

Aus der Klinischen Abteilung des Deutschen Diabetes Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. W. A. Scherbaum

**Vaskuläre Dysfunktion an den Beinen von Typ-2 Diabetikern mit und ohne
Albuminurie, gemessen mit venöser Verschlussplethysmographie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Aniela Rosenkränzer

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gez: Univ.-Prof. Dr. med. dent Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Tschöpe

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Ziegler

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Pathophysiologie	5
1.3 Klinik	6
1.3.1 Diabetische Makroangiopathie	7
1.3.2 Diabetische Mikroangiopathie	7
1.4 Messung vaskulärer Dysfunktion bei Typ-2 Diabetikern	8
2. Fragestellungen	10
3. Patienten und Methodik	11
3.1 Patienten	11
3.1.1 Anamnestische und allgemeine Angaben	11
3.1.2 Gruppenbeschreibungen	13
3.1.3 Labordaten	16
3.2 Methodik	17
3.2.1 Physiologische Grundlagen	17
3.2.2 Methodenbeschreibung	18
3.2.3 Durchführung der Untersuchung	22
3.2.4 Zusätzliche Untersuchungen	23
4. Statistische Auswertung	25
4.1 Deskription der Daten	25
4.2 Statistische Tests	25
4.2.1 Vergleich aller Diabetiker mit der Kontrollgruppe	25
4.2.2 Vergleich der Diabetikergruppen untereinander	25
4.2.3 Bewertung von Risikofaktoren	26
4.3 Zusätzliche Untersuchungen	26
4.3.1 Deskription	26
4.3.2 Gruppenvergleich	26

5. Ergebnisse	27
5.1 Filtrationskoeffizient	27
5.2 Isovolumetrischer Druck	28
5.3 Klinische und anamnestische Daten	30
5.4 Laborwerte	33
5.5 Zusätzliche Untersuchungen	37
5.5.1 Muskelpumpentest	37
5.5.2 Arterielle Ruhedurchblutung	37
5.5.3 Reaktive Hyperämie	37
6. Diskussion	38
6.1 Filtrationskoeffizient	38
6.2 Isovolumetrischer Druck	42
6.3 Zusätzliche Untersuchungen	44
7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	44
8. Literaturverzeichnis	46
9. Danksagung	51

1. Einleitung

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung des Kohlenhydratstoffwechsels, die zu erhöhtem Blutzucker führt. Ursache ist eine unzureichende Insulinwirkung an Leber-, Fett- und Muskelzellen, bedingt durch absoluten Insulinmangel (Typ-1) oder Insulinresistenz dieser Zellen und relativem Insulinmangel bei unterschiedlichen Mengen ausgeschütteten Insulins (Typ-2).

Genetische Faktoren, wie auch äußerliche Einflüsse (Ernährung, körperliche Inaktivität) tragen bei zur Entstehung von Diabetes mellitus. Die Erkrankung verläuft chronisch und kann schwerwiegende Komplikationen an den großen Blutgefäßen und an den kleinen Gefäßen, besonders am Herzen, in der Niere, der Retina und den Nerven verursachen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Funktionsstörungen der Blutgefäße von Typ-2 Diabetikern. Diese Patienten weisen in der Regel zusätzlich zu dem erhöhten Blutzucker eine Dyslipidämie und einen erhöhten Insulinspiegel, verursacht durch inadäquate Insulinsekretion des Pankreas bei gleichzeitiger Insulinresistenz in der Peripherie, auf. Die Dyslipidämie und Hyperinsulinämie stellen zusätzliche Noxen für die Blutgefäße dar und fördern in Verbindung mit der Hyperglykämie die Ausbildung von Atherosklerose im höchsten Maß.

1.1 Epidemiologie

Die Anzahl der Typ-2 Diabetiker wird weltweit auf 110 Millionen geschätzt und die Prävalenz scheint zuzunehmen. Es gibt Schätzungen, dass bis zum Jahr 2010 global etwa 216 Millionen Menschen unter Typ-2 Diabetes leiden werden. Der Grund für diese hohe Steigerung der Krankenzahl ist in der Tatsache zu sehen, dass die Bevölkerung der Wohlstandsstaaten immer älter wird und die Prävalenz für Typ-2 Diabetes besonders bei älteren Menschen (>65 Jahre) rasant ansteigt (1). Aber auch junge Menschen erkranken immer häufiger an Typ-2 Diabetes, Berechnungen zu Folge würden zur Zeit ca. 5000 Personen unter 15 Jahren in Deutschland die diagnostischen Kriterien für Typ-2 Diabetes erfüllen (2).

1.2 Pathophysiologie

Der erhöhte Blutzuckerspiegel führt nach langfristiger Einwirkung auf Endothelzellen, Gefäßmuskelzellen und Thrombozyten zu deren Schädigung und es resultieren strukturelle und funktionelle Gefäßveränderungen. Diese Gefäßveränderungen führen letztlich zu diabetischer Mikro- und Makroangiopathie.

Die Hyperglykämie bewirkt eine nicht enzymatische Bildung von Glykosilierungs-Endprodukten (Advanced glycosylation end products = AGE) aus Matrixproteinen der Gefäßwände. Diese Verbindung von Glucose und Protein ist irreversibel. Die veränderten Matrixproteine beeinträchtigen sowohl die Struktur als auch die Funktionen der Gefäße. Die Gefäßwände verdicken, werden rigide und durchlässiger für Proteine. Daraus entwickeln sich Störungen der Gefäßtonusregulation und der Gefäßpermeabilität. Zusätzlich wird durch die AGE eine LDL-Ablagerung an Matrixproteine der Gefäße erleichtert. Die LDL-Moleküle können leichter die Gefäßwand passieren und legen so den Grundstock zur Entwicklung atheromatöser Plaques. Aus einmal entstandenen Plaques entwickelt sich dann Atherosklerose (3).

Bei der Bildung von AGEs fallen Sauerstoffradikale an, die Schäden im Gewebe und Zellzerstörung verursachen. Dieser oxidative Stress zerstört bereits gebildetes NO, das die Relaxation der Gefäßmuskulatur und die Thrombozytenaggregationshemmung bewirkt, und macht es unwirksam. Dies führt zu unzureichender Gefäßrelaxation und vermehrter Thrombozytenaggregation (4).

Die Hyperglykämie führt außerdem zu einer Aktivierung der Proteinkinase C in Endothelzellen, Gefäßmuskelzellen und Thrombozyten. Proteinkinase C ist ein Schlüsselenzym für viele wichtige Gefäßfunktionen wie Permeabilität, Kontraktilität, Zellwachstum und Bildung von extrazellulären Matrixproteinen. Die Aktivität der Proteinkinase C wird zum Einen durch Bindung von AGEs an den AGE-Rezeptor ausgelöst und zum Anderen durch Zunahme der Glycolyse in der Zelle, verursacht durch erhöhtes Angebot von Glucose. Die Steigerung der Glycolyse-Aktivität führt zu vermehrter Diacylglycerol-Synthese in der Zelle. Diacylglycerol ist unter physiologischen Umständen der limitierende Cofaktor für die Aktivität der Proteinkinase C, bei erhöhtem Glucose-Angebot ist dieser Cofaktor jedoch im Überschuss vorhanden. Die resultierende Überstimulation der

Proteinkinase C bewirkt eine Fehlsteuerung der oben genannten Gefäßfunktionen Permeabilität, Kontraktilität, Zellwachstum und Bildung extrazellulärer Matrixproteine (3).

Insgesamt beeinflusst die Hyperglykämie also den Stoffwechsel der Blutgefäße auf verschiedenen Ebenen (AGE-Bildung, oxidativer Stress, Proteinkinase C-Aktivierung) und stört so deren Funktionen Tonusregulation, Permeabilität und antithrombotische Wirkung.

Im Rahmen des metabolischen Syndroms bei Typ-2 Diabetes sind Dyslipidämie und Insulinresistenz weitere entscheidende Störfaktoren, die auf die Blutgefäße einwirken. Durch die Insulinresistenz kommt es zu vermehrter Abspaltung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Die freien Fettsäuren wirken direkt toxisch auf Endothelzellen, aktivieren die Proteinkinase C und verursachen wiederum eine vermehrte Sauerstoffradikalbildung. Unter diesem toxischen Einfluss bildet das Endothel weniger NO und Prostazyklin und vermehrt Endothelin-1, Angiotensin II, Plasminogen Aktivator Inhibitor und Gewebefaktor und aktiviert Transkriptionsfaktor NF- κ B und Aktivator Protein 1. Die Folge ist ein Funktionsverlust der Blutgefäße mit der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie durch gesteigerte Vasokonstriktion, gestörter NO-abhängigen Vasodilatation und Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen. Des Weiteren entwickelt sich ein Entzündungsreiz (Inflammation) durch die vermehrte Bildung von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen und ein Thrombose förderndes Milieu mit Plättchenaktivierung und verminderter Fibrinolyse. Jede einzelne dieser Funktionsstörungen und besonders die Kombination aller führt zur Ausprägung von Atherosklerose und erklärt, dass Diabetespatienten mit Atherosklerose zu 90% der Gruppe der Typ-2 Diabetiker angehören (4).

1.3 Klinik

Diese Pathophysiologischen Veränderungen führen zu diabetischer Mikro- und Makroangiopathie, die in verschiedenen Organsystemen gravierende klinische Auswirkungen haben können und für den Großteil der Patienten Schicksal bestimmend sind.

1.3.1 Diabetische Makroangiopathie

Die Atherosklerose der großen Blutgefäße tritt in Erscheinung als koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und arterielle Verschlusskrankheit der extrakraniellen Gefäße.

Typ-2 Diabetiker haben ein zwei- bis vierfach gesteigertes Risiko an einer KHK zu erkranken (5) und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und plötzlichen Herztod im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (6). Auch die Langzeitprognose nach akutem Myokardinfarkt zeigt ein erhöhtes Risiko für Reinfarkt, Herzinsuffizienz und Tod (7).

Das Risiko, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) zu entwickeln, ist bei Typ-2 Diabetikern ebenfalls um das zwei- bis vierfache gesteigert (8), wobei die Schwere und die Dauer der diabetischen Erkrankung mit dem Ausmaß der PAVK korreliert (9). Diabetes ist die häufigste Ursache für nicht traumabedingte Extremitätenamputation in den USA (10).

Patienten mit Typ-2 Diabetes haben auch ein erheblich höheres Risiko (150%-400%) einen Schlaganfall zu erleiden (11-13). Nach stattgehabtem Schlaganfall besteht ein dreifach höheres Risiko gegenüber Nichtdiabetikern, an einer Demenz zu leiden (14), ein zweifach höheres Risiko, einen zweiten Schlaganfall zu erleben (15) und ein insgesamt höheres Mortalitätsrisiko als bei Nichtdiabetikern (16).

1.3.2 Diabetische Mikroangiopathie

Die Schädigung der kleinen Blutgefäße manifestiert sich als diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie, im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms und als small vessel disease der intramuralen kleinen Koronararterien.

Bei der diabetischen Nephropathie handelt es sich um eine Glomerulosklerose mit Verbreiterung des Mesangiums. Es tritt eine Hyalinose präkapillärer Gefäße und eine Schädigung der glomerulären Basalmembran ein. Erstes klinisches Symptom ist die Mikroalbuminurie und häufig eine Blutdruckerhöhung. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu unselektiver Proteinurie und Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, letztlich kann eine terminale Niereninsuffizienz erreicht werden. In den USA sind 40% der Nierenersatztherapien auf diabetische

Nephropathie zurückzuführen, wobei die Nierenschädigungen bei Typ-2 Diabetes den größten und am schnellsten zunehmenden Anteil ausmachen (17).

Die diabetische Retinopathie führt zu Schäden an den retinalen Blutgefäßen, wie Mikroaneurysmen, punktförmige Hämorrhagien und Arteriolen- und Venolenverschlüsse (nichtproliferative Retinopathie). Kompensatorisch werden vermehrt angiogene Wachstumsfaktoren freigesetzt, die zu verstärkten Gefäßneubildungen führen (proliferative Retinopathie), wobei es zu Blutungen aus den sprossenden Gefäßen in den Glaskörper kommen kann und die nachfolgende narbige Schrumpfung des perivaskulären Bindegewebes Netzhautablösungen bewirkt. Bei Typ-2 Diabetikern tritt häufig eine Makulopathie auf, die ebenfalls das Sehvermögen bedroht. Die diabetische Retinopathie macht ca. 30% der Erblindungen in Europa aus.

Etwa ein Viertel der Patienten mit Typ-2 Diabetes entwickelt eine diabetische Neuropathie, welche sich hauptsächlich als periphere sensomotorische Polyneuropathie manifestiert (18). Bei 10% der Patienten treten aber auch andere neurologische Störungen auf, wie proximale Neuropathie, autonome Neuropathie, multiple Mononeuropathien, Amyotrophie, Radikulopathie und kraniale Neuropathie (19).

1.4 Messung vaskulärer Dysfunktion bei Typ-2 Diabetikern

Das enorm erhöhte Risiko, oben genannte schwerwiegende vaskuläre Komplikationen zu entwickeln, betont die Dringlichkeit eine einfache Untersuchungsmethode für eine frühe diagnostische Abklärung der Gefäßfunktion zu finden.

