

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des
Universitätsklinikums
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. Malte Kelm

Titel der Doktorarbeit:

**Einfluss des Glukosestoffwechsels auf die globale und lokale Steifigkeit
der Aorta bei Patienten nach ST-Hebungs-Myokardinfarkt**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Kian Marjani
April 2023

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

Gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. F. Bönner

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. M. Bernhard

Für meine Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Originalarbeiten:

-keine-

Vorträge:

(Marjani et al., 2022)

K Marjani, R Erkens, N Kramser, R Ipek, F Nienhaus, W Haberkorn, P Wischmann, A Polzin, M Roden, C Jung, M Kelm, F Boenner, M Cramer, **Development of CMR-derived aortic stiffness parameters in patients with metabolic comorbidities after ST-segment elevation myocardial infarction**, European Heart Journal, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.273>, *moderierter Postervortrag, European Society of Cardiology Congress Barcelona 08/2022*

Zusammenfassung:

Der Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ist mit einer Abnahme der aortalen Elastizität und somit aortaler Steifigkeit assoziiert. Aortale Steifigkeit ist ein Risikomarker für kardiovaskuläre Ereignisse und kann die Morbidität und Mortalität nach ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) ungünstig beeinflussen. Der Einfluss eines akuten STEMI bei Patienten mit und ohne vorbekanntem T2DM auf die lokale und globale Aortensteifigkeit ist bisher nicht untersucht.

Die Hypothese dieser Arbeit lautet, dass T2DM und nicht Prädiabetes unabhängig mit einer erhöhten Steifigkeit der Aorta ascendens bei Patienten nach STEMI assoziiert ist.

Zwischen 2018 und 2020 wurden 320 Patienten nach STEMI in die Studie (Systemic Organ Communication in STEMI, SYSTEMI) eingeschlossen. Davon überlebten 314 Patienten die Indexhospitalisierung. Bei 200 Patienten wurde eine CMR Untersuchung an Tag 5 durchgeführt, davon konnten 157 Phasenkontrastmessungen der Aorta ascendens zur Bestimmung der aortalen Steifigkeit ausgewertet werden. Der Glukosestoffwechsel wurde anhand des HbA1c-Wertes, der Anamnese sowie der nüchtern- und postprandialen Glukose (OGTT) an Tag 5 nach STEMI erfasst. Es wurden folgende Subgruppen gebildet: T2DM via HbA1c, T2DM via OGTT (oraler Glukosetoleranztest), IFG (*Impaired Fasting Glucose*), IGT (*Impaired Glucose Tolerance*) sowie NGT (normale Glukosetoleranz). Die aortale Steifigkeit wurde global mittels des Goldstandards Tonometrie über die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) oder lokal mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) über Distensibilität und lokaler PWV bestimmt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Methode zur lokalen Distensibilitätsmessung mittels *feature tracking* etabliert. Patienten wurden longitudinal nach 6 Monaten erneut untersucht.

Es konnte festgestellt werden, dass

- A. T2DM unabhängig von Alter, weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotin, *Body-Mass-Index*, Blutdruck, LDL-Cholesterin), linksventrikulärer Funktion, sowie Infarktcharakteristika mit einer signifikanten Erhöhung der aortalen Steifigkeit assoziiert ist.
- B. im Gesamtbild des Glukosestoffwechsels Formen des Prädiabetes (IFG oder IGT) keinen, jedoch Patienten mit T2DM via OGTT den stärksten Zusammenhang mit erhöhter aortaler Steifigkeit zeigen.
- C. die aortale Steifigkeit sich im Langzeitverlauf (6 Monate) nach Myokardinfarkt über alle Gruppen nicht verändert.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass ein T2DM und nicht Prädiabetes unabhängig mit erhöhter aortaler Steifigkeit nach STEMI zusammenhängt.

Summary:

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with the loss of aortic elastance and thus aortic stiffness. Stiffness is a common risk marker for future cardiovascular events and may adversely affect morbidity and mortality after ST-elevation myocardial infarction (STEMI). The impact of acute STEMI in patients with and without prior T2DM on local and global aortic stiffness has not been studied.

Therefore, the hypothesis of this work is that T2DM and not prediabetes is independently associated with increased ascending aortic stiffness in patients after STEMI.

