

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie

Einfluss einer Veränderung der Insulinsensitivität
auf die koronare Flussreserve

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Andreas Klinke
aus Gladbeck
2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Haude
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. A. A. Schmaltz

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 2006

1. EINLEITUNG	5
1.1 EINFÜHRUNG	5
1.2 VOM METABOLISCHEN SYNDROM ZUM DIABETES TYP II	7
1.3 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN UND DEREN MÖGLICHER EINFLUSS AUF DIE INSULINRESISTENZ	8
1.4 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	14
2. FRAGESTELLUNG	16
3. METHODEN	17
3.1 STUDIENPOPULATION	17
3.2 DIE SELEKTIVE KORONARANGIOGRAPHIE, QUANTITATIVE KORONARANGIOGRAPHIE UND DIE ANGIOGRAPHISCHE ANALYSE	25
3.3 INTRAKORONARE DOPPLERUNTERSUCHUNG	26
3.4 HYPERINSULINÄMISCHER-EUGLYKÄMISCHER CLAMPVERSUCH	28
3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	33
4. ERGEBNISSE	35
4.1 INSULINSENSITIVITÄT	35
4.2 INTRAKORONARE DOPPLERMESSUNGEN	37
4.3 KORRELATION ZWISCHEN CFR UND INSULINSENSITIVITÄT	43
5. DISKUSSION	45
5.1 DAS STUDIENERGEBNIS	45
5.2 EINFLÜSSE VON FAKTOREN AUF DIE KORONARE MIKROZIRKULATION ODER DIE INSULINSENSITIVITÄT	46
5.3. STUDIENAUSBLICK	51

6. ZUSAMMENFASSUNG	54
7. LITERATURVERZEICHNIS:	55
8. TABELLENANHANG	66
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	68
10. DANKSAGUNG.....	69
11. LEBENSLAUF	70

1. Einleitung

1.1 Einführung

Der arterielle Hypertonus ist Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) und kardiale Ereignisse.

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Diese sind isoliert oder diffus befallen, der Verlauf ist unterschiedlich progredient. Das Krankheitsbild ist multifaktoriell bedingt. Durch die Einengung der Koronargefäße kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. Dauer und Schweregrad der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die klinische Manifestation (1). Die jährliche Inzidenz der KHK ist in den einzelnen Ländern der Welt unterschiedlich. Insgesamt ist sie in China am niedrigsten, gefolgt von den mediterranen Staaten, der BRD, den USA und am höchsten in Finnland (2).

In den letzten Jahren ist in vielen Studien deutlich geworden, dass eine alleinige Therapie des arteriellen Hypertonus das Risiko des kardialen Todes nicht so stark senkt wie gewünscht. Eine der Hauptursachen mag darin liegen, dass der Hypertonus meist mit vielen anderen potenziellen Risikofaktoren in Erscheinung tritt, so dass eine alleinige Behandlung des Bluthochdrucks nicht ausreichend ist. Dabei ist wichtig, dass der arterielle Hypertonus oft mit Insulinresistenz oder veränderter Glukosetoleranz assoziiert ist.

Viele Studien haben sich in der Vergangenheit mit dieser Thematik auseinandergesetzt. Dabei ist die zentrale Rolle der Insulinresistenz (3,4) und der gestörten Glukosetoleranz in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie bewiesen.

Ein wesentlicher Risikofaktor für die Insulinresistenz ist die Adipositas (5,6).

Mangel an körperlicher Bewegung und Überernährung haben zur Folge, dass mit der Zeit immer mehr Menschen eine Insulinresistenz entwickeln. Die Folgen dieser Störung sind multipel. Zum einen wird die Aufnahme der Glucose in die Muskelzellen gestört, folglich auch die Utilisation, zum anderen wird die Gluconeogenese der Leber gesteigert.

Die Insulinresistenz ist ein bedeutender Risikofaktor für den Diabetes mellitus Typ II und manifestiert sich ca. 10-20 Jahre vor dem Diabetes (13, 14, 15, 16). Dabei steht zu Beginn die partielle Insulinresistenz. Später kommt es zur Ausbildung einer gestörten Glucosetoleranz. Am Ende der Kaskade steht die Manifestation des Diabetes mellitus Typ II.

In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass die Insulinresistenz einen besonderen Stellenwert innerhalb der kardiovaskulären Risikofaktoren einnimmt.

Zu diesen zählen u.a. arterieller Hypertonus, Fettleibigkeit, Veränderungen der Glucosetoleranz und Fettstoffwechselstörungen. Dabei spielen sowohl *hohe* Triglyceridwerte, als auch *niedrige* High-Density-Lipoproteinwerten eine entscheidende Rolle (7).

Eine frühzeitige und effektive medizinische Intervention ist insbesondere nur dann möglich, wenn zu Beginn der Kaskade eingegriffen werden kann.

1.2 Vom metabolischen Syndrom zum Diabetes Typ II

Das metabolische Syndrom (8) beschreibt eine komplexe Struktur pathologischer Faktoren. Dazu gehören Übergewicht, Dyslipidämie mit niedrigem HDL-Cholesterin, hohe Triglyceridwerte, arterieller Hypertonus und Glucoseintoleranz. Zentrale Rolle spielt hierbei auch die Insulinresistenz.

Es ist äußerst wahrscheinlich, dass die Insulinresistenz nicht nur Einfluss auf die stoffwechselaktiven Gewebe wie Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe nimmt. Es werden auch Einflüsse auf andere Zellen wie z.B. der Gefäßwände und des Endothels vermutet. Dabei bewirkt die Aktivierung des Insulinrezeptors bei den stoffwechselaktiven Geweben über eine Induktion der PI3-Kinase (9) den Einstrom von Glucose ins Zellinnere. Bei den Endothelzellen der Gefäße wird ebenfalls die PI3-Kinase induziert, welche nun aber ihre Aufgabe bei der Synthese von Stickstoffmonoxid wahrnimmt, einem der bedeutendsten Vasodilatoren mit einer zentralen Rolle in der Endothelfunktion.

Bei der partiellen Insulinresistenz ist nicht nur die insulinvermittelte Glucoseaufnahme in insulinabhängige Zellen gestört.

Viele andere insulinabhängige Pathomechanismen bleiben dagegen weiterhin unbeeinflusst.

Als Folge der partiellen Insulinresistenz reagieren die Betazellen des Pankreas mit einer kompensatorisch gesteigerten Produktion und Sekretion von Insulin.

Dieser Pathomechanismus wirkt pro-atherogen und bedingt im späteren Stadium der Erkrankung u.a. eine Koronarsklerose (10).

Die kompensatorische Hyperinsulinämie geht dem erhöhten Blutzuckerspiegel um Jahre voraus. Kommt es dann zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels, wird

nochmals das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Die Hyperglykämie steigert die Aktivität der Proteinkinase C-Kaskade, steigert Glykooxidationsvorgänge und führt zu Verdickungen der Basalmembran.

Prävention ist zu diesem Zeitpunkt nicht mehr sinnvoll, man beschränkt sich intensiv auf die Vermeidung von Komplikationen, die als Folge eines manifesten Diabetes nach Jahren auftreten.

Zusammenfassend obliegt der Insulinresistenz die zentrale Rolle sowohl für das metabolische Syndrom als auch in der Pathogenese des Diabetes mellitus.

1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren möglicher Einfluss auf die Insulinresistenz

Als entscheidende Faktoren zur Steigerung des kardiovaskulären Risikos gelten der arterielle Hypertonus, Dyslipidämie, Adipositas, Nikotinabusus und die Einnahme spezieller Antihypertensiva (11, 12,13,14).

1.3.1 Arterieller Hypertonus

Die arterielle Hypertonie (15) weist eine hohe Koinzidenz mit beiden Formen des Diabetes mellitus auf und tritt bei Diabetikern häufiger als bei Nichtdiabetikern auf (16,17).

Ihre Prävalenz ist bei Diabetikern um den Faktor 1,5- bis 2-mal höher als bei vergleichbaren Nichtdiabetischen Kontrollgruppen (18). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Typ2-Diabetikern in Deutschland wird mit 70-80% angegeben (19). Zur Klassifikation des arteriellen Hypertonus wendet man die Richtlinien der WHO/ISH 1999 an. Darin besteht ein Bluthochdruck bei Erwachsenen (Alter > 18 Jahre), die nicht antihypertensiv vorbehandelt sind, dann, wenn bei mehrfacher Messung an mindestens zwei verschiedenen Tagen vorliegen:

systolischer Blutdruck:	= 140 mmHg und/oder
diastolischer Blutdruck:	= 90 mmHg.

Die World Health Organisation, die International Society of Hypertension sowie das Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure haben den Begriff "hochnormalen Blutdruck" neu eingeführt. Dabei handelt es sich um eine Risikogruppe, welche eine definitive arterielle Hypertonie entwickeln kann und daher fortlaufend kontrolliert werden sollte.

Hirose et al. untersuchten in einer Studie mit 379 männlichen Nicht-Diabetikern den Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Insulinresistenz in einem siebenjährigen Follow-up. Dabei wurde festgestellt, dass die Personen mit der

ausgeprägtesten Insulinresistenz doppelt so häufig eine arterielle Hypertonie entwickelten wie Personen mit einem niedrigen Insulinresistenzgrad (20).

1.3.2 Dyslipidämie

Als Folge der Insulinresistenz entwickelt sich die kompensatorische Hyperinsulinämie, welche in der Leber zu einer gesteigerten Synthese der VLDL-Lipoproteine führt (21). Die Folge ist eine Dyslipidämie mit kennzeichnender Hypertriglyceridämie.

Folglich führen die Veränderungen im VLDL-Stoffwechsel zu einer Reduzierung der HDL-Konzentration. Verschiedene Studien haben belegt, dass erhöhtes Cholesterin, insbesondere LDL-Cholesterin, mit einer Störung der koronaren Mikrozirkulation im Sinne einer eingeschränkten endothelabhängigen und endothelunabhängigen Vasodilatation assoziiert ist (22). Besonders bei insulinresistenten Patienten findet sich eine charakteristische Form der Fettstoffwechselstörung mit erhöhten Triglyceridwerten, einer diskreten Erhöhung des Gesamtcholesterins und einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins. Insbesondere das Auftreten von spezifischen Small-Dense-LDL-Molekülen bei insulinresistenten Patienten ist auffällig. Diesen wird eine bedeutende Rolle in der Entstehung der Atherogenese zugeschrieben(23).

1.3.3 Adipositas

Wegen der Risikobedeutung des androiden Fettverteilungstyps ist es von besonderem Interesse, auf das Vorliegen eines abdominalen Fettansatzes zu achten. Der abdominale Fettansatz gilt heute als phänotypisches Merkmal des metabolischen Syndroms und geht unweigerlich mit einer gestörten Insulinresistenz einher.

Eine Gewichtsreduktion hat nicht nur günstige Auswirkungen auf den Blutdruck, sondern auch auf Blutzucker und Hyperlipidämie (24).

1.3.4 Rauchen

Rauchen besitzt sowohl kanzerogene Eigenschaften, als auch einen negativen Einfluss auf kardiovaskuläre Organe (11, 12, 25, 26). Bereits im Jahre 1978 fand Christiansen das Zigarettenrauchen als einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer diabetischen Nephropathie bei Typ1-Diabetikern. Hörner und Mitarbeiter konnten an hypertensiven und normotensiven Patienten in einer multivarianten Analyse zeigen, dass Rauchen der am stärksten mit dem Vorliegen einer Mikroalbuminurie assoziierte Faktor war (27). Die Progressionsrate der diabetischen Nephropathie ist bei Rauchern bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz deutlich erhöht.

Der negative Einfluss des Rauchens hat gerade auf den Stickstoffmonoxidhaushalt gravierende Einflüsse. Die Bioverfügbarkeit von NO in

der Endothelzelle stellt das zentrale antiarteriosklerotische vaskuläre Prinzip dar. Eine reduzierte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid führt zur Ummodulierung der ursprünglichen antithrombotischen Eigenschaften der Endothelzelle. Diese sezerniert nun verstärkt pro-thrombotische Faktoren wie PAI-1 und PAF. Die Folge ist eine pro-atherogene Wirkung. Zusätzlich bewirkt das Rauchen einen Anstieg der Insulinresistenz (28, 29).