Es sind verschiedene klinische Methoden bekannt, die unterschiedliche Aspekte der diabetischen vaskulären Dysfunktion messen können. Zum Beispiel gibt es die Möglichkeit die Gefäßfunktion in vivo direkt zu messen, indem man in katheterisierte Gefäße vasomotorisch aktive Substanzen (Inhibitoren der Vasodilatation: z.B. NG-Monomethyl-L-Arginin, oder Vasodilatoren: Metacholin, Acetylcholin, Natrium Nitroprussid) lokal injiziert und die Gefäßreaktion mit Ultraschall oder Plethysmographie misst. Nachteile dieser Methode sind, zum einen, dass die gemessene Reaktion nicht der unter physiologischen Bedingungen entspricht, da die Sekretion der vasoaktiven Substanz beim

Patienten verändert sein kann oder die verschiedenen, physiologisch sezernierten Stoffe sich gegenseitig beeinflussen, was zu einer abgeschwächten oder sogar anderen Gefäßreaktion führen kann. Zum Anderen ist dies eine invasive Methode, die im klinischen Alltag aufwendig in der Durchführung ist und Risiken birgt, die die allgemeine breite Anwendung bei vielen Patienten nicht zulässt. Nicht invasive Methoden sind wesentlich geeigneter für die klinische Anwendung. Darunter fällt die Positronen Emissionstomographie (PET), mit der man den myokardialen Blutfluss, die Koronarreserve und die metabolische Aktivität bestimmen kann. Nachteilig bei dieser Methode sind die hohen Kosten. Gut durchführbar, kostengünstig und nicht invasiv sind dagegen Untersuchungen mit Ultraschall oder Plethysmographie an den Extremitäten. Dabei gibt es unterschiedliche Methoden, um physiologische Reaktionen der Blutgefäße messen zu können: Man kann durch Stauung der Blutgefäße eine postischämische Dilatation oder einen postischämisch erhöhten Blutfluss provozieren und messen oder nach systemischer Gabe von vasoaktiven Substanzen, deren Wirkung und damit die Gefäßfunktion erfassen. (20)

In dieser Studie wurde venöse Verschlussplethysmographie mit einem neuen Untersuchungsprotokoll verwendet, um den kapillären Filtrationskoeffizienten, als Messgröße für die Gefäßpermeabilität und den isovolumetrischen Druck, als Messgröße der Gefäßintegrität an den Beinen zu bestimmen.

Zusätzlich nahm ein Teil der Probanden (12 Diabetiker und 13 Kontrollpersonen) an drei weiteren plethysmographischen Untersuchungen Teil. 1) Messung der Muskelpumpe und der Venenklappenfunktion an den Unterschenkeln, 2) Messung der arteriellen Ruhedurchblutung und 3) Messung der reaktiven Hyperämie an den Beinen.

2. Fragestellungen

Ziel der Studie war, erste Erfahrungen mit computerunterstützter venöser Verschlussplethysmographie bei Typ-2 Diabetikern zu sammeln. Die Methode ist zwar schon lange (seit 1953) bekannt, doch ist sie bisher noch nicht mit dem hochsensiblen computerunterstützten System und dem Protokoll für Filtrationsmessung bei Typ-2 Diabetikern angewandt worden.

Aus diesen Voraussetzungen ergaben sich folgende Fragen:

2.1 Kann periphere vaskuläre Dysfunktion bei Typ-2 Diabetikern mit venöser Verschlussplethysmographie erfasst werden?

2.2 Wenn ja, zu welchem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung / Entwicklung der vaskulären Komplikationen kann eine Veränderung der Messparameter nachgewiesen werden?

2.3 Kann ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen den Ergebnissen der plethysmographischen Messung und anderen Kontrollparametern des Typ-2 Diabetes, wie z.B. Blutzuckereinstellung, Nephropathie, Dyslipidämie?

Um die Fragen 2.2 und 2.3 beantworten zu können, haben wir die untersuchten Probanden entsprechend der Erkrankungsdauer und der Albuminausscheidung im Urin, als Parameter des Ausmaßes der Mikroangiopathie, in drei Gruppen unterteilt. Die Ergebnisse der Gruppen sollten dann miteinander verglichen werden.

2.4 Ist es möglich, die an den Beinen gemessenen vaskulären Veränderungen als Modell für Gefäßerkrankungen anderer Perfusionsgebiete zu Grunde zu legen?

3. Patienten und Methode

3.1 Patienten

Es wurden 62 Typ-2 Diabetiker und 25 Kontrollpersonen in der Zeit vom 13.06.2000 bis 06.05.2001 untersucht.

Die Diabetiker wurden während ihres stationären Aufenthaltes in der Deutschen Diabetesklinik des Deutschen Diabetes Forschungsinstitutes an der Heinrich-Heine-Universität oder im Rahmen einer dort stattfindenden ambulanten Behandlung rekrutiert. Spätestens einen Tag vor der Untersuchung fand ein Aufklärungsgespräch statt, bei dem Fragen ausführlich beantwortet wurden und eine Einverständniserklärung von den Patienten unterschrieben wurde.

Die 62 Typ-2 Diabetiker wurden in drei Gruppen aufgeteilt, entsprechend der Albuminausscheidung im Urin und der Dauer der Erkrankung. Daraus ergab sich eine Gruppe (KM= keine Mikroalbuminurie) mit 20 Patienten, deren Diabeteserkrankung erst seit maximal einem Jahr bekannt war und deren Albuminausscheidung unterhalb von 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (entspricht $<30\text{mg}/24\text{h}$) liegt. Eine zweite Gruppe (MI= Mikroalbuminurie) umfaßte 22 Patienten mit Mikroalbuminurie, d.h. 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30-300mg/24h) Albuminausscheidung und eine dritte Patientengruppe (MA= Makroalbuminurie) bestand aus 20 Typ-2 Diabetikern mit Makroalbuminurie, d.h. einer Albuminausscheidung von mehr als 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ($>300\text{mg}/24\text{h}$).

3.1.1 Anamnestische und allgemeine Angaben

Anhand eines Anamnesebogens wurden Daten aus dem Patientengespräch und aus der Patientenakte erfaßt. Die gesammelten Daten umfaßten Geschlecht, die Diabetesanamnese mit Diabetestyp und Krankheitsdauer, Risikofaktoren mit Rauchgewohnheiten, Adipositas, Größe, Gewicht und Hyperlipidämie, den vaskulären Komplikationsstatus mit Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie und Angiopathie. Außerdem wurden sonstige Erkrankungen sowie Medikamente erfaßt.

Grundlage der Diagnosestellung von Retinopathie, peripherer Neuropathie und Angiopathie bildete die jeweilig durchgeführte Untersuchung in der Deutschen Diabetesklinik, deren Befund auf den Anamnesebogen der Studie übernommen wurde. Nephropathie ist definiert als eine Albuminausscheidung von mehr als 20µg/min in einem 24 Stunden Sammelurin. Lagen mehr als eine Sammelurinprobe vor (in der Regel 3) wurde der Mittelwert aus den Proben zu Grunde gelegt. Retinopathie wurde bestimmt anhand eines Fundusfotos, das während des Aufenthaltes in der deutschen Diabetes Klinik aufgenommen und befundet worden ist. Die periphere sensomotorische Neuropathie wurde untersucht mit Stimmgabeltest, und mit Messung der Nervenleitgeschwindigkeit an Armen und Beinen. Angiopathie wurde in die Diagnosen aufgenommen, wenn eine PAVK, eine KHK oder eine zerebrale Durchblutungsstörung in der Krankengeschicht bekannt war.

3.1.2 Gruppenbeschreibungen

1. Patienten ohne Mikroalbuminurie und mit einer Krankheitsdauer \leq 1Jahr

In dieser Gruppe waren 13 männliche und 7 weibliche Patienten, der durchschnittliche BMI (kg/m^2) lag bei $30,88 \pm 4,50$ (Mittelwert und Standardabweichung), die Diabetesdauer betrug im Durchschnitt $0,20 \pm 0,24$ Jahre, das Durchschnittsalter belief sich auf $55,50 \pm 11,07$ Jahre. Es gab 5 Raucher (3 männlich, 2 weiblich), 6 Patienten mit Angiopathie (3 männlich, 3 weiblich), 3 Patienten mit Neuropathie (2 männlich, 1 weiblich), 2 mit Retinopathie (weiblich). Therapeutisch wurden in dieser Gruppe 5 Patienten mit Insulin behandelt, 12 mit oralen Antidiabetika, 3 Patienten wurden nur mit Diät behandelt. Antihypertensiva wurden von 8 Patienten eingenommen.

Tabelle 1: Patienten ohne Mikroalbuminurie und mit Krankheitsdauer <1 Jahr. Anamnestische und klinische Daten, Mittelwerte \pm Standardabweichung, Anzahl

Anzahl	20
männlich / weiblich	13 / 7
Alter (Jahre)	$55,5 \pm 11,1$
Größe (cm)	$173,15 \pm 7,01$
Gewicht (kg)	$92,60 \pm 14,11$
Body-mass-index (BMI)	$30,88 \pm 4,50$
Diabetesdauer in Jahren (Range)	0,1 - 1,0
Raucher (Anzahl)	5
Komplikationen:	
Albuminurie ($\mu\text{g}/\text{h}$)	$8,23 \pm 5,77$
Angiopathie (Anzahl)	6
Neuropathie (Anzahl)	3
Retinopathie (Anzahl)	2
Therapie:	
Insulin (Anzahl)	5
Orale Antidiabetika (Anzahl)	12
Nur Diät (Anzahl)	3
Antihypertensiva (Anzahl)	8

2. Patienten mit Mikroalbuminurie

Die Patientengruppe mit Mikroalbuminurie umfaßte 22 Patienten, von denen 14 männlich und 8 weiblich waren mit durchschnittlichem BMI von 29,17 +/- 4,63 und einer Diabetesdauer von 12,71 +/- 7,03 Jahren. Das mittlere Alter betrug 63,82 +/- 9,38 Jahre. In dieser Gruppe war 1 Raucher (männlich), 7 Patienten mit Angiopathie, 15 Patienten hatten Neuropathie und 11 Patienten Retinopathie. 16 der 22 Patienten wurden mit Insulin behandelt, 8 Patienten mit oralen Antidiabetika, ein Patient wurde nur mit Diät behandelt und 21 Patienten nahmen Antihypertensiva.

Tabelle 2: Patienten mit Mikroalbuminurie. Anamnestische und klinische Daten, Mittelwerte ± Standardabweichung, Anzahl

Anzahl	22
männlich / weiblich	14 / 8
Alter (Jahre)	63,8 ± 9,4
Größe (cm)	168,34 ± 9,24
Gewicht (kg)	82,77 ± 16,95
Body-mass-index (BMI)	29,17 ± 4,63
Diabetesdauer in Jahren (Range)	0,1 – 25,0
Raucher (Anzahl)	1
Komplikationen:	
Albuminurie (µg/h)	71,03 ± 48,14
Angiopathie (Anzahl)	7
Neuropathie (Anzahl)	15
Retinopathie (Anzahl)	11
Therapie:	
Insulin (Anzahl)	16
Orale Antidiabetika (Anzahl)	8
Nur Diät (Anzahl)	1
Antihypertensiva (Anzahl)	21

3. Patienten mit Makroalbuminurie

In der Patientengruppe mit Makroalbuminurie gab es 16 männliche und 4 weibliche Patienten. Der BMI betrug $31,59 \pm 6,73$, die mittlere Diabetesdauer lag bei $15,03 \pm 10,35$ Jahren und das Alter der Patienten $62,00 \pm 12,38$ Jahre. 8 der Patienten waren Raucher, 13 Patienten hatten eine Angiopathie, 12 Patienten eine Neuropathie, 14 Patienten litten unter Retinopathie. Insulinbehandlung bekamen 17 Patienten, 5 bekamen orale Antidiabetika und 17 Patienten wurden mit Antihypertensiva behandelt.

Tabelle 3: Patienten mit Makroalbuminurie. Anamnestische und klinische Daten, Mittelwerte \pm Standardabweichung, Anzahl

Anzahl	20
männlich / weiblich	16 / 4
Alter (Jahre)	$62,0 \pm 12,4$
Größe (cm)	$169,58 \pm 8,88$
Gewicht (kg)	$91,70 \pm 24,28$
Body-mass-index (BMI)	$31,59 \pm 6,73$
Diabetesdauer in Jahren (Range)	0,5 – 40,0
Raucher (Anzahl)	8
Komplikationen:	
Albuminurie ($\mu\text{g/h}$)	$857,84 \pm 890,64$
Angiopathie (Anzahl)	13
Neuropathie (Anzahl)	12
Retinopathie (Anzahl)	14
Therapie:	
Insulin (Anzahl)	17
Orale Antidiabetika (Anzahl)	5
Antihypertensiva	17

4. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfaßte 25 Nichtdiabetiker, davon 10 männlich und 15 weiblich. Der BMI lag bei 22,62 +/- 2,70, das durchschnittliche Alter betrug 38,96 +/- 16,98 Jahre. Eine Person rauchte, 2 Personen wurden mit Antihypertensiva behandelt.

Tabelle 4: Kontrollgruppe. Anamnestische und klinische Daten, Mittelwerte ± Standardabweichung, Anzahl

Anzahl	25
männlich / weiblich	10 / 15
Alter (Jahre)	39,0 ± 17,0
Größe (cm)	173,08 ± 10,41
Gewicht (kg)	68,34 ± 13,45
Body-mass-index (BMI)	22,62 ± 2,70
Raucher (Anzahl)	1
Therapie:	
Antihypertensiva (Anzahl)	2

3.1.3 Labordaten

Am Morgen des Untersuchungstages wurde den Patienten, nach einer nächtlichen Nahrungskarenz von mindestens acht Stunden, Blut aus einer Armvene abgenommen und folgende Laborwerte bestimmt: Kleines Blutbild, HBA1, HBA1c, Fructosamine, Quick, INR, PTT, PTZ, Fibrinogen, Homocystein, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Triglyceride, Cholesterin, HDL und LDL.

Zusätzlich wurde der Nüchternblutzucker kapillär aus der Fingerbeere bestimmt.

