedikation bestand. Lag ein Diabetes vor, so wurde die bisherige Diabetestherapie des jeweiligen Patienten dokumentiert. Es wurde vermerkt, ob der Patient mit Insulin behandelt wurde. 2001 wurde zusätzlich erfasst, ob der Patient sich 1x, 2x, 3x oder 4x täglich Insulin spritzte. Lag eine orale Therapie vor, wurde zwischen den einzelnen Medikationen wie Sulfonylharnstoffe, Biguanide und Acarbose unterschieden. Neuere Antidiabetika wie Glinide und Glitazone wurden ausschließlich 2001 dokumentiert, weil sie 1999 noch nicht regelhaft eingesetzt wurden. Hielt der Patient lediglich eine Diät ein oder lag gar keine Behandlung des Diabetes vor, so wurde dies ebenfalls vermerkt (Tabelle 6).

Insulin	(nur 1999)
Insulin 1x	(nur 2001)
Insulin 2x	(nur 2001)
Insulin 3x	(nur 2001)
Insulin 4x	(nur 2001)
Sulfonylharnstoffe	
Biguanide	
Acarbose	
Glitazone	(nur 2001)
Glinide	(nur 2001)
Diabeteskost	
β-Blocker	
ACE-Hemmer	
AT1-RA	
Ca-Antagonisten	
Antiarrhythmika	
Nitrate	
CSE-Hemmer	
Fibrate	
Diuretika	
ASS	
keine Diabetestherapie	

**Tabelle 6: Vormedikation**

Wurden die Patienten, bei denen im Jahre 2001 ein Diabetes vorlag, mit einer Glucose-Insulin-Infusion behandelt, so wurde dies ebenfalls vermerkt (Tabelle 7).

Bei Diabetikern, bei denen eine Glucose-Insulin-Infusion durchgeführt wurde, ist der Blutglucosespiegel zu Beginn der Glucose-Insulin-Infusion gemessen worden, nach 24 Stunden Glucose-Insulin-Infusion, sowie der Blutglucosespiegel am Ende der Glucose-Insulin-Infusion. Ausserdem wurde vermerkt, wie viel Insulin [IE] via Perfusor in 24 Stunden nach Beginn der Behandlung den Patienten verabreicht wurde. Des Weiteren wurde festgestellt, wie viel Insulin [IE] dem Patienten via Perfusor insgesamt verabreicht wurde. Die Anzahl der Stunden, die die Patienten mit einem Perfusor behandelt wurden, wurde ebenfalls vermerkt. Trat während der Glucose-Insulin-Infusion eine Hypoglykämie auf, so wurde

unterschieden zwischen Hypoglykämie (Blutglukosespiegel < 50mg/dl) und schwerer Hypoglykämie (Bewusstlosigkeit, Fremdhilfe erforderlich etc.).

Es wurde festgestellt, ob der Patient zu einem späteren Zeitpunkt an einer Diabetesschulung teilnahm (Tabelle 7).

Glucose-Insulin-Infusion	Glucose-Insulin-Infusion (ja/nein)
BZ-A-Inf.	BZ zu Beginn Glucose-Insulin-Infusion
BZ-24h	BZ nach 24h Glucose-Insulin-Infusion
InsP-24	Insulinmenge via Perfusor in 24h nach Beginn der Behandlung [ IE]
InsP-g	Insulinmenge via Perfusor gesamt
Ins-P-D	wie lange Perfusor [h]
Hypogl-Inf.	Hypoglykämie (BZ< 50 während Glucose-Insulin-Infusion)
Hypogl-schwer-Inf.	Schwere Hypoglykämie: Fremdhilfe erforderlich, (Bewusstlosigkeit etc.)
Hypogly-stat	Hypoglykämie (BZ<50) nach Glucose-Insulin-Infusion
Hypogl-schwer-stat	Schwere Hypoglykämie nach Glucose-Insulin-Infusion: Fremdhilfe erforderlich ( Bewusstlosigkeit etc.)
Diabetesschulung	Diabetesschulung (ja/nein)

**Tabelle 7: Daten zu Glucose-Insulin-Infusion**

Bei der Entlassung wurde ausgewertet, ob der betreffende Patient zur Weiterbehandlung Insulin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose, Biguanide, Glinide, Glitazone, Diabetesdiät, keine Diabetestherapie,  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Ca-Antagonisten, Antiarrhythmika, Nitrate, CSE-Hemmer, Fibrate, Diuretika und/oder ASS erhielt. Hierbei waren die gleichen Substanzen von Bedeutung wie bei der Aufnahmemedikation.

Des Weiteren wurde festgestellt, wann der Myokardinfarkt stattgefunden hat (Tag/Monat/1999 oder 2001), wie viele Tage der Patient auf der Intensivstation verbringen musste, wie lange der Krankenhausaufenthalt des Patienten insgesamt betrug, und im Todesfall, wie viele Tage nach dem Infarkt der Patient verstarb (Tabelle 8). Geschah dies innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme, so wurde dies separat festgehalten (Tabelle 8).

Für die statistische Auswertung wurden der Chi- quadrat- Test und der Mann-Whitney-Test mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (SPSS Inc., version 10.0) angewandt. Falls nicht anders erwähnt, ist der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Tage Intensivstation	Verweildauer auf der Intensivstation
Tage insgesamt	Dauer Krankenhausaufenthalt
Letalität 24h	Tod innerhalb 24 h nach Aufnahme
Hospitalletalität	alle Todesfälle während des Aufenthaltes ( in den ersten 24h oder später)

**Tabelle 8: Verweildauer und Hospitalletalität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Klinische Charakteristika der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Während des Untersuchungszeitraums 1999 wurden 330 Patienten mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt auf die Intensivstation des Krankenhaus München-Schwabing aufgenommen. Von diesen 330 Patienten (223 Männer (67,6%) und 107 Frauen (32,4%)) waren 126 Diabetiker (38,2%) und 204 Patienten Nicht-Diabetiker (61,8%).

Im Laufe des Jahres 2001 wurden insgesamt 296 Patienten (187 Männer (63,2%) und 109 Frauen (36,8%)) mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt aufgenommen, von denen 91 Diabetiker (30,7%) und 205 (69,3%) Nicht-Diabetiker waren (Abbildung 1).

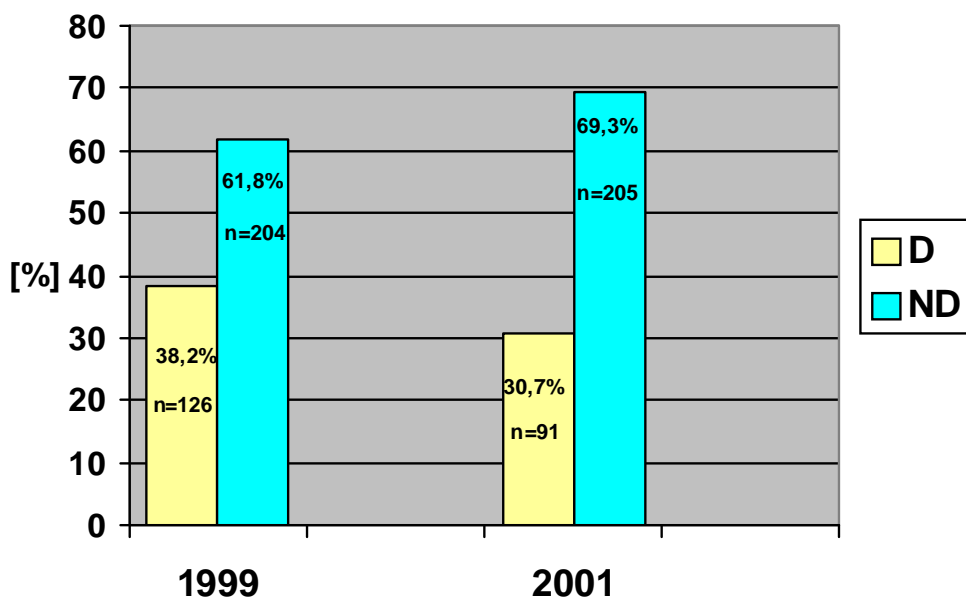


Abbildung 1: Diabetiker und Nicht-Diabetiker 1999 und 2001 im Vergleich

1999 befanden sich unter den männlichen Patienten 72 Diabetiker (32,2%) und 151 Nicht-Diabetiker (67,7%), im Vergleich zu 55 Diabetiker (29,4%) und 132 Nicht-Diabetiker (71,6%) im Jahre 2001 (n.s.).

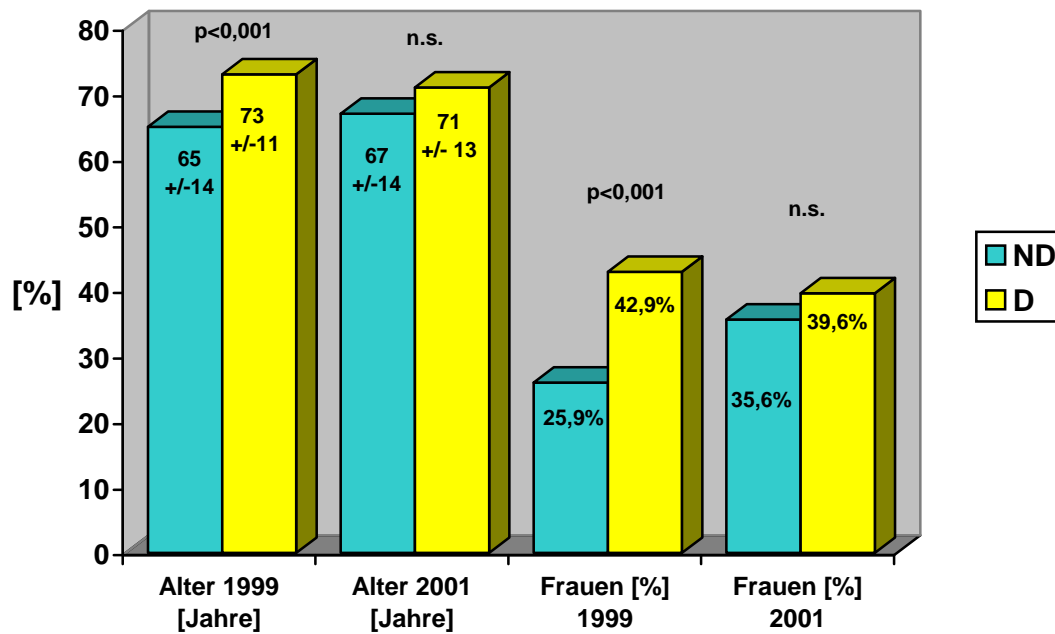
Bei den weiblichen Patienten lag 1999 der Diabetikeranteil bei 50,5% und der Nicht-Diabetikeranteil bei 49,5%. 2001 waren es 39,6% Diabetikerinnen und 60,4% Nicht-Diabetikerinnen.

Betrachtet man die Diabetiker- und Nicht-Diabetikergruppe gesondert, zeigt dies 1999 in der Diabetikergruppe einen Frauenanteil von 42,9% und einen Männeranteil von 57,1%, während der Anteil an Frauen in der Nicht-Diabetikergruppe 25,9% und der der Männer 74,1% betrug. 2001 gibt es in der Diabetikergruppe ein Frauenanteil von 39,6% und ein Männeranteil von 60,4%. Der Anteil an Frauen in der Nicht-Diabetikergruppe betrug 35,6% und der der Männer 64,4%.

Betrachtet man das Alter der Patienten zeigte sich 1999 ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Patienten mit Diabetes wiesen zum Zeitpunkt des Infarktes im Durchschnitt ein höheres Alter auf als Patienten ohne Diabetes ( $73 \pm 11$  Jahre vs.  $65 \pm 14$  Jahre,  $p < 0,001$ ).

Im Jahre 2001 liess sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Bezug auf den Zeitpunkt des Infarktes nachweisen ( $71 \pm 13$  Jahre bei Diabetikern vs.  $67 \pm 14$  Jahre bei Nicht-Diabetikern, n.s.) (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Alter der Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Vergleich  
Frauenanteil der Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Vergleich**

1999 litten die aufgenommenen Diabetiker bereits  $15,4 \pm 11,2$  Jahre vor dem Infarkt bzw. Reinfarkt an einem Diabetes.  $17,1 \pm 10,6$  Jahre waren es im Jahre 2001. Der überwiegende Anteil der Diabetespatienten litt, sowohl 1999 als auch 2001, an Typ-2 Diabetes (97,6% bzw. 98,6%).

### 3.2. Diabetestherapie vor dem Ereignis „akuter Myokardinfarkt“

40% der Diabetespatienten erhielten 1999 orale Antidiabetika. Es nahmen 33% Sulfonylharnstoffe, 10% Biguanide und 5% Acarbose ein. 23% der Diabetiker spritzten Insulin. 6% der Patienten mit Diabetes mellitus wurden diätetisch behandelt (Abbildung 3).