1.3.5 Medikamenteneinnahme

Der mögliche Einfluss der regelmäßigen Einnahme von Antihypertensiva auf eine Veränderung der Insulinsensitivität ist unterschiedlich. β -Blocker und Thiaziddiuretika (Hydrochlorthiazide) führen zu einem Absinken der Insulinsensitivität um ca. 15-30% und verursachen somit eine kompensatorische Erhöhung der Insulinkonzentration. Ca-Antagonisten verhalten sich dagegen metabolisch neutral (30). Zusätzlich haben β -Blocker einen direkten Einfluss auf die koronare Flussreserve, indem sie erhöht wird (31).

Die Substanzgruppen der ACE-Hemmer und/oder α 1-Rezeptorantagonisten führen zu einem Absinken der Insulinsensitivität (30, 32, 33).

1.3.6 Die klinische Relevanz des HbA1c

Das Hämoglobin (Hb) ist der Farbstoff der roten Blutkörperchen (Erythrozyten).

Man unterteilt es in 4 Formen, wobei das bei Diabetikern wichtige HbA1c bestimmt

wird, selten das HbA1. HbA1c stellt etwa 75-80% des HbA1 dar. Der HbA1c-Wert ermöglicht eine Abschätzung der Blutglucose oder Blutzuckerkonzentration der letzten 2-3 Monate.

Tabelle 1: Referenzbereiche des HbA1 und HbA1c in Abhängigkeit der Bestimmungsmethode

Bestimmungsmethode	Angaben in % 5. und 95. Perzentile
HbA 1 Affinitätschromatographie	5,2 - 7,6
Ionenaustausch-Chromatographie	5,0 - 7,8
Elektrophorese	5,6 - 7,6
HbA 1c Hochdruckflüssigkeitschromatographie	4,4 - 5,7
Thiobarbitursäure-Methode	3,2 - 6,4

Tabelle 2: Korrelation zwischen dem HbA1c-Spiegel (%) und dem durchschnittlichen Blutzuckerspiegel

HbA 1c-Spiegel (%)	Blutzuckerspiegel mg/dl (mmol/l)
4	65 (3,5)
5	100 (5,5)
6	135 (7,5)
7	170 (9,5)
8	205 (11,5)
9	240 (13,5)
10	275 (15,5)
11	310 (17,5)
12	345 (19,5)

Wie sich aus der Tabelle erkennen lässt, wird davon ausgegangen, dass ein durchschnittliches Ansteigen des mittleren BZ um 35 mg/dl einen HbA1c-Anstieg um 1% bewirkt. Es besteht die Möglichkeit, dass ein erhöhtes HbA1c ebenfalls ein potenter Risikofaktor bei Nichtdiabetikern ist, an atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße zu erkranken (34).

Die endotheliale Dysfunktion steht zu Beginn des atherosklerotischen Geschehens. Diese wird maßgeblich beeinflusst durch die o.g. Risikofaktoren. Die Folge ist eine gesteigerte Endothelpermeabilität sowie Leukozytenadhäsion am aktivierten Endothel. Der zusätzliche Einfluss einer eingeschränkten Vasodilatation ist Wegbereiter für die Entstehung wie auch die Progression schon vorhandener arteriosklerotischer Veränderungen. Ein längerfristig erhöhtes HbA1c kann auch bei Nichtdiabetikern das Risiko für Gefäßkrankheiten erhöhen.

1.4 Ziel der Untersuchung

Diabetes mellitus ist sowohl mit strukturellen, als auch mit funktionellen Abnormitäten der kardiovaskulären Mikrozirkulation verknüpft.

Die Funktion der koronaren Mikrozirkulation kann man in Abwesenheit einer signifikanten Stenosierung der Koronararterien durch die Bestimmung der koronaren Flussreserve (CFR) erfassen (35, 36).

Mehrere internationale Studien haben sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt. Dabei entdeckte man in zahlreichen prospektiven Untersuchungen, dass

diabetische Patienten eine Abnahme der CFR als Ausdruck einer abnormen koronaren Mikrozirkulation haben.

Sowohl die Insulinresistenz, als auch die kompensatorische Hyperinsulinämie, sind die zentralen Defekte in der Entstehung eines Diabetes Typ 2 über einen Zeitraum von 10-20 Jahren (37, 38, 39, 40). Somit wäre es theoretisch möglich, dass die Störung der koronaren mikrovaskulären Funktion, die beim Diabetes beobachtet wird, auch (oder schon) im Stadium der Insulinresistenz vorhanden ist. Die Insulinresistenz ist ebenfalls assoziiert mit der so genannten „mikrovaskulären Angina“, die auch als kardiologisches „Syndrom X“ bezeichnet wird (41, 42). Das Syndrom X wird durch Abnormitäten der koronaren Mikrozirkulation mit einer Erniedrigung der koronaren Flussreserve charakterisiert (43, 44).

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Insulinsensitivität und der kardialen mikrovaskulären Flussreserve ist bisher noch nicht untersucht worden.

In dieser Studie untersuchten wir den möglichen bestehenden Zusammenhang zwischen der Insulinsensitivität und der koronaren Flussreserve.

Dabei wurden mit Hilfe der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamptechnik die Insulinsensitivität von Nichtdiabetikern mit angiographisch nicht obstruierten Koronarien bestimmt. Die Koronaruntersuchung erfolgte mit dem intrakoronaren Doppler. Dieser lieferte eine Aussage über die CFR.

Um ein aussagekräftiges Ergebnis zwischen diesen beiden Parametern zu erzielen, wurden alle Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die sowohl die CFR, als auch die Insulinsensitivität beeinflussen, ausgeschlossen.

2. Fragestellung

In der hier vorgelegten Arbeit sollte die Hypothese geprüft werden, ob es einen signifikanten Einfluss einer Veränderung der Insulinsensitivität (M-Wert) auf die koronare Flussreserve (CFR) gibt.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden folgende spezifische Fragestellungen formuliert:

1. Wie gelingt es, eine aussagekräftige Studiengruppe zu formulieren?
2. In wieweit beeinflussen die kardiovaskulären Risikofaktoren unsere zu untersuchenden Parameter CFR und M-Wert?
3. Besteht eine Beziehung zwischen Insulinresistenz und mikrovaskulärer Funktion?
4. Welche Konsequenz ergibt sich aus einer eventuellen Beziehung zwischen Insulinresistenz und mikrovaskulärer Funktion?

3. Methoden

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich aus Patienten zusammen, die sich im Universitätsklinikum Essen zur Abklärung thorakaler Beschwerden einer Koronarangiographie unterzogen hatten. Dabei berichtete jeder der zu untersuchenden Patienten über subjektive Herzbeschwerden. Angiographisch zeigten sich nicht obstruierte Gefäße, sodass zusätzlich eine intrakoronare Doppleruntersuchung zur weiteren Abklärung der mikrovaskulären Funktion durchgeführt wurde.

Eine signifikant bedeutsame Menge der angiographisch untersuchten Patienten zeigte normale Koronarien (45, 46). Das zusätzlich eingesetzte Verfahren der intrakoronaren Doppleruntersuchung erlaubt es, eine mikrovaskuläre Dysfunktion als mögliche Ursache der klinischen Symptomatik darzustellen (45).

Im Zeitraum zwischen Januar 1998 und Dezember 1999 unterzogen sich 4083 Patienten einer koronarangiographischen Untersuchung an der Universitätsklinik in Essen. Von dieser Grundgesamtheit zeigten 109 (2,7%) Patienten angiographisch nicht obstruierte Koronararterien jedoch mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren, die die mikrovaskuläre Funktion beeinflussen. Diese Gruppe von 109 (2,7%) Patienten unterzogen sich in unserer Klinik einer zusätzlichen intrakoronaren Doppleruntersuchung.

Vor Studienbeginn wurden alle Patienten mit Faktoren, welche bekanntermaßen die Funktion der mikrovaskulären Koronarperfusion bzw. die Insulinsensitivität beeinflussen, ausgeschlossen.

Als entscheidende Faktoren gelten der arterielle Hypertonus, Dyslipidämie, Adipositas, Nikotinabusus und die Einnahme spezieller Antihypertensiva (11, 12, 13, 14).

Zur Klassifikation des arteriellen Hypertonus wurden die Richtlinien der WHO/ISH 1999 angewendet.

systolischer Blutdruck: ≥ 140 mmHg und/oder
diastolischer Blutdruck: ≥ 90 mmHg.

Der durchschnittliche gemessene Blutdruck innerhalb des Patientenkollektivs lag vor Studienbeginn bei 124/78 mmHg.

Selbst Patienten, welche nach neuesten Erkenntnissen der WHO/ISH in die Kategorie des „hochnormalen Blutdruckbereichs“ fielen (RR systolisch ≥ 140 mmHg, RR diastolisch 85-90 mmHg) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Um Bestandteil der Studiengruppe zu werden, wurden von jedem der ursprünglich 109 Patienten jeweils das Gesamtcholesterin und das LDL bestimmt. Alle Patienten mit einer nachweislichen LDL-Konzentration $\geq 4,14$ mmol/l wurden aus der Studie ausgeschlossen. Hohes LDL ist mit einer CFR-Reduktion assoziiert, was eine Interaktion mit den zu untersuchenden Parametern bedeutet (47, 48, 49). Es fand sich eine Erhöhung des Cholesterinspiegels mit einem LDL $\geq 4,14$ mmol/l bei insgesamt 63 der 109 Patienten. Der durchschnittliche Wert des LDL-Cholesterins unserer abschließenden Studiengruppe lag bei $2,96 \pm 0,82$ mmol/l. Als Grenzwert für den BMI, wurde 28 kg/m^2 festgelegt. Von den ursprünglich 109 Patienten hatten 33 einen Wert $> 28 \text{ kg/m}^2$.

Alle untersuchten Patienten der abschließenden Studiengruppe hatten nach der Formel zur Berechnung des Körpermassenindex (BMI) keinen Wert $> 28\text{kg/m}^2$.

Der durchschnittliche BMI in unserer Studiengruppe lag bei $25,3 \pm 2,7\text{kg/m}^2$. Ein hoher BMI führt oft zur Einschränkung der Insulinsensitivität (50).

Das Ausschlusskriterium Rauchen spielte eine entscheidende Rolle. Dabei wurden Patienten mit einer positiven Raucheranamnese sowohl aktuell als auch in der Vergangenheit, aus der Studie ausgeschlossen. Von den ursprünglich 109 Patienten waren es 39, welche dadurch die Studienkriterien nicht erfüllten.

Um den möglichen Einfluss durch die regelmäßige Einnahme von Antihypertensiva wie z.B. β -Blocker oder Thiaziddiuretika auf die Insulinsensitivität zu eliminieren, wurden alle Patienten mit Einnahme dieser Medikamente aus der Studie ausgeschlossen.

An dieses Kriterium anschließend wurden ebenfalls Patienten mit der nachweislichen Einnahme von ACE-Hemmern und/oder α_1 -Rezeptorantagonisten ausgeschlossen. Diese Substanzgruppen führen zu einem Absinken der Insulinsensitivität (32, 33). Insgesamt fanden sich von den ursprünglich 109 Patienten 40, mit der nachweislichen Einnahme von den o.g. Mono- bzw. Kombinationspräparaten.

Alle Patienten unseres endgültigen Studienprotokolls hatten einen normalen Nüchternblutzucker definiert als $< 6,1\text{ mmol/l}$, bezogen auf die diagnostischen Kriterien für Diabetes mellitus der American Diabetes Association (51) und einen HbA1 $< 8\%$, um in das zu untersuchende Kollektiv aufgenommen zu werden.

Ein- und Ausschlusskriterien sind zusammenfassend in der Tabelle 3 aufgelistet. Von den 109 Patienten erfüllten schließlich nur 18 Patienten die festgelegten Ein- bzw. Ausschlusskriterien des Studienprotokolls, hervorgerufen durch die

Anwesenheit von einem oder mehreren Risikofaktoren, die die mikrovaskuläre kardiale Perfusion beeinflussten.

Dabei wurde bei den 109 Patienten gefunden (Doppelnennungen waren möglich):

- Diabetes mellitus in 14 Fällen,
- eine Erhöhung des Cholesterinspiegels mit einem LDL-Cholesterin $\geq 4,14$ mmol/l in 63 Fällen
- aktuelle bzw. ehemalige Raucher in 39 Fällen
- Patienten mit einer arteriellen Hypertonie in 62 Fällen.
- Des Weiteren fand sich bei 40 Patienten anamnestisch die aktuelle Einnahme von Medikamenten, die als Ausschlusskriterien definiert wurden. Zu diesen zählten Beta-Blocker, Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer und Alpha1-Blocker.
- 33 Patienten hatten einen BMI ≥ 28 kg/m² und schieden somit ebenfalls aus.