3.2. Methodik

3.2.1 Physiologische Grundlagen

Venöse Verschlussplethysmographie ist eine etablierte Methode, um nichtinvasiv mikrozirkulatorische Parameter der Gewebe an den Extremitäten zu erfassen. Größen, die dabei von Interesse sind, ergeben sich aus der Starlingschen Gleichung, die die Flüssigkeitsfiltration über eine Kapillarwand, in Abhängigkeit vom onkotischen und hydrostatischen Druck beschreibt:

$$J_v = K_f ((P_k - P_i) - \sigma (\Pi_k - \Pi_i))$$

J_v = Flüssigkeitsfiltration ml/(min x 100ml)

K_f = Filtrationskoeffizient ml/(min x 100ml x mmHg)

P_k = hydrostatischer Druck in der Kapillare (mmHg)

P_i = hydrostatischer Druck im Interstitium (mmHg)

Π_k = onkotischer Druck in der Kapillare (mmHg)

Π_i = onkotischer Druck im Interstitium (mmHg)

σ = osmotischer Reflexionskoeffizient der Membran für gelösten Stoff

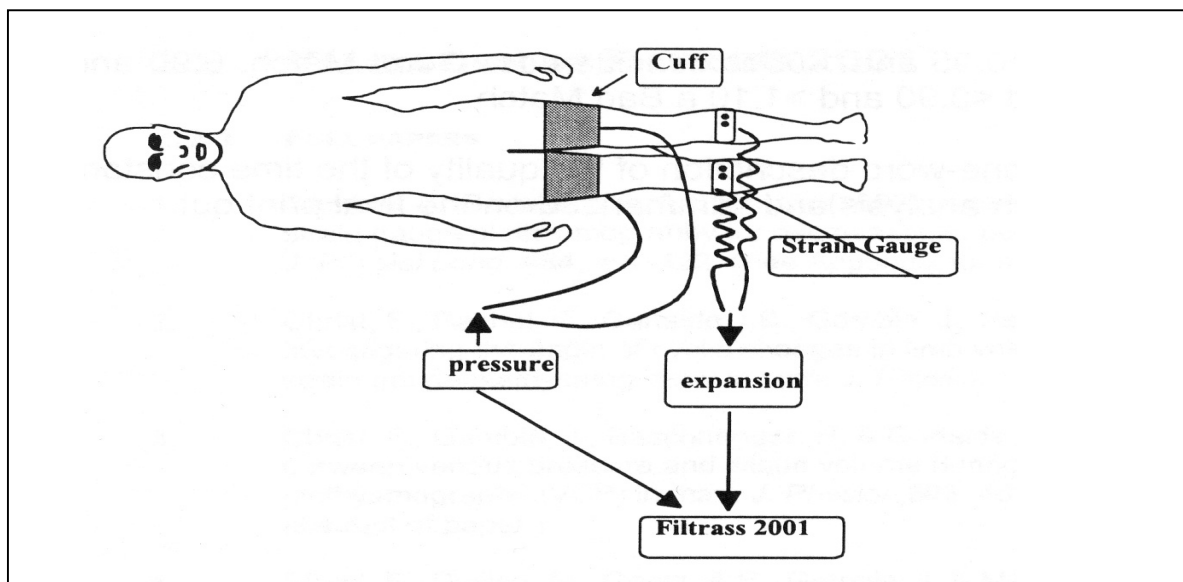
Triebkraft für die Flüssigkeitsfiltration aus den Kapillaren in den interstitiellen Raum ist der hydrostatische Druckunterschied zwischen blutgefüllten Kapillaren und dem umgebenden Gewebe. Diesem Mechanismus steht die Resorption gegenüber. Die Resorption wird bedingt durch die Differenz des onkotischen Drucks, der im wesentlichen durch die Albuminkonzentrationen im Plasma und im Gewebe bestimmt wird. Für die jeweils zu passierende Membran gibt es den Wert des Reflexionskoeffizienten, der angibt wie leicht ein gelöster Stoff übertreten kann. Bei normaler Funktion von Blut- und Lymphgefäßen besteht ein Gleichgewicht zwischen Filtration, Resorption und Lymphabfluss.

3.2.2 Methodenbeschreibung

Mit der computerunterstützten venösen Verschlussplethysmographie (Filtrass 2001, Firma DOMED, Krailing) kann die Flüssigkeitsfiltrationskapazität (= Flüssigkeitsfiltration / hydraulischer Druck) und das Gleichgewicht der Starlingschen Kräfte in absoluten Zahlen erfaßt werden.

Dazu wird mittels zweier Staumanschetten an den Oberschenkeln des liegenden Probanden in 10 mmHg Schritten langsam ein Stauungsdruck aufgebaut. Jede der 10mmHg Druckerhöhungen wird 4 Minuten lang konstant gehalten.

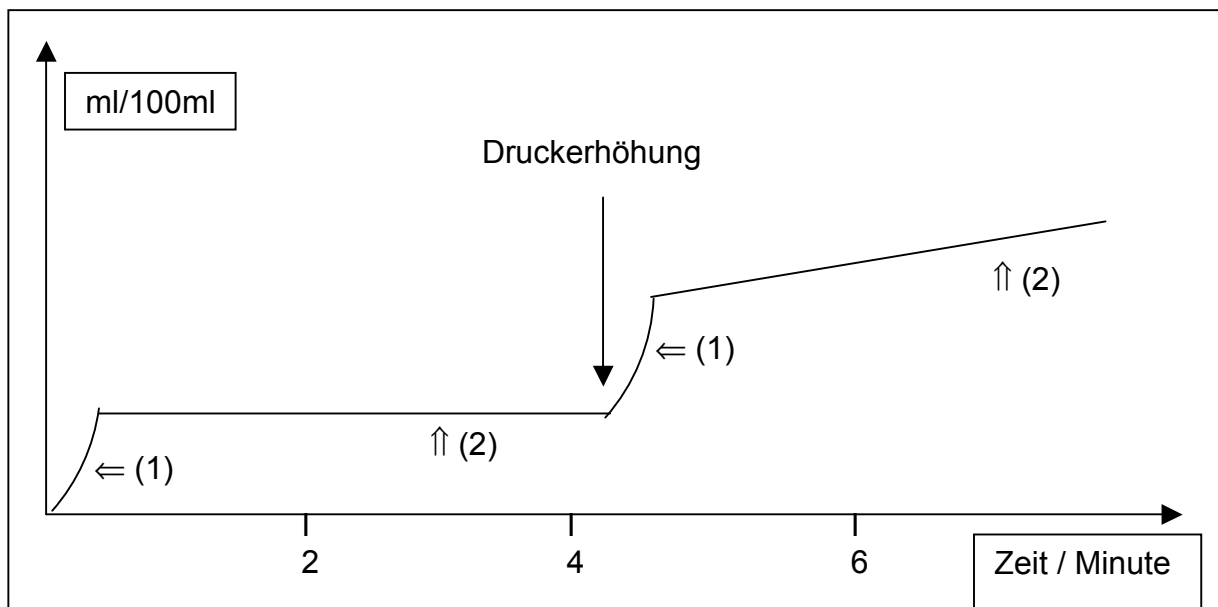
Abbildung 1: Untersuchungsaufbau



Der Stauungsdruck verursacht distal der Manschetten eine Verlangsamung des venösen Rückstroms und mit steigendem Manschettendruck wird der venöse Fluss komplett gestoppt. Das arterielle Blut fließt, während der Manschettendruck konstant gehalten wird, weiter in die Extremität und erhöht den hydrostatischen Druck in den Gefäßen. Sobald der venöse Druck den der Staumanschetten überschreitet, kommt es wieder zu venösem Fluß aus dem Bein. Es stellt sich ein neues Gleichgewicht der Starlingschen Kräfte auf einem höheren Druckniveau ein. Dieses Gleichgewicht kann nur bei relativ niedrigem Stauungsdruck (bis ca. 20-30 mmHg) erreicht werden, da die im Bein zurückgehaltene Flüssigkeit bis zu einem bestimmten Maß durch Dehnung der Gefäßwände in das Lumen der Blutgefäße aufgenommen werden kann. Erhöht sich der Druck der Oberschenkelmanschetten

jedoch weiter, so wird die Volumenkapazität der Blutgefäße überschritten und Flüssigkeit in das umliegende Gewebe abfiltriert. An den Unterschenkeln sind hochempfindliche quecksilberfreie Sensoren angebracht, die die Umfangsvermehrung durch die vaskuläre Dehnung und die folgende Flüssigkeitsfiltration kontinuierlich erfassen (s. Abb.1). Die aufgenommene Information wird auf die verbundene Software übertragen und auf dem Bildschirm sichtbar gemacht. Für jeden Drucksprung wird die Umfangsveränderung der Beine in ml/100 ml Gewebe gemessen und in einem Diagramm gegen die Zeit in Minuten aufgetragen. Dabei wird eine charakteristische zweiphasige Volumenantwort registriert (s.Abb.2): (1) eine schnelle initiale Phase, die einen exponentiellen Kurvenverlauf beschreibt, diese Phase entspricht der vermehrten Venenfüllung, also der vaskulären Dehnung. Der zweite Teil der Kurve ist eine lineare Funktion (2) und wird verursacht durch Flüssigkeitsfiltration aus den Blutgefäßen in das umliegende Gewebe.

Abbildung 2. Charakteristische Volumenantwort auf den Manschettendruck



Messeinrichtung

Die Sensoren (Messgenauigkeit +/- 5µm) sind verbunden mit einem unelastischen aber flexiblen Plastikdraht mit einem Durchmesser von 0,5 mm, der um die Wade gespannt wird. Dieser Plastikdraht gleitet in einem Zick-zack-Band mit

Siliconüberzug und ist mit einem passiven Transduktor im Sensorgehäuse verbunden. Bei Zunahme des Wadenumfanges zieht der gespannte Plastikdraht den Transduktor entsprechend der Durchmesserzunahme aus dem Gehäuse. Vor jedem Drucksprung wird der Transduktor in seine Ausgangslage gebracht und die vorherige Längenänderung wird durch einen Motor in dem Sensor angeglichen. Die aktuelle Durchmesserzunahme in jedem Druckbereich wird also immer von dem passiven Transduktor aufgenommen. Vor jedem Drucksprung wird der Sensor vollautomatisch kalibriert, durch 3 Messungen auf einen Zug des Motors von 4 mm wird die lineare Beziehung von Zug und Antwort des Transduktors überprüft. (21)

Während der gesamten Messung erfassen die Sensoren kontinuierlich die Hauttemperatur der Patienten unterhalb des Transduktors. Größere Temperaturschwankungen könnten Gefäßreaktionen provozieren, die die Messgenauigkeit stören können.

Auswertung

Die Daten werden mit dem verbundenen Computersystem aufgezeichnet und können im Anschluß an die Untersuchung mit der Software Filtrass 2001 ausgewertet werden.

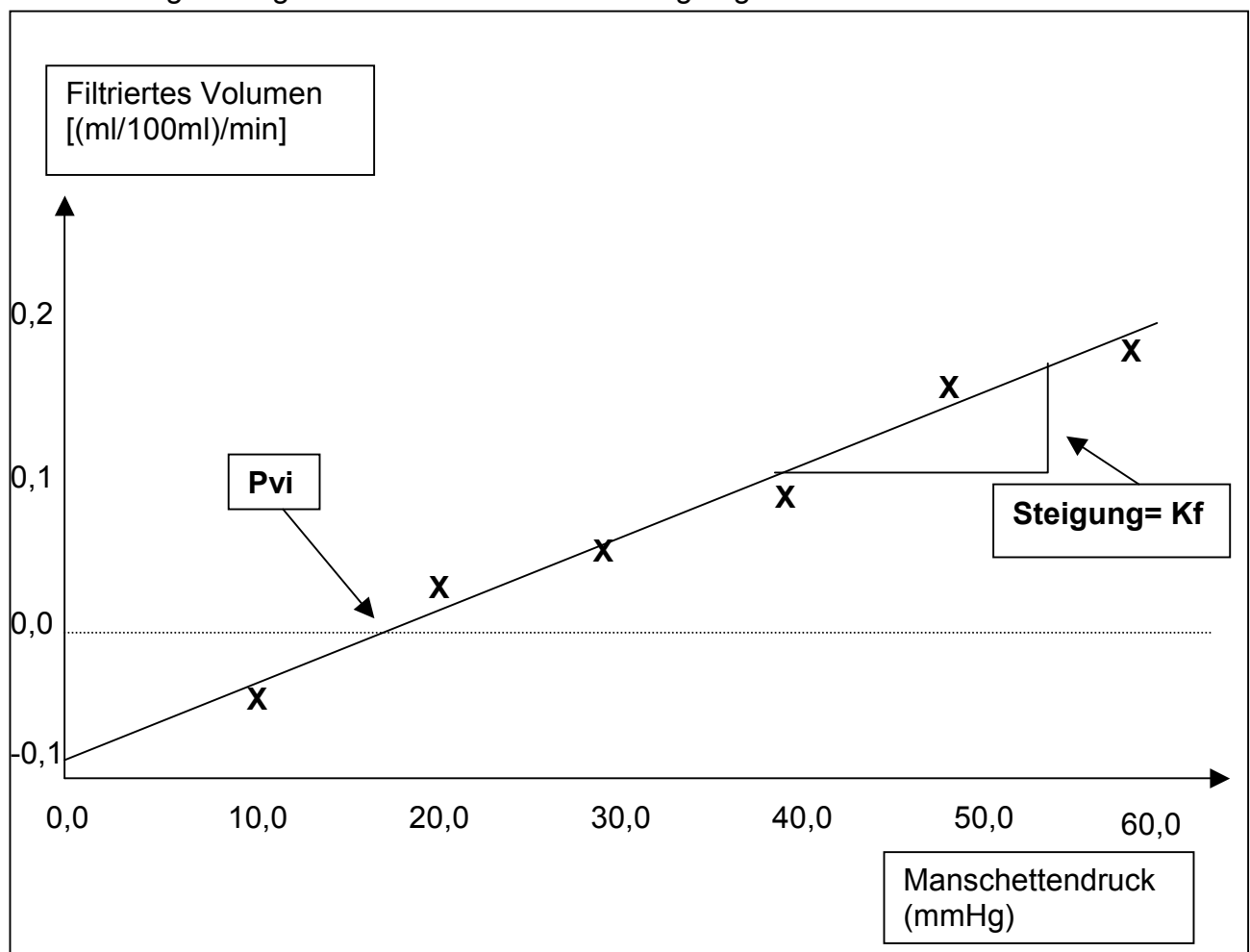
Es werden der Filtrationskoeffizient (K_f) und der isovolumetrische Druck (P_{vi}) bestimmt.