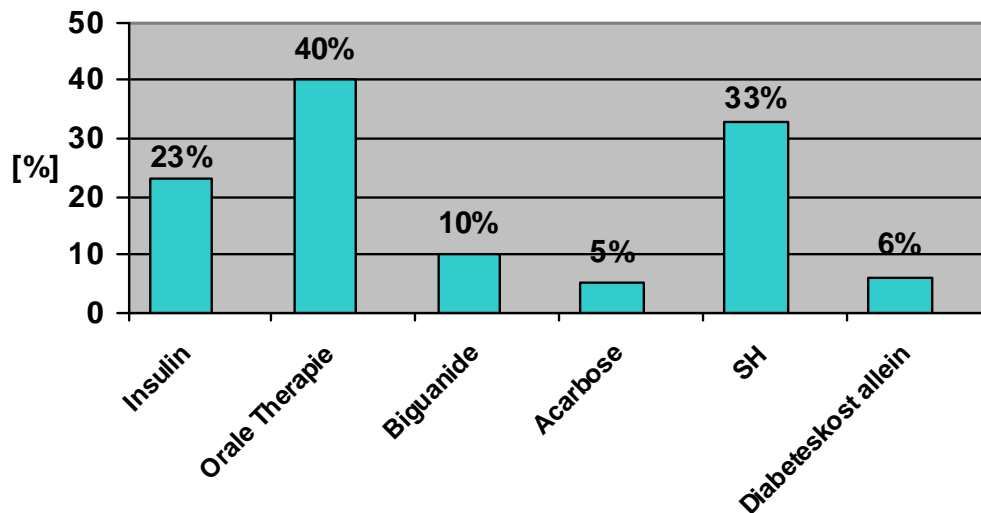


Abbildung 3: Diabetestherapie vor dem Ereignis "Akuter Myokardinfarkt" 1999

Im Jahre 2001 erhielten 50% der Diabetespatienten orale Antidiabetika, davon nahmen 27% Sulfonylharnstoffe, 17% Biguanide und 5% Acarbose ein. 34% der Diabetiker spritzten Insulin, 14% der Diabetiker wurden diätetisch behandelt und 2% erhielten keine Therapie (Abbildung 4).



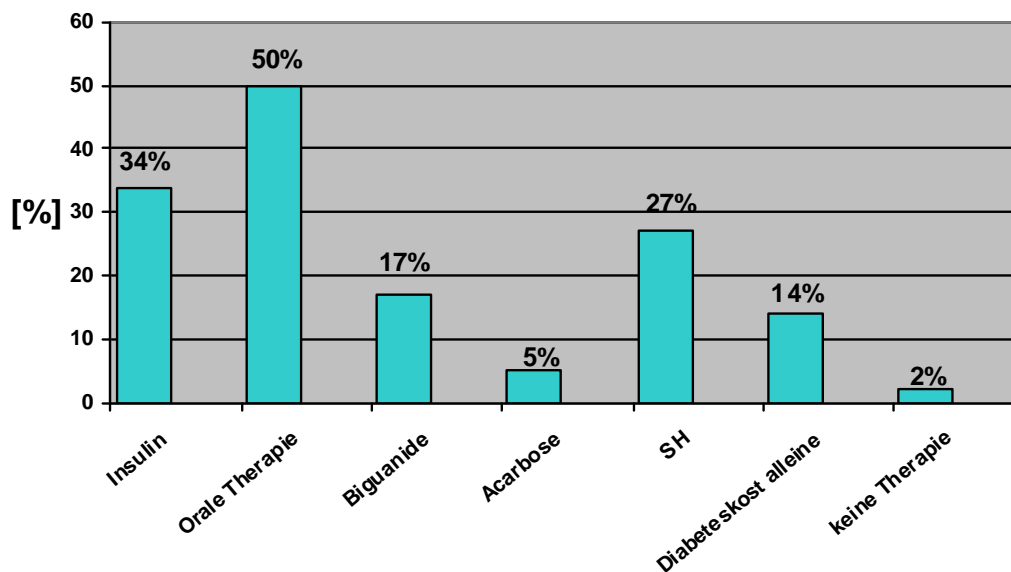


Abbildung 4: Diabetestherapie vor dem Ereignis “Akuter Myokardinfarkt“ 2001

### 3.3. Komorbidität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Patienten mit Diabetes mellitus litten 1999 und 2001 häufiger an einer arteriellen Hypertonie (1999: 61,1% Diabetiker vs. 44,1% Nicht-Diabetiker,  $p= 0,02$ ; 2001: 57,1% Diabetiker vs. 46,2% Nicht-Diabetiker, n.s.) als Nicht-Diabetiker.

Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie die Niereninsuffizienz als Folgeerkrankung des Diabetes mellitus waren sowohl 1999 als auch 2001 bei Diabetikern häufiger zu beobachten. So bestand 1999 bei 26,2% der Diabetiker eine pAVK im Vergleich zu 7,8% bei den Nicht-Diabetikern ( $p>0,001$ ), 2001 fand sich eine pAVK bei 16,5% der Diabetiker und 7,0% der Nicht-Diabetiker ( $p= 0.012$ ) (Abbildung 5).

1999 fand sich eine Niereninsuffizienz bei 32,5% der Diabetiker und bei 13,2% der Nicht-Diabetiker ( $p<0,001$ ), 2001 waren es 31,9% der Diabetiker und 16,4% der Nicht-Diabetiker ( $p= 0,003$ ). Der Anteil an Rauchern war bei Diabetikern geringer als bei Nicht-Diabetikern (1999: 27,0% vs. 46,1%,  $p<0,01$ ; 2001: 22,7% vs. 33,3%, n.s.).

Die Abbildung 5 zeigt einen Vergleich der Komorbidität der aufgenommenen Diabetiker in den Jahren 1999 und 2001.

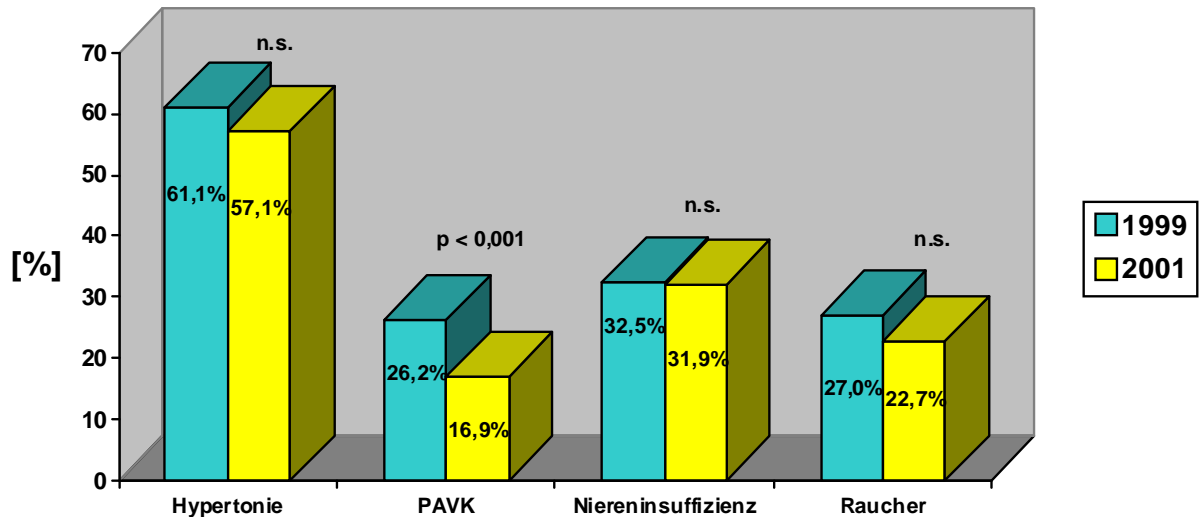


Abbildung 5: Vergleich der Komorbidität der Diabetiker von 1999 und 2001

### 3.4. Kardiovaskuläre Befunde

Aus dem Koronarstatus geht hervor, dass 1999 bei Diabetikern häufiger eine koronare Herzerkrankung vor dem Infarkt bekannt war (47,2% vs. 32,5%, p= 0,028). 2001 ließ sich in Bezug auf eine vorbestehende koronare Herzerkrankung kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern feststellen (n.s.). 1999 traten Angina pectoris Beschwerden bei Diabetikern weniger häufig auf als bei Nicht-Diabetikern (58,9% vs. 82,3%, p<0,0001). 2001 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen in Bezug auf Angina pectoris Beschwerden (n.s.). Die Herzfrequenz der Myokardinfarkt-patienten mit Diabetes war sowohl 1999 als auch 2001 zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation höher als die der Nicht-Diabetiker (1999: HF 91±27/min bei Diabetikern und

82±23/min bei Nicht-Diabetikern ( $p < 0,002$ ); 2001: 85±23/min bei Diabetikern und 79±22/min bei Nicht-Diabetikern ( $p = 0,006$ ). Anhand der 1999 bei 222 Patienten (67,3%) durchgeführten Koronarangiographien wurde beobachtet, dass in der Gruppe der Diabetiker weniger häufig der Ramus circumflexus stenosierte war (31,9% vs. 43,1%,  $p < 0,05$ ).

2001 wurden bei insgesamt 224 Patienten (75,7%) eine Koronarangiographie durchgeführt, wobei beobachtet wurde, dass der Ramus circumflexus in der Gruppe der Diabetiker häufiger stenosiert war als in der Gruppe der Nicht-Diabetiker (65,8% vs. 44,0%,  $p = 0,002$ ). 1999 liessen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Diabetiker und Nicht-Diabetiker für RIVA (42,9% vs. 50,5%, n.s.) und RCA (48,4% vs. 53,9%, n.s.) feststellen.

Auch 2001 gab es keine signifikanten Unterschiede für RCA (65,5% vs. 59,8%). In Bezug auf RIVA zeigte sich jedoch, dass die Gruppe der Diabetiker signifikant mehr Stenosen in diesem Bereich aufwies als die Gruppe der Nicht-Diabetiker (81,6% vs. 64,4%,  $p = 0,007$ ).

Die Lokalisation des Infarktes (Hinterwand/Vorderwand) wies 1999 und 2001 keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern auf. Ebenso war das Vorliegen einer Ein-, Zwei-, oder Dreifässerkrankung zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern 1999 nicht signifikant (Eingefäss- 39,0% vs. 47,0%, Zweigefäss- 33,0% vs. 28,0% und Dreifässerkrankung 28,0% vs. 24,0%).

Im Verlauf der Analyse der Daten von 2001 zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei Eingefäss- und Zweigefässerkrankungen (Eingefäss- 30,3% der Diabetiker vs. 39,1% der Nicht-Diabetiker, Zweigefässerkrankungen 22,4% vs. 34,5%). Bei Dreifässerkrankungen waren Diabetiker häufiger betroffen als Nicht-Diabetiker (46,1% vs. 20,1%,  $p < 0,001$ ).

### 3.5. Therapeutische Optionen / Frühintervention

Zur Wiedereröffnung der verschlossenen Gefäße erhielten 1999 21,4% der Diabetiker und 37,7% der Nicht-Diabetiker noch am Aufnahmetag eine Akut-PTCA ( $p=0,002$ ). Insgesamt wurde bei 38,1% der Diabetiker und bei 62,3% der Nicht-Diabetiker eine PTCA durchgeführt ( $p<0,001$ ). Ein Stent zur Offenhaltung des betroffenen Gefäßes wurde bei 27,0% der Patienten mit Diabetes und bei 44,1% der Patienten ohne Diabetes eingesetzt ( $p=0,002$ ). Eine Lysetherapie erhielten 12,7% der Diabetiker und 13,2% der Nicht-Diabetiker (n.s.) (Abbildung 6).