Between 2018 and 2020, 320 patients after STEMI were enrolled in the study (Systemic Organ Communication in STEMI, SYSTEMI). Of these, 314 patients survived the index hospitalization. CMR examination was performed in 200 patients at day 5, of which 157 phase contrast measurements of the ascending aorta could be evaluated. Glucose metabolism was assessed by HbA1c level, medical history, and fasting and postprandial glucose (OGTT) at day 5 after STEMI. The following subgroups were formed: T2DM via HbA1c, T2DM via OGTT (Oral Glucose Tolerance test), IFG (Impaired Fasting Glucose), IGT (Impaired Glucose Tolerance), and NGT (Normal Glucose Tolerance). Aortic stiffness was determined globally by gold standard tonometry via pulse wave velocity (PWV) or locally by cardiac magnetic resonance (CMR) via distensibility and local PWV. In this work, a new method for local distensibility measurement using the feature tracking algorithm was established. Patients were reexamined longitudinally after 6 months.

It was found that

- A. T2DM is associated with a significant increase in aortic stiffness independent of age, other cardiovascular risk factors (smoking, body-mass-index, blood pressure, LDL-Cholesterol), left ventricular function, and infarct characteristics.
- B. in the overall picture of glucose metabolism, forms of prediabetes (IFG or IGT) showed none, patients with T2DM via OGTT showed the strongest association with increased aortic stiffness.
- C. aortic stiffness does not change in the long-term course (6 months) after myocardial infarction for all groups.

In conclusion, T2DM and not prediabetes is independently related to increased aortic stiffness after STEMI.

Abkürzungsverzeichnis:

AGE	<i>Advanced Glycation Endproducts</i>
ca	circa
CMR	<i>Cardiovascular magnetic resonance</i>
CVI42	<i>Circle Cardiovascular Imaging</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
IFG	<i>Impaired Fasting Glucose</i> (Nüchtern glukose)
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i> (Pathologischer Glukosewert nach 2 Stunden)
IS	<i>Infarct Size</i>
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	<i>Low-Density-Lipoprotein</i>
LGE	<i>Late-Gadolinium-Enhancement</i>
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
NGT	Normale Glukosetoleranz
OGTT	Oraler Glukose Toleranztest
PCI	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
SD	Standardabweichung
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
SV	Schlagvolumen
SVR	<i>Systemic Vascular Resistance</i> ; systemisch vaskulärer Widerstand
STEMI	<i>ST Elevation Myocardial Infarction</i> , ST-Hebungsinfarkt
SYSTEMI	<i>Systemic Organ Communication in STEMI</i>
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VENC	<i>Velocity-encoding</i>

VSMC

Vaskuläre glatte Muskelzellen

Z.n.

Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
1. Der akute Myokardinfarkt	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 ST-Hebungsinfarkt	2
1.1.2.1 Pathophysiologie	2
1.1.2.2 Klinik	3
1.1.2.3 Akut-Therapie	4
1.1.2.4 Infarkt-Komplikationen und linksventrikuläres Remodeling	4
2. Diabetes Mellitus Typ 2	6
1.1.3 Insulinwirkung und Insulinresistenz als Vorstufe des T2DM	6
1.1.4 Epidemiologie T2DM.....	7
3. Aortale Steifigkeit	8
1.1.5 Normale Aortenfunktion und Alterungsprozesse.....	8
1.1.6 Pathophysiologie der aortalen Steifigkeit.....	9
1.1.7 Auswirkungen einer Aortensteifigkeit auf Endorgane	10
1.1.8 Aortale Steifigkeit im Kontext kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	11
4. Aktuelle Wissenslücke und Hypothese dieser Dissertation	12
II. Material und Methoden:	13
1. Studiendesign: Systemic Organ Communication in ST-Elevation Myocardial infarction (SYSTEMI)	13
2. Einschluss- und Ausschlusskriterien	14
3. Messung des Glucosestoffwechsels und Definitionen	16
1.1.9 Anamnese	16
1.1.10 Laborchemische Bestimmung des HbA1c und Berechnung des HOMA-Index	17
1.1.11 Oraler Glukosetoleranztest	18
1.1.12 Definitionen von Patientengruppen im Glukosestoffwechsel	18
4. Messung von Herzfunktion und Infarktcharakterisierung mit der Magnetresonanztomographie	19
1.1.13 Durchführung der Untersuchung.....	19
1.1.14 Untersuchungssequenzen	20
1.1.15 Bilddatenanalyse	20
5. Messung der Aortensteifigkeit	21
1.1.16 Globale Aortensteifigkeit	21
1.1.16.1 Karotis-femorale Tonometrie -- SphygmoCor®	21
1.1.17 Thorakale und Lokale Aortensteifigkeit.....	23
1.1.17.1 Magnetresonanztomographie, Phasenkontrastmessung.....	23
1.1.17.1.1 Auswertung der Magnitudenbilder.....	25
1) Pulswellengeschwindigkeit	25
2) Erfassung der Distensibilität.....	28
3) Erfassung der Strain-Distensibilität.....	29
6. Statistische Auswertung	30
III. Ergebnisse	32
1. SYSTEMI Rekrutierung und Patientenkollektiv	32
2. Technische Validierung der lokalen Steifigkeitsmessung der kardialen Magnetresonanztomographie	38
3. Glukosestoffwechsel in der Kohorte bei Indexhospitalisierung	39
4. Glukosestoffwechsel in der Kohorte nach 6 Monaten	47
5. Einfluss der Inflammation auf die Aortale Steifigkeit	51
6. Einfluss des linksventrikulären Schlagvolumens auf die Aortale Steifigkeit	52
7. Einfluss des Infarktes auf die Aortale Steifigkeit	54
IV. Diskussion	55
1. Schlüsselaussagen der Dissertation	55