Insgesamt ergab sich nachfolgende Verteilung der Patienten:

- 22 Patienten mit einem Risikofaktor
- 47 Patienten mit zwei Risikofaktoren
- 22 Patienten mit drei und mehr Risikofaktoren.

Die Ergebnisse sind in Diagramm 1 und 2 dargestellt.

Diagramm 1: Anteil der Patienten mit nicht obstruierten Koronarien und Vorliegen mindestens eines kardiovaskulären Risikofaktors

RF = Risikofaktor

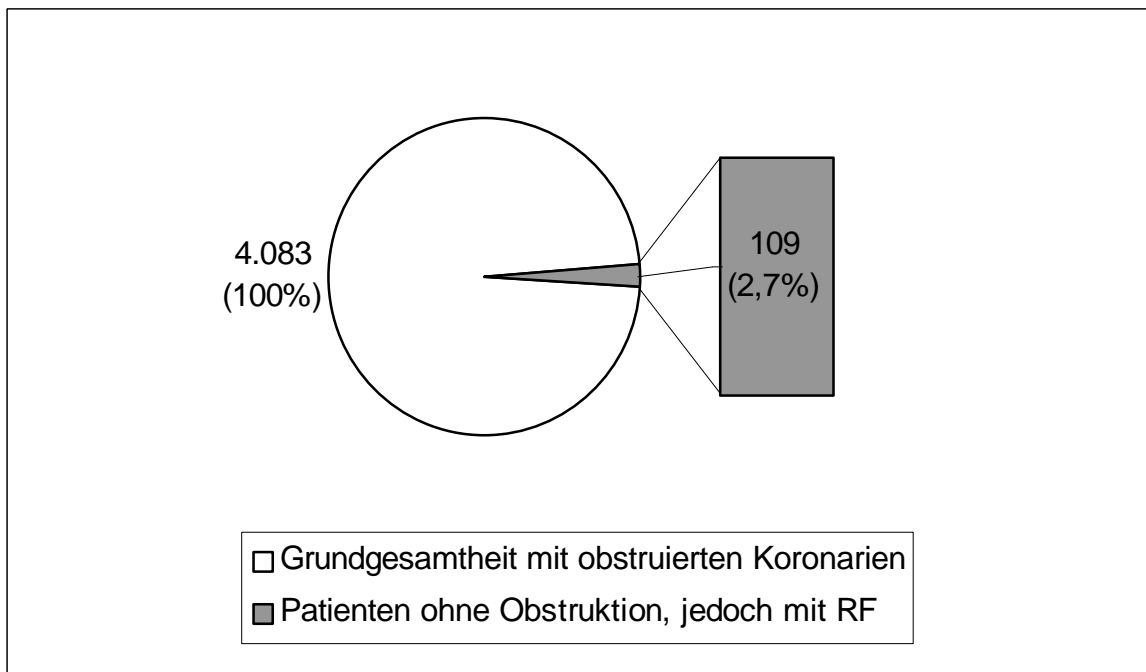


Diagramm 2: Untersuchungskollektiv, d.h. Anteil der Patienten ohne Risikofaktoren

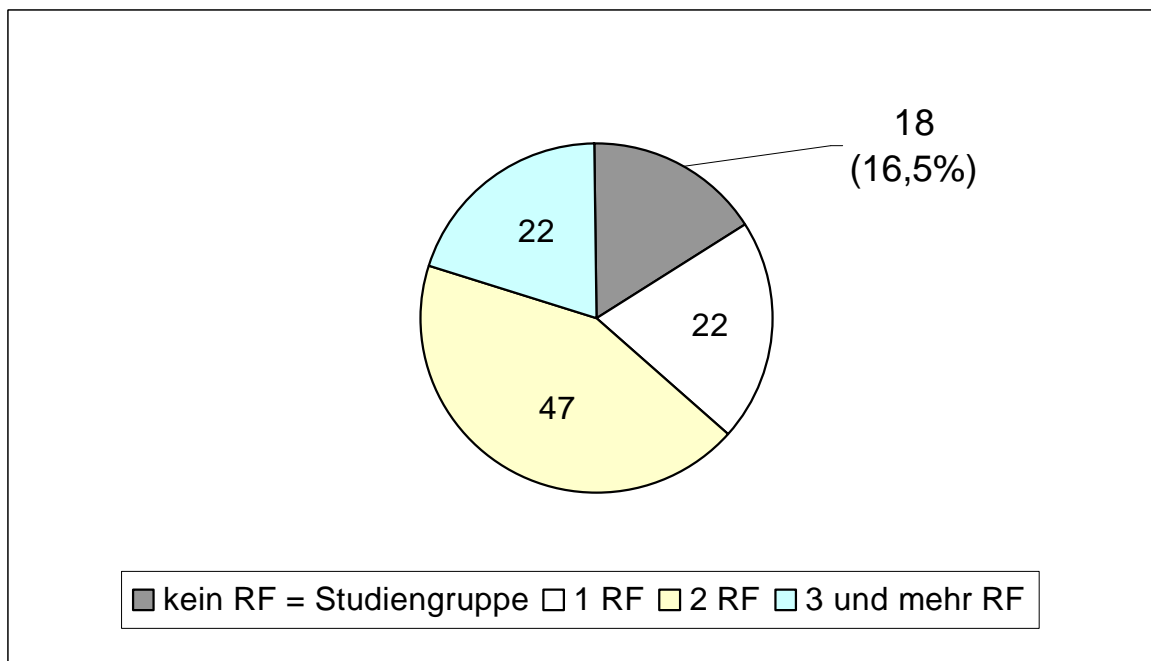


Tabelle 3: Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der Studienpopulation

Einschlusskriterien
Angiographisch nicht obstruierte Koronargefäße

Ausschlusskriterien
Diabetes Mellitus
anamnestische KHK
LDL-Cholesterin > 4.14 mmol/l
ehemaliger oder aktuelle Raucher
arterieller Hypertonus (def. RR > 140/90 mmHg)
Medikation z.B. ACE-Hemmer, b-Blocker, Thiaziddiuretika, a-Blocker
BMI > 28 kg/m ²
Zeichen struktureller Herzerkrankung: LV-Dysfunktion, Klappenerkrankung, Z.n. Infarkt, v.a. Myokarditis

Körperliche Aktivität verbessert die koronare Endothelfunktion u.a. über eine vermehrte Expression der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase cNOS. Daraus ergibt sich eine verbesserte endothelabhängige Vasodilatation mit Verbesserung der koronaren Flussreserve. Alle Teilnehmer hatten eine normale, dem Alter entsprechende Konstitution. Durchschnittlich ging jeder der Patienten maximal 2-3-mal/Woche für ca. 1 Stunde am Tag spazieren. Systematischen Muskelaufbau und Ausdauertraining betrieb keiner.

Nach Auswertung aller erfassten Daten waren schließlich nur 18 von 4.083 Patienten, die sich einer koronarangiographischen Untersuchung unterzogen, für die Studie geeignet und bildeten somit die auswertbare Studiengruppe.

Die Studie wurde von der hiesigen Ethikkommission überprüft und genehmigt.

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden über den Sinn und Zweck der Studie informiert und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung.

Charakterisierende Eigenschaften der Studienpopulation sind zusammenfassend in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Charakterisierende Eigenschaften der Studiengruppe:

SD = Standardabweichung

Patient	Geschlecht	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Blutdruck [mmHg]	Test	Cholesterin [mmol/l]	LDL [mmol/l]
1	W	61	28	130/80	Neg	4,65	2,64
2	M	42	27	130/90	Neg	6,31	4,01
3	W	52	25	130/75	Neg	5,97	4,09
4	W	20	18	120/60	Neg	4,63	2,12
5	M	65	25	110/70	Neg	4,22	2,2
6	M	56	25	120/85	Neg	5,12	2,74
7	W	53	25	130/90	Neg	4,37	2,15
8	M	25	28	130/80	Pos	4,53	2,4
9	W	54	25	130/80	Neg	4,58	2,2
10	W	57	28	110/80	Neg	5,25	3,59
11	W	32	22	130/70	Neg	6,47	3,98
12	M	63	26	140/85	Pos	5,97	3,88
13	M	45	25	120/80	Neg	4,58	2,92
14	W	62	23	110/85	Neg	4,6	2,84
15	M	41	27	120/80	Neg	4,97	2,43
16	M	58	22	110/60	Neg	3,18	1,53
17	M	40	28	140/80	Neg	5,77	4,09
18	M	38	28	130/80	Neg	6,03	3,39
Mittelwert		48	25,3	124/78		5,07	2,96
SD		13	2,7			0,86	0,82

Test: pos.= Zeichen einer Ischämie im Übungstest, neg.= keine Zeichen einer Ischämie während des Tests

Dabei wird unter Test, das Belastungs-EKG oder Fahrradergometrie verstanden.

3.2 Die selektive Koronarangiographie, quantitative Koronarangiographie und die angiographische Analyse

Die klassische Koronarangiographie bleibt trotz der Fortschritte der Computertomographie und der Magnetresonanztchnik die Standardmethode zum Nachweis der Koronar Anatomie. Sie wird prinzipiell zur Risikostratifizierung und Evaluation eines Revaskularisationseingriffs eingesetzt (52). Hierbei erfolgt die visuelle Schätzung der prozentualen Einengung primär subjektiv.

Die Herzkatheteruntersuchung wurde bei allen Patienten standardisiert über die Arteria femoralis durchgeführt. Alle untersuchten Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt nüchtern und hielten die vereinbarte 12-stündige Nahrungskarenz ein.

Jeder der untersuchten Patienten erhielt einen Bolus von 5000 U Heparin zur Thromboseprophylaxe. Die selektive Koronarangiographie wurde durchgeführt mit einem 8F Führungskatheter im Rahmen der Judkintechnik, mit ≥ 8 Projektionen der linken Koronararterie und ≥ 4 Projektionen der rechten Koronararterie. Zu Beginn der Angiographie erhielt jeder Untersuchte einen intrakoronaren Bolus von 0,2 mg Nitroglycerin.

Die Ergebnisdokumentation erfolgte über CD.

Die Quantifizierung der Koronarläsion in Form der Begutachtung der prozentualen Diameterstenose wurde zum einen visuell vom Untersucher eingeschätzt und gleichzeitig unabhängig durch digitale quantitative Koronarangiographie (DQCA) mithilfe des Systems QMS der Firma Medis, Leiden, WL objektiv vermessen (53, 54). Durch den zusätzlichen Einsatz der DQCA erfolgt eine präzise Analyse des möglichen Obstruktionsgrades des untersuchten koronaren Gefäßstatus (55).

Die DQCA liefert u.a. eine objektive Entscheidungshilfe für eine Indikationsstellung zur eventuellen Intervention z.B. einer PTCA (56).

Das Verfahren der quantitativen Koronarangiographie fand ebenfalls Verwendung bei der exakten Durchmesserbestimmung des Ramus interventricularis anterior (RIVA), 5 mm entfernt von der Position, an der die Spitze des Dopplersondenführungsdrahtes die anschließende intrakoronare Doppleruntersuchung durchführte.

3.3 Intrakoronare Doppleruntersuchung

Die intrakoronare Doppleruntersuchung wurde bei jedem der zu untersuchenden Patienten standardisiert durchgeführt.

Dabei verwendete man immer eine 0,014-inch 15-MHz Dopplerdraht (FloWire, Cardiometrics) verbunden mit einem stationären Flussmodul (FloMod, Cardiometrics). Der Dopplerdraht wurde im proximalen oder mittleren Bereich des RIVA positioniert. Erst nachdem ein stabiles Doppler-Signal empfangen werden konnte, begann die Aufzeichnung der Baseline-Parameter.

Als nächstes wurde ein Adenosinbolus (18 μ g) in die linke Koronararterie injiziert. Dadurch erhielt man maximale Blutflussgeschwindigkeitssteigerungen unter hyperämischen Bedingungen, die vom Aufzeichnungsgerät aufgenommen wurden. Alle Messzeitpunkte wurden mit Dopplermessungen versehen. In dem Falle, dass man unterschiedliche Werte registrierte, ermittelte man den Mittelwert aus dem zuerst registrierten Wert und seiner folgenden Kontrolle. Damit die Untersuchungsergebnisse möglichst genau waren, wurden zwischen den zu

vergleichenden Untersuchungsergebnissen nur Unterschiede von maximal 10 Prozent akzeptiert.

Die Berechnung der CFR ist der Quotient aus hyperämischem Fluss nach Adenosingabe durch den Ausgangsfluss vor Adenosingabe.