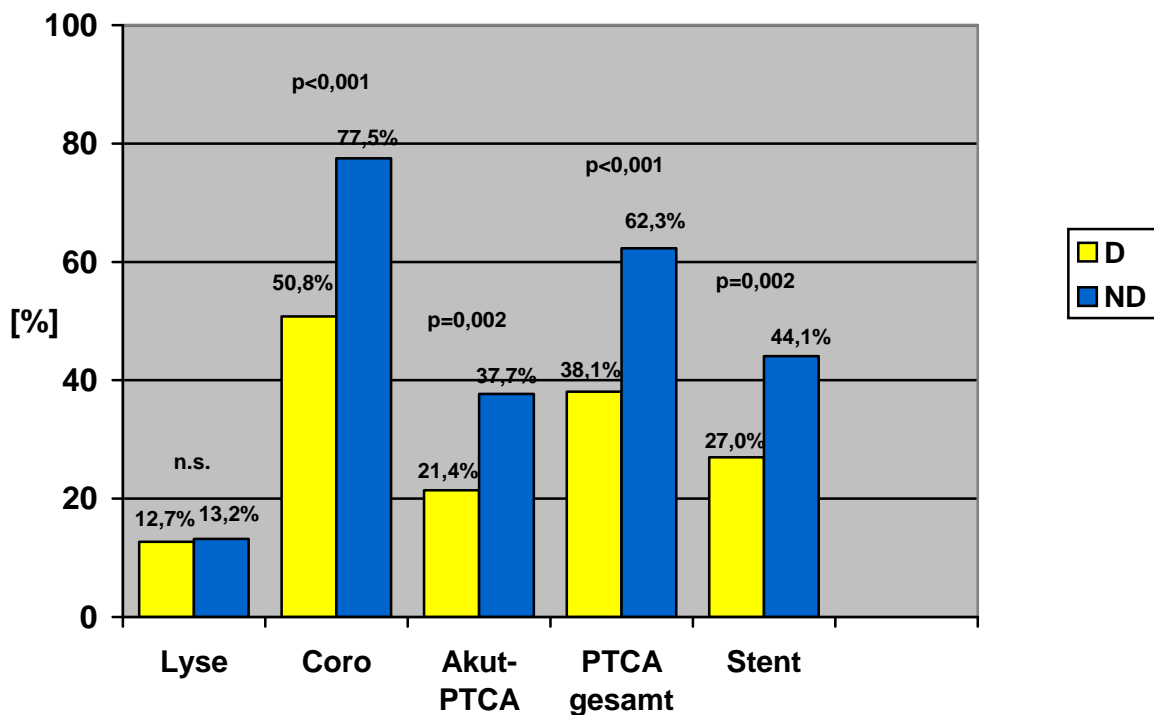


Abbildung 6: Frühintervention im Bereich der Koronargefäße 1999

Im Vergleich dazu erhielten 2001 50,5% der Diabetiker und 50,7% der Nicht-Diabetiker noch am Aufnahmetag eine Akut-PTCA (n.s.). Der Anteil, der durchgeführten PTCA im Jahre 2001, lag bei den Diabetikern bei 72,5% und 75,0% bei den Nicht-Diabetikern (n.s.). Ein Stent zur Offenhaltung des betroffenen Gefäßes wurde bei 51,6% der Diabetiker sowie bei 53,1% der Nicht-Diabetiker eingesetzt (n.s.). Eine Lysetherapie erhielten 5,5% der Diabetiker sowie 2,6% der Nicht-Diabetiker.

Des Weiteren wurden im Jahre 2001 53,8% der Diabetiker und 50,1% der Nicht-Diabetiker mit einem GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten behandelt (n.s.) (Abbildung 7).

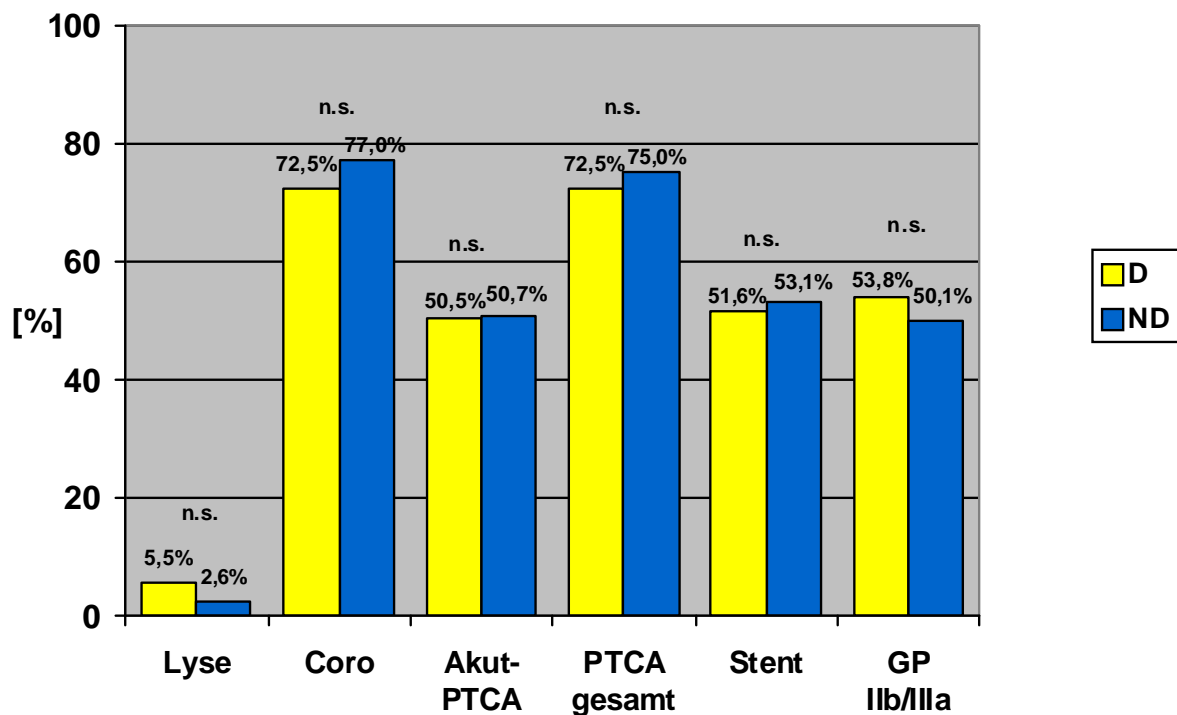


Abbildung 7: Frühintervention im Bereich der KoronargefäÙe 2001

Bei einem Vergleich der Maßnahmen zur Frühintervention im Bereich der Koronargefäße bei Diabetikern von 1999 und 2001 zeigt sich dass Diabetiker 2001 signifikant häufiger eine Akut-PTCA erhielten als 1999 (50,5% vs. 21,4%,  $p < 0,001$ ).

Auch der Anteil der bei Diabetikern durchgeführten PTCA war im Jahre 2001 signifikant höher als 1999 (72,5% vs. 38,1%,  $p < 0,001$ ).

Koronarangiographien (72,5% vs. 50,8%,  $p < 0,001$ ), sowie Stentimplantationen wurden 2001 bei Diabetikern ebenfalls signifikant häufiger durchgeführt als 1999 (51,6% vs. 27,0%,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 8).

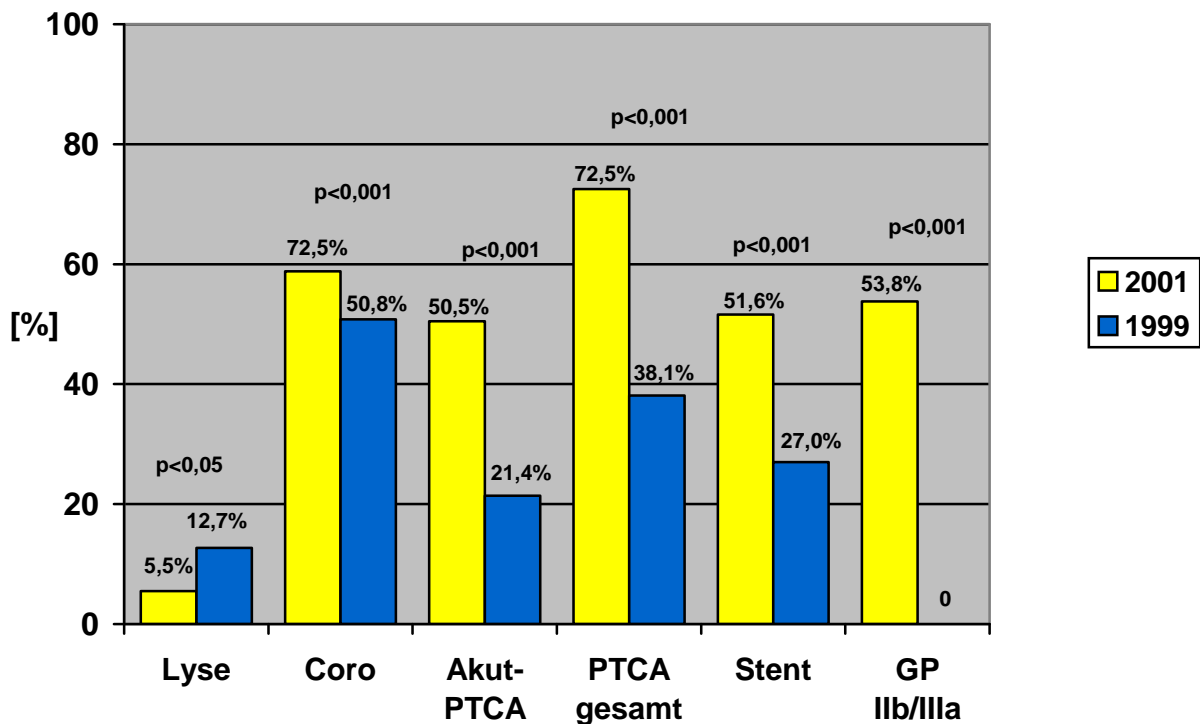


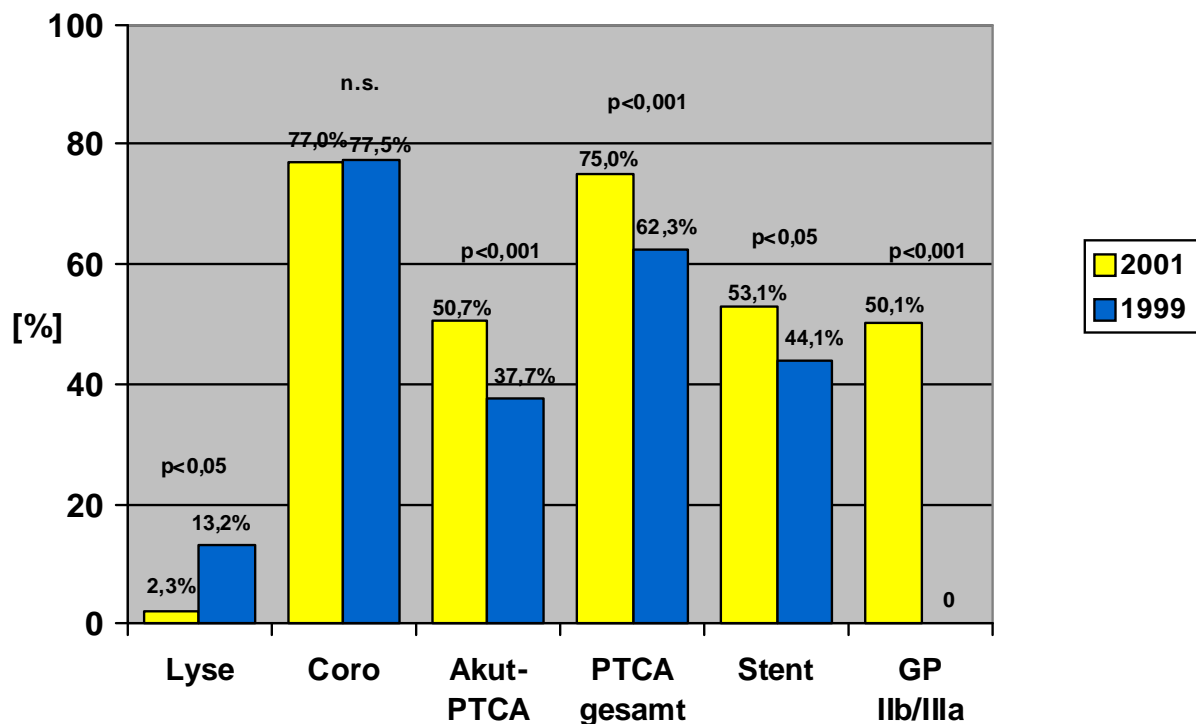
Abbildung 8: Frühintervention im Bereich der Koronargefäße bei Patienten mit Diabetes 1999 und 2001 im Vergleich

Bei einem Vergleich der Maßnahmen zur Frühintervention im Bereich der Koronargefäße bei Nicht-Diabetikern von 1999 und 2001 zeigt sich dass Nicht-Diabetiker 2001 signifikant häufiger eine Akut PTCA erhielten als 1999 (50,7% vs. 37,7%,  $p < 0,001$ ).

Auch der Anteil der bei Nicht-Diabetikern durchgeführten PTCA war im Jahre 2001 signifikant höher als 1999 (75,0% vs. 62,3%,  $p < 0,001$ ).

Der Anteil der bei Nicht-Diabetikern durchgeführten Stentimplantationen war im Jahre 2001 ebenfalls signifikant höher als 1999 (53,1% vs. 44,1%,  $p < 0,05$ ).

Der Vergleich der bei Nicht-Diabetikern durchgeführten Koronarangiographien von 2001 und 1999 zeigte keinen signifikanten Unterschied (77,0% vs. 77,5%, n.s.) (Abbildung 9).



**Abbildung 9: Frühintervention im Bereich der Koronargefäße bei Nicht-Diabetikern 1999 und 2001 im Vergleich**

### 3.6. Stoffwechsellage beim Diabetes mellitus

Von den 91 Diabetikern, die im Jahre 2001 auf die Intensivstation des Krankenhaus München-Schwabing aufgenommen wurden, erhielten 42 eine Glucose-Insulin-Infusion, dies entspricht einem Prozentsatz von 46,2%. Die übrigen 53,8% der aufgenommenen Diabetiker erhielten keine Glucose-Insulin-Infusion.