2.	Stichprobengröße der Studie	55
3.	Messung der aortalen Steifigkeit.....	56
4.	Bidirektionale Interaktion von infarktbedingter Ventrikelfunktion und aortaler Steifigkeit nach STEMI	58
5.	Interaktion von Glukosestoffwechsel und Aortensteifigkeit nach STEMI.....	61
6.	Limitationen der Studie	63
V.	Literaturverzeichnis	64
VI.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	78
1.	Tabellenverzeichnis	78
2.	Abbildungsverzeichnis	78
VII.	Danksagung	1

I. Einleitung

1. Der akute Myokardinfarkt

1.1.1 Epidemiologie

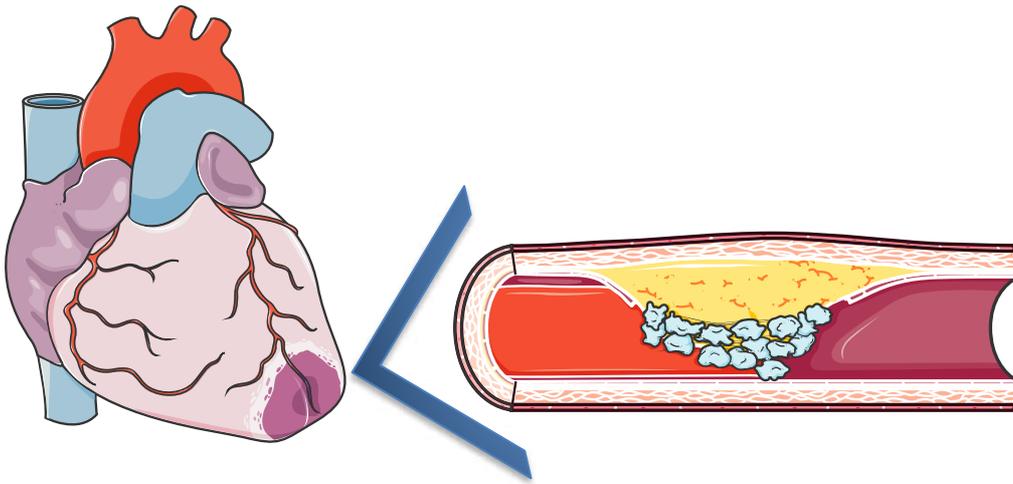


Abbildung 1: Akuter Vorderwandinfarkt mit Darstellung eines rupturierten arteriosklerotischen Plaque. Abbildungen (modifiziert) mit Genehmigung von Servier Medical Art von Servier, Lizenz: Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>) (Servier Medical Art)

Ein akuter Myokardinfarkt bleibt weiterhin eine epidemiologisch sehr bedeutsame Erkrankung aller westlichen Industrienationen. Im deutschen Herzbericht 2017 konnten Fleck et al. darlegen, dass sich die Herzinfarkt Mortalität gegenüber den 1990er Jahren bei Männern um 67,6 Prozent und bei Frauen um 57,3 Prozent verringert hat. Diese positive Entwicklung lässt sich unter anderem durch die Fortschritte der Herz-Kreislaufmedizin insbesondere mit der Weiterentwicklung der minimalinvasiven revaskularisierenden Maßnahmen mittels Herzkatheter erklären. In Deutschland betrug die Zahl der Herzinfarkt-Toten 1990 noch 85.625, hiervon 48.850 Männer und 36.775 Frauen. Dies entsprach einer Sterbeziffer von 195,4 bei Männern und von 112,7 bei Frauen pro 100.000 Einwohner. Bis zum Jahr 2015 verringerte sich jedoch die absolute Zahl der an einem Herzinfarkt Verstorbenen auf 49.210 und die Sterbeziffer bei Männern auf 63,3 und bei Frauen auf 48,1 pro 100.000 Einwohner (Fleck et al., 2018). Trotzdem stellen im Jahr 2021 die Herz-Kreislaufkrankungen mit 33% die weiterhin häufigste Todesursache in Deutschland dar.

Demnach sind 340.619 Menschen an Erkrankungen aus diesem Spektrum verstorben (Destatis, 2022).