Alle während der Doppleruntersuchung dokumentierten Bilder wurden über das Echomapsystem (57) (Siemens, Erlangen, Germany) in die angiographischen Sequenzen integriert und zur Dokumentation auf CD gespeichert.

Zur Bestimmung des absoluten koronaren Flusses wählte man folgende Formel:

$$Q = p * (D/2)^2 * (0.5 * APV).$$

Dabei entspricht Q dem absoluten Koronarfluss, D dem Durchmesser des RIVA an der Stelle der Dopplermessung, den man mit Hilfe der Quantitativen Koronarangiographie gemessen hatte, und der APV dem Zeitdurchschnitt der Spitzenflussgeschwindigkeit des Dopplersignals (58).

Die absolute koronare Flussreserve (CFR) wurde berechnet aus dem Quotienten des maximalen absoluten hyperämischen koronaren Blutflusses nach Gabe von Adenosin und dem koronaren absoluten Ruhefluss vor Adenosingabe. Die vollständige Doppleruntersuchung wurde fortlaufend auf Video (S-VHS, Sony) zur späteren Wiedergabe bzw. Analyse dokumentiert.

3.4 Hyperinsulinämischer-euglykämischer Clampversuch

Die Bestimmung der Insulinsensitivität bei den Patienten erfolgte durch die Hyperinsulinämische-euglycämische Clamptechnik, die auf den Studien von De Fronzo et al basiert (59). Dieses entwickelte Verfahren gilt als der sogenannte „Goldstandard“ bei der Bestimmung der Ganzkörperinsulinsensitivität.

Im Rahmen dieses Untersuchungsverfahrens werden unter simultaner kontinuierlicher Glukose- und Insulininfusion konstant normale Glukosewerte unter erhöhten Plasma-Insulinwerten aufrechterhalten. In diesem Zustand entspricht nun die infundierte Glucosemenge derjenigen, welche von den insulin sensitiven Organen aufgenommen wird.

Besteht nun partielle Insulinresistenz, so nehmen diese Gewebe weniger Glucose auf als Gewebe nicht insulinresistenter Individuen.

Während des stationären Aufenthaltes des Patienten wurden Clamptest und Herzkatheteruntersuchung an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Der Patient hat 3 Tage vor der Durchführung des Clamptests eine spezielle Diät einzuhalten, bei der er maximal 200 g Kohlenhydrate pro Tag zu sich nehmen darf.

Über drei Tage sollte die tägliche Kohlenhydratzufuhr mindestens etwa 200 g betragen. Ein Speiseplan, der diese Kohlenhydratmenge enthält, wird in Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5: Studienseiseplan

Einnahmezeitpunkt	Mahlzeit	Kohlenhydratmenge
Frühstück	2 Brötchen/Scheiben Brot mit Belag	ca. 50g KH
	als Beilage mittlere Portion Kartoffeln Reis oder Nudeln	ca. 60g KH
Mittag	Obst zum Nachtsch (z.B. ein Apfel)	ca. 15g KH
Nachmittags	ein Stück Streuselkuchen	ca. 20-30g KH
	2 Scheiben Brot mit Belag	ca. 50g KH
	Fruchtjoghurt 250g (mit Zucker)	ca. 35g KH
Abends	ein Glas Saft	ca. 20g KH

Bei jedem der zu untersuchenden Patienten begann die Studie um 8 Uhr morgens, nach Einhaltung einer 12-stündigen Nahrungskarenz.

Zu Beginn der Untersuchung wurde jedem Patienten in eine periphere Vene ein Polyäthylenkatheter zur Infundierung von Insulin und Glucose 20% gelegt. Ein zweiter Katheter wurde in eine dorsale Handrückenvene gelegt, um regelmäßig von hier Blutproben zu entnehmen. Um eine kontinuierliche Arterialisierung der filigranen Handrückenvenen zu garantieren, wurde während der gesamten Untersuchungszeit dieser Bereich mit Wärme behandelt. Alle Blutentnahmen für die aktuellen Glucosebestimmungen wurden ausschließlich aus diesen Handrückenvenen gewonnen.

Zusätzlich wurde den Patienten während der gesamten Dauer der Untersuchung Humaninsulin (Actrapid HM, Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Deutschland) über den peripheren Zugang verabreicht. Die Insulinmenge wurde für jeden Patienten individuell anhand der Körperoberfläche berechnet. Die Insulininfusionsrate betrug $40 \text{ mU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ und war über die 180 Minuten der

Untersuchung konstant. Die Körperoberfläche (KOF) wurde anhand der Formel von Du Bois (60) berechnet.

$$\text{KOF} = 0,007184 * \text{Körpergewicht} * 0,0425 (\text{kg}) * \text{Körpergröße} * 0,725 (\text{cm})$$

$$\text{KOF} = [\text{m}^2]$$

Tabelle 6: Bestimmung der individuellen Körperoberfläche (KOF)

SD = Standardabweichung

Bestimmung der Körperoberfläche [m ²]			
Patient	Körpergewicht KG[kg]	Körpergröße [m]	KOF [m ²]
1	83,0	1,72	1,94
2	96,0	1,90	2,22
3	70,0	1,67	1,77
4	45,0	1,60	1,42
5	80,0	1,78	1,96
6	85,0	1,84	2,06
7	57,0	1,50	1,50
8	90,0	1,79	2,07
9	74,0	1,71	1,84
10	89,0	1,78	2,05
11	55,0	1,58	1,53
12	80,5	1,75	1,94
13	83,0	1,82	2,02
14	64,0	1,67	1,70
15	100,0	1,93	2,28
16	101,0	2,08	2,42
17	90,0	1,80	2,07
18	93,0	1,81	2,11
Mittelwert	79,8	1,76	1,94
SD	16,0	0,14	0,27

Tabelle 7: Berechnung der individuellen Insulindosis

KOF = Körperoberfläche; SD = Standardabweichung

Individuelle Insulindosis bei konstanter Insulininfusionsrate (40mU * m⁻² * 1/min)		
Patient	KOF [m²]	Insulindosis [ml/h]
1	1,94	9,31
2	2,22	10,65
3	1,77	8,49
4	1,42	6,81
5	1,96	9,41
6	2,06	9,88
7	1,50	7,20
8	2,07	9,93
9	1,84	8,83
10	2,05	9,84
11	1,53	7,34
12	1,94	9,31
13	2,02	9,69
14	1,70	8,16
15	2,28	10,94
16	2,42	11,61
17	2,07	9,93
18	2,11	10,13
Mittelwert	1,94	9,30
SD	0,27	1,30

In einem zeitlichen Abstand von jeweils 5 Minuten über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von mindestens 120 Minuten wurde die individuelle Plasmaglukosekonzentration bestimmt. Die gleichzeitige Gabe von Glucose 20% begann erst 5 Minuten nach der Erstgabe von Insulin und wurde kontinuierlich dem Versuchsverlauf so angepasst, dass die Plasmaglukosekonzentration annähernd bei 5,3 mmol/l lag.

Die Gesamtkörperinsulinsensitivität (M-Wert) wurde aus der Glucoseinfusionsrate der letzten 60 Minuten (zwischen der 120. und 180. Minute) bestimmt. Das Ergebnis wurde in $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht angegeben.

Die Bestimmung der Plasmaglukose wurde durch die Glucoseoxidasemethode vorgenommen (Glucoseautoanalyser, EBIO 6666, Eppendorf, Deutschland). Die Plasmainsulinkonzentration wurde mittels Radioimmunasseytechnik bestimmt (Biochem Immunosystems, Freiburg).

Die Bestimmung des Serumcholesterins und Glycohämoglobins A1 erfolgte durch Routineverfahren.

Im Rahmen dieses Untersuchungsverfahrens werden nach Insulininjektion und folgender kontinuierlicher Insulininfusion konstant erhöhte Plasma-Insulinwerte eingestellt. Folglich wird im weiteren Versuch die Menge Glucose gemessen, die benötigt wird, um eine konstante Plasma-Glukosekonzentration aufrecht zu erhalten. Diesen Zustand bezeichnet man als Normoglykämie. In diesem Zustand entspricht nun die infundierte Glucosemenge derjenigen, welche von den insulin sensitiven Organen aufgenommen wird. Besteht nun partielle Insulinresistenz, so nehmen diese Gewebe weniger Glucose auf als Gewebe nicht insulinresistenter Individuen.

3.5 Statistische Auswertung

Alle errechneten Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Um eine Aussage über die Korrelation des M-Wertes mit der CFR zu tätigen, wählte man das Verfahren der linearen Regression.

Multiple lineare Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um herauszufinden, ob der beobachtete Zusammenhang zwischen der CFR und der Insulinsensitivität konstant bleibt, wenn man ihn auf das Alter, das Gesamtcholesterin, oder das LDL-Cholesterin korrigiert. Dabei haben wir solche Faktoren als Bezugsgrößen gewählt, die durch einen Einfluss hauptsächlich auf die CFR die gefundene Assoziation zwischen CFR und Insulinsensitivität beeinflusst haben könnten.

Es wurden alle wichtigen Faktoren, die entweder die CFR oder die Insulinsensitivität beeinflussen, ausgeschlossen. Zusätzlich auch die Hypercholesterinämie als einen der wichtigsten Faktoren, der die CFR beeinflusst. Theoretisch könnten jedoch auch LDL-Cholesterinwerte < 160 mg/dl die CFR beeinflussen. Um eine solche Beeinflussung unserer Ergebnisse durch das Cholesterin auszuschließen, haben wir das Gesamt- und das LDL-Cholesterin in unsere multivariate Analyse einbezogen. Außerdem kann auch das Alter die Parameter beeinflussen, deshalb wurde auch das Patientenalter in die multivariate Analyse einbezogen.

Die multiple Regressionsanalyse ist ein Instrument zur Untersuchung des funktionalen Zusammenhangs zwischen einem qualitativem Merkmal x mit Ausprägungen y und Merkmalen $x_1 \dots x_i$. Die multiple Regressionsberechnung hat die Aufgabe, den Zusammenhang zwischen mehr als zwei Variablen zu beschreiben und damit zu prognostischen Aussagen für eine als abhängig

angesehene Variable y zu gelangen, von der unterstellt wird, dass sie nicht nur von x_1 , sondern auch von x_2 (und eventuell weiteren Variablen) abhängt. Dabei gilt $x_1 \dots x_i$ mit z.B. Patientenalter, Gesamtcholesterin und LDL als die unabhängige, erklärende Variablen-Gruppe. Y ist die CFR als Gruppe der abhängigen Variablen, bei der univariante multiple Regression.

Im Gegensatz zur Regressionsanalyse, in der es eine klare Trennung zwischen abhängiger und unabhängiger Variablen gibt, betrachtet der Korrelationskoeffizient r beide Variablen gleichberechtigt. Der Wertebereich des Korrelationskoeffizienten geht von -1 bis $+1$, wobei $r=0$ darauf hinweist, dass kein Zusammenhang zwischen beiden Variablen existiert. $r=-1$ weist auf einen perfekten negativen und $r=+1$ auf einen perfekten positiven Zusammenhang hin.

Ein Wert $p < 0.05$ wurde als signifikant festgelegt.

Alle durchgeführten Analyseschritte wurden mit dem Softwarepaket SigmaStat 2.0 (SPSS Science, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Insulinsensitivität

Die Insulinsensitivität wurde mit dem Clamp Versuch gemessen. Die Gesamtkörperinsulinsensitivität wird anhand der Glucoseinfusionsrate der letzten 60 Minuten der Infusion berechnet (zwischen der 120. und 180. Minute), ausgedrückt als Glucoseaufnahme in $\text{mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht, wobei dieser Wert gemäß den Empfehlungen von DeFronzo et al für Änderungen des Glucosepools korrigiert wurde (59). Die M-Werte betragen $7,5 \pm 2,9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ mit einer großen Spanne von 2,2 bis $12,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (siehe Tabelle 8).

Im Durchschnitt zeigte sich vor dem Clamp Versuch ein Nüchtern-Plasmaglukosespiegel von $5,1 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$, ein HbA₁ Wert von $6,0 \pm 0,4\%$ und ein Nüchtern-Plasmainsulinspiegel von $57,6 \pm 27,7 \text{ pmol/l}$.

Während der Durchführung der Insulin-Clamp Studie wurde Normoglykämie mit einer durchschnittlichen Steady-state Glukosekonzentration von $5,2 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$ erreicht.