Von den an der Glucose-Insulin-Infusion teilnehmenden Diabetikern waren 35,7% Raucher, im Vergleich zu 10,9% bei den Nicht-Teilnehmern ( $p= 0,005$ ). In der Gruppe der Glucose-Insulin-Infusion-Teilnehmer war seltener - schon vor dem Ereignis akuter Myokardinfarkt - eine koronare Herzerkrankung bekannt (26,2% vs. 46,9%,  $p= 0,041$ ).

Angina pectoris Beschwerden traten bei ihnen jedoch häufiger auf als in der Gruppe der Nicht-Teilnehmer (88,1% vs. 69,4%,  $p= 0,032$ ). Eine Akut-PTCA erhielten 64,3% der Glucose-Insulin-Infusion Teilnehmer und 36,7% der Nicht-Teilnehmer ( $p= 0,009$ ). Der Anteil an Koronarangiographien betrug 90,5% in der Gruppe der Glucose-Insulin-Infusion Teilnehmer, sowie 57,1% der nicht teilnehmenden Diabetiker ( $p<0,001$ ).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es in Bezug auf den Anteil an PTCA'S insgesamt (n.s.), sowie in Bezug auf den Einsatz eines Stents, um das betroffene Gefäß offenzuhalten (n.s.).

Eine Niereninsuffizienz fand sich bei 19,0% der Glucose-Insulin-Infusion-Teilnehmer und bei 42,9% der Nicht-Teilnehmer ( $p= 0,015$ ).

Die Hospitalmortalität war mit 7,1% in der Gruppe der Patienten die an der Glucose-Insulin-Infusion teilnahmen deutlich geringer als in der Gruppe der Nicht-Teilnehmer mit 24,5% ( $p= 0,027$ ).

Eine intensivierete Insulintherapie zur Behandlung des Diabetes erhielten anschließend 34,2% der Glucose-Insulin-Infusion Teilnehmer vs. 2,7% der Nicht-Teilnehmer ( $p= 0,001$ ). 46,3% der Glucose-Insulin-Infusion Teilnehmer nahmen anschließend an einer Diabetesschulung



teil. Das Auftreten einer schweren Hypoglykämie wurde in keiner der beiden Gruppen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes beobachtet.

### Daten zu Glucose-Insulin-Infusion

Die Diabetiker, die eine Glucose-Insulin-Infusion erhielten, bekamen im Mittel über  $33 \pm 13$  Stunden eine Insulinmenge von  $1,6 \pm 2,2$  IE/Stunde infundiert. Der Blutzucker zu Beginn der Glucose-Insulin-Infusion betrug  $234 \pm 88$  mg/dl. Der Blutzucker nach 24 Stunden Glucose-Insulin-Infusion hatte im Mittel einen Wert von  $171 \pm 53$  mg/dl. Am Ende der Glucose-Insulin-Infusion betrug der Blutzucker im Durchschnitt  $152 \pm 52$  mg/dl (Abbildung 10).

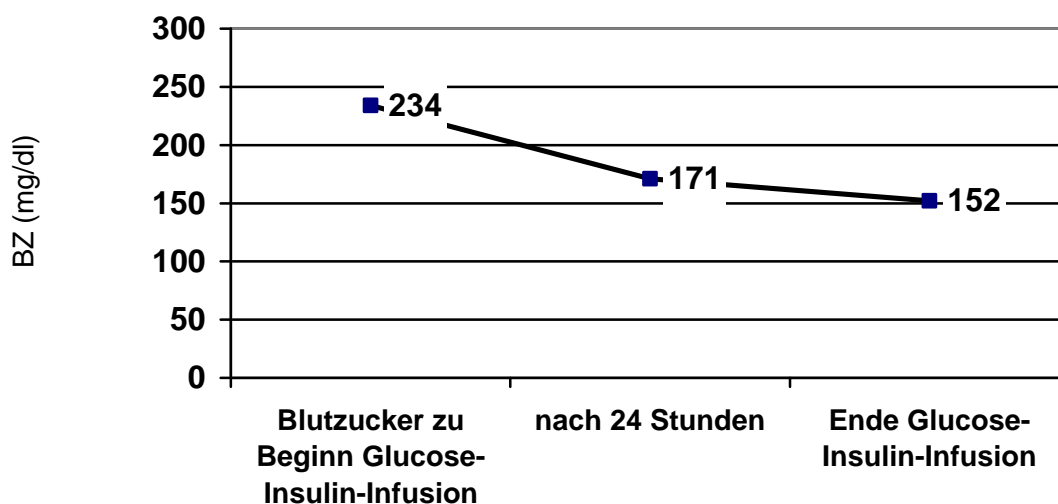


Abbildung 10: Blutzucker während Glucose-Insulin-Infusion

Nach 24 Stunden waren im Mittel  $42 \pm 14$  IE Insulin infundiert worden, am Ende der Behandlung mit der Glucose-Insulin-Infusion waren es insgesamt durchschnittlich  $54 \pm 29$  IE/Stunde.

### 3.7. Hospitalmortalität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

1999 betrug die Hospitalmortalität der Patienten, die mit akutem Myokardinfarkt ins Krankenhaus München-Schwabing aufgenommen wurden insgesamt 21,2%, welche sich wie folgt aufteilte: 29,4% der Diabetiker und 16,2% der Nicht-Diabetiker waren im Laufe des Krankenhausaufenthaltes verstorben ( $p=0,004$ ). Innerhalb der ersten 24 Stunden starben 1999 8,5% der Patienten und 12,7% nach 24 Stunden.

Bei einzelner Betrachtung der Diabetes- und Nicht-Diabetesgruppe sieht man, dass 13,5% der Diabetiker bereits innerhalb der ersten 24 Stunden im Krankenhaus verstarben, vs. 5,4% der Nicht-Diabetiker ( $p=0,01$ ). Über den Zeitpunkt der ersten 24 Stunden hinaus verstarben 15,9% der Diabetiker vs. 10,8% der Nicht-Diabetiker (n.s.) (Abbildung 11).

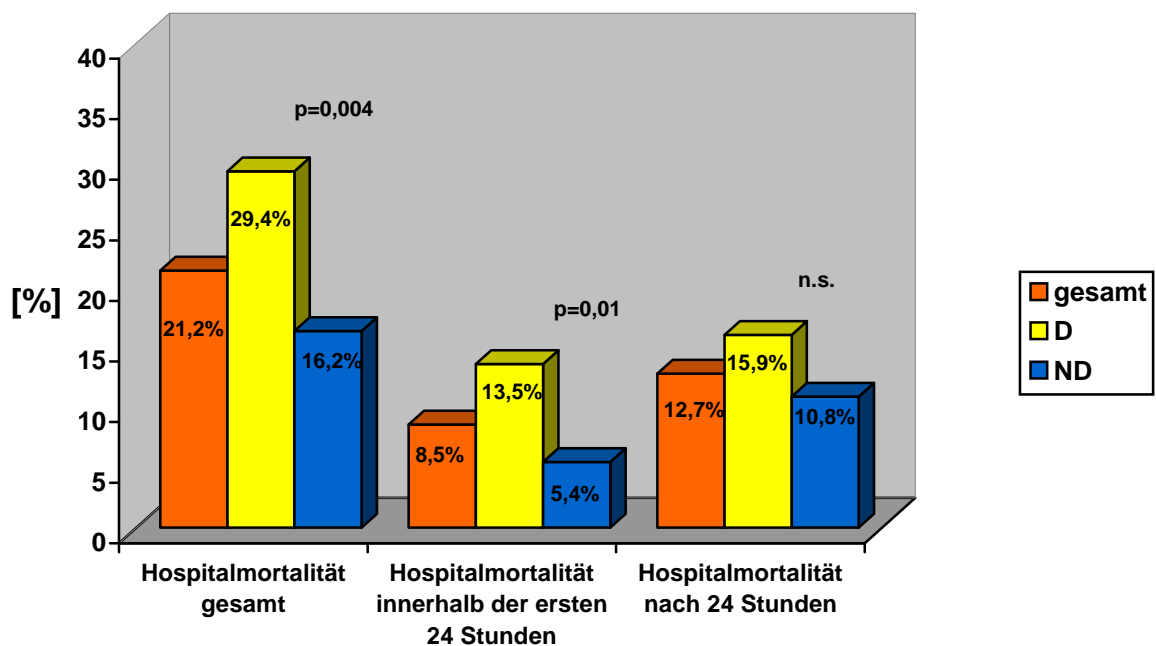


Abbildung 11: Hospitalmortalität 1999

Es wird deutlich, dass 1999 die Gesamthospitalmortalität bei Diabetikern (29%), verglichen mit Nicht-Diabetikern, um 2,5fach erhöht war. Die Mortalität innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme war 3fach höher bei Diabetikern (13,5%) vs. Nicht-Diabetikern (5,4%).

2001 betrug die Hospitalmortalität insgesamt 15,1%, welche sich wie folgt aufteilt: 16,5% der Diabetiker und 13,7% der Nicht-Diabetiker sind im Laufe des Krankenhausaufenthaltes verstorben (n.s.) (1999 signifikant). Innerhalb der ersten 24 Stunden starben 2001 4,5% der Patienten und 15,1% nach 24 Stunden.

Bei einzelner Betrachtung der Diabetes- und Nicht-Diabetes Gruppe sieht man, dass 2001 4,4% der Diabetiker bereits innerhalb der ersten 24 Stunden verstarben, vs. 4,5% der Nicht-Diabetiker (n.s.) (1999 signifikant). In der Folge verstarben 13,3% der Diabetiker und 9,9% der Nicht-Diabetiker (Abbildung 12).

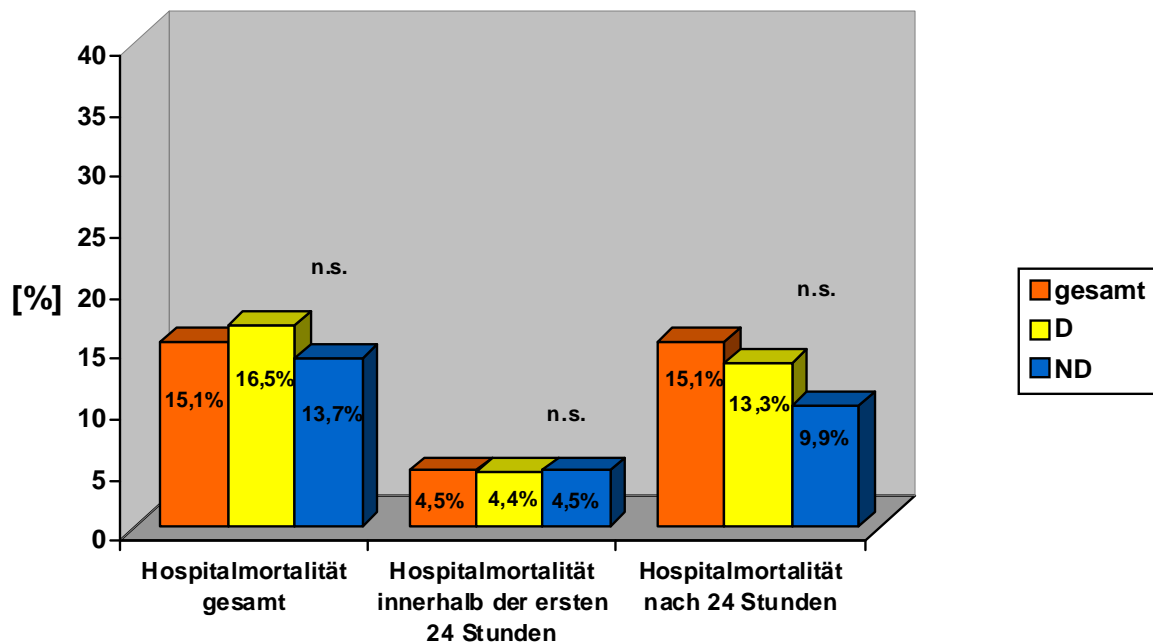


Abbildung 12: Hospitalmortalität 2001

## Vergleich der Hospitalmortalität zwischen 1999 und 2001

Die Hospitalmortalität betrug 1999 insgesamt 21,2%, wohingegen sie 2001 14,5% betrug ( $p=0,030$ ). Dies entspricht einer absoluten Reduktion von 6,7%, sowie einer relativen Reduktion von 31,6%. Die Hospitalmortalität der Gruppe der Diabetiker betrug 1999 29,4% und 2001 16,5% ( $p=0,028$ ). Dies entspricht einer absoluten Reduktion von 12,9%, sowie einer relativen Reduktion von 43,9%. Die Hospitalmortalität der Gruppe der Nicht-Diabetiker betrug 1999 16,2%, sowie 2001 13,7% (n.s.) (absolute Reduktion 2,5%; relative Reduktion 15,4%) (Abbildung 13).