Daher stellen die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems nach wie vor eine organisatorische und ökonomische Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

1.1.2 ST-Hebungsinfarkt

1.1.2.1 Pathophysiologie

Ein Myokardinfarkt wird durch das Auftreten einer akuten Herzmuskelschädigung gekennzeichnet, die durch abnorme kardiale Biomarker im Rahmen einer akuten Myokardischämie nachgewiesen wird. Entsprechend den verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem akuten Myokardinfarkt führen können, unterscheidet man verschiedene Typen eines Herzinfarktes (Thygesen et al., 2019):

- Typ 1. Atherosklerotische Plaqueruptur mit Koronarthrombosierung
- Typ 2. Myokardiales Sauerstoffdefizit
- Typ 3. Herztod
- Typ 4. *Percutaneous Coronary Intervention (PCI)*-assoziiert
- Typ 5. Bypass assoziiert

Hierbei kommt es durch eine anhaltende Ischämie zu einem myokardialen Zelltod. Dabei stellen die Störung des Sarkolemm, ein verringertes Zellglykogen und die Relaxation von Myofibrillen die ersten Veränderungen an der Ultrastruktur dar und treten bereits 10–15 Minuten nach dem Beginn der Ischämie auf (Thygesen et al., 2019).

In Studien konnte gezeigt werden, dass 84,6 Prozent der Myokardinfarkte auf einen isolierten Typ 1 Infarkt zurückzuführen sind (McCarthy et al., 2021).

Bei einem akuten Myokardinfarkt werden weiterhin zwei Formen unterschieden:

- NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt
- STEMI: ST-Hebungsinfarkt

Bei einem STEMI kommt es zu einer transmuralen Ischämie, in der Regel durch vollständige Okklusion des betroffenen Koronargefäßes (Typ 1 Infarkt), während bei einem NSTEMI

eine nicht transmurale Ischämie in der Regel nur durch einen inkompletten Verschluss vorliegt. Der Mechanismus des NSTEMI wird nach aktueller Datenlage vor allen Dingen durch Plaque-Erosionen mit nachfolgender Embolisierung verursacht (Partida et al., 2018). Beim Verdacht auf einen Herzinfarkt stellt das Ruhe-EKG die wichtigste erste technische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose dar. Bei Vorliegen von ST-Strecken-Hebungen kann der STEMI vom NSTEMI abgegrenzt werden. Im Unterschied zum STEMI sind die EKG-Veränderungen bei NSTEMI oder ACS weniger spezifisch. Für den STEMI gibt die Lokalisierung der ST-Hebungen im EKG Hinweis auf das betroffene Areal des Myokardinfarktes (Vorder-, Seiten- oder Hinterwand) (*Duale Reihe Innere Medizin, 3. Auflage, 2013*).

Klassische Risikofaktoren, die zu einem Myokardinfarkt führen sind eine Raucheranamnese, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM) (Heidrich et al., 2003; Rawshani et al., 2018).

1.1.2.2 Klinik

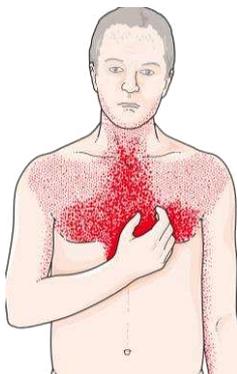


Abbildung 2: schematische Darstellung der klinischen Präsentation eines akuten Myokardinfarkts. Abbildung mit Genehmigung von Servier Medical Art von Servier, Lizenz: Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)(Servier Medical Art)

Das Auftreten der Myokardischämie resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage. Eine Myokardischämie lässt sich im klinischen Umfeld meist anhand der klinischen Präsentation und des EKGs feststellen. Im Konsensuspapier der *European Society of Cardiology* werden die möglichen Symptome im Rahmen eines Myokardinfarktes aufgeführt. Zu den ischämischen klinischen Zeichen gehören verschiedene Kombinationen von Beschwerden im Brustkorb, in den oberen Extremitäten, im Unterkiefer oder im Epigastrium bei Anstrengung oder in Ruhe oder ein ischämisches Äquivalent wie Dyspnoe oder Müdigkeit. Häufig sind die Beschwerden diffus,

nicht lokalisiert, nicht lageabhängig und nicht durch Bewegung der Region beeinflusst. Diese Symptome sind jedoch nicht spezifisch für eine Myokardischämie und können auch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden, z. B. bei gastrointestinalen, neurologischen, pulmonalen oder muskuloskelettalen Beschwerden. Ein Myokardinfarkt kann mit weiteren Symptomen wie Herzklopfen oder Herzstillstand oder sogar asymptomatisch auftreten. Auch sehr kurze Episoden einer Ischämie, die zu kurz sind, um eine Nekrose zu verursachen, können eine Troponin-Freisetzung und -Erhöhung verursachen (Thygesen et al., 2019). Bei Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, bei denen ein Myokardinfarkt ausgeschlossen wurde, und die auch normale Werte der kardialen Biomarker aufweisen (Troponin \leq 99. Perzentile), kann eine instabile Angina oder eine andere Diagnose vorliegen (Thygesen et al., 2019).