Tabelle 8: Berechnung des M-Wertes

SD = Standardabweichung; Mittel = Mittelwert

Berechnung des M-Wertes:
M-Wert = $0,33333 \cdot 10 \cdot \text{Glucoseinfusionsrate des letzten 60 Minuten} / \text{Körpergewicht [kg]}$

Patient	Körpergewicht [kg]	Glucoseinfusionsrate [ml/h]	M-Wert [mg/kgKG/min]
1	83,0	114	4,5
2	96,0	299	10,3
3	70,0	142	6,7
4	45,0	108	8,0
5	80,0	110	4,6
6	85,0	325	12,6
7	57,0	90	5,2
8	90,0	192	7,1
9	74,0	70	3,0
10	89,0	58	2,2
11	55,0	135	8,1
12	80,5	173	7,1
13	83,0	184	7,4
14	64,0	235	12,3
15	100,0	260	8,7
16	101,0	285	9,4
17	90,0	245	9,1
18	93,0	255	9,1

Mittelwert	79,8	182,2	7,5
-------------------	------	-------	-----

SD	16,0	83,5	2,9
-----------	------	------	-----

4.2 Intrakoronare Dopplermessungen

Der im Rahmen der quantitativen Koronarangiographie gemessene RIVA-Durchmesser betrug im Mittel $2,92 \pm 0,60$ mm am Ort der Dopplersignableitung.

Der koronare Baseline Fluss (vor Adenosingabe) betrug im Mittel $34,7 \pm 16,7$ ml/min (siehe Tabellen 9 und 10).

Tabelle 9: Berechnung des bAPV aus der intrakoronaren Doppleruntersuchung
bAPV = absoluter Ruheblutfluss vor Adenosingabe; SD= Standardabweichung

Bestimmung des bAPV aus der intrakoronaren Doppleruntersuchung			
Patient	Geschlecht	Alter	bAPV[cm/sec]
1	W	61	23,0
2	M	42	8,3
3	W	52	16,5
4	W	20	23,0
5	M	65	13,0
6	M	56	7,6
7	W	53	18,0
8	M	25	23,0
9	W	54	15,0
10	W	57	16,0
11	W	32	24,0
12	M	63	16,0
13	M	45	17,0
14	W	62	15,0
15	M	41	13,5
16	M	58	12,0
17	M	40	28,0
18	M	38	16,5
Mittelwert		48	17,0
SD		13	5,5

Tabelle 10: Berechnung des Baselineflusses

SD = Standardabweichung

Bestimmung des Baselineflusses			
$Q[\text{ml/min}] = \pi \cdot (D/2)^2 \cdot (0,2 \cdot \text{bAPV})$			
Patient	bAPV[cm/sec]	Durchmesser D [mm]	Baselinefluss [ml/min]
1	23,0	2,85	44,0
2	8,3	3,18	19,8
3	16,5	2,28	20,2
4	23,0	3,61	70,6
5	13,0	3,27	32,7
6	7,6	2,27	9,2
7	18,0	3,49	51,7
8	23,0	1,64	14,6
9	15,0	2,91	29,9
10	16,0	3,16	37,6
11	24,0	2,31	30,2
12	16,0	3,57	48,0
13	17,0	4,04	65,4
14	15,0	2,66	25,0
15	13,5	3,33	35,3
16	12,0	2,97	24,9
17	28,0	2,54	42,6
18	16,5	2,41	22,6
Mittelwert	17,0	2,92	34,7
SD		0,60	16,7

Der Spitzenfluss (d.h. der maximale hyperämische koronare Fluss nach Adenosingabe) lag bei $101,6 \pm 48,5$ ml/min (siehe Tabellen 11 und 12).

Tabelle 11: Bestimmung des pAPV aus der intrakoronaren Doppleruntersuchung

SD = Standardabweichung

Bestimmung des pAPV aus der intrakoronaren Doppleruntersuchung			
Patient	Geschlecht	Alter	pAPV[cm/sec]
1	W	61	38,0
2	M	42	40,0
3	W	52	42,5
4	W	20	59,0
5	M	65	40,0
6	M	56	36,0
7	W	53	39,5
8	M	25	72,0
9	W	54	38,0
10	W	57	33,0
11	W	32	65,0
12	M	63	46,0
13	M	45	60,0
14	W	62	52,5
15	M	41	48,5
16	M	58	32,0
17	M	40	95,5
18	M	38	68,5
Mittelwert		48	50,3
SD		13	16,8

Tabelle 12: Berechnung des Peaklineflusses

Bestimmung des Peaklineflusses			
$Q[\text{ml/min}] = \pi \cdot (D/2)^2 \cdot (0,2 \cdot \text{pAPV})$			
Patient	pAPV[cm/sec]	Durchmesser D [mm]	Peaklinefluss [ml/min]
1	38,0	2,85	72,7
2	40,0	3,18	95,3
3	42,5	2,28	52,0
4	59,0	3,61	181,1
5	40,0	3,27	100,8
6	36,0	2,27	43,7
7	39,5	3,49	113,3
8	72,0	1,64	45,6
9	38,0	2,91	75,8
10	33,0	3,16	77,6
11	65,0	2,31	81,7
12	46,0	3,57	138,1
13	60,0	4,04	230,7
14	52,5	2,66	87,5
15	48,5	3,33	126,7
16	32,0	2,97	66,5
17	95,5	2,54	145,2
18	68,5	2,41	93,7
Mittelwert	50,3	2,92	101,6
SD	16,8	0,60	48,5

Die CFR, berechnet als der Quotient des hyperämische Flusses durch den Baseline-Fluß, betrug im Mittel $3,1 \pm 0,9$ mit einer großen Spanne von 1,7 bis 4,8. Diese Werte repräsentieren ein großes Spektrum von stark erniedrigten bis hochnormalen Werten (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Berechnung der koronaren Flussreserve (CFR)

Bestimmung der CFR: Peaklinefluss / Baselinefluss			
Patient	Peaklinefluss [ml/min]	Baselinefluss [ml/min]	CFR
1	72,7	44,0	1,7
2	95,3	19,8	4,8
3	52,0	20,2	2,6
4	181,1	70,6	2,6
5	100,8	32,7	3,1
6	43,7	9,2	4,8
7	113,3	51,7	2,2
8	45,6	14,6	3,1
9	75,8	29,9	2,5
10	77,6	37,6	2,1
11	81,7	30,2	2,7
12	138,1	48,0	2,9
13	230,7	65,4	3,5
14	87,5	25,0	3,5
15	126,7	35,3	3,6
16	66,5	24,9	2,7
17	145,2	42,6	3,4
18	93,7	22,6	4,1
Mittelwert	101,6	34,7	3,1
SD	48,5	16,7	0,9

Die individuellen Werte sind zusammenfassend in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Individuelle Daten vom intrakoronaren Doppler, der quantitativen Koronarangiographie und euglycämischen-hyperinsulinämischen Clamptest

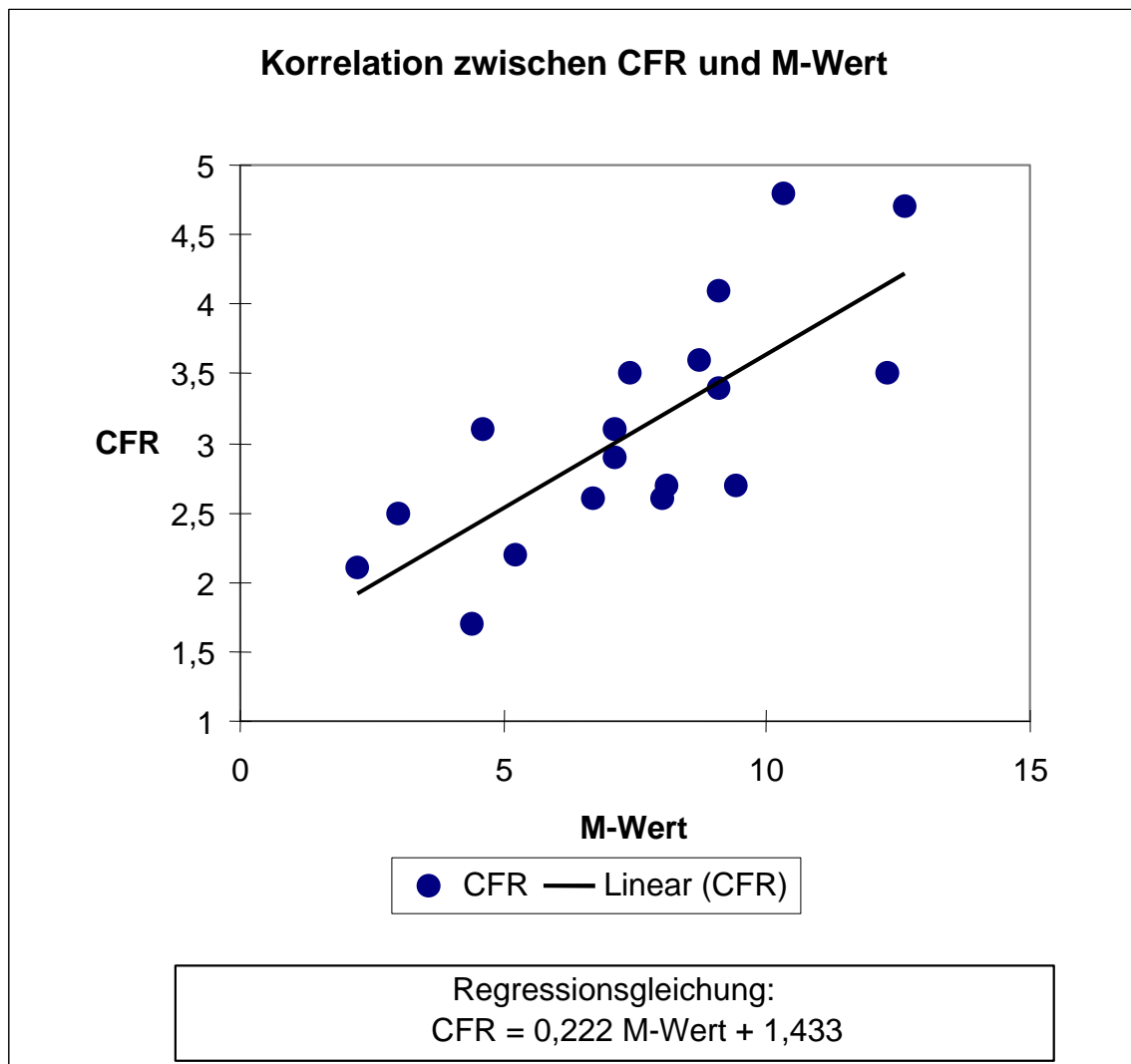
CFR= koronare Flussreserve, SD= Standardabweichung

Patient	Durchmesser [mm]	Ruheblutfluss [ml/min]	Hyperämischer Fluss [ml/min]	CFR	M-Wert [mg x kg ⁻¹ x min ⁻¹]
1	2,85	44,0	72,7	1,7	4,4
2	3,18	19,8	95,3	4,8	10,3
3	2,28	20,2	52,0	2,6	6,7
4	3,61	70,6	181,1	2,6	8,0
5	3,27	32,7	100,8	3,1	4,6
6	2,27	9,2	43,7	4,7	12,6
7	3,49	51,7	113,3	2,2	5,2
8	1,64	14,6	45,6	3,1	7,1
9	2,91	29,9	75,8	2,5	3,0
10	3,16	37,6	77,6	2,1	2,2
11	2,31	30,2	81,7	2,7	8,1
12	3,57	48,0	138,1	2,9	7,1
13	4,04	65,4	230,7	3,5	7,4
14	2,66	25,0	87,5	3,5	12,3
15	3,33	35,3	126,7	3,6	8,7
16	2,97	24,9	66,5	2,7	9,4
17	2,54	42,6	145,2	3,4	9,1
18	2,41	22,6	93,7	4,1	9,1
Mittelwert	2,92	34,7	101,6	3,1	7,5
SD	0,6	16,7	48,5	0,8	2,9

4.3 Korrelation zwischen CFR und Insulinsensitivität

In der linearen Regressionsanalyse fand sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen der CFR und der Insulinsensitivität (M-Wert), verdeutlicht durch einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,76$ ($p < 0,001$).

Diagramm 3 : Korrelation zwischen CFR und M-Wert



Zusätzlich wurde anhand der multiplen Regressionsanalyse untersucht, ob die signifikante Korrelation zwischen CFR und M-Wert unabhängig von Patientenalter, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterinwert war. Zu diesem Zweck wurden drei unterschiedliche Regressionsmodelle durchgeführt mit der CFR als abhängiger Variable und dem M Wert und einem der jeweils anderen Parameter als unabhängigen Variablen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

In allen drei Modellen bleibt die Korrelation zwischen CFR und M-Wert signifikant, während kein anderer der untersuchten Parameter eine signifikante Korrelation zur CFR zeigt.