K_f ist ein Maß für Filtrationsfähigkeit von Blutgefäßen, angegeben in ($\text{ml}/(1000 \times 100 \text{ ml Gewebe} \times \text{min} \times \text{mmHg})$) und wird errechnet aus dem zweiten, linearen Teil der Kurve eines jeden Drucksprunges ((2) in Abb. 2). In diesem Teil der Volumenkurve findet nur noch Filtration statt, Flüssigkeit kann nicht in den Blutgefäßen gehalten werden und die Umfangsvermehrung nimmt linear zu der abfiltrierten Menge zu. Der Computer berechnet die Steigung der linearen Funktion in dem letzten Kurventeil. Es gibt für jeden angelegten Manschettendruck einen Wert für die Steigung, der vom Computer vorgeschlagen wird. Die auswertende Person kann diesen Wert akzeptieren und in die weitere Berechnung einbeziehen, oder ablehnen, wenn die Volumenkurve gravierende Artefakte aufweist, z.B. verursacht durch Bewegungen des Probanden während der

Aufzeichnung. Die akzeptierten Werte werden in einem Diagramm gegen den angelegten Manschettendruck aufgetragen (s. Abb.3). Auch hier kann die auswertende Person Ausreißer eliminieren, um Verfälschungen der endgültigen Werte zu verhindern. Durch die Punkte der übernommenen Werte wird eine Ausgleichsgerade gezogen und die Steigung dieser Geraden ist der Filtrationskoeffizient (K_f).

P_{vi} ist der applizierte Druck, bei dem die Starlingschen Kräfte im Gleichgewicht stehen und keine Nettofiltration oder -resorption stattfindet. Der P_{vi} gibt also den Schwellenwert an, der überschritten werden muss, um eine Filtration von Flüssigkeit in das Gewebe zu bewirken. Dieser Wert ist auch aus dem Diagramm Filtration/ angelegter Manschettendruck ablesbar. P_{vi} ist der Schnittpunkt der Geraden mit der Null-Linie (= keine Flüssigkeitsfiltration).

Abbildung 3: Diagramm filtriertes Volumen/ angelegter Manschettendruck



Filtrationsprotokoll:

Die Druckapplikation an den Oberschenkeln wird in 10mmHg-Schritten vorgenommen. So wird der venös-arteriolen Reflex vermieden, der bei starker Erhöhung des venösen Drucks (>40 mmHg in einem Schritt) ausgelöst würde und eine Vasokonstriktion in den Arteriolen bewirkt. Der Reflex verhindert dann die Übertragung des arteriellen Drucks auf das Kapillarbett.

Der Manschettendruck wird bis 80 mmHg erhöht, jedoch darf er den diastolischen Blutdruck nicht überschreiten, damit keine arteriellen Blutstrombehinderungen entstehen. Um das zu vermeiden, wird bei jedem Patienten vor Untersuchungsbeginn der Blutdruck gemessen und der maximale Manschettendruck in den Computer eingegeben.

In den ersten 50 Sekunden wird ein Druck von 4 mmHg aufgebaut, danach folgt ein Druck von 10 mmHg für 4 Minuten, die darauffolgenden Druckzunahmen betragen immer 10mmHg für jeweils 4 Minuten.

3.2.3 Durchführung der Untersuchung

Die Probanden wurden 15 Minuten vor Beginn der Untersuchung auf eine Liege gelegt. Die Beine wurden mit einer Lagerungsrolle in den Kniekehlen und einer Rolle unter den Fersen etwas erhöht, so daß sie in der Ebene des rechten Herzvorhofes plziert waren. Die Probanden wurden dazu angehalten möglichst bewegungslos zu liegen und während der Untersuchung auch nicht zu sprechen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Nach 10 Minuten wurde der Blutdruck am linken Arm auskultatorisch gemessen. Die Manschetten wurden an die Oberschenkel möglichst stramm angebracht und der Wadenumfang wurde mit einem Zentimetermass gemessen. Die Daten über Blutdruck und Beinumfang wurden in die Patientendatei des Computers übertragen. An der Stelle des größten Wadenumfangs wurde der Sensor mit dem für die Wadendicke passenden Zick-zack-Band angelegt und mit einem Klebestreifen fixiert. Die Vordehnung des Plastikdrahtes wurde manuell eingestellt unter Kontrolle des Computerprogramms, das nur den optimalen Zug mit einem grünen Signal bestätigt. Es folgte die erste automatische Kalibrierung der

Sensoren, war diese erfolgreich, so konnte das Untersuchungsprogramm gestartet werden.

Die Untersuchung lief dann vollautomatisch ab über einen Zeitraum von ca. 30 bis 40 Minuten, je nach gemessenem diastolischen Blutdruck.

3.2.4 Zusätzliche Untersuchungen

An den zusätzlichen Untersuchungen nahmen 12 Patienten und 13 Kontrollpersonen teil. Die Untersuchungen wurden ebenfalls plethysmographisch an den Beinen durchgeführt, jedoch mit einem anderen Gerät (filtrass angio, Firma DOMED), das nur für einen limitierten Zeitraum von einigen Wochen zur Verfügung stand.

Untersucht wurden 1. die Muskelpumpe, 2. die arterielle Ruhedurchblutung und 3. die reaktive Hyperämie.

1. Muskelpumpentest

Der Muskelpumpentest untersucht die Funktion der Muskelpumpe und der Venenklappen.

Für die Untersuchung sitzt der Proband angelehnt auf einem Stuhl und stellt die Beine in einem Winkel von ca. 110° angewinkelt mit den Fersen auf dem Boden ab. Die Meßsonden werden an der dicksten Stelle der Waden angebracht. Der Computer erfasst den Wadenumfang in Ruhe und danach führt der Patient zügig zehn Dorsalextensionen durch, wobei die Fußspitzen maximal angezogen werden und die Fersen auf dem Boden bleiben. Die Bewegung des Sprunggelenkes und die Muskeltätigkeit pumpen das Blut aus den Waden ab. Der Proband bleibt danach ruhig sitzen. Die Meßsonde erfasst die Volumenabnahme in den Waden und danach die Zeit bis zur Wiederauffüllung (MPT0). Unter normalen Bedingungen füllen sich die Venen langsam durch den arteriellen Bluteinstrom innerhalb von 20-30 Sekunden. Bei insuffizienten Venenklappen fällt das abgepumpte Blut wieder entsprechend der Schwerkraft in die Waden zurück und die Venen füllen sich schneller (<20 Sekunden). Neben der Wiederauffülzeit MPT0 liefert dieser Test einen Wert, der die Pumpleistung der Wadenmuskulatur charakterisiert: MPDV gibt die abtransportierte Flüssigkeit in ml pro 100ml Gewebe an.

2. Arterielle Ruhedurchblutung

Diese Untersuchung erfasst quantitativ den arteriellen Bluteinstrom in die Beine unter Ruhebedingungen.

Lagerung der Probanden und Untersuchungsaufbau entspricht der Filtrationsmessung (s. Abb. 1). Die Staumanschetten werden auf 60mmHg aufgepumpt. Damit wird der venöse Rückstrom unterbunden, der arterielle Einstrom ist aber noch frei möglich. Die Volumenzunahme an den Waden ist also allein auf den arteriellen Blutstrom zurückzuführen. Die Messfühler an den Waden registrieren die Volumenzunahme und der Computer errechnet daraus den maximalen Blutstrom in ml/100ml Gewebe/Minute. Die Untersuchung wird dreimal durchgeführt, wobei der Stau jeweils 10 Sekunden gehalten wird und nach Ablassen des Druckes folgt eine Pause für 50 Sekunden bevor der Druck wieder auf 60 mmHg ansteigt. Die angeschlossene Software zeigt den maximalen arteriellen Einstrom für jeden Drucksprung und berechnet den Mittelwert aus den drei Untersuchungen (ARMittel).

3. Reaktive Hyperämie

Die reaktive Hyperämie dient der Erfassung arterieller Durchblutungsstörungen. Untersuchungsaufbau und Lagerung der Probanden entspricht der Filtrationsuntersuchung (s. Abb. 1). Die Manschetten an den Oberschenkeln werden für drei Minuten auf 180-200 mmHg aufgepumpt, was eine Ischämie in den Beinen erzeugt. Nach Ablassen des Staudruckes wird der arterielle Einstrom gemessen wie bei der arteriellen Ruhedurchblutung. In fünf aufeinanderfolgenden Messungen wird in 10 Sekunden Abständen die Staumanschette für 3 Sekunden auf 60 mmHg aufgepumpt und der jeweilige maximale Blutfluss (ml/100ml Gewebe) wird gemessen (RH1-RH5). Die Auswertung erfolgt nach folgenden Kriterien:

1. First Flow: der erste Fluss nach Beendigung des suprasystolischen Staus
2. Peak Flow: der maximal erreichte Fluss
3. Time to Peak Flow: die Zeit zum Erreichen des maximalen Fluss.

Bei Kreislaufgesunden fallen First Flow und Peak Flow zusammen. Bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen verlängert sich Time to Peak Flow und First Flow und Peak Flow sind reduziert.

4. Statistische Auswertung

Die Daten der Studie wurden statistisch ausgewertet mit der Statistik Software SAS Version 8.1 auf UNIX-workstation.

4.1 Deskription der Daten

Die Werte für Kf und Pvi wurden für beide Beine ermittelt, für die Deskription und die weitere statistische Auswertung wurden die Mittelwerte beider Beine verwendet.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen und der Laboruntersuchungen wurden angegeben als Mittelwerte der Gruppen mit Standardabweichung oder als Anzahl.

4.2 Statistische Tests

Für die statistischen Tests wurden die stetigen Variablen logarithmiert. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

4.2.1 Vergleich aller Diabetiker mit der Kontrollgruppe

Der Vergleich aller Diabetiker mit der Kontrollgruppe wurde statistisch getestet mit Fisher's exaktem Test für dichotome Variablen und mit ungepaartem T-Test für stetige Variablen.

4.2.2 Vergleich der Diabetikergruppen untereinander

Vergleiche zwischen den drei Diabetikergruppen wurden für dichotome Variablen mit Fisher's exaktem Test durchgeführt. War der P-Wert für den globalen Vergleich aller drei Gruppen signifikant, so folgte ein paarweiser Vergleich der einzelnen Gruppen (KM versus MI, KM versus MA, MI versus MA) wieder mit Fisher's exaktem Test. War dabei auch ein paarweiser Vergleich signifikant, so wurde der Unterschied zwischen den Gruppen als signifikant bewertet.

Die stetigen Variablen der Diabetikergruppen wurden in einer globalen Varianzanalyse verglichen. Hier schloss sich an einen signifikanten globalen P-Wert ein Fisher's LSD Test zwischen allen Gruppenpärchen an. War einer der paarweisen Tests signifikant, so wurde der Gruppenvergleich als signifikant bewertet.

4.2.3 Bewertung von Risikofaktoren

Potentielle Risikofaktoren für Kf- und Pvi-Veränderungen wurden als unabhängige Variablen in ein multiples Regressionsmodell aufgenommen. Kf und Pvi waren die abhängigen Variablen in diesem Modell. Folgende Faktoren waren in die Analyse eingeschlossen: Geschlecht, Alter, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, PTZ, Fibrinogen, Triglyzeride, Cholesterin, HDL, LDL, Blutzucker, HbA1c und die Gruppenzugehörigkeit zu einer der Diabetikergruppen.

Zuerst wurde eine univariate Regressionsanalyse betrachtet, danach folgte die Variablenselektion schrittweise und rückwärts. Die Variable „Gruppenzugehörigkeit“ wurde in das Modell gezwungen, das Niveau für den Einschluss in das Modell lag bei 0,10 und für die Elimination einer Variablen bei 0,15. Aus den Ergebnissen wurde dann ein finales Modell erstellt.

4.3 Zusätzliche Untersuchungen

4.3.1 Deskription

Für jede Variable wurde das arithmetische Mittel aus dem rechten und dem linken Bein eines jeden Patienten bestimmt. Getrennt für die Diabetiker- und die Kontrollgruppe wurde für jede Variable der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

4.3.2 Gruppenvergleich

Für den Vergleich der Diabetiker mit den Kontrollpersonen wurden die logarithmierten Mittelwerte der Gruppen für jede Variable im T-Test verglichen.