1.1.2.3 Akut-Therapie

Die primäre perkutane Intervention (PCI) ist die bevorzugte Reperfusionstrategie bei Patienten nach STEMI. Die STEMI-Diagnose (definiert als der Zeitpunkt, zu dem das EKG eines Patienten mit ischämischen Symptomen als ST-Strecken-Hebung oder Äquivalent interpretiert wird) ist der Zeitpunkt Null in der Uhr der Reperfusionstrategie. STEMI-Patienten sollten sich nach aktuellen Leitlinien einer primären PCI-Strategie unterziehen, es sei denn, die voraussichtliche absolute Zeit von der STEMI-Diagnose bis zur PCI-vermittelten Reperfusion beträgt > 120 Minuten. In diesem Fall sollte eine Fibrinolyse sofort eingeleitet werden (Ibanez et al., 2018). Die flächendeckende Ermöglichung einer primären PCI hat zu einer deutlichen Senkung der Mortalität nach STEMI geführt (Andersen et al., 2003; Widimsky et al., 2003; Zijlstra et al., 1999).

1.1.2.4 Infarkt-Komplikationen und linksventrikuläres Remodeling

Ein stattgehabter Myokardinfarkt kann mit zusätzlichen Komplikationen einhergehen. Demnach kann es nach einer erfolgten Reperfusion zu Reperusionsarrhythmien kommen, welche sich häufig durch idioventrikuläre Tachykardien in unterschiedlicher Form präsentieren und selbstlimitierend sind. Darüber hinaus können maligne Herzrhythmusstörungen wie ein Kammerflimmern auftreten (Ibanez et al., 2018). Bradykarde Herzrhythmusstörungen im Sinne eines AV-Blocks können ebenfalls

vorkommen. Der AV-Block, der meist mit einem Infarkt der inferioren Wand einhergeht, ist in der Regel suprahissär und verschwindet in der Regel spontan oder nach Reperfusion. Ein AV-Block in Verbindung mit einem Vorderwandinfarkt ist in der Regel infrahissär und weist aufgrund der ausgedehnten Myokardnekrose eine hohe Sterblichkeitsrate auf (Ibanez et al., 2018).

Zu den akut auftretenden Komplikationen zählen ebenfalls eine akute Linksherzinsuffizienz oder eine Mitralklappeninsuffizienz infolge der Infarzierung eines Papillarmuskels mit konsekutivem Papillarmuskelabriss (Ibanez et al., 2018). Bei Infarzierung des Ventrikelseptums kann ein Ventrikelseptumdefekt auftreten. 2-3 Wochen nach einem Herzinfarkt kann es zu einem Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom) kommen, welches sich durch Fieber, retrosternalen Schmerzen, erhöhten Entzündungsparametern sowie evtl. Perikarderguss präsentiert (*Duale Reihe Innere Medizin, 3. Auflage, 2013*; Massalha et al., 2022).

Trotz moderner Reperusionsstrategien führt die durch die Myokardischämie verursachte Schädigung zu einer links und/oder rechtsventrikulären geometrischen Adaptation, das *Remodeling*. Dieser Prozess umfasst Veränderungen der Herzgeometrie, -dimension und -funktion und kann langfristig zur Herzinsuffizienz führen (Das et al., 2023). Das *Remodeling* des linken Ventrikels (LV) nach einem Myokardinfarkt ist durch fortschreitende Dilatation, Hypertrophie und eine Verschlechterung der kontraktilen Funktion gekennzeichnet (St John Sutton et al., 2003). In der Frühphase erfährt die nicht infarzierte Region ebenfalls ein bedeutendes *Remodeling*, das mit einer sekundären Volumenüberlastungshypertrophie einhergeht und progressiv sein kann. Das Ausmaß der ventrikulären Dilatation nach einem Infarkt hängt mit dem Ausmaß der anfänglichen Schädigung des Myokards zusammen und geht mit einer verschlechterten Prognose einher (Pfeffer & Braunwald, 1990). Nach einem Myokardinfarkt führen die Entwicklung und Stimulierung von kollagenproduzierenden Myofibroblasten zu einer fortschreitenden Fibrose. Die Dehnung und somit Belastung der Myokardfasern und das Vorliegen einer Inflammation sind wesentliche Faktoren für die Aktivierung der Myofibroblasten. Die Regulierung der Entzündungsreaktion ist ein präzise abgestimmter Prozess, da die Fibrose für eine suffiziente Narbenbildung erforderlich ist, ein Übermaß jedoch zu einer Versteifung des Herzens führt, die die Sauerstoffdiffusion beeinträchtigt und somit eine adäquate Oxygenierung behindert (Frantz et al., 2022).