Tabelle 15 Multiple Regressionsanalyse mit CFR als abhängiger Variable

Modell	β	p
1. Insulinsensitivität	+ 0,22	< 0,001
Alter	- 0,00166	0,9
2. Insulinsensitivität	+ 0,212	< 0,001
Gesamtcholesterin	+ 0,203	+ 0,222
3. Insulinsensitivität	+ 0,217	< 0,001
LDL-Cholesterin	+ 0,148	+ 0,399

5. Diskussion

5.1 Das Studienergebnis

Das Hauptergebnis unserer Untersuchung ist, dass die Insulinsensitivität (M-Wert) bei Patienten ohne angiographisch detektierbare Koronarstenosen, die keine wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen, welche die koronare Mikrozirkulation beeinflussen, sehr gut korreliert mit der mikrovaskulären kardialen Flussreserve (CFR).

Unsere Ergebnisse belegen, dass die Insulinresistenz mit einer erniedrigten mikrovaskulären Flussreserve bei Nichtdiabetikern assoziiert ist, somit in einem potenziell prädiabetischen Stadium.

Mehrere prospektive Studien haben die beiden Hauptursachen für die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II isoliert. Dabei handelt es sich zum einen um die partielle Insulinresistenz, und zum anderen um die kompensatorische Hyperinsulinämie (37, 38, 39, 40).

Die Erkrankung des Diabetes mellitus ist sowohl mit strukturellen, als auch mit funktionellen Veränderungen der koronaren Mikrozirkulation assoziiert. Dabei ist die signifikante Veränderung der CFR in Abwesenheit einer bedeutsamen Koronararterienstenose wegweisend (35, 36).

In vielen vorangegangenen Untersuchungen wurde die Rolle der partiellen Insulinresistenz im Zusammenspiel mit der „mikrovaskulären Angina“ (in der Kardiologie bezeichnet „Syndrom X“) dargestellt. Dabei stellte sich eine Fehlregulation heraus, welche durch eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion und einer Erniedrigung der koronaren Flussreserve gekennzeichnet sind (43, 44).

Diese Studie ist die erste, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Insulinsensitivität und der koronaren mikrovaskulären Flussreserve (CFR) darstellt.

Die Erkrankung des Diabetes führt nachweislich zur Funktionseinschränkung der koronaren Mikrozirkulation. Da die Insulinresistenz vor der Diabetesmanifestation eintritt, kann möglicherweise die Funktionseinschränkung der koronaren Mikrozirkulation schon in einem prädiabetischen Stadium vorliegen.

5.2 Einflüsse von Faktoren auf die koronare Mikrozirkulation oder die Insulinsensitivität

Um ein aussagefähiges Studienergebnis zu erhalten, gilt es Faktoren, die einen Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben, vor Arbeitsbeginn herauszufiltern.

Eine dominierende Rolle nimmt dabei die Hypercholesterinämie ein. Hierbei gilt insbesondere eine Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes als belastend (45, 46). Weitere wesentliche Faktoren sind zum einen der arterielle Hypertonus (51), zum anderen der Nikotinabusus (11, 12, 25, 26).

Um den negativen Einfluss dieser Faktoren auf das Ergebnis unserer Studie zu eliminieren, wurden alle Patienten, welche entweder eine arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, oder eine positive Raucheranamnese hatten, aus der Studie ausgeschlossen.

Zur Festlegung der Blutdruckgrenzen wurden die WHO-Kriterien der Hypertonieklassifikation beachtet. Die Grenze wurde bei 140/90 mmHg gesetzt.

Der durchschnittliche Blutdruck der Patienten in dieser Studie lag bei 124/78 mmHg zu Studienbeginn (Tabelle 4). Bei der Beurteilung des Nikotinabusus galt sowohl persistierendes Rauchen, als auch eine positive Raucheranamnese in der Vergangenheit als Ausschlusskriterium.

In bezug auf das Rauchen und die Hypercholesterinämie ist folgendes anzumerken. Es ist bekannt, dass Zigarettenrauch in vitro zum gesteigerten Verbrauch endogener Antioxidantien führt. Schließlich führt es über eine Aktivierung des Oxidationsprozesses zur Oxidation zirkulierender Lipoproteine, die bei der Hypercholesterinämie verstärkt auftreten. So können die Risikofaktoren Rauchen (28, 29) und Fettstoffwechselstörung sowohl synergistisch, als auch potenzierend auf den Pathomechanismus der Arteriosklerose einwirken.

Das Rauchen ist nicht nur mit einer Einschränkung der endothelabhängigen bzw. -unabhängigen Vasodilatation assoziiert, nach neusten Studien führt es zusätzlich zu einem reversiblen Anstieg der Insulinresistenz (58).

Gezielt wurden Patienten mit einem nachweislichen LDL-Cholesterinwert $\geq 4,14$ mmol/l, einem arteriellen Hypertonus und Nikotinabusus von unserer Studie ausgeschlossen.

Verschiedene Studien haben belegt, dass erhöhtes Cholesterin, insbesondere LDL-Cholesterin, mit einer Störung der koronaren Mikrozirkulation im Sinne einer eingeschränkten endothelabhängigen und endothelunabhängigen Vasodilatation assoziiert ist (47, 48). Der in der Arbeit festgelegte Grenzwert des LDL-Cholesterins von $\leq 4,14$ mmol/l entspricht den geltenden internationalen Richtlinien des National Cholesterol Education Program (61). Ein Nichtüberschreiten dieser oberen Grenze gehört zu den Grundsätzen der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Ein weiterer wichtiger Punkt war

der Einfluss von Medikamenten auf unser Studienergebnis. Hierbei galt es besonders Patienten mit der Einnahme von Antihypertensiva auszuschließen. β -Blocker bzw. Thiaziddiuretika waren hier besonders wichtig, da diese Medikamente Einfluss auf die Insulinsensitivität nehmen und diese verschlechtern (30). Nach neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen vermutet man bei den Wirkstoffgruppen der ACE-Hemmer oder alpha1-Rezeptorantagonisten ebenfalls eine Einflussnahme auf die Insulinsensitivität. Dabei wurde in der HOPE-Studie als Zufallsbefund eine 31%ige Risikoreduktion für einen Diabetes unter dem ACE-Hemmer Ramipril gezeigt. Man vermutet eine mögliche Verbesserung der Insulinfreisetzung durch Beeinflussung des K⁺-Metabolismus über die Renin-Angiotensin-Kallikrein-Schiene. Eine eventuelle Reduktion der Insulinresistenz sowohl in der Skelettmuskulatur, als auch in Leber und Fettgewebe ist nicht auszuschließen. Folglich schlossen wir Patienten die in der Anamnese Präparate dieser Art angaben, von der Untersuchung aus. Der Einfluss unterschiedlicher Medikamente auf den Stoffwechsel ist somit ein wichtiger Faktor in der Wahl der richtigen Behandlungsstrategie von Diabetikern und Nichtdiabetikern mit Hypertonus.

Eine große Rolle in der Beeinflussung der Insulinresistenz und der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos liegt in der Beurteilung der Form des körperlichen Fettansatzes. Man hat herausgefunden, dass bei gleichem Übergewicht, zum Beispiel erfasst anhand des BMI, das kardiovaskuläre Risiko beim abdominalen Fettansatz (männlicher oder androider Typ) größer als beim Fettansatz im Gesäß-Oberschenkelbereich (weiblicher oder gynoider Typ) ist.

Es ist wichtig, Grenzwerte festzulegen. Den oberen Grenzwert für den Body-Maß-Index legten wir auf 28 kg/m² gemäß einer großen amerikanischen Studie, welche

sich mit der Problematik des Anstiegs Übergewichtiger in der amerikanischen Bevölkerung befasst (62).

In der Vergangenheit gibt es mehrere Untersuchungen, bei denen man eine Korrelation zwischen der Insulinsensitivität und Veränderungen am Gefäßsystem beschreibt. Die bekannteste Studie ist die IRAS-Studie (Insulin Resistance Atherosclerosis Study). In dieser wird erstmals u.a. an einem Gesamtkollektiv von ca. 1.400 Probanden die Insulinsensitivität erfasst und mit der Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis interna korreliert (63, 64). Dabei gelingt ein vollständiger Ausschluss aller kardiovaskulären Risikofaktoren - wie z.B. Serumtriglyceride und Hochrisikogruppen mit instabiler Angina pectoris - nicht. Des Weiteren erfolgt die Bestimmung der Insulinsensitivität mittels des oralen Glucosetoleranztests (OGTT), die Dicke der Arteria carotis interna durch die nichtinvasive B-Mode Sonographie.

In dieser Studie wurde mit dem vollständigen Ausschluss aller wesentlichen kardialen Risikofaktoren der Nachweis einer hoch signifikanten Korrelation zwischen CFR und Insulinsensitivität ermöglicht. Die Wahl der Clamp-Methode zur quantitativen Messung der Insulinsensitivität gilt als Goldstandard. Die klassische Koronarangiographie ist die Standardmethode zur Bestimmung der Koronaranatomie, der zusätzliche Einsatz der DQCA präzisiert die Auswertung der Koronarstenose.

Nach neuesten Erkenntnissen gelten Entzündungsmarker als Prädiktor für Diabetes mellitus Typ 2 (65, 66, 67, 68, 69).

Dabei fand man in einer groß angelegten Studie in den USA über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren die Relevanz erhöhter Leukozytenwerte in Hinblick auf die mögliche Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 heraus.

Auch auf diesen Punkt sollte der Arzt sein Augenmerk richten.

Eine gezielte Bestimmung der Entzündungsparameter erfolgte bei unserer Studiengruppe nicht, sollte aber die Überlegung zum Anlass geben, ob schon im Stadium der Insulinresistenz eventuell eine diskrete Leukozytose oder eine Erhöhung der Akut-Phase-Proteine (CRP, Fibrinogen, PAI-1) vorliegt. Eine entsprechende Studie unter der Bezeichnung „The Insulin Resistance Atherosclerosis Study“ wurde in den USA durchgeführt. Diese legt in der Auswertung die chronische Entzündung als neuen Risikofaktor zur späteren Entwicklung eines Typ II Diabetes offen (70). Über eine eventuelle antiinflammatorische Primärprophylaxe bei Risikopatienten wird diskutiert. Glykierte Hämoglobine (HbA1 und HbA1c) sind eine Untergruppe des Erwachsenenhämoglobins HbA. Die Variante mit einer Glucosebindung ist das HbA1c. Sie sind die wichtigsten Parameter zur Langzeitkontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels beim Diabetes. Es ist wahrscheinlich, dass die Infarktgefahr bereits ab hochnormalen Werten des HbA1c steigt und das um durchschnittlich 14% pro Prozentpunkt des HbA1c (34). Dabei lag in unserer Studiengruppe das HbA1c bei $6,0 \pm 0,4\%$.

Es ist zu erwähnen, dass die EPIC-Norfolk-Studie eine Gefährdung von Herz- und Kreislauf um das 2,5-fache ab Werten zwischen 5,0 und 5,4% im Vergleich zu Individuen mit einem HbA1c kleiner 5,0 % sieht (71). Grundsätzlich wäre der HbA1 als Screeningmethode zur Identifizierung von Diabetikern gut geeignet, ist hierzu bisher allerdings zu teuer (72).

Die relativ kleine Studienpopulation erklärt sich durch das oben beschriebene strikte Auswahlverfahren und erlaubt deshalb die Formulierung von relevanten Schlussfolgerungen.

Die Beachtung aller festgelegter Kriterien hat die Basis für ein sehr gut charakterisiertes Patientenkollektiv gebildet, d.h. ein Kollektiv, bei dem die Einflüsse unterschiedlicher Faktoren auf das Ergebnis unserer Untersuchung so gering wie nur möglich gehalten wurde.

Unsere strikte Patientenselektion entsprechend der Studienvorgaben zeigt sich auch an der Tatsache, dass lediglich 18 von 4.083 Patienten, die sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten der koronarangiographischen Untersuchung (0,4%) unterzogen haben, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt haben und somit in die Studie eingeschlossen wurden.

Unter Anwendung der multiplen Regressionsanalyse besteht kein Einfluss von Patientenalter, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterinspiegel auf den Zusammenhang zwischen CFR und Insulinsensitivität.