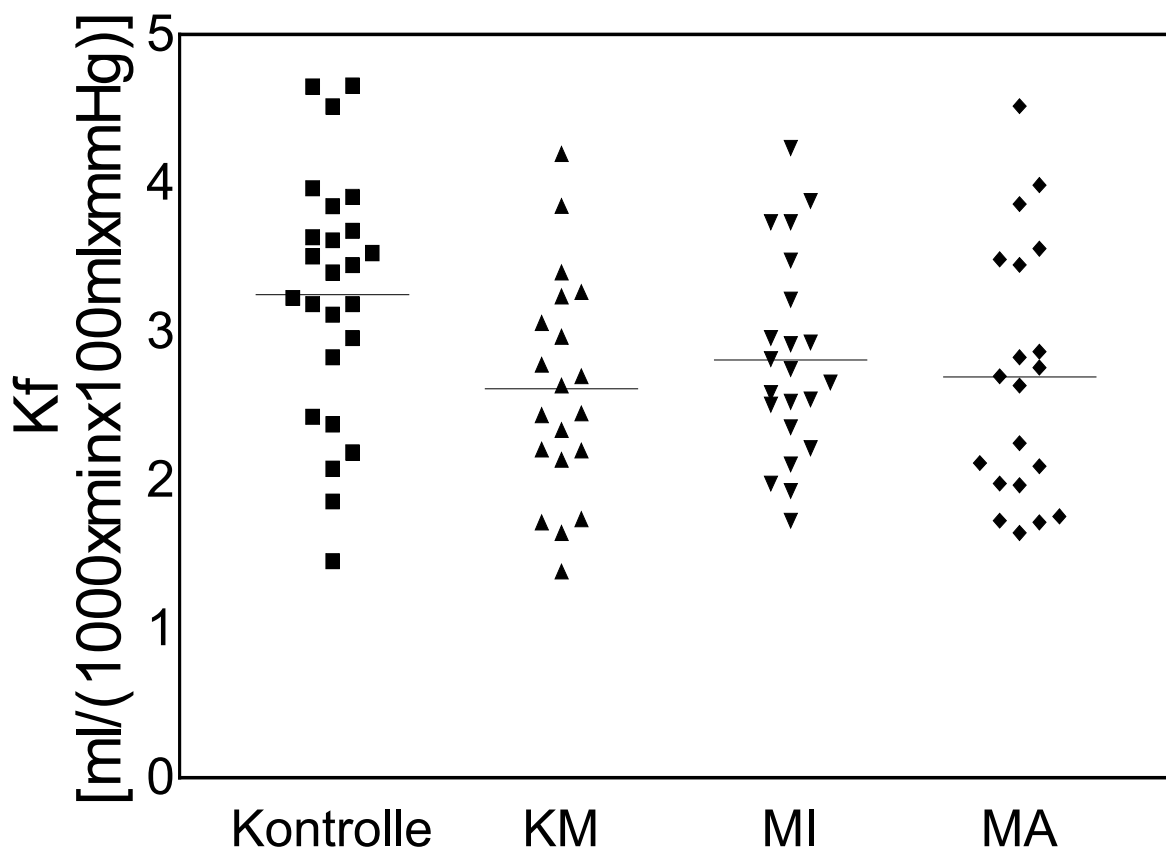
5. Ergebnisse

5.1 Filtrationskoeffizient

Der Filtrationskoeffizient Kf war bei den Typ-2 Diabetikern signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe lag Kf im Mittelwert bei $3,25 \pm 0,84 \times 10^{-3} \times \text{ml} \times \text{min}^{-1} \times 100\text{ml Gewebe}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$, alle Diabetiker zusammengefasst hatten einen Kf-Mittelwert von $2,71 \pm 0,75$. Das Signifikanzniveau im T-Test lag bei $p < 0,01$. Jede einzelne Diabetikergruppe hatte einen niedrigeren Kf-Mittelwert als die Kontrollgruppe: In der Gruppe KM (keine Mikroalbuminurie) lag der Kf-Mittelwert bei $2,62 \pm 0,74$, in der Gruppe MI (Mikroalbuminurie) bei $2,81 \pm 0,68$ und in der Gruppe MA (Makroalbuminurie) bei $2,70 \pm 0,86$.

Der Vergleich von Kf zwischen den Diabetikergruppen ergab in der Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 4: Filtrationskoeffizient, Vergleich der Kontrollgruppe mit den drei Patientengruppen. Mittelwerte als horizontale Linie.



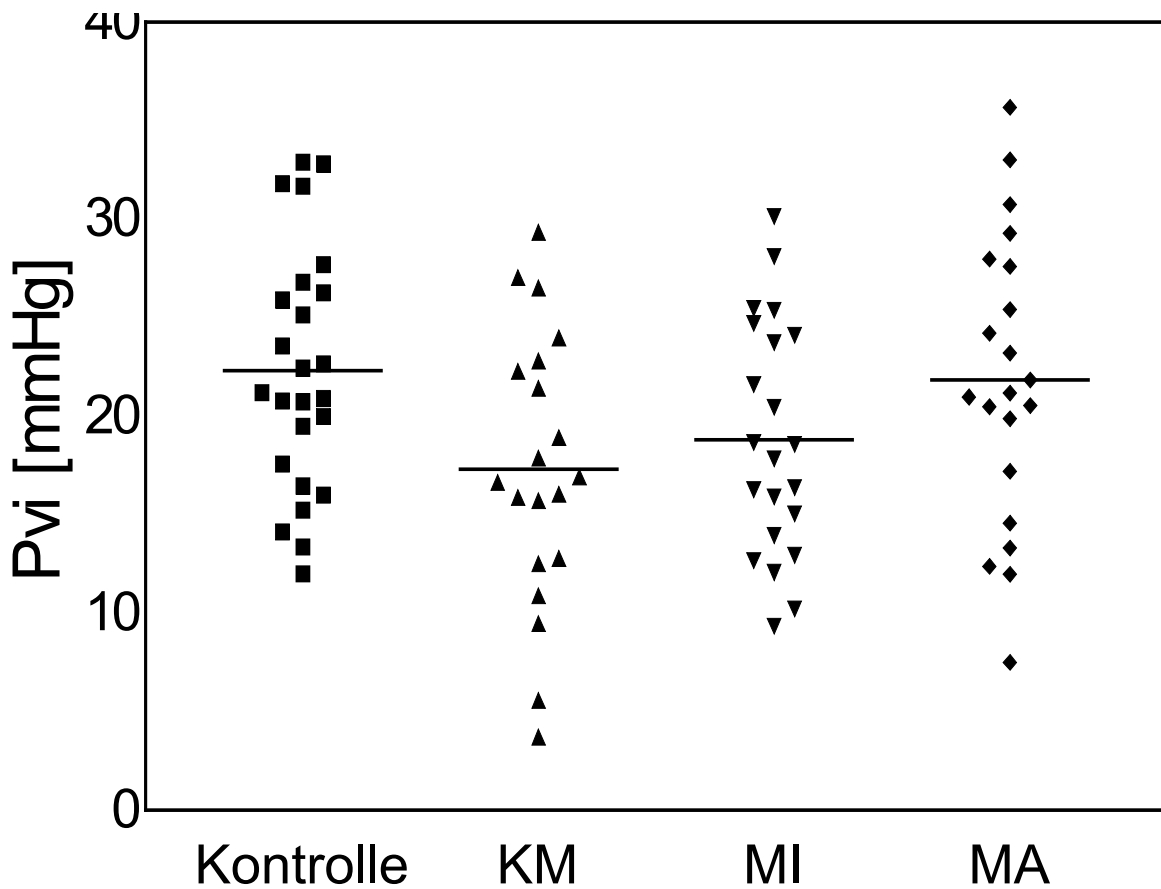
Von den Risikofaktoren, die im linearen Regressionsmodell getestet wurden, waren folgende signifikant: Gruppenzugehörigkeit, BMI, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, HDL und Blutzucker.

In der anschließenden schrittweisen und rückwärts Variablenselektion wurde BMI in der schrittweisen und in der Rückwärtsselektion ausgewählt. Nachdem Cholesterin aus den Variablen eliminiert wurde, da 15 Werte aus labortechnischen Gründen fehlten, wurde Fibrinogen als zusätzlicher Risikofaktor in der schrittweisen Variablenselektion ausgewählt. Fibrinogen wurde allerdings nicht in das Endmodell aufgenommen, da es in der linearen Regressionsanalyse nicht signifikant war. Das Endmodell bestand daher aus Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, BMI und Hämoglobin. Das Bestimmtheitsmass B^2 des Modells lag bei 0,39. Die signifikanten Risikofaktoren waren Geschlecht mit Regressionsparameter männlich versus weiblich $r=0,14$ und einer Signifikanz von $p=0,03$, BMI mit Regressionsparameter $r=-0,80$ und einer Signifikanz von $p<0,01$ und Hämoglobin mit Regressionsparameter $r=-0,75$ und einer Signifikanz von $p<0,01$. Der P-Wert für die Zugehörigkeit in die Diabetesgruppen war $p=0,98$ und somit nicht signifikant.

5.2 Isovolumetrischer Druck

Der isovolumetrische Druck P_{vi} war signifikant niedriger bei den Typ-2 Diabetikern, verglichen mit der Kontrollgruppe. Der mittlere P_{vi} aller Typ-2 Diabetiker lag bei $19,31 \pm 6,97$ mmHg, der P_{vi} der Kontrollgruppe bei $22,31 \pm 6,15$ mmHg, im T-Test ergab sich ein Signifikanzniveau von $p<0,05$. Im Vergleich der drei Diabetikergruppen untereinander ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der globalen Varianzanalyse. Nur im Paarvergleich (Fisher's LSD Test) der Gruppen KM ($P_{vi} 17,31 \pm 6,96$ mmHg) und MA ($P_{vi} 21,86 \pm 7,57$ mmHg) lag das Signifikanzniveau $p<0,05$. Dieser Vergleich darf nicht als signifikant bewertet werden, da der globale Test keine Signifikanz erreichte, es kann aber die Tendenz festgestellt werden, dass P_{vi} in der Gruppe KM kleiner ist als in der Gruppe MA. Der Mittelwert für P_{vi} in der Gruppe MI lag bei $18,80 \pm 5,94$ mmHg.

Abbildung 5: Isovolumetrischer Druck, Vergleich der Kontrollgruppe mit den drei Patientengruppen. Mittelwerte als horizontale Linie.



Von den im linearen Regressionsmodell getesteten Variablen waren folgende signifikant: Gruppenzugehörigkeit, BMI und Thrombozytenzahl.

In der schrittweisen und in der Rückwärtsselektion wurde die Thrombozytenzahl ausgewählt. BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden in der Rückwärtsselektion ausgewählt. Cholesterin wurde aus den Kovariablen eliminiert, da 15 Werte aus labortechnischen Gründen fehlten. Danach wurden in der schrittweisen Rückwärtsselektion Thrombozytenzahl, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck ausgewählt. In das finale Modell der Regressionsanalyse wurden folgende Kovariablen aufgenommen: Gruppenzugehörigkeit, Thrombozytenzahl, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck. Das Bestimmtheitsmass B^2 dieses Modells lag bei 0,27. Die signifikanten Risikofaktoren waren Thrombozytenzahl mit einem Regressionsparameter von

r=0,22 und einer Signifikanz von p=0,03, systolischer Blutdruck mit einem Regressionsparameter von r=1,21 und einer Signifikanz von p=0,01. Nicht signifikant waren diastolischer Blutdruck mit Regressionsparameter r=-0,89 und p=0,07 und BMI mit Regressionsparameter r=-0,47 und p=0,07. Der P-Wert für die Gruppenzugehörigkeit lag bei p=0,17. Fügt man die Triglyceride in das finale Modell ein, da sie in der Rückwärtsselektion ausgewählt wurden, ergibt sich keine Verbesserung des Regressionsmodells.

Tabelle 5: Zielparameter KF und Pvi, Mittelwerte und Standardabweichungen

	Kontrollgruppe	Alle Diabetiker	KM	MI	MA
Kf	3,25 ± 0,84	2,71 ± 0,75	2,62 ± 0,74	2,81 ± 0,68	2,70 ± 0,86
Pvi	22,31 ± 6,15	19,31 ± 6,97	17,31 ± 6,96	18,80 ± 5,94	21,86 ± 7,57

5.3 Klinische und anamnestische Daten

Beim Vergleich der klinischen und anamnestischen Daten der Kontrollgruppe mit denen aller Diabetiker ergaben sich signifikante Unterschiede im T-Test für stetige Variablen für Alter, BMI und systolischen Blutdruck mit einer Signifikanz von P<0,01. In Fisher's exaktem Test für dichotome Variablen ergab sich ein signifikanter Unterschied mit P<0,05 für die Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen. Die folgende Tabelle zeigt alle Daten im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und allen Diabetikern.

Tabelle 6: Vergleich der klinischen und anamnestischen Daten zwischen Kontrollgruppe und allen Diabetikern. Signifikante Unterschiede: ^a T-Test,

^b Fisher's exakter Test

	Kontrollgruppe	Alle Diabetiker
Anzahl	25	62
männlich / weiblich	10 / 15 ^b	43 / 19 ^b
Alter (Jahre)	39,0 ± 17,0 ^a	60,6 ± 11,4 ^a
Grösse (cm)	173,08 ± 10,41	170,29 ± 8,57
Gewicht (kg)	68,34 ± 13,45 ^a	88,82 ± 19,11 ^a
Body-mass-index (BMI)	22,62 ± 2,70 ^a	30,50 ± 5,37 ^a
Diabetesdauer in Jahren (Range)	-	0,1 – 40,0
Systolischer Blutdruck (mmHg)	117,60 ± 12,84 ^a	129,68 ± 13,21 ^a
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	73,00 ± 7,07	75,00 ± 7,30
Raucher (Anzahl)	1	14
Komplikationen:		
Nephropathie (Anzahl, %)	0	42 (68%)
Angiopathie (Anzahl, %)	0	26 (42%)
Neuropathie (Anzahl, %)	0	30 (48%)
Retinopathie (Anzahl, %)	0	27 (44%)
Therapie:		
Insulin (Anzahl, %)	0	38 (61%)
Orale Antidiabetika (Anzahl, %)	0	25 (40%)

Der Vergleich der klinischen und anamnestischen Daten unter den Diabetikergruppen ergab auch einige signifikanten Unterschiede. Das Alter in der Gruppe KM ist signifikant niedriger als in der Gruppe MI. Die Krankheitsdauer ist in den Gruppen MI und MA signifikant länger als in der Gruppe KM. In der Gruppe MA sind signifikant mehr Raucher als in der Gruppe MI. Die Komplikationen

Neuropathie und Retinopathie kommen signifikant häufiger vor in den Gruppen MI und MA, verglichen mit der Gruppe KM. Außerdem behandeln signifikant mehr Patienten den Diabetes mit Insulin in den Gruppen MI und MA. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über den Vergleich unter den Diabetikern.

Tabelle 7: Vergleich der klinischen und anamnestischen Werte unter den einzelnen Diabetikergruppen. Signifikante Unterschiede ^c zwischen KM und MI, ^d zwischen KM und MA, ^e zwischen MI und MA.