Im Rahmen des *Remodeling* spielt die Inflammation mit einer Aktivierung von Immunzellen nach dem Myokardinfarkt eine zentrale Rolle (Swirski & Nahrendorf, 2018). Nach einem Myokardinfarkt kommt es zu einer regionalen Entzündung mit funktionell bedeutsamer

Beziehung zu Ödem, Infarktgröße, mikrovaskulärer Obstruktion, intramuraler Hämorrhagie sowie regionaler und globaler LV-Funktion (Bonner et al., 2022). Diese Parameter können mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) erfasst werden. In klinischen Studien wurde zudem eine bedeutsame systemisch messbare Entzündungskomponente nachgewiesen: Spitzenwerte des Entzündungsparameters C-reaktives Protein (CRP) sagen bei STEMI-Patienten das Auftreten einer Herzinsuffizienz voraus. Der CRP-Spitzenwert ist auch ein starker Prädiktor für die globale und kardiovaskuläre Mortalität im folgenden Jahr nach einem STEMI (Stumpf et al., 2017).

2. Diabetes Mellitus Typ 2

1.1.3 Insulinwirkung und Insulinresistenz als Vorstufe des T2DM

Wilcox stellte in einer Arbeit aus dem Jahr 2005 die verschiedenen Wirkungen des Insulins dar. Demnach ist Insulin das zentrale Hormon zur Regulierung der zellulären Energieversorgung und des Makronährstoffgleichgewichts und steuert die anabolen Prozesse im ernährten Zustand. Insulin ist wesentlich für den intrazellulären Transport von Glukose in insulinabhängige Gewebe wie Muskel- und Fettgewebe. Als Signal, dass reichlich exogene Energie vorhanden ist, wird der Fettabbau im Fettgewebe unterdrückt und die Fettsynthese gefördert. In den Muskelzellen ermöglicht der Glukoseeintritt die Synthese und Speicherung von Glykogen und die Nutzung von Kohlenhydraten anstelle von Fettsäuren als unmittelbar verfügbare Energiequelle für die Muskelkontraktion. Insulin fördert daher die Glykogen- und Lipidsynthese in den Muskelzellen, während es die Lipolyse und die Glukoneogenese aus Muskelaminosäuren unterdrückt. Bei einer ausreichenden Versorgung mit Aminosäuren wirkt Insulin im Muskel anabol (Wilcox, 2005).

Die Insulinresistenz bildet eine der pathophysiologischen Grundlagen bei der Entstehung eines T2DM. Diese tritt dabei bereits lange vor einem manifesten T2DM auf (Leahy, 2005). Von einer Insulinresistenz spricht man, wenn die biologischen Wirkungen des Insulins sowohl für den Glukoseabbau als auch für die Unterdrückung der endogenen Glukoseproduktion vor allem in der Leber schwächer sind als vorgesehen (Dinneen et al., 1992). Die endogene Glukoseproduktion ist bei Patienten mit T2DM beschleunigt. Da dieser Anstieg trotz Vorliegen einer Hyperinsulinämie im frühen T2DM Stadium auftritt, stellt die

hepatische Insulinresistenz eine treibende Kraft der Hyperglykämie dar (Stumvoll et al., 2005). Im Verlauf kommt es anschließend zu einer gestörten Insulinsekretion, was auf die Apoptose der Beta-Zellen des endokrinen Pankreas zurückzuführen ist (Herold, 2019). Im Folgenden kann der Bedarf an Insulin die Fähigkeit der Bauchspeicheldrüse zur Insulinausschüttung übersteigen. Dies führt zu einer Hyperglykämie, die sich als T2DM ausprägt. Mithilfe eines oralen Glukosetoleranztest (OGTT) lassen sich jedoch bereits frühe Störungen des Glukosestoffwechsels feststellen. Der OGTT ist ein medizinischer Test zur Messung der Fähigkeit des Körpers, Glukose effektiv zu verarbeiten und den Blutzuckerspiegel zu regulieren. Hierdurch kann nicht nur ein manifester T2DM sondern auch ein Prädiabetes erkannt werden (Jagannathan et al., 2020). Demnach können ein erhöhter Nüchternblutzucker (IFG) sowie eine gestörte Glukosetoleranz (IGT), charakterisiert durch einen erhöhten 2 Stunden Blutzuckerwert nach Glukosebelastung, demaskiert werden (Cosentino et al., 2020).