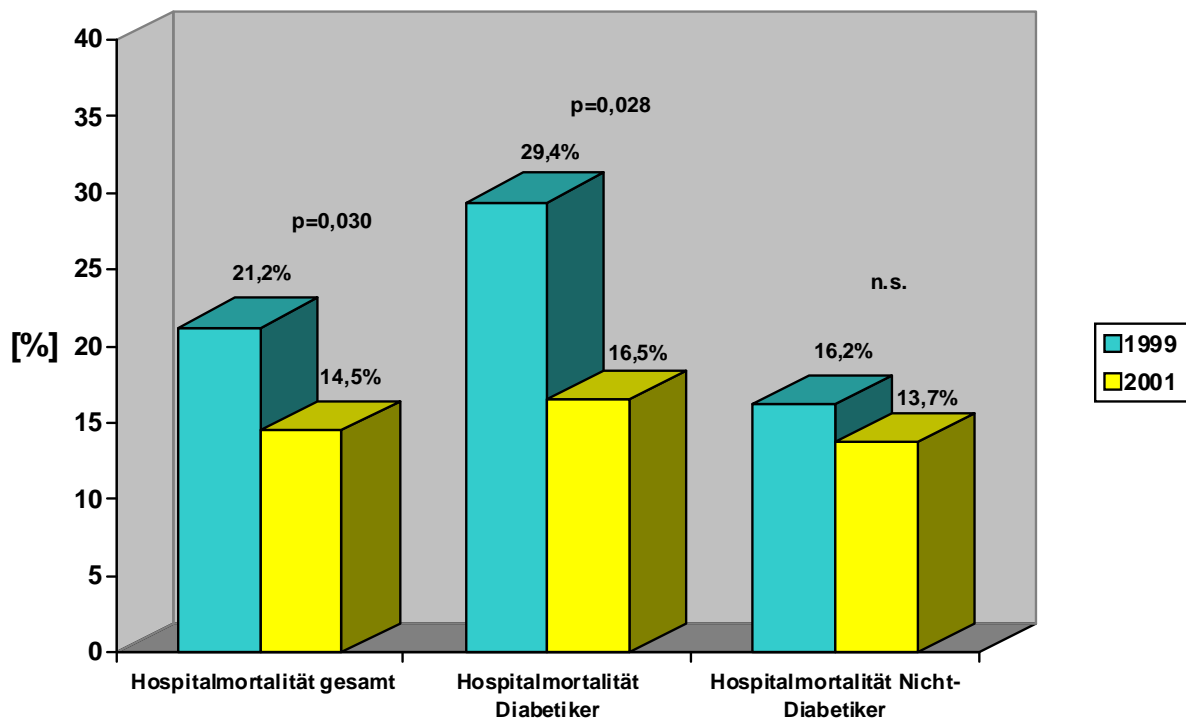


Abbildung 13: Hospitalmortalität 1999 und 2001 im Vergleich

Betrachtet man die 24-Stunden-Hospitalmortalität, so betrug sie 1999 8,5% und 2001 4,1% ( $p= 0,026$ ). Dies entspricht einer absoluten Reduktion um 4,4%, sowie einer relativen Reduktion von 51,8% (Abbildung 14).

Betrachtet man die 24-Stunden-Hospitalmortalität in der Gruppe der Diabetiker, so war diese 1999 13,5%, im Vergleich zu 4,4% in 2001 ( $p= 0,027$ ) (absolute Reduktion 9,1%; relative Reduktion 67,4%). Die 24-Stunden-Hospitalmortalität in der Gruppe der Nicht-Diabetiker war nicht signifikant unterschiedlich, 5,4% 1999 und 4,0% 2001 (absolute Reduktion 1,4%; relative Reduktion 25,9%) (Abbildung 14).

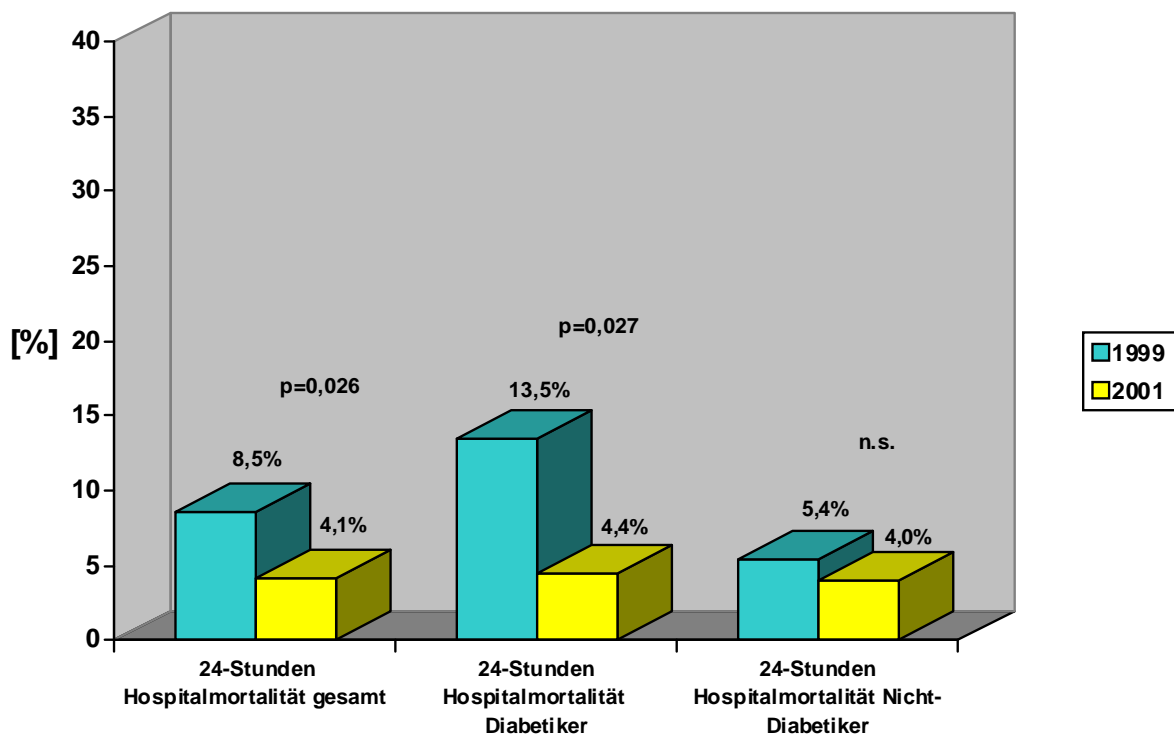


Abbildung 14: 24-Stunden-Hospitalmortalität 1999 und 2001 im Vergleich

Die Hospitalmortalität nach den ersten 24 Stunden betrug 1999 12,7% und 2001 15,1% (n.s.) (Abbildung 15).

Betrachtet man die Hospitalmortalität nach den ersten 24 Stunden in der Gruppe der Diabetiker, so war diese 1999 15,9%, im Vergleich zu 13,3% in 2001 (n.s.).

Die Hospitalmortalität nach den ersten 24 Stunden in der Gruppe der Nicht-Diabetiker war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich, 10,8% 1999 und 9,9% 2001 (n.s.) (Abbildung 15).

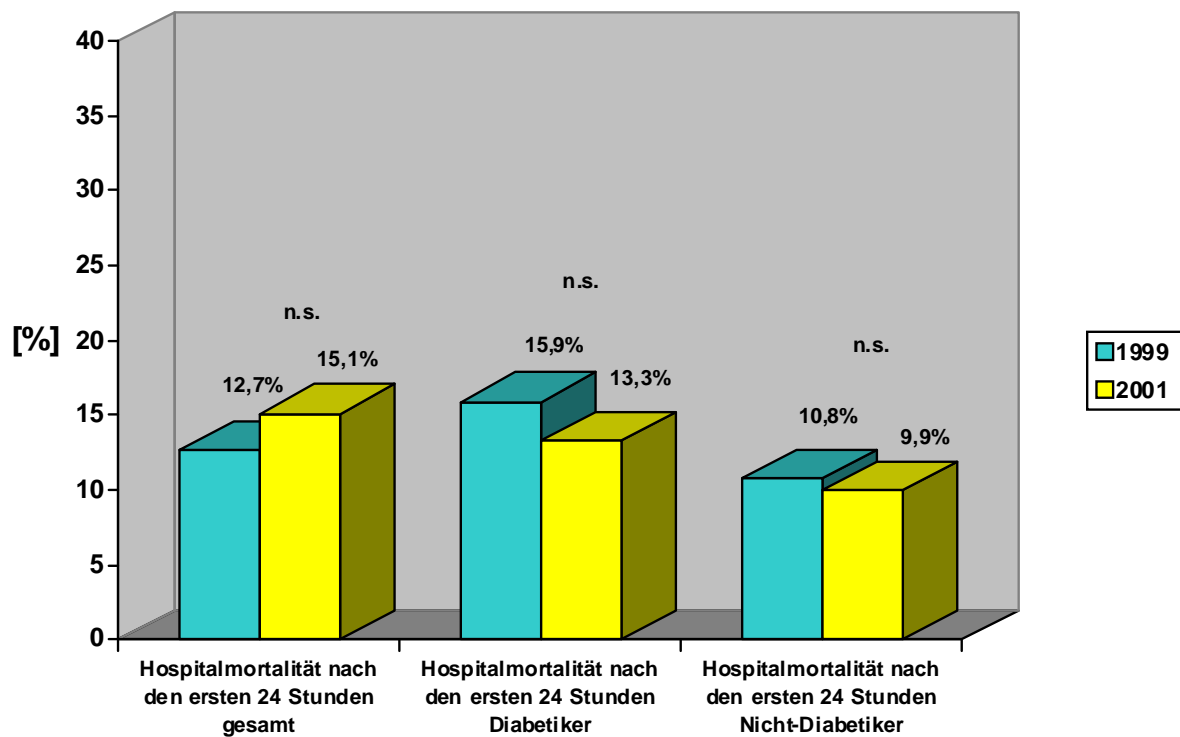


Abbildung 15: Hospitalmortalität nach den ersten 24 Stunden 1999 und 2001 im Vergleich

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt, dass durch Anwendung neuer therapeutischer Optionen und durch Intensivierung bestehender Therapiemaßnahmen die Hospitalmortalität von Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt so reduziert werden kann, dass sie sich von derjenigen der Nicht-Diabetiker nicht mehr wesentlich unterscheidet.

Die Hospitalmortalität ist im Jahre 2001 bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht signifikant unterschiedlich (16,5% vs. 13,5%, n.s.). Auch die Hospitalmortalität während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme ist im Jahre 2001 bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht signifikant unterschiedlich (4,4% vs. 4,5%, n.s.).

1999 liegt die Hospitalmortalität bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt höher als bei Nicht-Diabetikern (29,4% vs. 16,2%,  $p < 0,001$ ), die Hospitalmortalität während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme ist 1999 bei Diabetikern 2,5mal höher als bei Nicht-Diabetikern (13,5% vs. 5,4%,  $p = 0,01$ ).

Bei einem Vergleich der Daten von 1999 und 2001 ergibt sich eine absolute Reduktion der Hospitalmortalität von 6,7%, sowie eine relative Reduktion von 31,6% (21,2% vs. 14,5%,  $p = 0,030$ ). Die Hospitalmortalität während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme konnte in der Gruppe der Diabetiker im Jahre 2001 im Vergleich zu 1999 um 67% reduziert werden (1999: 13,5% vs. 4,4% 2001,  $p = 0,027$ ).

Die Auswertung des Herzinfarktregisters am Krankenhaus München-Schwabing von 1999 zeigt, dass Diabetiker mit akutem Myokardinfarkt weniger intensiv behandelt wurden als Nicht-Diabetiker. 1999 erhielten nur 21,4% der Diabetiker und 37,7% der Nicht-Diabetiker noch am Aufnahmetag eine Akut-PTCA ( $p = 0,002$ ). Insgesamt wurde bei 38,1% der Diabetiker und bei 62,3% der Nicht-Diabetiker eine PTCA durchgeführt ( $p < 0,001$ ).

Eine Koronarangiographie wurde bei 50,8% der Diabetiker und 77,5% der Nicht-Diabetiker durchgeführt ( $p < 0,001$ ). Ein Stent zur Offenhaltung des betroffenen Gefäßes wurde bei 27,0% der Patienten mit Diabetes und bei 44,1% der Patienten ohne Diabetes eingesetzt ( $p = 0,002$ ).

Im Jahre 2001 konnte die Diagnostik und Anwendung therapeutischer Maßnahmen beim akuten Koronarsyndrom intensiviert werden und insbesondere die Lücke in Bezug auf Diagnostik und therapeutischer Intervention zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern geschlossen werden.

So erhielten im Jahre 2001 50,5% der Diabetiker und 50,7% der Nicht-Diabetiker noch am Aufnahmetag eine Akut-PTCA (n.s.). Der Anteil der durchgeführten PTCA lag im Jahre 2001 bei den Diabetikern bei 72,5% und 75,0% bei den Nicht-Diabetikern (n.s.). Eine Koronarangiographie erhielten 72,5% der Diabetiker und 77,0% der Nicht-Diabetiker (n.s.). Ein Stent zur Offenhaltung des betroffenen Gefäßes wurde bei 51,6% der Diabetiker sowie bei 53,1% der Nicht-Diabetiker eingesetzt (n.s.).