	KM	MI	MA
Anzahl	20	22	20
männlich / weiblich	13 / 7	14 / 8	16 / 4
Alter (Jahre)	55,5 ± 11,1 ^c	63,8 ± 9,4 ^c	62,0 ± 12,4
Grösse (cm)	173,15 ± 7,01	168,34 ± 9,24	169,58 ± 8,88
Gewicht (kg)	92,60 ± 14,11	82,77 ± 16,95	91,70 ± 24,28
Body-mass-index (BMI)	30,88 ± 4,50	29,17 ± 4,63	31,59 ± 6,73
Diabetesdauer in Jahren	0,1-1,0 ^{c, d}	0,1-25,0 ^c	0,5-40,0 ^d
Systolischer Blutdruck (mmHg)	127,00 ± 11,74	129,09 ± 14,53	133,00 ± 13,02
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76,00 ± 7,00	73,86 ± 6,16	75,25 ± 8,81
Raucher (Anzahl)	5 (25%)	1(5%) ^e	8 (40%) ^e
Komplikationen:			
Angiopathie (Anzahl, %)	6 (30%)	7 (32%)	13 (65%)
Neuropathie (Anzahl, %)	3 (15%) ^{c, d}	15 (68%) ^c	12 (60%) ^d
Retinopathie (Anzahl, %)	2 (10%) ^{c, d}	11 (50%) ^c	14 (70%) ^d
Therapie:			
Insulin (Anzahl, %)	5 (25%) ^{c, d}	16 (80%) ^c	17 (85%) ^d
Orale Antidiabetika (Anzahl, %)	12 (60%)	8 (36%)	5 (25%)

5.4 Laborwerte

Die Laborwerte umfassen die Albuminausscheidung im 24 Stunden Sammelurin, den kapillär bestimmten Blutzucker und die ermittelten Werte aus dem venös entnommenen Blut.

Im Vergleich der Laborwerte der Diabetiker mit der Kontrollgruppe ergaben sich folgende signifikanten Unterschiede:

Signifikant erhöht bei den Diabetikern waren Leukozytenzahl, Blutzucker, HBA1, HBA1c, Fructosamine, PTT, Fibrinogen, Kreatinin, Harnstoff, Triglyceride. Signifikant niedriger waren bei den Diabetikern PTZ und HDL.

Tendenziell war die Thrombozytenzahl kleiner bei den Diabetikern, jedoch wurde mit $P=0,062$ keine Signifikanz erreicht.

Tabelle 8 zeigt den Vergleich der Labordaten im Überblick.

Tabelle 8: Vergleich der Labordaten zwischen Kontrollgruppe und allen Diabetikern. Mittelwerte und Standardabweichungen. Signifikante Unterschiede im T-Test ^a =P<0,01, ^b =P<0,05

	Kontrollgruppe	Alle Diabetiker
Albuminurie (µg/h)	-	319,65 ± 642,22
Leukozyten (/µl)	5464 ± 1799 ^a	6682 ± 1629 ^a
Erythrozyten (x10 ⁶ /µl)	4,42 ± 0,36	4,44 ± 0,61
Hämoglobin (g/dl)	13,42 ± 1,46	13,70 ± 1,75
Hämatokrit (%)	38,62 ± 3,34	39,27 ± 4,87
HbE (pg)	30,35 ± 2,40	31,00 ± 2,37
MCV (fl)	87,41 ± 4,59	88,78 ± 4,96
MCHC (g/dl)	34,71 ± 1,29	34,89 ± 1,24
Thrombozyten (x1000/ µl)	229,7 ± 51,1	212,3 ± 71,3
Quick (%)	100,52 ± 9,84	99,48 ± 23,98
INR	1,00 ± 0,09	1,15 ± 0,76
Fibrinogen (mg/dl)	246,4 ± 67,5 ^a	342,9 ± 123,5 ^a
PTT (Sek)	32,41 ± 3,51 ^a	36,46 ± 8,69 ^a
PTZ (Sek)	18,73 ± 1,43 ^b	17,82 ± 1,96 ^b
Kreatinin (mg/dl)	0,81 ± 0,14 ^b	0,94 ± 0,32 ^b
Harnstoff (mg/dl)	29,12 ± 9,6 ^a	38,52 ± 12,35 ^a
Triglyzeride (mg/dl)	112,5 ± 53,1 ^a	219,0 ± 172,9 ^a
Cholesterin (mg/dl)	199,8 ± 48,4	195,9 ± 44,5
HDL (mg/dl)	60,5 ± 17,2 ^a	41,5 ± 14,4 ^a
LDL (mg/dl)	116,9 ± 40,2	113,2 ± 40,7
Blutzucker (mg/dl)	87,1 ± 10,0 ^a	151,4 ± 44,5 ^a
HbA1 (%)	6,24 ± 0,49 ^a	11,42 ± 1,66 ^a
HbA1c (%)	5,2 ± 0,4 ^a	9,9 ± 1,6 ^a
Fructosamin (µmol/l)	248,82 ± 53,42 ^a (14 fehlende Werte)	316,70 ± 72,12 ^a (42 fehlende Werte)
CRP (mg/dl)	0,35 ± 0,81 (8 fehlende Werte)	0,36 ± 0,46 (26 fehlende Werte)
Homocystein (µmol/l)	10,73 ± 2,03 (17 fehlende Werte)	11,62 ± 5,46 (52 fehlende Werte)

Im Vergleich der Diabetikergruppen untereinander zeigen sich signifikante Unterschiede in der Albuminurie bei allen Untergruppenvergleichen entsprechend der Gruppeneinteilung. Eine signifikant kleinere PTT und eine signifikant größere PTZ in der Gruppe KM verglichen mit der Gruppe MA.

Blutzucker und Harnstoff waren im Fisher's Test der Untergruppen KM versus MI signifikant niedriger in der Gruppe KM, jedoch wurde im globalen Vergleich keine Signifikanz erreicht, daher kann der Untergruppentest auch nicht als signifikant anerkannt werden. Ebenso verhält es sich mit Kreatinin und Leukozyten im Vergleich der Gruppen KM und MA. Auch in diesem Untergruppentest waren die Werte in der Gruppe KM signifikant kleiner, jedoch war der globale Test nicht signifikant.

Eine Übersicht aller Laborwerte der Diabetiker mit Untergruppenvergleich zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Labordaten, Mittelwerte und Standardabweichungen. Vergleich der Diabetikergruppen untereinander. Signifikante Unterschiede : ^c =Vergleich der Gruppen KM und MI; ^d = Vergleich KM und MA; ^e = Vergleich MI und MA

	KM	MI	MA
Albuminurie (µg/h)	8,23 ± 5,77 ^{c, d}	71,03 ± 48,14 ^{c e}	857,84 ± 890,64 ^{d, e}
Leukozyten (/µl)	6085 ± 1265	6750 ± 1590	7205 ± 1859
Erythrozyten (x10 ⁶ /µl)	4,45 ± 0,64	4,37 ± 0,61	4,50 ± 0,62
Hämoglobin (g/dl)	13,87 ± 1,75	13,50 ± 1,62	13,76 ± 1,94
Hämatokrit (%)	39,59 ± 4,60	38,55 ± 4,46	39,76 ± 5,65
Habe (pg)	31,38 ± 3,11	31,06 ± 2,22	30,55 ± 1,60
MCV (fl)	89,50 ± 6,50	88,61± 4,55	88,24 ± 3,60
MCHC (g/dl)	35,02 ± 1,32	35,02 ± 1,34	34,62 ± 1,05
Thrombozyten (x1000/ µl)	201,7 ± 66,0	222,2 ± 57,0	211,9 ± 90,2
Quick (%)	104,43 ± 7,44	95,46 ± 29,23	98,96 ± 28,31
INR	0,97 ± 0,06	1,25 ± 0,80	1,24 ± 1,03
Fibrinogen(mg/dl)	294,4 ± 87,5	353,4 ± 106,9	377,4 ± 156,8
PTT (Sek)	33,03 ± 4,00 ^d	36,50 ± 7,76	40,02 ± 11,76
PTZ (Sek)	18,63 ± 1,58 ^d	17,82 ± 1,47	17,10 ± 2,43
Kreatinin (mg/dl)	0,83 ± 0,20	0,95 ± 0,36	1,05 ± 0,36
Harnstoff (mg/dl)	33,20 ± 9,85	42,00 ± 14,00	40,00 ± 11,41
Triglyzeride (mg/dl)	232,3 ± 148,8	176,4 ± 153,1	252,6 ± 210,8
Cholesterin (mg/dl)	197,6 ± 37,8	188,2 ± 41,3	202,8 ± 54,1
HDL (mg/dl)	39,7 ± 14,2 (2 fehlende Werte)	41,2 ± 14,5 (2 fehlende Werte)	44,1 ± 15,1 (5 fehlende Werte)
LDL (mg/dl)	117,3 ± 47,0 (2 fehlende Werte)	110,7 ± 37,8 (2 fehlende Werte)	111,6 ± 38,6 (5 fehlende Werte)
Blutzucker (mg/dl)	138,2 ± 37,9	164,9 ± 53,9	149,7 ± 36,4
HbA1 (%)	11,90 ± 1,52	11,38 ± 1,70	10,99 ± 1,71
HbA1c (%)	10,4 ± 1,5	9,9 ± 1,6	9,6 ± 1,6
CRP (mg/dl)	0,29 ± 0,26 (7 fehlende Werte)	0,23 ± 0,17 (12 fehlende Werte)	0,52 ± 0,70 (7 fehlende Werte)
Fructosamin (µmol/l)	337,00 ± 90,55 (11 fehlende Werte)	326,25 ± 33,08 (18 fehlende Werte)	285,14 ± 56,14 (13 fehlende Werte)
Homocystein (µmol/l)	8,58 ± 3,58 (16 fehlende Werte)	12,75 ± 2,33 (20 fehlende Werte)	14,10 ± 7,30 (16 fehlende Werte)

5.5 Zusätzliche Untersuchungen

Der Vergleich der Diabetiker mit der Kontrollgruppe durch den T-Test hat nur eine geringe Aussagekraft, da die Fallzahl mit 12 Diabetikern und 13 Kontrollen sehr klein ist. Alle durchgeführten T-Tests waren nicht signifikant, daraus kann jedoch nicht geschlossen werden, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

5.5.1 Muskelpumpentest

Der Mittelwert der Wiederauffüllzeit (MPT0) in der Diabetikergruppe betrug 43,64 (+/-22,85) Sekunden, in der Kontrollgruppe lag er bei 32,72 (+/-16,23), der P-Wert betrug 0,19.

Die Pumpleistung der Wadenmuskulatur (MPDV) war bei Diabetikern und Kontrollen gleich 1,55 ml/100ml Gewebe. Die Standardabweichung betrug 0,54 bei den Diabetikern und 0,62 bei den Kontrollen, $p=0,96$.

5.5.2 Arterielle Ruhedurchblutung

Der mittlere arterielle Bluteinstrom unter Ruhebedingungen lag bei den Diabetikern bei 4,30 (+/- 1,66) ml/100ml Gewebe, bei den Kontrollen flossen 3,63 (+/- 1,94) ml/100ml Gewebe Blut in das Bein. $p=0,33$.

5.5.3 Reaktive Hyperämie

Die fünf Werte für die reaktive Hyperämie in beiden Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10: Reaktive Hyperämie, Mittelwerte und Standardabweichung

	Diabetiker	Kontrollen	P-Wert (T-Test)
RH1 (First Flow)	14,11 (\pm 4,71)	18,05 (\pm 4,49)	0,065
RH2	8,50 (\pm 4,10)	8,79 (\pm 3,77)	0,755
RH3	6,09 (\pm 3,42)	4,84 (\pm 2,48)	0,448
RH4	5,02 (\pm 2,56)	3,53 (\pm 1,85)	0,250
RH5	4,29 (\pm 1,41)	3,09 (\pm 1,72)	0,080

In beiden Gruppen entspricht RH1 dem größten Fluß (First Flow = Peak Flow). Damit ist auch die Zeit bis zum größten Blutfluß in beiden Gruppen gleich (Time to Peak Flow = 10 Sekunden). RH1 ist bei den Diabetikern kleiner als bei den

Kontrollen, der P-Wert von 0,065 erreicht zwar keine Signifikanz und hat auf Grund der kleinen Fallzahl auch keinen großen Aussagewert. Es ist aber dennoch der Trend zu geringerer reaktiver Hyperämie in der ersten Flußmessung zu erkennen.

6. Diskussion

In dieser Studie wurden Parameter der vaskulären Funktion mit nichtinvasiver computerunterstützter venöser Verschlussplethysmographie an den Beinen untersucht. Ziel war, herauszufinden, ob bei Typ-2 Diabetikern die mikrovaskuläre Filtrationskapazität (Kf) und der isovolumetrische Druck (Pvi) verändert sind im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und, ob diese Veränderung in Zusammenhang steht mit dem Status der Nephropathie, als Maß für die Mikroangiopathie.

Mikrozirkulatorische Dysfunktion ist bei Typ-2 Diabetikern und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz hinreichend bekannt und äußert sich in erhöhter Permeabilität (22-24), unzureichender Gefäßdilatation (25-27) und verminderter Hyperämie nach Wirkung eines durchblutungsfördernden Reizes (28,29), was in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte. Jedoch wurde in den meisten Studien zu mikrozirkulatorischer Funktion bei Typ-2 Diabetikern die obere Extremität untersucht (22-27) und nicht die untere, die weitaus häufiger und schwerer von Komplikationen betroffen ist. Angiopathie und Neuropathie entwickeln sich primär in den Beinen und sind sehr viel seltener bzw. erst bei erheblich fortgeschrittenen Komplikationen in anderen Perfusionsgebieten nachweisbar. Aus diesem Grund könnte eine Untersuchung der vaskulären Funktionen an der unteren Extremität sensitiver sein, da sich ein eventueller Gefäßschaden nachweisen lassen könnte, der an den Armen noch nicht entwickelt ist.

6.1 Filtrationskoeffizient (Kf)

Der Kf-Wert gibt die netto Flüssigkeitsfiltration pro 100 ml Gewebe und ausgeübten Druck an. Die filtrierte Flüssigkeitsmenge eines Gewebeabschnittes

ist abhängig von der Anzahl der Blutgefäße, die filtrieren können und von deren Durchlässigkeit.