1.1.4 Epidemiologie T2DM

Heidemann et al. veröffentlichten im Jahr 2017 eine Arbeit zur Epidemiologie des T2DM in Deutschland. Die aktuellen bundesweiten Schätzungen der T2DM Prävalenz für Deutschland bewegen sich zwischen 7,2 % (Alter von 18 bis 79 Jahren) auf der Grundlage von Gesundheitsuntersuchungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) und 9,9 % (in allen Altersgruppen) auf der Grundlage von Daten der gesetzlichen Krankenkassen. Ein Vergleich von Daten aus dem Diabetesregister der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) aus dem Jahr 1960 mit aktuellen Follow-up-Daten von RKI-Erhebungsteilnehmern zeigt zum Beispiel, dass die Inzidenzraten von 1,2 (alle Altersgruppen) auf 6,9 (Alter von 18 bis 79 Jahren) pro 1.000 Personenjahre gestiegen sind. Daten zur diabetesbedingten Sterblichkeit liegen ebenfalls nur spärlich vor, deuten aber darauf hin, dass die Übersterblichkeit bei Personen mit bekanntem Diabetes im Vergleich zu Personen derselben Altersgruppe ohne diese Erkrankung weiterhin besteht, obwohl die Sterblichkeitsrate bei Personen mit bekanntem Diabetes rückläufig ist. Aktuelle Mortalitäts-Follow-up-Daten von RKI-Erhebungsteilnehmern zeigen eine 1,7-mal höhere Sterblichkeitsrate bei Menschen mit bekanntem Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne diese Erkrankung (Heidemann & Scheidt-Nave, 2017).

3. Aortale Steifigkeit

1.1.5 Normale Aortenfunktion und Alterungsprozesse

Die Aorta erfüllt die Funktion einen pulsatilen in einen kontinuierlichen Volumenstrom zu transformieren. Dies ist für die optimale Funktion vieler Organe von entscheidender Bedeutung. Dabei nutzt die Aorta für die sogenannte Windkesselfunktion die elastischen Elemente ihres Wandaufbaus. Die Aortensteifigkeit ist ein Maß für die abnehmende Elastizität der Aortenwand. Die Aorta weist entlang ihrer Länge unterschiedliche mechanische Eigenschaften auf, die in erster Linie durch den unterschiedlichen Beitrag von Kollagen und Elastin zu ihrer Struktur bestimmt werden, zusätzlich zu den unterschiedlichen Graden der Modulation durch die glatte Muskulatur. Die durch die pulsierende Hämodynamik des Herzzyklus erzeugten Pulswellen wandern durch die großen Leitungsarterien zu den mittelgroßen Arterien, wo sie aufgrund von Verzweigungspunkten und erhöhtem Arterientonus auf einen erhöhten Widerstand stoßen. Die einfallenden Wellen werden dann von der Peripherie zurück in die zentralen Arterien reflektiert. Die Steifigkeit der zentralen Leitungs-Arterien bestimmt die Geschwindigkeit, mit der die reflektierten Wellen zurückkehren, wobei eine erhöhte Aortensteifigkeit zu einer schnelleren Ausbreitung der reflektierten Wellen führt, was die gemessene Pulswellengeschwindigkeit (PWV) bestimmt (Angoff et al., 2021; O'Rourke & Mancia, 1999).

Diese tritt im Kontext des Alterungsprozesses aber auch in geschlechtsspezifischem Muster auf. In einer großen chinesischen Studie an 80.415 gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Dynamik der altersabhängigen Arterienversteifung bei den Geschlechtern unterschiedlich ist. Die Versteifung der Gefäße bei Männern wird vor allem ab dem Zeitpunkt der Adoleszenz bis zum Alter von 58 Jahren beobachtet, während sich dies bei Frauen erst nach der Menopause im höheren Alter zeigte. Das Alter und der systolische Blutdruck waren in dieser Studie die stärksten Determinanten der PWV, während andere vaskuläre und metabolische Risikofaktoren, mit Ausnahme des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins, konsistente Assoziationen von mäßiger Stärke zeigten (Lu et al., 2020).