Zur Stoffwechseleoptimierung erhielten von den 91 Diabetikern, die im Jahre 2001 auf die Intensivstation des Krankenhaus München-Schwabing aufgenommen wurden, 42 eine Glucose-Insulin-Infusion, dies entspricht einem Prozentsatz von 46,2%.

Bei einem Vergleich der Maßnahmen zur Frühintervention im Bereich der Koronargefäße bei Diabetikern von 1999 und 2001 zeigt sich, dass Diabetiker 2001 signifikant häufiger eine Akut-PTCA erhielten als 1999 (50,5% vs. 21,4%,  $p < 0,001$ ). Auch der Anteil der bei Diabetikern durchgeführten PTCA war im Jahre 2001 signifikant höher als 1999 (72,5% vs. 38,1%,  $p < 0,001$ ). Koronarangiographien (72,5% vs. 50,8%,  $p < 0,001$ ) sowie Stentimplantationen wurden 2001 bei Diabetikern ebenfalls signifikant häufiger durchgeführt als 1999 (51,6% vs. 27,0%,  $p < 0,001$ ).



## 4.2. Intensivierung der therapeutischen Frühintervention

In einer Studie von Norhammar et al. konnte bereits gezeigt werden, dass bezüglich der Akutintervention eine Unterversorgung der Diabetiker nach Myokardinfarkt vorliegt (54).

Die Daten des Herzinfarktregisters am Krankenhaus München-Schwabing von 1999 zeigen ebenfalls, dass bei Diabetikern diagnostische und frühtherapeutische Behandlungsmöglichkeiten seltener als bei Nicht-Diabetikern angewendet werden.

So wurden bei Diabetikern seltener eine Koronarangiographie, eine PTCA oder Stentimplantation durchgeführt als bei Nicht-Diabetikern (Koronarangiographie: 58,8% vs. 77,5%, ( $p < 0,001$ ); Akut-PTCA: 21,4% vs. 37,7%, ( $p < 0,001$ ); PTCA insgesamt: 38,1% vs. 62,3% ( $p < 0,001$ )).

Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die schwedische RIKS-HIA (54). Es konnte hier gezeigt werden, dass eine allgemeine Zurückhaltung in der Anwendung der Thrombolysebehandlung beim Diabetiker bestand.

Auch im Augsburg MONICA Register, welches Patienten im Zeitraum zwischen 1985 bis 1992 untersuchte, konnte nachgewiesen werden, dass bei Diabetikern vorhandene Behandlungsmöglichkeiten weniger oft zur Anwendung kamen (55).

Die Akut-PTCA wurde bei Diabetikern weniger häufig angewendet, obwohl der Vorteil einer raschen, invasiven Diagnostik und gegebenenfalls Intervention insgesamt gegenüber möglichen Nachteilen, z.B. durch die Kontrastmittelgabe bei diabetischer Nephropathie, überwiegt und deshalb unbedingt durchgeführt werden sollte (56,57).

In der TACTICS-Studie wurde gerade für Diabetiker ein Überlebensvorteil durch ein früh invasives Vorgehen gezeigt (58).

Im Jahre 2001 konnte nun die Diagnostik und Anwendung therapeutischer Maßnahmen beim akuten Koronarsyndrom intensiviert werden und insbesondere die Lücke in Bezug auf Diagnostik und therapeutischer Intervention zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern geschlossen werden.

So erhielten 2001 50,5% der Diabetiker und 50,7% der Nicht-Diabetiker noch am Aufnahmetag eine Akut-PTCA (n.s.). Der Anteil der durchgeführten PTCA insgesamt lag im Jahre 2001 bei Diabetikern bei 72,5% und 75,0% bei den Nicht-Diabetikern und war somit ebenfalls ohne signifikanten Unterschied.

Daraus lässt sich schliessen, dass die Hospitalmortalität von Diabetikern durch die Intensivierung bestehender Therapiemaßnahmen sowie Initiierung neuer therapeutischer Maßnahmen in den Bereich von Nicht-Diabetikern gesenkt werden kann.

### **4.3. Reduktion der Hospitalmortalität**

Die Prognose bei Patienten mit einem Myokardinfarkt ist für Diabetiker ungünstiger als für Patienten ohne Diabetes (59,60).

Diese Ergebnisse wurden auch in amerikanischen Studien bestätigt (61). Es konnte gezeigt werden, dass trotz vergleichbarer Verbesserung in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms, der mortalitätsreduzierende Effekt bei Diabetikern weniger ausgeprägt war (61).

Auch das MONICA Register in Schweden zeigte in Bezug auf das Outcome nach einem Myokardinfarkt ähnliche Ergebnisse (62).

Die Ergebnisse des MONICA Register in Finnland und in Deutschland zeigen ebenfalls eine hohe Mortalitätsrate bei Patienten mit Diabetes und Myokardinfarkt (63,55). Trotz einer verbesserten Mortalitätsrate bei Patienten mit instabiler KHK (64), blieb das Outcome bei Diabetikern ungünstig (65,66).

Die vorliegenden Daten von 1999 haben ergeben, dass die Hospitalmortalität bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt fast 2fach erhöht ist gegenüber Nicht-Diabetikern (29% vs.16%,  $p<0,001$ ).

Auch die MONICA-Augsburg-Studie (MONICA = MONItoring of Trends and Determinantes in Cardiovascular Diseases) zeigte für die Augsburger Bevölkerung ebenfalls eine doppelt so

hohe Gesamthospitalmortalität bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt (55). Eine fast zweifach erhöhte Hospitalmortalität konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden (67,68,69,70,71,72).

Die Daten von 1999 zeigen ebenfalls, dass Diabetiker in den ersten 24 Stunden besonders gefährdet sind (< 24-Stunden Mortalität 13,5% vs. 5,4%,  $p=0,01$ ).

Im Herzinfarktregister am Krankenhaus München-Schwabing von 2001 ist die Mortalität innerhalb der ersten 24 Stunden zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern vergleichbar (4,4% vs. 4,5%, n.s.) und auch in der weiteren Hospitalphase ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (16,5% vs. 13,7%, n.s.).

Von 1999 zu 2001 reduzierte sich die Mortalität von Diabetikern innerhalb der ersten 24 Stunden um 67%. Die Verminderung der Gesamtmortalität betrug 44%.

#### **4.4. Stoffwechseloptimierung in der Akuttherapie des Myokardinfarktes**

##### **4.4.1. Glucose-Insulin-Infusion**

Die nahezu 50%ige Reduktion der Gesamthospitalmortalität ist im Wesentlichen auf eine Reduktion innerhalb der ersten 24 Stunden zurückzuführen, in der auch die kontinuierliche intravenöse Glucose-Insulin-Applikation zur Stoffwechseloptimierung durchgeführt wurde.

Seit der Publikation der DIGAMI-Studie (73,74), die die Vorteile einer Glucose-Insulin-Infusion bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt aufzeigte, steht die Stoffwechseloptimierung zunehmend im Focus der Strategien.

In dieser Studie wurden 620 Diabetiker mit akutem Myokardinfarkt mit einer Glucose-Insulin-Infusion über mindestens 24 Stunden therapiert, gefolgt von einer mehrmonatigen Insulinbehandlung, oder durch eine konventionelle Therapie behandelt.

Während die Blutglucose bei Aufnahme zwischen beiden Gruppen vergleichbar war (277 mg/dl vs. 289 mg/dl), wiesen die mit einer Glucose-Insulin-Infusion behandelten Diabetiker

nach 24 Stunden und bei Entlassung aus der Klinik eine bessere Stoffwechsellage als die konventionell therapierten Patienten auf (173 mg/dl vs. 211 mg/dl; 148 mg/dl vs. 162 mg/dl). Eine Reduktion der Mortalität während der Hospitalphase wurde bei den Diabetikern erzielt, die eine Glucose-Insulin-Infusion erhielten, zuvor nicht mit Insulin behandelt wurden und ein niedriges kardiovaskuläres Risiko aufwiesen.

Nach einem Jahr und am Ende der Verlaufsbeobachtung (im Mittel nach 3,4 Jahren) war die Mortalität der mit einer Glucose-Insulin-Infusion therapierten Diabetiker gegenüber den konventionell behandelten Diabetikern signifikant reduziert: 19% vs. 26% nach einem Jahr, 33% vs. 44% am Ende der Verlaufsbeobachtung. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 30% bzw. 28% (73,74).

Bewährt hat sich ein Stufenschema der Glucose-Insulin-Infusion, welches eine peripher-venöse Applikation ermöglicht, bisher zu keinen schweren Hypoglykämien führte und keine übermäßige Volumenbelastung nach sich zog.

Mit der DIGAMI 2 Studie (75) konnte gezeigt werden, dass die Lücke bei der Akuttherapie von Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt gegenüber Nicht-Diabetikern zunehmend geschlossen wird.

In die Studie, die in 48 Krankenhäusern in Schweden, Norwegen, Dänemark, den Niederlanden und Grossbritannien durchgeführt wurde, wurden 1253 Patienten eingeschlossen. Es konnten nur etwa 50% der angestrebten 3000 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, was die Aussagekraft von DIGAMI 2 einschränkt (75).

In der DIGAMI-2-Studie wurden 3 Behandlungsstrategien bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt, die in ihren klinischen Charakteristika im wesentlichen vergleichbar waren, untersucht.

In der ersten Behandlungsgruppe wurden die Patienten mit einer initialen Insulin-Glucose-Infusion, gefolgt von einer intensivierten Insulinbehandlung, behandelt.

In der zweiten Gruppe erhielten die Patienten eine initiale Insulin-Glucose-Infusion mit anschließender konventioneller Behandlung und in der dritten Gruppe wurde eine konventionelle Behandlung von Beginn an durchgeführt (75).

Am Ende der Beobachtung lagen die HbA1c-Werte in allen drei Gruppen bei 6,8%. Und die Mortalität nach zwei Jahren war mit 23,4%, 22,6% und 19,6% in allen drei Gruppen vergleichbar, insgesamt war also die Mortalität in allen drei Gruppen weit niedriger als ursprünglich angenommen.

Es wurde in allen drei Behandlungsgruppen ein sehr gutes Behandlungsergebnis bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt erzielt.

Die Frage, ob die Senkung einer Hyperglykämie unbedingt mit Insulin erfolgen sollte kann die DIGAMI 2 Studie jedoch nicht beantworten. So wurde in der DIGAMI 2 Studie die Glucose-Insulin-Infusion zur Optimierung der Stoffwechsellage in der Gruppe 1 und 2 angewandt, jedoch wurde auch in den Gruppen 2 und 3 zusätzlich noch mit Insulin therapiert. So erhielten in der Gruppe 3, obwohl vom Studienprotokoll nicht vorgeschrieben, 14% eine Insulin-Glucose-Infusion und 41% zusätzliche Insulininjektionen (75).

In einer der Gruppen hätte man sich das Erreichen einer noch besseren Stoffwechsellage gewünscht (HbA1c 6%), um dadurch statistische Unterschiede zum 2-Jahres-Outcome zu erzielen. Durch eine noch konsequentere Anwendung der Insulin-Glucose-Infusion wäre dies möglich gewesen.

Die Ergebnisse der DIGAMI 2 Studie (75), sowie die Ergebnisse der Studie von van den Berghe et al. (76) unterstützen die These, dass eine strikte Blutzuckereinstellung zur Stoffwechsellageoptimierung mehr noch als die Insulinbehandlung bzw. die Insulindosis (77) der entscheidende Faktor zur Prognoseverbesserung bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt ist.

Die Insulin-Glucose-Infusion, deren Dosierung über Perfusor in der Akutphase kardiovaskulärer Komplikationen eine schnelle Senkung des Blutzuckers mit einer differenzierten Steuerung der Stoffwechsellage ermöglicht, erscheint hierzu am besten geeignet.

#### **4.4.2. Zur Prävalenz von Störungen des Glucosemetabolismus**

Die vorgelegte Studie berichtet von den Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität beim akuten Koronarsyndrom und wie die Behandlung und Prognose bei Patienten mit Diabetes mellitus und akutem Koronarsyndrom zu optimieren bzw. zu verbessern ist.

Dies könnte grosse Auswirkungen für die zukünftige Behandlung des akuten Myokardinfarktes bei Diabetikern haben, nicht zuletzt weil der Diabetes mellitus ein häufiges Krankheitsbild bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist (59). Auch das Herzinfarktregister am Krankenhaus München-Schwabing der Jahre 1999 und 2001 zeigt, dass die Morbidität und Mortalität nach solchen Ereignissen hoch ist.

Mindestens 50% aller Todesfälle bei Diabetikern sind der koronaren Herzkrankheit zuzuschreiben (60).

Des weiteren werden präventive Maßnahmen, insbesondere bereits an einen gestörten Glucosemetabolismus gerichtet, in Zukunft an Bedeutung zunehmen, nicht zuletzt im Hinblick auf eine Zunahme des Diabetes Typ 2 in der Bevölkerung.

Die RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedisch Heart Intensiv Care Admission) Studie berichtet, dass 20,3% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die jünger als 80 Jahre waren, ebenfalls an einem Diabetes litten (54).