Kf war in den Diabetikergruppen signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Dies könnte entweder zeigen, dass bei Diabetikern weniger Kapillaren durchblutet werden, oder die Blutgefäße eine geringere Permeabilität aufweisen. Jedoch kann eine Abnahme der Permeabilität in der untersuchten Diabetikergruppe nicht der Grund für den niedrigen Kf-Wert sein, da gleichzeitig der Pvi, als Maß der Gefäßintegrität, bei den Diabetikern in dieser Studie vermindert ist. Das bedeutet, dass Flüssigkeitsfiltration schon bei geringen Stauungsdrücken stattfindet und die Permeabilität der Blutgefäße somit höher ist als in der Kontrollgruppe. Auch andere Studien haben gezeigt, dass die Permeabilität von Blutgefäßen bei Typ-2 Diabetikern erhöht sein kann (22-24,30). Der niedrige Kf-Wert ist somit eher zu erklären mit einer geringeren Anzahl von durchbluteten Kapillaren bei den untersuchten Typ-2 Diabetikern. Ursache dafür kann entweder eine geringere Kapillarrekutierung sein oder eine geringere Anzahl von Blutgefäßen in dem untersuchten Areal am Bein. Für beide Erklärungsansätze gibt es Anhalt in der Literatur. Cosson und Kollegen haben mit Thallium-201 Scan verminderte Muskelperfusion in den Beinen von 42% der untersuchten Typ-2 Diabetikern, die keine PAVK haben, nachweisen können (31). Katz und Mc Neill untersuchten die kutane Vasodilatation nach einer Fingerübung bei Typ-2 Diabetikern und einer Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe nahm die Kapillardichte während der Fingerübung signifikant zu während der mittlere kapilläre Blutfluss abnahm. Die Diabetiker hingegen erreichten einen signifikant höheren Blutfluss bei Abnahme der Kapillardichte (32). Auch die durch verschiedene Methoden nachgewiesene verminderte reaktive Hyperämie bei Typ-2 Diabetikern kann die These der mangelnden Gefäßrekutierung unterstützen (27,28,33). Es bleibt also unklar, wie die verminderte Gefäßdurchblutung zustande kommt. Möglich wäre auch eine Kombination aus beiden Theorien, also eine Gefäßrarifizierung und verminderte Rekrutierung.

Die multiple lineare Regressionsanalyse ergab eine negative Korrelation von Kf mit BMI, Hämoglobin und weiblichem Geschlecht. Der BMI ist bei den Diabetikern der Studie signifikant höher als bei den Kontrollpersonen (30,5 versus 22,6), daher könnte man annehmen, dass der niedrige Kf, der bei den Diabetikern gemessen worden ist, einen Effekt des vermehrten Körpergewichtes widerspiegelt. Es gibt

tatsächlich Belege für verminderte Kapillardichte, welche als die strukturelle Veränderung angenommen wird, die dem niedrigen Kf zu Grunde liegt, bei zunehmendem Körpergewicht. Eine Studie von Lithell et al. hat gezeigt, dass mit zunehmendem Körpergewicht von normgewichtigen Nichtdiabetikern die mittlere Muskelfaserfläche aus dem M. gastrocnemius zunimmt, die Kapillardichte jedoch nicht. Das heißt, dass mit höherem Körpergewicht jede Kapillare eine größere Muskelfaserfläche versorgen muß und somit die Kapillardichte relativ zum Gewebe abnimmt (34). In Lithells Studie korrelierten jedoch auch der Nüchterninsulinspiegel und die Blutzuckerkonzentration während eines oralen Glukosetoleranztests mit dem Körpergewicht und der mittleren Muskelfaserfläche pro Kapillare. Nach den Ergebnissen seiner Studie vermutete Lithell, dass die Veränderung der Kapillardichte ein früher Hinweis sein kann auf die Entwicklung einer verminderten Glukosetoleranz, herabgesetzter Insulinsensitivität oder der Entwicklung von Adipostas. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Lillioja et al. mit einer Studie von 1987 (35). Sie untersuchten 64 nichtdiabetischen Männer und stellten eine Korrelation fest zwischen Zunahme des Körperfettes in Prozent und Abnahme der Kapillardichte in einer Biopsie des M. vastus lateralis. Der Nüchternblutzuckertest und die Plasmainsulinkonzentration waren negativ korreliert mit der Kapillardichte bei diesen Probanden. Marin und Kollegen haben in einer Studie die Muskelfaserkomposition und die Kapillardichte von adipösen Typ-2 Diabetikern mit adipösen Kontrollen verglichen (matched für Alter, Geschlecht, Adipositas, Taillen-Hüft-Umfangsquotient) (36). Beide Gruppen zeigten gleiche Veränderungen bezüglich der Muskelfaserkomposition (geringere Anzahl von Typ-1 Fasern und Zunahme der Typ-2 Fasern) und eine geringe Kapillardichte. Die Kapillardichte war bei den Typ-2 Diabetikern noch geringer als in der Kontrollgruppe. Auch in Marins Studie korrelierte die Anzahl der Kapillaren negativ mit der Insulinkonzentration und bei den weiblichen Diabetikern auch mit dem Blutzucker. Diese Studien zeigen alle, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen Adipositas, Insulinresistenz, Blutzuckerspiegel und Abnahme der Kapillardichte im Muskelgewebe. Ob einer dieser Faktoren zuerst existiert und andere bewirkt, oder aber sich alle Zustände parallel und aneinander geknüpft entwickeln, steht noch nicht fest.

Der statistische Einfluss des weiblichen Geschlechtes auf die Abnahme des Kf kann das Endergebnis der vorliegenden Studie nicht stark beeinflusst haben, da in

der Diabetikergruppe signifikant weniger Frauen, als in der Kontrollgruppe waren. Die Muskulatur von Frauen hat eine geringere Kapillardichte, als die von Männern, daher ist im Vergleich der Kf niedriger (37,38).

Es gibt eine Studie von Jaap et al. in der mit Verschlussplethysmographie der kapilläre Filtrationskoeffizient an den Unterarmen von Diabetikern bestimmt worden ist. Es sind 24 normotensive Typ-2 Diabetiker und eine Kontrollgruppe untersucht worden, das Ergebnis zeigte keinen signifikant unterschiedlichen Filtrationskoeffizienten bei den Diabetikern (39). Dieses Ergebnis ist different zu der vorliegenden Studie, daher sollen die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Studien erörtert werden. Der bedeutendste Unterschied liegt im untersuchten Körperabschnitt, denn Jaap et al. haben die Arme untersucht, die, wie oben bereits besprochen, seltener angiopathische Komplikationen aufweisen als die Beine. Ein weiterer Unterschied besteht in der Gruppenzusammensetzung, Jaap hat Patienten und Kontrollpersonen mit gleichem Alter und Geschlecht untersucht, außerdem hatten die Diabetiker kaum Gefäßkomplikationen. Die vorliegende Studie hat keine gleichaltrigen Kontrollpersonen untersucht, was die Aussage zu vaskulärer Dysfunktion einschränken könnte, jedoch hat sich in der statistischen Auswertung ergeben, dass das Alter keinen Einfluss auf die Zielvariablen hat. Zu dem gleichen Ergebnis ist Jaap in seiner Studie auch gekommen, so dass die unterschiedliche Alterszusammensetzung der Gruppen die Aussage der Studie nicht schwächt. Dafür spricht auch, dass die Patientengruppe (KM) mit dem niedrigsten Kf-Wert gleichzeitig die Gruppe mit dem niedrigsten Durchschnittsalter ist (55,5 Jahre versus 63,8 und 62,0 Jahre).

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass Kf bei Typ-2 Diabetikern vermindert ist, deren Erkrankung erst seit maximal einem Jahr bekannt ist und die keine Mikroalbuminurie aufweisen. Die Ausprägung von anderen Gefäßkomplikationen scheint keinen Einfluß auf die Ausprägung von Kf-Veränderungen zu haben. Das unterschiedliche Ergebnis im Vergleich zu Jaaps Studie ist wahrscheinlich durch die Untersuchung verschiedener Perfusionsgebiete zu Stande gekommen.

6.2 Isovolumetrischer Druck (Pvi)

Pvi ist der ausgeübte Manschettendruck auf die Extremität, bei dem weder eine Absorption noch eine Filtration von Flüssigkeit stattfindet. Sobald dieser Druck überschritten wird, ist der hydrostatische Druck in den Blutgefäßen so hoch, dass Flüssigkeit in das umgebende Gewebe filtriert wird. Somit stellt der Pvi einen Wert dar, der die Permeabilität von Blutgefäßen beschreibt.

In dieser Studie war der Pvi in der Gruppe der Typ-2 Diabetiker signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Das heißt, dass weniger Druck auf die Blutgefäße der Diabetiker ausgeübt werden muß, um eine Flüssigkeitsfiltration zu erreichen. Die erleichterte Filtration kann zu Stande kommen durch eine Veränderung der Blutkonsistenz, die die Fließeigenschaft des Blutes verbessert. Da Diabetiker und Kontrollen aber keinen signifikant unterschiedlichen Hämatokrit aufweisen, scheint dieser Erklärungsversuch nicht zu greifen. Eine eingehendere Analyse der Blutflußeigenschaften wurde jedoch nicht durchgeführt in dieser Studie (z. B. kolloidosmotischer Druck). Der verminderte Pvi lässt sich wahrscheinlich aber eher erklären durch die pathophysiologischen Veränderungen der Gefäßwände bei Diabetes mellitus, die zu Verdickung der Basalmembran führen und die Gefäße rigide werden lassen und die Dichtheit reduzieren. Die Gefäßintegrität nimmt ab und Flüssigkeit und Proteine können die Gefäßwand leichter überwinden. Auch andere Studien haben eine erhöhte Permeabilität für Albumin und Fluoreszeinlösung zeigen können. In einer Studie von Brausewetter wurde die kapilläre Permeabilität des Nagelbettes mittels Fluoreszenzmikroskopie gemessen und sowohl bei Typ-1 als auch bei Typ-2 Diabetikern war die mikrovaskuläre Permeabilität erhöht (23). Zwei Studien von Valensi und Mitarbeitern untersuchten die transkapilläre Filtration von Albumin an den Armen von Diabetikern und fanden eine Erhöhung der Filtration (24,30). Parving et al. ermittelten eine erhöhte transkapilläre Albuminpermeabilitätsrate bei Typ-2 Diabetikern mit und ohne Nephropathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Permeabilitätsrate zwischen den Diabetikergruppen mit und ohne Nephropathie unterschieden sich in Parvings Studie nicht voneinander (40).

Die multiple lineare Regressionsanalyse hat ergeben, dass Pvi in der vorliegenden Studie abhängig vom systolischen Blutdruck und der Thrombozytenzahl zunimmt.

Die durchgeführte Studie ist die erste, die sowohl Kf als auch Pvi untersucht hat. Erst die Kombination beider Werte gibt Hinweis auf die tatsächlichen mikrozirkulatorischen Veränderungen. In bisherigen Studien, die den kapillären Filtrationskoeffizienten bei Diabetikern bestimmt haben, konnte ein abweichender Wert sowohl durch Änderungen der Gefäßintegrität als auch durch die Quantität der Gefäßoberfläche vermutet werden. Mit Bestimmung des Pvi steht ein Druckwert zur Verfügung, der eindeutig die Gefäßintegrität bestimmt und strukturelle oder funktionelle Gefäßveränderungen präzisieren kann.

Das Ergebnis der Untersuchung zeigt eine signifikante Abnahme von Kf und Pvi bei den untersuchten Typ-2 Diabetikern. Wobei die größte Ausprägung bereits in der Gruppe von Diabetikern zu finden ist, die noch keine Mikroalbuminurie aufweisen und deren Erkrankung erst seit maximal einem Jahr bekannt ist. Somit ist die strukturelle und / oder funktionelle Veränderung an den Blutgefäßen der Diabetiker schon im frühen Krankheitsstadium voll ausgeprägt und nachweisbar. Die Gefäßveränderungen, die mit Kf und Pvi erfasst werden konnten, bestehen also schon vor der Entwicklung der Mikroalbuminurie und scheinen mit Entwicklung der Nierenschädigung nicht signifikant weiter fortzuschreiten. Ein Grund für die frühe Ausprägung der Gefäßveränderungen könnte sein, dass die meisten Typ-2 Diabetiker lange unentdeckt bleiben und monatelang ein sehr hoher Blutzuckerspiegel in ihren Körpern vorherrscht. So kann schon vor der Entdeckung der diabetischen Erkrankung ein Gefäßschaden gesetzt sein, der auch durch gute Blutzuckereinstellung in den nächsten Jahren nicht mehr kompensiert werden kann.

Es ist interessant, dass der Pvi in den Diabetikergruppen mit Mikro- und Makroalbuminurie wieder ansteigt (s. Abb. 5), dieser Effekt ist sicher nicht zu erklären mit einer Verbesserung der Kapillarwandstruktur, sondern vielleicht eher mit anderen pathologischen Veränderungen der Kapillaren, wie zunehmende Verdickung der Basalmembran oder Reaktionen der perikapillären Umgebung, die zu Einschränkung der erhöhten Permeabilität führen können. Auch die Ausbildung einer Mediaverkalkung (Mönckeberg Sklerose) könnte eine Ursache für steigenden Pvi bei fortschreitenden diabetischen Gefäßkomplikationen darstellen. Solche Veränderungen können auch durch Auswirkungen eines erhöhten systolischen Blutdrucks verursacht sein, wenn man in Betracht zieht, dass in den Diabetikergruppen MI und MA der systolische Blutdruck höher ist, als in der

Gruppe KM und in der Regressionsanalyse ein Zusammenhang gefunden worden ist zwischen hohem systolischen Blutdruck und Pvi Zunahme.

6.3 Zusätzliche Untersuchungen

Die Resultate der zusätzlichen Untersuchungen können nur eingeschränkt diskutiert werden, da die statistischen Tests auf Grund der kleinen Fallzahl nicht aussagekräftig sind.

Die Ergebnisse aus dem Muskelpumpentest und der arteriellen Ruhedurchblutung unterscheiden sich in den beiden Untersuchungsgruppen kaum voneinander. Man kann wohl davon ausgehen, dass sowohl die Venenklappenfunktion und Muskelpumpenaktion, als auch die arterielle Ruhedurchblutung bei den untersuchten Diabetikern normal sind.