5.3. Studienausblick

Bei einem frühzeitigen Nachweis eines direkten Zusammenhangs zwischen der gesteigerten Insulinsensitivität und dem Risiko der veränderten koronaren Flussreserve wird die Option einer Prävention schwerwiegender Folgeerkrankungen und somit möglicherweise der Senkung der kardiovaskulären Mortalität geschaffen. Deswegen soll das Augenmerk vor allem auf Faktoren gerichtet werden, die die Insulinsensitivität nachteilig beeinflussen.

Eine alleinige medizinische Behandlung von manifesten Erkrankungen wie z.B. dem Diabetes mellitus ist nach dem heutigen Stand der Wissenschaft nicht mehr ausreichend. Die United Kingdom Prospective Diabetes Study zeigt die Grenzen einer alleinigen intensivierten Behandlung des manifesten Diabetes mellitus zur Senkung der Myokardinfarktrate auf (73, 74).

Eine gezielte strukturelle Behandlung sollte sowohl medikamentöse, als auch präventive Faktoren gleichermaßen kombinieren.

Im Rahmen der Prävention ist die Patientenaufklärung ein wesentlicher Faktor. Deutliche Hinweise auf mögliche Folgen des Rauchens sowie eine einseitige Ernährung sollte Basis jedes Therapiekonzeptes sein.

Des Weiteren sollte eine zunehmende Bewegungsarmut als potenter Risikofaktor zur Ausbildung einer Insulinresistenz jedem Patienten verdeutlicht werden.

Teilnahme an professionell geführten Herzsportgruppen ist für kardiale Risikopatienten ratsam. Dabei wird eine durchschnittliche körperliche Belastung von mindestens 30-45 Minuten Bewegung 4-5-mal pro Woche angesetzt (75, 76, 77). Gewichtsreduktion unter professioneller Anleitung ist einer der wichtigsten therapeutischen Faktoren (78, 79, 80, 81).

Der Patient kann allein eine aktive Rolle im Therapiekonzept übernehmen und einen großen Teil dazu beitragen, nicht an den Folgen eines Diabetes und den sich daraus ergebenden möglichen kardiovaskulären Folgeerscheinungen zu erkranken.

Von ärztlicher Seite sollte zu Beginn schon die intensive Anamnese eine wichtige Rolle spielen. Somit kann der Arzt frühzeitig dem Patienten Hilfestellungen in der Prophylaxe schwerwiegender Erkrankungen wie Diabetes bzw. Artherosklerose

bieten. Regelmäßige Blutdruckkontrollen, Bestimmung des Lipidprofils und Blutzuckerwerte sollten Standard sein.

Da in dieser Studie der Zusammenhang zwischen der Veränderung der CFR und dem M-Wert dargestellt wurde, muss ein möglicher Einfluss von Medikamenten welche u.a. die Insulinsensitivität beeinflussen wie z.B. oralen Antidiabetika, auf die CFR noch eingehender untersucht werden. Durch die Verifizierung des direkten Zusammenhangs zwischen CFR und M-Wert kommt Medikamenten, welche schon im Stadium der Insulinresistenz Wirkung zeigen eine dominante Rolle zu. Medikamente, die schon frühzeitig in den Kreislauf der kompensatorischen Hyperinsulinämie eingreifen, würden nach Auswertung von Langzeitstudien einen neuen Stellenwert in der prädiabetischen Behandlungsphase erlangen. Als Beispiel ist die Gruppe der Glitazone zu nennen. Troglitazon ist zwar mittlerweile vom Markt genommen, hat sich aber in der TRIPOD-Studie als wirkungsvoll bezüglich der Diabetesprävention erwiesen. Zugelassen sind derzeit Rosiglitazon und Pioglitazon.

Studien müssen die Effektivität einer medikamentösen Prophylaxe in diesem Zusammenhang in Abwägung bekannter Nebenwirkungen untersuchen. Über eine frühzeitige, "präventive" Gabe dieser Substanzen beim metabolischen Syndrom wird z.zt. diskutiert.

Ein möglicher Einsatz im Behandlungskonzept der KHK-Prophylaxe / Therapie ist zu evaluieren.

Durch den direkten Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der CFR und dem M-Wert, ist zu überlegen, ob im Rahmen von Screeninguntersuchungen z.B. bzgl. des Hba1 verwertbare Aussagen im Hinblick auf eine erhöhte Infarktgefahr bestehen.

6. Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist assoziiert mit Veränderungen der mikrovaskulären Koronardurchblutung und beeinflusst nachweislich die koronare Flussreserve (CFR). Nicht untersucht ist bisher, ob die partielle Insulinresistenz vor der Manifestation des Diabetes mit mikrovaskulären kardialen Veränderungen in Verbindung steht. Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und mikrovaskulärer Flussreserve bei nichtdiabetischen Patienten. Das Patientenkollektiv bestand aus Nichtdiabetikern mit angiographisch nicht verengten Koronarien ohne den Nachweis struktureller Herzprobleme. Patienten mit Erkrankungen, die die mikrovaskuläre Flussreserve oder die Insulinsensitivität beeinflussen können, wurden ausgeschlossen. Von 4.083 Patienten, die sich in einem 24-monatigen Zeitraum einer Koronarangiographie unterzogen, erfüllten nur 18 (0,4%) die Studienkriterien.

Die mikrovaskuläre Flussreserve wurde im Rahmen der intrakoronaren Doppleruntersuchung des RIVA bestimmt, die quantitative Koronarangiographie erlaubte die Bestimmung des Flussvolumens. Die CLAMP-Technik ermittelt die Insulinsensitivität. Der M-Wert als Maß für die Gesamtkörperinsulinsensitivität lag bei $7,5 \pm 2,9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, die CFR lag bei $3,1 \pm 0,8$. Es zeigt sich eine hohe, signifikante Korrelation zwischen CFR und Insulinsensitivität ($r=0,76$, $p<0,001$), unabhängig von Alter, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterins.

Wir haben eine starke Assoziation der Insulinsensitivität mit der CFR als Ausdruck der koronaren Vasoreagibilität gefunden. Patienten mit Insulinresistenz haben eine eingeschränkte CFR auch in der Abwesenheit anderer Risikofaktoren. Prävention gilt es zu stärken. Medikamente wie Acarbose oder Metformin sollen gezielt unterstützend eingesetzt werden, die Effektivität der Glitazone bleibt abzuwarten.

7. Literaturverzeichnis

1. Tschöpe, D., Stratmann, B., Standl, E., Eckert, S., Janka, H.U., Erdmann, E., Behrens, M., Strasser, R.H. (2003): Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 92, 501-521.
2. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amouyel, P., Arveiler, D., Rajakangas, A.M., Pajak, A. (1994): Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatal rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90, 583-612.
3. Reaven, G.M. (1988): Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595-1607.
4. Howard, G., O'Leary, D.H., Zaccaro, D., Selby, J., Saad, M., Savane, P., Bergmann, R., Haffner, S., Rewers, M., Hamman, R. (1996): Insulin sensitivity and atherosclerosis, for the IRAS Investigators. *Circulation* 93, 1809-1817.
5. Rexrode, K.M., Carey, V.J., Hennekens, C.H., Walters, E.E., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willet, W.C. (1998): Abdominal adiposity and coronar heard disease in woman. *JAMA* 280, 1843-1848.
6. Boyko, E.J., Fujimoto, W.Y., Legnetti, D.L., Newell-Morris, L. (2000): Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes, a prospectiv study among Japanes Americans. *Diabetes Care* 280, 1843-8.
7. Sicree, R.A., Zimmet, P.Z., King, H.O., Coventry, J.S. (1987): Plasma insulin response among Nauruans. Prediction of deterioration in glucose tolerance over 6 years. *Diabetes* 36, 179-186.

8. Brotmann, D.J., Girod, J.P. (2002): The metabolic syndrom : a tug-of-war with no winner. *Cleve. Clin. J. Med.* 69, 990-994.
9. Zawalich, W.S., Zawalich, K.C. (2000): A link between insulin resistance and hyperinsulinemia, inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase augment glucose-induced insulin secretion from islets of lean but not obese, rats. *Endocrinology* 141, 3287-3295.
10. Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., Laakso, M. (2000): Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heard disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 43, 148-155.
11. Paulsen, P.L., Ebbelohj, E., Hansen, K.W., Mogensen, C.E. (1998): Effects of smoking on 24-h ambulatory blood pressure and autonomic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am. J. Hypertension* 11, 1093-9.
12. Khalibi, P., Nilsson, P.M., Nilsson, J.A., Berglund, G. (2002) : Smoking as a modifier of the systolic blood pressure induced risk of cardiovascular events and mortality: a population based prospective study of middle-aged men. *J. Hypertens.* 20, 1699-1701.
13. Samuelsson, O., Hedner, T., Persson. B., Andersson. O., Berglund. G., Wilhelmesen. L. (1994): The role of diabetes mellitus and hypertriglyceridaemia as coronary risk factors in treated hypertension: 15 years of follow-up of antihypertensive treatment in middle-aged men in the Primary Prevention Trial in Goteborg, Sweden. *J. Intern. Med.* 235, 217-27.
14. The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients (1993): *J. Hypertens.* 11, 319-25.

15. Voiculescu, A., Kutkuhn, B., Rosen, P., Grabensee, B. (1997) : Hypertension and insulin resistance. Wien Klinische Wochenzeitschrift 109, 758-66.
16. Hanefeld, M., Fischer, S., Schmechel, H., Rothe, G., Schulze, J., Dude, H., Schwanebeck, U., Julius, U. (1991): Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. Diabetes Care 14, 308-17.
17. Reaven, P.D., Barrett-Connor, E.L., Browner, D.K. (1990): Abnormal glucose tolerance and hypertension. Diabetes Care 13, 119-25.
18. Simonson, D.C. (1988): Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients Diabetes Care 11, 821-7.
19. Standl, E., Stiegler, H., Roth, R., Schulz, K., Lehmacher, W. (1989): On the impact of hypertension on the prognosis of NIDDM. Results of the Schwabing GP-Program. Diabete. Metab. 15, 352-8.
20. Hirose, H., Hayashi, K., Saito, K. (2002): Insulin resistance and hypertension: Seven-Year Follow-Up Study in Japanese Men. Diabetes 51, Suppl 2, 926.
21. Müller-Wieland, D., Krone, W. (1995): Dyslipidämia and insulin resistance. Z Kardiol 20, 33-46.
22. Evans, M., Mc Ewan, P., Currie, C., Davies, S., Rees, A., Scanlon, M., Cockcroft, J-R., Peters, J-R. (2001): Dyslipidemia is Predictive of makrovaskular events in type 2 diabetes while glycemia is not. Diabetes 50, Suppl 1, 649.
23. Taskinen, M. (1990): Hyperlipidemia in diabetes. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 4, 743-775.
24. Stevens, V.J., Corrigan, S.A., Obarzanek, E., Bernauer, E., Cook, N.R., Hebert, P., Mattfeldt-Beman, M., Obermann, A., Sugars, C., Dalcin, A.T. (1993): Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. Arch. Intern. Med. 153, 849-858.

25. Facchini, F.S., Hollenbeck, C.B., Jeppesen, J., Chen, Y.D., Reaven, G.M. (1992): Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339, 1128-1130.
26. Sawicki, P.T., Mulhauser, I., Bender, R., Pethke, W., Heinemann, L., Berger, M. (1996): Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J. Intern. Med.* 239, 345-52.
27. Hörner, D., Flieser, D., Klimm, H.P., Ritz, E. (1996): Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J. Hypertens.* 14, 655-660.
28. Butowski, P., Winder, A. (1998): The early cardiovascular toll of cigarette smoking in dyslipidaemic patients in the united kingdom. *Eur. J. Med. Res.* 3, 189-93.
29. Kong, C., Nimmo, L., Elatrozy, T., Anyaoku, V., Hughes, C., Robinson, S., Richmond, W., Elkeles, R.S. (2001) : Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 156, 373-8.
30. Berne, C., Pollare, T., Lithell, H. (1991): Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 14, Suppl 4, 39-47.
31. Nahser, P.J., Brown, R.E., Oskarsson, H., Winniford, M.D., Rossen, J.D. (1995): Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilatation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 91, 635-40.
32. Lithell, H. (1992): Insulin resistance and cardiovascular drugs. *Clin. Exp. Hypertens.* 14, 151-162.