In diesem Zusammenhang konnte auch gezeigt werden, dass die Prävalenz eines zuvor noch nicht diagnostizierten Diabetes sowie Störungen des Glucosestoffwechsels, die einem Diabetes vorausgehen, ebenfalls als hoch einzuschätzen sind.

Ein durchgeführter oraler Glucosebelastungstest (OGTT) ergab, dass 31% der Patienten einen Diabetes hatten und 35% eine gestörte Glucosetoleranz.

Um den Einfluß von „akutem Stress“ auszuschliessen, wurde der OGTT nach 3 Monaten wiederholt und erbrachte vergleichbare Ergebnisse. Zusammenfassend liess sich zeigen, dass 2/3 der Patienten, die zunächst als Nicht-Diabetiker eingestuft wurden, zumindest eine gestörte Glucosetoleranz aufwiesen.

Das Augsburg MONICA Register beobachtete ebenfalls eine 21% Prävalenz des Diabetes unter Patienten mit akutem Myokardinfarkt (55).

Die Zahlen einiger anderer vorangehender Studien erbrachten eine Prävalenz des Diabetes zwischen 10-24% bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (93,94,95,96).

Der Blutzucker bei Aufnahme korreliert mit der Mortalität bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt und spielt somit eine entscheidende Rolle für die Prognose der Patienten mit akutem Myokardinfarkt (17,18).

Dies zeigt auch das Herzinfarktregister des Krankenhaus München-Schwabing sowohl im Jahre 1999 als auch 2001. Patienten, die während der Behandlung im Krankenhaus verstarben hatten bei Aufnahme einen höheren Blutzuckerspiegel, als jene die nicht verstarben.

Durch frühzeitige Intervention und Optimierung der Stoffwechsellage kann diese Beziehung aufgehoben werden und damit die Mortalität bei einem akutem Myokardinfarkt gesenkt werden (73,74).

Der Glucosemetabolismus ist bei einer Vielzahl von Patienten mit akutem Myokardinfarkt gestört. So zeigt jeder dritte Patient mit akutem Myokardinfarkt und ohne zuvor bekannten Diabetes eine diabetische Stoffwechsellage und eine gestörte Glucosetoleranz (16).

Die hohe Prävalenz von Störungen des Glucosemetabolismus während der akuten Phase eines Myokardinfarktes ist bekannt. Diese Veränderungen wurden bereits von Wahlberg (78) und Paasikivi (79) 1966 und 1970 beschrieben.

Bereits eine gestörte Glucosetoleranz wurde in einer Studie von Bartnik et al. als ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität und Morbidität nach einem Myokardinfarkt beschrieben (99).

Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer genauen Diagnostik in Bezug auf den Glucosemetabolismus bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem Myokardinfarkt.

Wenn Patienten mit koronarer Herzerkrankung Störungen im Bereich des Glucosemetabolismus aufweisen, zeigt sich dies oftmals und ausschliesslich in einem pathologischen oralen Glucosebelastungstest, wohingegen der Nüchtern-Blutzuckerwert im Normbereich liegt (99).

Das pathologische Ergebnis eines OGTT stellt ein erhöhtes Risiko für die zukünftige Entwicklung eines Diabetes und diabetesspezifischer Komplikationen, insbesondere in Bezug auf die kardiale Morbidität und Mortalität, dar (80,81,82).

Es ist zu fordern, dass solche Patienten vor einem erneuten kardialen Ereignis erkannt und behandelt werden müssen. Aufgrund der häufigen metabolischen Dysfunktion (83) sollte bei jedem Patienten mit akutem Myokardinfarkt der Blutzucker bei Aufnahme und mehrmals im weiteren Verlauf bestimmt werden.

Zusätzlich muss in der Postinfarktperiode ein oraler Glucosebelastungstest durchgeführt werden.

Die enge Beziehung zwischen dem Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen kommt auch in der aktuellen gemeinsamen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) zum Ausdruck.

Hier wird bei jedem Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. akutem Koronarsyndrom die Durchführung eines oralen Glucosebelastungstest zur Diabetesdiagnostik empfohlen. Die alleinige Bestimmung des Nüchtern-Blutzuckerwertes ist nicht mehr ausreichend (100).



#### **4.4.3. Pathophysiologische Betrachtung / Mechanismen zwischen Hyperglykämie und schlechterem Outcome bei Myokardinfarkt**

Früher wurde postuliert, dass eine Hyperglykämie bei Aufnahme von Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein einfaches Phänomen im Sinne einer Stressreaktion sei, vermittelt durch Kortisol und Noradrenalin (89).

In einer Studie von Norhammar et al. fand sich jedoch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne vorher bekannten Diabetes bei fast einem Drittel der Patienten bei Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests eine diabetische Stoffwechsellage oder eine gestörte Glucosetoleranz (16). Diese sind auch nach mehreren Monaten nachweisbar, was gegen eine allein stressinduzierte Hyperglykämie spricht (16).

Nach heutigen Erkenntnissen beeinflusst eine Hyperglykämie das Myokard wie folgt. Das bevorzugte Substrat für das Myokard sind freie Fettsäuren, zum Beispiel während einer Fastenperiode, Glucose postprandial, sowie Lactat und freie Fettsäuren während einer Belastung.

Wenn das Myokard in den anaeroben Stoffwechsel wechselt, wie zum Beispiel während einer Ischämie, ist das Gleichgewicht zwischen den Substraten gestört, freie Fettsäuren und ihre unoxidierten Produkte akkumulieren und können zum myokardialen Zelltod führen (90).

In einer langandauernden Ischämie sorgen andere exogene Veränderungen wie eine nochmals gesteigerte Katecholaminausschüttung, ein weiteres Ansteigen der freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe und eine reduzierte Insulinsekretion für eine Exazerbation der Situation (90).

Dies kann zum myokardialen Zelltod, zu Ischämie abhängigen Arrhythmien und zum Pumpversagen führen (90,91).

Deshalb ist die Hyperglykämie zum Zeitpunkt des Infarktes ein wichtiger und potentiell veränderbarer Risikofaktor.

Die Abfolge der oben beschriebenen Ereignisse könnte durch den Ersatz der notwendigen Substrate und Energieunterstützung verhindert werden, wie z.B. im Sinne einer Glucose-Insulin-Infusion (73,74).

Eine andere Begründung für die Assoziation zwischen Hyperglykämie und schlechterem Outcome bei Myokardinfarkt beinhaltet die Tatsache, dass die akute Hyperglykämie zu einer vermehrten Diurese führt (92).

Die daraus resultierende Volumenreduktion könnte den Frank-Starling-Mechanismus beeinflussen, bei welchem ein vermindertes enddiastolisches Volumen zu einem verminderten Schlagvolumen führt (92).

Für Diabetiker ist ausserdem eine erhöhte Gerinnungsneigung aufgrund gesteigerter Thrombozytenaktivität und gleichzeitig verringerter, plasmatischer Antikoagulatoren und reduzierter Fibrinolyse charakteristisch (97).

Im Herzinfarktregister am Krankenhaus München-Schwabing kamen im Jahre 2001 erstmals verstärkt Glykoproteinrezeptor (GP IIb/IIIa)- Inhibitoren (Abciximab, Integrilin, Tirofiban) zur Anwendung, die die fibrinvermittelte Thrombozytenaggregation zusätzlich hemmen und damit auch bei bereits aktivierten Thrombozyten wirksam sind (97).

Die zusätzliche Aggregationshemmung ist vor allem im Hinblick auf die Restenoserate von Interesse (98). Im Vergleich zu Nicht-Diabetikern reduzierte der GP-IIb/IIIa-Rezeptor-antagonist Abciximab nach PTCA die Reinfarkt und Mortalitätsrate bei Diabetikern stärker (98). Nach Stentimplantation senkte er bei Diabetikern die Einjahressterblichkeit von 4,1% auf 1,2% (98).

Als weitere pathophysiologische Besonderheit spielen auch Veränderungen der kardialen autonomen Funktion eine Schlüsselrolle im Bereich der Störungen des diabetischen Herzens (84,85).

Hier steht insbesondere das Ungleichgewicht von kardial-sympathischer und kardial-parasympathischer Aktivität als Kennzeichen der Störung der kardialen autonomen Funktion des Diabetikers im Vordergrund.

So treten bei Diabetikern häufig eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität und eine erhöhte Ruhfrequenz auf (86). Beide Veränderungen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (86,87). So war zum Beispiel auch in der 30jährigen Nachbeobachtung der Framingham-Studie eine erhöhte Ruhfrequenz mit einer Zunahme der Mortalität verbunden (87). Auch im Register des Krankenhaus München-Schwabing für Myokardinfarktpatienten war die Herzfrequenz von Diabetikern bei Aufnahme signifikant höher als bei Nicht-Diabetikern.

Diese Beobachtungen unterstützen den Einsatz von  $\beta$ -Blockern. Es konnte in Studien jedoch nachgewiesen werden, dass diese bei Diabetikern mit Myokardinfarkt weniger oft zum Einsatz kommen als bei Nicht-Diabetikern (88).

#### **4.5. Diabetologisch kardiologische „Task force“/ Wege zur Problemlösung**

Die seltenere Anwendung moderner Therapieverfahren ist bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mit akutem Koronarsyndrom für die ungünstigere Prognose mitverantwortlich.

Die rasche und exakte Erfassung der klinischen Symptomatik sowie die Einleitung darauf basierender diagnostischer Maßnahmen ist Voraussetzung, um bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt prognoseverbessernde therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Das Herzinfarktregister am Krankenhaus München-Schwabing zeigt, dass eine Intensivierung der verschiedenen Behandlungsstrategien bei Diabetikern zu einer Senkung der Hospitalmortalität führt.

Erreicht werden konnte dieses Ziel durch eine diabetologisch - kardiologische „Task force“ deren Ziel es war, bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu optimieren und damit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu begegnen.

Die Analyse zeigt die Notwendigkeit zur frühen Intervention im Bereich des arteriellen Gefäßverschlusses und zusätzlich im Bereich des gestörten Stoffwechsels.

Es ist demnach vordringlich, Störungen der Stoffwechsellage frühzeitig zu erkennen, um diese auch frühzeitig zu therapieren.

Register zur Erfassung von Herzinfarktpatienten, wie das Herzinfarktregister am Krankenhaus München-Schwabing, unterstützen das Ziel, die Prognose von Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt zu überwachen und zu verbessern.

Insbesondere der Einsatz neuer therapeutischer Optionen und ihr Effekt auf den Krankheitsverlauf kann so evaluiert werden.

Eine kontinuierliche Sicherung und Verbesserung der Qualität wird somit möglich.

## 5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es zu zeigen, dass durch Initiierung neuer therapeutischer Optionen, sowie durch Intensivierung bestehender Therapiemaßnahmen die Prognose von Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt verbessert werden kann.

Es wurden alle 296 Patienten, die im Jahre 2001 auf die internistische Intensivstation des Krankenhauses München-Schwabing mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt aufgenommen wurden, in die Studie eingeschlossen. Mittels einer standardisierten Erfassung wurden für alle Patienten klinische Charakteristika, Co-Morbidität, therapeutische Intervention und Hospitalmortalität analysiert. Zusätzlich wurden die Daten des Jahres 2001 mit denen des Jahres 1999, die in gleicher Weise erhoben wurden, verglichen.

Die Untersuchung zeigt, dass sich die Hospitalmortalität im Jahre 2001 bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht signifikant unterscheidet (16,5% vs. 13,5%, n.s.). Auch die Hospitalmortalität während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme war im Jahre 2001 bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern ohne signifikanten Unterschied (4,4% vs. 4,5%, n.s.).

1999 betrug die Hospitalmortalität bei Diabetikern noch 29,4% vs. 16,2% bei Nicht-Diabetikern ( $p < 0,001$ ), die Hospitalmortalität während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme war 1999 bei Diabetikern 2,5mal höher als bei Nicht-Diabetikern (13,5% vs. 5,4%,  $p = 0,01$ ).

Im Vergleich der Daten von 1999 und 2001 entspricht dies einer absoluten Reduktion der Hospitalmortalität von 6,7%, sowie einer relativen Reduktion von 31,6%. Die Hospitalmortalität während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme konnte in der Gruppe der Diabetiker im Jahre 2001 im Vergleich zu 1999 um 67% reduziert werden ( $p = 0,027$ , 2001 vs. 1999).

Im Jahre 2001 konnte die Diagnostik und Anwendung therapeutischer Maßnahmen beim akuten Koronarsyndrom intensiviert werden und insbesondere die Lücke in Bezug auf Diagnostik und therapeutischer Intervention zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern geschlossen werden.

Die nahezu 50% Reduktion der Gesamthospitalmortalität ist im Wesentlichen auf eine Reduktion innerhalb der ersten 24 Stunden zurückzuführen, in der im Jahre 2001 die kontinuierliche intravenöse Glucose-Insulin-Applikation zur Stoffwechseleoptimierung durchgeführt wurde.