Bei der reaktiven Hyperämie ist der mittlere erste Blutfluß bei den Diabetikern kleiner als bei den Kontrollen (14,1 versus 18,1 ml/100ml/min). Obwohl der P-Wert keine Signifikanz erreicht ($p=0,065$) ist die Tendenz zu verminderter reaktiver Hyperämie zu erkennen. Die Werte RH2 bis RH5 zeigen keine deutlichen Unterschiede in den Gruppen.

Dieses Untersuchungsergebnis passt zu dem verminderten Kf, der bei den Diabetikern gefunden wurde und unterstützt die These, dass bei Diabetikern der provozierbare maximale Blutfluss kleiner ist auf Grund von Gefäßrarifizierung oder eingeschränkter Gefäßrekrutierung.

Die Ergebnisse aus den zusätzlichen Untersuchungen können natürlich nicht auf die gesamten Diabetiker der Hauptstudie übertragen werden, da nur 12 von 62 Patienten an den Untersuchungen teilnahmen. Der grundsätzliche Trend zu eingeschränkter reaktiver Hyperämie, der auch in anderen Studien ermittelt worden ist (27,28,33), sollte aber Beachtung finden.

7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Studie lag darin, Gefäßveränderungen an den Beinen von Typ-2 Diabetikern mit venöser Verschlussplethysmographie zu erfassen, und diese Ergebnisse in Relation zu bringen mit Komplikationen anderer Perfusionsgebiete, insbesondere der diabetischen Nephropathie.

Dazu wurden Diabetiker entsprechend ihrer Nephropathie und ihrer Erkrankungsdauer in drei Gruppen unterteilt: KM (keine Mikroalbuminurie, Krankheitsdauer max. 1 Jahr), MI (Mikroalbuminurie, Krankheitsdauer über 1 Jahr) MA (Makroalbuminurie, Krankheitsdauer über 1 Jahr) und mit venöser Verschlussplethysmographie an den Beinen untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen einer Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen.

Die erfassten Zielparameter dieser Untersuchung waren der Filtrationskoeffizient (Kf) und der isovolumetrische Druck (Pvi), zwei Messwerte, die Auskunft geben über das Filtrationsverhalten von Geweben. Kf gibt die Flüssigkeitsfiltration pro 100 ml Gewebe und appliziertem Druck an, Pvi ist der Druck, der ausgeübt werden muss, dass gerade keine Absorption und keine Filtration stattfindet, also ein Druckgleichgewicht über der Gefäßwand herrscht.

Die Ergebnisse zeigen, dass Kf und Pvi bei Typ-2 Diabetikern signifikant vermindert sind und dass dieser Befund in besonderer Ausprägung bei Diabetikern zu erheben ist, die noch keine Nephropathie entwickelt haben, und deren Erkrankung erst seit maximal einem Jahr bekannt ist.

Gefäßschäden bei Typ-2 Diabetikern sind also schon in voller Ausprägung in einer frühen Phase der Erkrankung entwickelt und lassen sich mit venöser Verschlussplethysmographie erfassen. Bemerkenswert ist dabei, dass diese funktionelle Veränderung der Blutgefäße an den Beinen kein Korrelat zeigt zu den strukturellen Veränderungen der Glomerulumkapillaren, die die Albuminurie bewirken. Vielmehr entwickelt sich aus diesen Beobachtungen die Hypothese, dass ein funktioneller Gefäßschaden dem strukturellen vorausgeht und Typ-2 Diabetiker klinisch unbemerkte Störungen der Gefäßfunktionen von Beginn ihrer Erkrankung an aufweisen.

8. Literaturverzeichnis

1. Alberti K.G. The Costs of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabet Med.* 1997;14(1):7-9
2. Kiess W, Bottner A, Raile K, Kapellen T, Muller G, Galler A, Paschke R, Wabitsch M. Type-2 Diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:77-84
3. Birrer M. Macroangiopathie bei Diabetes mellitus. *VASA* 2001;30:168-174
4. Beckmann J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and Atherosclerosis-Epidemiology, Pathophysiology and Management. *JAMA* 2002;287:2570-2581
5. Feskens E.J., Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: The Zutphen Study. *J Clin Epidemiol.* 1992;745:1327-1334
6. Kjaergaard S.C. Hansen H.H. Fog L. et al. Inhospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33:166-170
7. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS Registry. *Circulation.* 2000;102:1014-1019
8. Newman A.B. Siscovick D.S., Manolio T.A. et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 1993;88:837-845
9. Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N., Boulton A.J. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 2001;24:1433-1437
10. Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population-Minnesota, 1993-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:649-652

11. Jamrozik K., Broadhurst R.J., Forbes S. et al. Predictors of death and vascular events in the elderly. *Stroke*. 2000;31:863-868
12. Folsom A.R. Rasmussen M.L., Chambless L.E. et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes care*. 1999;22:1077-1083
13. Kuusisto J. Mykkanen L., Pyorala K., Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994;25:1157-1164
14. Luchsinger J.A., Tang M.X. Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154:635-641
15. Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J. et al. Longterm risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29:2491-2500
16. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. *Stroke*. 1996;27:210-215
17. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38 (4 Suppl 1): 195-199
18. Ziegler D., Gries F.A., Spüler M., Lessmann F. and the DiaCAN Multicenter Study Group. The Epidemiology of Diabetic Neuropathy. *Diabetic Medicine*. 1993;10 (Suppl 2):82-86
19. Ward J.D. Diabetic neuropathy in NIDDM. *Diabetologia*. 1996;39:1676-1678
20. Guerci B., Kearney-Schwartz A., Böhme P., Zannad F., Drouin P. Endothelial Dysfunction and Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab*. 2001;27:425-434

21. Christ F, Bauer A, Brügger D, Niklas M, Gartside IB, Gamble J. Description and Validation of a novel liquid metal-free device for venous congestion Plethysmography. *J appl Physiol*. 2000;89(4):1577-1583
22. Bollinger A, Frey J, Jager K, Furrer J, Seglias J, Siegenthaler W. Patterns of diffusion through skin capillaries in patients with long-term diabetes. *N Engl J Med* 1982 Nov 18;307(21):1305-1310
23. Brausewetter F, Jehle PM, Jung MF, Boehm BO, Brueckel J, Hombach V, Osterhues HH. Microvascular permeability is increased in both types of diabetes and correlates differentially with serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Horm Metab Res* 2001; 33: 713-720
24. Valensi P, Behar A, Attalah M, Cohen-Boulakia F, Paries J, Attali JR. Increased capillary filtration of albumin in diabetic patients- relation with gender, hypertension, microangiopathy and neuropathy. *Metabolism* 1998; 47: 503-507
25. Vehkavaara S, Seppala-Lindroos AS, Westerbacka J, Groop PH, Yki-Järvinen H. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22:2055-2060
26. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, Mc Dermott BJ, Mcgrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non –insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35:771-776
27. Sandemann DD, Pym CA, Green EM, Seamark C, Shore AC, Tooke JE. Microvascular vasodilatation in feet of newly diagnosed non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 1991; 302: 1122-1123

28. Jaap AJ, Hammersley MS, Shore AC, Tooke JE. Reduced microvascular hyperaemia in subjects at risk of developing type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37:214-221
29. Jaap AJ, Shore AC, Tooke JE. Relationship of insulin resistance to microvascular dysfunction in subjects with fasting hyperglycemia. *Diabetologia* 1997; 40:238-243
30. Valensi P, Attali JR, Behar A., Attalah M, Sebaoun J. Increased capillary permeability to albumin and diabetic neuropathy. *Diab.Res. and Clin. Practice*, 1991;11:41-46
31. Cosson E, Paycha F, Tellier P, Sachs RN, Ramadan A, Paries J, Attali JR, Valensi P. Lower limb Vascularization in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2001;24:870-874
32. Katz MA, Mc Neill G. Defective Vasodilation Response to Exercise in Cutaneous Precapillary Vessels in Diabetic Humans. *Diabetes* 1987;36:1386-1396
33. Tur E, Yosipovitch G, Yael B-O. Skin Reactive Hyperemia in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1991;14(11):958-962
34. Lithell H, Lindgärde F, Hellsing K, Lundqvist G, Nygaard E, Vessby B, Saltin B. Body Weight, Skeletal Muscle Morphology and Enzyme Activities in Relation to Fasting Serum Insulin Concentration and Glucose Tolerance in 48-year-old Men. *Diabetes* 1981;30:19-25
35. Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WGH, ZawadzkiJK, Yki-Järvinen H, Christin L, Secomb TW, Bogardus C. Skeletal Muscle Capillary Density and Fiber Type are possible Determinants of in vivo Insulin Resistance in Man. *The Journal of Clinical Investigations* 1987;80:415-424

36. Marin P, Andersson B, Krotkiewski M, Björntorp P. Muscle Fiber Composition and Capillary Density in Women and Men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17(5):382-386
37. Ingjer F, Brodal P. Capillary supply of skeletal muscle fibres in untrained and endurance-trained women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1978;38 (4):291-299
38. Brodal P, Ingjer F, Hermansen L. Capillary supply of skeletal muscle fibres in untrained and endurance-trained men. *Am J Physiol* 1977;232 (6):H705-712
39. Jaap AJ, Shore AC, Gamble J, Gartside IB, Tooke JE. Capillary Filtration Coefficient in Type-2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes. *J Diab Comp* 1994;8:111-116
40. Parving HH, Nielsen FS, Bang LE, Smidt UM, Svendsen TL, Chen JW, Gall MA, Rossing P. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39:1590-1597

9. Danksagung

Als erstes bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. D. Tschöpe für die Ermöglichung dieser Arbeit, die intensive wissenschaftliche Betreuung und ständige Unterstützung.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. rer. nat. B. Haastert aus der Abteilung für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes Forschungsinstitutes, der die statistische Auswertung der von mir erhobenen Daten übernommen hat.

Ebenso bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn A. Stirban, der mir von Beginn der Studie an mit Rat und Tat zur Seite stand und mit wertvollen Anregungen und tatkräftiger Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit wesentlich beigetragen hat.

Bei den Mitarbeitern der Klinischen Abteilung des Deutschen Diabetes Forschungsinstitutes möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bedanken.

Allen, die sich als Probanden für die Durchführung dieser Studie zur Verfügung gestellt haben, danke ich sehr herzlich.

Lebenslauf

Name	Aniela Katinka Rosenkränzer
Geburtsdatum	21.05.1974
Geburtsort	Bamberg
Schulbildung	
1980-1984	Grundschule
1984-1993	Humboldt-Gymnasium Düsseldorf, Abitur
Berufsausbildung	
1993-1996	Ausbildung zur Fachgehilfin in steuer- und wirtschaftsberatenden Berufen
Hochschulbildung	
04/1997	Beginn des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine- Universität in Düsseldorf
08/1999	Ärztliche Vorprüfung
08/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufstätigkeit	
Seit 1/2004	Ärztin im Praktikum, dann Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik Malteser Krankenhaus St. Anna, Duisburg, Prof. Dr. med. Wegener

Abstract

Das Ziel der Studie war, funktionelle Gefäßveränderungen an den Beinen von Typ-2 Diabetikern mit venöser Verschußplethysmographie zu erfassen und, diese Ergebnisse in Relation zu bringen mit der Krankheitsdauer und der diabetischen Nephropathie. Dazu wurden 62 Typ-2 Diabetiker entsprechend ihrer Nephropathie und ihrer Erkrankungsdauer in drei Gruppen unterteilt: KM (keine Mikroalbuminurie, Krankheitsdauer max. 1 Jahr) mit 20 Patienten, 22 Patienten in der Gruppe MI (Mikroalbuminurie, Krankheitsdauer über 1 Jahr) und 20 Patienten in der Gruppe MA (Makroalbuminurie, Krankheitsdauer über 1 Jahr) und mit venöser Verschußplethysmographie an den Beinen untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen einer Kontrollgruppe von 25 gesunden Probanden verglichen.

Die erfassten Zielparameter dieser Untersuchung waren der Filtrationskoeffizient (Kf) und der isovolumetrische Druck (Pvi), zwei Messwerte, die Auskunft geben über das Filtrationsverhalten von Geweben. Kf gibt die Flüssigkeitsfiltration pro Minute und pro 100 ml Gewebe und appliziertem Druck an ($\text{ml} / 1000 \times 100\text{ml Gewebe} \times \text{min} \times \text{mmHg}$), Pvi (mmHg) ist der Druck, der ausgeübt werden muss, damit gerade keine Absorption und keine Filtration stattfindet, also ein Druckgleichgewicht über der Gefäßwand herrscht.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Mittelwerte beider Beine für Kf und Pvi bei Typ-2 Diabetikern signifikant vermindert sind im Gegensatz zu den Kontrollen (Kf: $2,71 \pm 0,75$ versus $3,25 \pm 0,84$, $p < 0,01$; Pvi: $19,31 \pm 6,97$ versus $22,31 \pm 6,15$, $p < 0,05$) und, dass dieser Befund in besonderer Ausprägung bei Diabetikern zu erheben ist, die noch keine Nephropathie entwickelt haben, und deren Erkrankung erst seit maximal einem Jahr bekannt ist (Kf $2,62 \pm 0,74$; Pvi: $17,31 \pm 6,96$). Signifikante Risikofaktoren für Kf waren nach der Regressionsanalyse weibliches Geschlecht, BMI und Hämoglobin. Für Pvi waren Thrombozytenzahl und systolischer Blutdruck signifikante Risikofaktoren.

Kf- und Pvi-Veränderungen sind bei Typ-2 Diabetikern schon in voller Ausprägung in einer frühen Phase der Erkrankung entwickelt und lassen sich mit venöser Verschußplethysmographie an den Beinen erfassen. Diese funktionelle Veränderung der Blutgefäße zeigt kein Korrelat zu der diabetischen Nephropathie als Marker der strukturellen Veränderung und scheint dieser im Krankheitsverlauf vorgeschaltet zu sein.