33. Pollare, T., Lithell, H., Berne, C. (1989): A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 321, 868-873.
34. Khaw, K.T., Wareham, N., Bingham, S., Luben, R., Welch, A., Day, N. (2004): Association of Hemoglobin A1C with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Am. Intern. Med.* 141, 413-420.
35. Nitenberg, A., Valensi, P., Sachs, R., Dali, M., Aptecar, E., Attali, J.R. (1993): Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 42, 1017-1025.
36. Nahser, P.J., Brown, R.E., Oskarsson, H., Winniford, M.D., Rossen, J.D. (1995): Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilatation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 91, 635-640.
37. Akasaka, T., Yoshida, K., Hozumi, T., Takagi, T., Kaji, S., Kawamoto, T., Morioka, S., Yoshikawa, J. (1997): Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30, 935-941.
38. Warram, J.H., Martin, B.C., Krolewski, A.S., Soeldner, J.S., Kahn, C.R. (1990): Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann. Intern. Med.* 113, 909-915.
39. Lilloja, S., Mott, D.M., Howard, B.V., Bennett, P.H., Yki-Jarvinen, H., Freymond, D., Nyomba, B.L., Zurlo, F., Swinburn, B., Bogardus, C. (1988): Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 318, 1217-1225.

40. Haffner, S.M., Stern, M.P., Dunn, J., Mobley, M., Blackwell, J., Bergmann, R.N. (1990): Diminished insulin sensitivity and increased insulin response in nonobese, nondiabetic Mexican Americans. *Metabolism* 39, 842-847.
41. Swan, J.W., Walton, C., Godsland, I.F., Crook, D., Oliver, M.F., Stevenson, J.C. (1994): Insulin resistance syndrome as a feature of cardiometabolic syndrome X in non-obese men. *Br. Heart. J.* 71, 41-44.
42. Botker, H.E., Moller, N., Ovesen, P., Mengel, A., Schmitz, O., Orskov, H., Bagger, J.P. (1993): Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 342, 136-140.
43. Steinberg, H.O., Chaker, H., Leaming, R., Johnson, A., Brechtel, G., Baron, A.D. (1996): Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J. Clin. Invest.* 97, 2601-2610.
44. Pinkney, J.H., Stehouwer, C.D., Coppack, S.W., Yudkin, J.S. (1997). Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 46, Suppl 2, 9-13.
45. Erbel, R., Ge, J., Bockisch, A., Kearney, P., Gorge, G., Haude, M., Schumann, D., Zamorano, J., Rupprecht, H.J., Meyer, J. (1996): Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur. Heart. J.* 17, 880-889.
46. Chierchia, S.L., Fragasso, G. (1996): Angina with normal coronary arteries: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur. Heart. J.* 17, Suppl G, 14-19.
47. Luscher, T.F., Tanner, F.C., Noll, G. (1996): Lipids and endothelial function: effects of lipidlowering and other therapeutic interventions. *Curr. Opin. Lipidol.* 7, 234-240.

48. Leung, W.H., Lau, C.P., Wong, C.K. (1993): Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 341, 1496-1500.
49. Antony, I., Nitenberg, A., Foutl, J.M., Aptecar, E. (1993): Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22, 514-520.
50. McKeigue, P.M., Shah, B., Marmot, M.G. (1991): Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 337, 382-386.
51. Eastman, R.C., Vinicor, F. (1997): The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20, 1057-8.
52. Crouse, J.R. 3rd, Thompson, C.J. (1993): An evaluation of methods for imaging and quantifying coronary and carotid lumen stenosis and atherosclerosis. *Circulation* 87, Suppl 3, 17-33.
53. Hermiller, J.B., Cusma, J.T., Spero, L.A., Fortin, D.F., Harding, M.B., Bashore, T.M. (1992): Quantitative and qualitative coronary angiographic analysis: review of methods, utility, and limitations. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 25, 110-31.
54. de Feyter, P.J., Serruys, P.W., Davies, M.J., Richardson, P., Lubsen, J., Oliver, M.F. (1991): Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronary atherosclerosis. Value, limitations, and implications for clinical trials. *Circulation* 84, 412-23.
55. Mancini, G.B. (1991): Quantitative coronary arteriographic methods in the interventional catheterization laboratory: an update and perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 17, Suppl B, 23-33.

56. Stiel, G.M., Lund, G.K., Schaps, K.P., Lattermann, A., Nienaber, C.A. (1997): Visual assessment or quantitative measurement of coronary stenoses: significance for "prima vista"-PTCA. *Z Kardiol* 86, 189-95.
57. Baumgart, D., Haude, M., Ge, J., Gorge, G., Liu, F., Shah, V., Erbel, R. (1996): Online integration of intravascular ultrasound images into angiographic images. *Cath. Cardiovasc. Diagn.* 39, 328-9.
58. Doucette, J.W., Corl, P.D., Payne, H.M., Flynn, A.E., Goto, M., Nassi, M., Segal, J. (1992) : Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 85, 1899-1911.
59. DeFronzo, R.A., Tobin, J.D., Andres, R. (1997): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237, 214-223.
60. Du Bois, D., Du Bois, E.F. (1989) : A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 5, 303-11.
61. Grundy, S.M. (1994): National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89, 1329-1445.
62. Kuczmarski, R.J., Flegal, K.M., Campbell, S.M., Johnson, C.L. (1995): Increasing prevalence of overweight among US adults: The national Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 272, 205-211.
63. Howard, G., O`Leary, D., Zaccaro, D., Haffner, S., Rewers, M., Hamman, R., Selby, J.V., Saad, M.V., Savage, P., Bergmann, R. (1996): Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 93, 1809-17.

64. Karter, A.J., Mayer, E., Selby, J.V., D`Agostino, R., Haffner, S.M., Sholinsky, P., Saad, M.F., Hamman, F.R. (1996): Insulin sensitivity and abdominal obesity in African, American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 45,1547-1555.
65. Schmidt, M.I., Duncan, B.B., Sharrett, A.R., Lindberg, G., Savage, P.J., Offenbacher, S., Azambuja, M.I., Tracy, R.P., Heiss, G. (1999) : Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults. *Lancet* 353, 1649-52.
66. Festa, A., D`Agostino, R., Tracy, R.P., Haffner, S.M. (2002): Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance study. *Diabetes* 51, 1131-7.
67. Koenig, W., Sund, M., Frohlich, M., Fischer, H.G., Lowel, H., Doring, A., Hutchinson, W.L., Pepys, M.B. (1999): C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 99, 237-242.
68. Ernst, E., Resch, K.I. (1993): Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 118, 956-963.
69. Ebeling, P., Teppo, A.M., Koistinen, H.A. (1999): Troglitazone reduces hyperglycaemia and selectively acute-phase serum proteins in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 42, 1433-8.
70. Festa, A., D`Agostino, R., Howard, G., Mykkanen, L., Tracy, R.P., Haffner, S.M. (2000): Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrom: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102, 42-7.
71. Woerle, H.J., Pimenta, W.P., Meyer, C., Gosmanov, N.R., Szoke, E., Szombathy, T., Mitrakou, A., Gerich, J.F. (2004): Diagnostic and therapeutic

- implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin a1c values. Arch. Intern. Med. 164, 1627-32.
72. Greci, L.S., Kailasam, M., Malkani, S., Katz, D.L., Hulinsky, I., Ahmadi, R., Nawaz, H. (2003) : Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. Diabetes Care 26, 1064-1068.
73. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. 1989 BMJ 317, 703-13.
74. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. 1998 Lancet 352, 854-65.
75. Shephard, R.J., Balady, G.J. (1999): Exercise as cardiovascular therapy. Circulation 99, 963-972.
76. Eaton, C.B. (1992): Relation of physical activity and cardiovascular fitness to coronary heart disease, part I: A meta-analysis of the independent relation of physical activity and coronary heart disease. J. Am. Board. Fam. Pract. 5, 31-42.
77. Leon, A.S., Connet, J. (1991): Physical activity and 10,5 year mortality in the Multiple Risk Factor Investigation Trial (MRFIT). Int. J. Epidemiol. 20, 690-697.
78. Paisey, R.B., Harvey, P., Rice, S., Belka, I., Bower, L., Dunn, M. (1998): An intensive weight loss programme in established type 2 diabetes and controls: effects on weight and atherosclerosis risk factors at 1 year. Diabet. Med. 15, 73-9.
79. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. 1997 Arch. Intern. Med. 157, 657-67.

80. McKeigue, P.M., Shah, B., Marmot, M.G. (1991): Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 337, 382-386.

81. Stevens, V.J., Corrigan, S.A., Obarzanek, E., Bernauer, E., Cook, N.R., Hebert, P., Mattfeldt-Beman, M., Oberman, A., Sugars, C., Dalcin, A.T. (1993): Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 153, 849-858.

8. Tabellenanhang

Tabelle 1: Seite 13	Referenzbereiche des HbA1 und HbA1c in Abhängigkeit der Bestimmungsmethode
Tabelle 2: Seite 13	Korrelation zwischen dem HbA1c-Spiegel (%) und dem durchschnittlichen Blutzuckerspiegel
Tabelle 3: Seite 22	Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der Studienpopulation
Tabelle 4: Seite 24	Charakterisierende Eigenschaften der Studiengruppe
Tabelle 5: Seite 29	Studienspeiseplan
Tabelle 6: Seite 30	Bestimmung der individuellen Körperoberfläche
Tabelle 7: Seite 31	Berechnung der individuellen Insulindosis
Tabelle 8: Seite 36	Berechnung des M-Wertes
Tabelle 9: Seite 37	Berechnung des bAPV aus der intrakoronaren Doppleruntersuchung

Tabelle 10: Seite 38	Berechnung des Baselineflusses
Tabelle 11: Seite 39	Bestimmung des pAPV aus der intrakoronaren Doppleruntersuchung
Tabelle 12: Seite 40	Berechnung des Peaklineflusses
Tabelle 13: Seite 41	Berechnung der koronaren Flussreserve (CFR)
Tabelle 14: Seite 42	Individuelle Daten vom intrakoronaren Doppler, der quantitativen Koronarangiographie und euglycämischen-hyperinsulinämischen Clamptest
Tabelle 15: Seite 44	Multipleregressionsanalyse mit CFR als abhängiger Variable
Diagramm 1: Seite 21	Anteil der Patienten mit nicht obstruierten Koronarien, jedoch inklusive Risikofaktoren
Diagramm 2: Seite 21	Untersuchungskollektiv, d.h. Anteil der Patienten ohne Risikofaktoren
Diagramm 3: Seite 43	Korrelation zwischen CFR und M-Wert

9. Abkürzungsverzeichnis

BRD	Bundesrepublik Deutschland
BZ	Blutzucker
BMI	Body Mass-Index
CFR	koronare Flussreserve
DQCA	digitale quantitative Koronarangiografie
HDL	High-Density-Lipoproteine
Hb	Hämoglobin
KH	Kohlenhydrate
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LV	Linksventrikulär
LDL	Low-Density-Lipoproteine
l	Liter
M-Wert	Insulinsensitivität
mmol	Millimol
NO	Stickstoffmonoxid
PI3	Phosphoinositide 3
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
RF	Risikofaktor
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
U	Units
VLDL	Very-Low-Density-Lipoproteine
WHO	World Health Organization
z.n.	Zustand nach

10. Danksagung

Meinen wissenschaftlichen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. Michael Haude und Herrn Dr. med. Nikolaos Dages möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für ihren vielseitigen fachlichen Rat danken.

Ich verdanke ihnen jede erdenkliche Fürsprache, hilfreiche Unterstützung und anregende Gespräche.

Herrn Prof. Dr. Haude möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen, weil er mich in jeder Phase der Arbeit sehr sachkundig und richtungsweisend begleitete, mich stets ermunterte und viel Geduld zeigte.

Ohne die ausdauernde und tatkräftige Unterstützung meiner Familie wäre die Fertigstellung der Arbeit in dieser Form mit Sicherheit nicht möglich gewesen.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten :

Name : Andreas Klinke

Geburtsdatum : 02.01.1972

Geburtsort : Gladbeck i.W.

Wohnort : Nürnberg

Familienstand: verheiratet

Konfession : rk

Staatsangehörigkeit : deutsch

Ausbildung :

1978-1983 St. Agatha Grundschule, Dorsten

1983-1991 Ursula Gymnasium Dorsten, Allgemeine Hochschulreife

1991-1992 Wehrdienst, Delmenhorst

1992-1994 Studium des Maschinenbaus, Ruhr-Universität Bochum

10/94-5/2001 Studium der Humanmedizin,
Universitätsklinik Essen-Duisburg, 3. Staatsexamen

Berufserfahrung :

06/2001-12/02 Klinikum Nürnberg Nord, Abteilung HNO, Arzt im Praktikum

seit 01/2003 tätig als Assistenzarzt Klinikum Nürnberg Nord, Abteilung
HNO, Chefarzt Herr Professor Bonkowsky