2001 erhielten 50,5% der Diabetiker und 50,7% der Nicht-Diabetiker noch am Aufnahmetag eine Akut-PTCA (n.s.), der Anteil der durchgeführten PTCA insgesamt lag bei Diabetikern bei 72,5% und 75,0% bei Nicht-Diabetikern (n.s.). 1999 wurde bei Diabetikern seltener eine Akut-PTCA oder PTCA durchgeführt als bei Nicht-Diabetikern (Akut-PTCA: 21,4% vs. 37,7% ( $p < 0,01$ ), PTCA insgesamt: 38,1% vs. 62,3% ( $p < 0,01$ )).

Die seltenere Anwendung moderner Therapieverfahren ist bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mit akutem Koronarsyndrom für die ungünstigere Prognose mitverantwortlich. Die Auswertung des Herzinfarktregister am Krankenhaus München-Schwabing zeigt, dass die Hospitalmortalität von Diabetikern durch die Intensivierung bestehender Therapiemaßnahmen sowie durch Anwendung neuer therapeutischer Maßnahmen in den Bereich von Nicht-Diabetikern gesenkt werden kann. Sie zeigt die Notwendigkeit zur frühen Intervention im Bereich des arteriellen Gefäßverschlusses und zusätzlich im Bereich des gestörten Stoffwechsels.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alberti K G M M, Zimmet P for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of WHO consultation. Diabetic Medicine 1998, 15:539-553
2. WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organisation 1999, 99:2
3. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979, 28:1039-1057
4. WHO Expert Committee on Diabetes mellitus. Second report. Technical Report series 646. Geneva:WHO, 1980
5. World Health Organisation: Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report series 727. Geneva:WHO, 1985
6. King H, Aubert R E, Herman W H. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998, 21:1414-1431

7. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease, 1010-1039. In Braunwald, Zipes, Libby (Editors), Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine 2001. 6th edition.
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP Myocardial infarction redefined -- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000, 36:959-969
9. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ, Moss A, Spodick DH Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: a meaningless distinction. J Coll Cardiol 1999, 33:576-582
10. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979, 241:2035-2038
11. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Doring A, Lowel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. Arch Intern Med 2002, 162:82-89
12. Pyörälä K, Savolainen E, Lehtovirta E, Punsar S, Siltanen P. Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki policemen study. J Chronic Dis 1979, 32:729-745



13. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall study. *Lancet* 1980, 1373-1376
14. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999, 354:617-621
15. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95, 783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999, 22:233-240
16. Norhammar A, Tenerz A, Nilson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002, 359: 2140-2144
17. Norhammar A, Ryden L, Malmberg K: Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non diabetic patients. *Diabetes Care* 1999, 22:1827-1831
18. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997, 350 Suppl 1:SI9-13

19. Loewel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000, 43:218-226
20. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck S C, Deychak Y, Simoons M L, Califf RM, Topol E J, Ross A M. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:1661-1669
21. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339: 229-234
22. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002, 324:939-942
23. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:954-960

24. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000, 102:1014-1019
25. Nesto RW, Philips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986, Suppl. 4c:40-47
26. Scheidt-Nave CE, Barrett-Connor DL, Wingard et al. Resting electrocardiographic abnormalities of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990, 81:899-906
27. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001, 103:102-107
28. Herlitz J, Malmberg K. How to improve the Cardiac Prognosis for Diabetes. *Diabetes Care* 1999, 22 Suppl.2: B89-B96
29. Spector KS. Diabetic Cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998, 21:885-887

30. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980, 92:308-311
31. Singh N. Diabetes, heart rate, and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002, 7:117-129
32. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994, 10:339-383
33. Granger CB, Califf RM. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in myocardial infarction (TAMI) Study group. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:920-925
34. Doron Aronson MD, Elliot J. Mechanisms Determining Course and outcome of Diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine* 1997, 126:296-306
35. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993, 87(Suppl.5):67-76
36. Johnston MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993, 88:2510-2516

37. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptecar E, Attali J-R. Impairment of coronary reserve and Ach-induced coronary vasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993, 42:1017-1025
38. Otter W, Doering W. Klinik und Therapie des Myokardinfarktes bei Diabetes mellitus. *Kliniker* 2000, 2/29:46-53
39. Schnell O. Sympathetic innervation and blood flow in the diabetic heart. Catecholamine Research: From Molecular Insights to Clinical Practice. In: Nagatsu T, Nabeshima T, McCarty R, Goldstein DS, editors. *Kluwer Academic/Plenum Publishers* 2002, 505-508
40. Schnell O. Szintigraphische Charakterisierung von Blutflussregulation und sympathischer Funktion des Herzens bei Diabetikern. *Dtsch Med Wochenschr* 1994, 127:965-970
41. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopf B. Evidence for reduced coronary flow reserve in patients with insulin-dependent diabetes. A possible cause for diabetic heart disease in man. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1997, 105:15-20
42. Christopher B, Granger MD, Robert M. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 1997, 20:704-708
43. Barzilay J, Kronmal RA. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > 65 (CASS). *Am J Cardiol* 1994, 74:334-339

44. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E. Predictors of early mortality and morbidity after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trail, phase II. *Circulation* 1992, 85:1254-1264
45. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Libermann HA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995, 91:979-989
46. Vigorito C, Betocchi S, Bonzani G, Guidice P, Miceli D, Piscione F et al. Severity of coronary artery disease in diabetic patients. *Am Heart J* 1980, 100 (6 Ptl):782-787
47. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000, 102:2180-2184
48. Ledet T. Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia* 1968, 4:268-270
49. Gray RJ, Yudkin JS, Patterson DLH. Plasminogen activator inhibitor in plasma- a risk faktor for myocardial infarction in diabetic subjects. *Brit Heart J* 1993, 69:228-232

50. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharett AR, Chambless LE. Prospectib study of haemostatic factores and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997, 96:1102-1108
51. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbatolo A, Strano A, Ciabattoni G. Thromboxane biosynthesis and platet function in typ II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990, 322:1769-1774
52. Vague D, Raccah D, et al. Hemobiology, vascular disease and diabetes with special reference to impaired fibrinolysis. *Metabolism* 1992, Supl. 41:2-6
53. Kannel WB, D` Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular diseases: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990, 120:672-676
54. Norhammer A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensiv Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003, 24:838-44
55. Loewel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Gostomzyk U, Keil U. Das diabetesbedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studie 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999, 8:11-21

56. Soma VR, Cavusoglu E, Vidhun R, Frishman WH, Sharma SK. Contrast associated nephropathie. *Heart Dis* 2002, 4: 372-379
57. Briguori C, Manganeli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B. Acetylcysteine and contrast agent associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 1366-1374
58. Cannon CP, Weintarub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIa/IIIb inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001, 344:1879-1887
59. Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988, 9:259-64
60. Herlitz J, Malmberg K, Karlsson BW et al. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetes with myocardial infarction. *Acta med Scand* 1988, 224:31-8
61. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999, 281:1291-1297
62. Aslak R, Lundberg V, Messner T, Eliason M. Ingen minskning av hjärtinfarkter eller kardiell död hos diabetiker 25 till 64 ar under elva ar. Monica-studien i norra Sverige. *Svenska Läkarstämman 2002, Abstract, Diabetologi Nr. 3*



63. Miettinen H, Letho S, Saloma V, Mahonen M, Niemela M, Haffner S, Pyroälä K, Tuomilehto J, for the FINMONICA myocardial infarction register study group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998, 21:69-75
64. Abrahamsson P, Rosengren A, Dellborg M. Improved long term prognosis for patients with unstable coronary syndromes 1988-1995. *Eur Heart J* 2000, 21:533-539
65. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zahao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000, 102:1014-1019
66. Mc Giure D K, Emanuelsson H, Granger C B, Ohman M E, Moliterno D J, White H D, Ardissino D, Box J W, Califf R M, Topol E J for the GUSTO II-b Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO II-b study. *Eur Heart J* 2000, 21:1750-1758
67. Abbud Z, Shindler D, Wilson A, Kostis J. Effects of Diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1995, 130:51-58

68. Christopher B, Granger MD, Robert M. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am College of Cardiology* 1993, 21:920-925
69. Chun BY, Dobson Aj. The Impact of Diabetes on Survival among patients with first Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 1997, 20:704-708
70. Lundberg V, Stegmayer B, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med* 1997, 241:485-492
71. Miettinen D, Letho FINMONICA Myocard Infarct Register Study. Impact of Diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998, 21:69-75
72. Orlander PR, Goff DC, Morrissey M et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and postmyocardial infarction in Mexican-Americans and non Hispanic whites. The corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994, 43:897-902
73. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study group. *BMJ* 1997, 314:1512-1515

74. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999, 99:2626-2632
75. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K. Intense metabolic control by means of insulin patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Jour.* 2005, 26:650-661
76. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345:1359-1367
77. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande F, Lauwers P. Outcome benefit of insulin therapy in the critical ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003, 31: 359-366
78. Wahlberg F. Intravenous glucose tolerance in myocardial infarction, angina pectoris and intermittend claudication. *Acta Medica Scandinavica* 1966, Vol 180, Suppl. 453.
79. Paasikivi J. Long term tolbutamin treatment after myocardial infarction. *Acta Scandinavia* 1970, Suppl. 507.

80. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance: The Withehall study. *Lancet* 1980, 1373-1376.
81. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999, 354:617-621
82. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003, 107:448-454
83. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith S-CJ, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular Disease: A Statment for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999, 100:1134-1146
84. Schnell O, Hammer K, Muhr-Becker D, Ziegler A, Weiss M, Tatsch K, Standl E. Cardiac sympathetic dysinnervation in Type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2002, 16:220-227
85. Singh N. Diabetes, heart rate, and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002, 7:117-129

86. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994, 10:339-383
87. Kannel WB, Kannel C, Pfaffenberger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987, 113:1489-1494
88. Hjalmarsson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Malek I, Ryden L, Vedin AAW, Wedel H, Holmberg S. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981:823-827
89. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000, 355:773-778
90. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994, 343:155-158
91. Opie L. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol* 1975, 36:938-953
92. Bjornholt JV, Eriksson G, Aaser E, Sandvik L, Nittler-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Result from a 22-year follow up of healthy non-diabetic men. *Diabetes Care* 1999, 22:45-49

93. Barbash GI, White HD, Modan M, Van de Werf F. Significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22:707-713.
94. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J AM Coll Cardiol* 1993, 22:920-925
95. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Kober I, Kiaser Nielson P and the TRACE Study group. Long term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction. Relation to antidiabetic treatment. *Eur Heart J* 2000, 21:1937-1943
96. Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Mortality, place and mode of death and reinfarction during a period of 5 years after acute myocardial infarction in diabetic and non diabetic patients. *Cardiology* 1996, 87:423-428
97. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in multicenter trial. EPILOG Investigators. *Circulation* 1998, 97:1912-1920
98. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleimann NS, Hammound T, Booth JE, Sapp SK, Topol EJ. Optimizing the percutaneous

interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trail) diabetic substudy. *Circulation* 1999, 100:2477-2484

99. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Öhrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Heart* 2007, 93:72-77

100. Ryden L, Standl E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Östergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task force on Diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007, 28:88-136

## **7. Danksagung**

Danken möchte ich besonders Herrn Prof. Dr. med. E. Standl und Herrn Prof. Dr. med. O. Schnell für die freundliche Überlassung des Themas.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. med. O. Schnell für die freundliche und konstruktive Unterstützung beim Verfassen der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. W. Otter, der mir jederzeit ein wichtiger und hilfsbereiter Ansprechpartner war. Ebenso danke ich Ihm für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung und der Erstellung der Graphiken.

Weiter bedanke ich mich bei der II. Med. Abteilung für die freundliche Überlassung der EDV und Räumlichkeiten sowie für die freundliche Aufnahme an der Klinik.

An dieser Stelle möchte ich mich auch nochmals bei meiner Frau Karolina für Ihre unermüdliche Geduld während meiner wissenschaftlichen Arbeit und bei meinen Eltern für Ihre grosse Unterstützung während meines Studiums bedanken.



## **8. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Schaefer

Vornamen: Jörg Oliver

Geburtsdatum/ -ort: 13.6.1974 Saarbrücken

Nationalität: Deutsch

Konfession: Katholisch

Familienstand: Verheiratet

### **Schulbildung**

1980 – 1984 Grundschule Saarbrücken Rastpfuhl

1984 – 1993 Wirtschafts– Wissenschaftliches Gymnasium Saarbrücken

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### **Zivildienst**

1993 – 1995 Erste-Hilfe Ausbilder, Malteser Hilfsdienst Saarbrücken

### **Hochschulstudium**

1996 – 2004 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2003 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2004 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### **Arzt im Praktikum**

06/2004 - 09/2004 Abteilung für Neurochirurgie, Klinikum München-Bogenhausen

### **Assistenzarzt**

10/2004 - 09/2005 Abteilung für Neurochirurgie, Klinikum München-Bogenhausen

10/2005 - 07/2006 Abteilung für Neurologie, Klinikum Dachau

seit 09/2006 Abteilung für Neurologie, Isar Amper Klinikum/ Klinikum München Ost