1.1.6 Pathophysiologie der aortalen Steifigkeit

Die Steifigkeit einer Arterie und die Art und Weise, wie sich die Steifigkeit in Abhängigkeit von den Belastungsbedingungen (intraluminaler Druck) ändert, wird durch die dreidimensionale Architektur und die Verbindungen zwischen ihren Hauptbestandteilen bestimmt (Chirinos et al., 2019). Große Arterien bestehen aus drei Hauptschichten (Tunica Intima, Tunica Media, Tunica Adventitia), und verschiedene Prozesse in diesen Schichten können die Arteriensteifigkeit beeinflussen. Chirinos et al. gehen anschließend näher auf die einzelnen Strukturen der aortalen Wand ein. Die mediale Schicht ist durch ihre verschiedenen Bestandteile der Hauptfaktor für das Aortensteifigkeit: die extrazellulären Matrixproteine Elastin und Kollagen, VSMCs, Zell-Matrix-Verbindungen und Matrixbestandteile wie Glykosaminoglykane, die die extrazelluläre Matrix miteinander verbinden. In großen Arterien sind diese Elemente in konzentrischen Elastinschichten organisiert, die durch glatte Muskelzellen und Matrixmaterial miteinander verbunden sind, zusammen mit Kollagenfasern, die sowohl in axialer als auch in Umfangsrichtung verlaufen und der Arterie mechanische Festigkeit verleihen (Chirinos et al., 2019). Mit zunehmender Entfernung vom Herzen entwickeln sich die Arterien von elastisch (reich an Elastin) zu muskulös (reich an VSMCs) (Jaminon et al., 2019).

Zahlreiche pathologische Prozesse im Zusammenhang mit Elastinfragmentierung/-abbau, Kollagenablagerung, Kollagen- und Elastinvernetzung durch fortgeschrittene Glykationsendprodukte, VSMC-Versteifung, mediale Verkalkung, endotheliale Dysfunktion und Entzündungen können sich auf die Steifigkeit der großen Leitungsarterien auswirken (Chirinos et al., 2019). Es ist zu beachten, dass diese Prozesse nicht isoliert auftreten, sondern oft zusammenwirken und eine Aortensteifigkeit verursachen. So folgt auf die Elastinfragmentierung häufig eine Kollagenakkumulation (Chirinos et al., 2019). Die Erzeugung von Elastinabbauprodukten (elastinverwandte Peptide) kann Signalwege aktivieren, die die osteogene Differenzierung von VSMC und die Gefäßverkalkung fördern (Duca et al., 2016). In ähnlicher Weise können Entzündungswege zu einer Dysfunktion und Aktivierung von Endothelzellen führen, die ihrerseits die osteogene Differenzierung von VSMC und die Gefäßverkalkung fördern (Henze et al., 2019). Es konnte zudem dargestellt werden, dass das CRP die inflammatorischen Prozesse der VSMC koordiniert und begünstigt (Ryu et al., 2007). In einer Studie mit 2933 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde demonstriert, dass eine arterielle Steifigkeit signifikant mit der Erhöhung von Entzündungsparametern assoziiert ist (Peyster et al., 2017).

1.1.7 Auswirkungen einer Aortensteifigkeit auf Endorgane

Die Aortensteifigkeit vermittelt einen erhöhten zentralen arteriellen Druck und eine erhöhte Flusspulsatilität, die sich in verschiedenen Organen negativ auswirkt. Dazu gehören das Myokard (das direkt mit der pulsierenden Belastung durch die Aorta und die Wellenreflexionen interagiert) und Organe, die mit einem niedrigen lokalen mikrovaskulären Widerstand arbeiten müssen, wie z.B. die Niere, das Gehirn, die Plazenta, aber auch die Leber und Testikel (Chirinos et al., 2019).

Gemäß Chirinos et al. können sowohl erhöhter pulsatiler Druck (Barotrauma) als auch pulsatiler Fluss (mit übermäßigen Scherkräften aufgrund erhöhter pulsatiler Flussgeschwindigkeit) in diesen Organen zu mikrovaskulären Schäden führen. In diesem Kontext ist es wichtig zu erwähnen, dass es über die Schädigung des Pankreas zu einem T2DM kommen kann. Die endokrinen Zonen des Pankreas, die unter anderem für die Insulinsekretion verantwortlich sind, umfassen 1-2% der gesamten Pankreasmasse, erhalten jedoch 10-20% dessen Blutversorgung (Chirinos, 2020). In den Pankreasinseln führen physiologisch die Hyperglykämie und die damit verbundene Aktivierung der Betazellen zu einer Erweiterung der Arteriolen, einer Erweiterung der Kapillaren und einem erhöhten Kapillardruck in den Inseln (Almacá et al., 2018). Eine durch Aortensteifigkeit hervorgerufene mikrovaskuläre Dysfunktion im Pankreas könnte daher zu einer Funktionsstörung des endokrinen Pankreas beitragen (Chirinos, 2020). Darüber hinaus können möglicherweise Elastin Abbauprodukte, die im Rahmen der Elastinfragmentierung bei Aortensteifigkeit entstehen, durch Interaktion mit dem Insulinrezeptor zu einer Insulinresistenz beitragen (Blaise et al., 2013).

Chirinos et al stellen in ihrer Arbeit zudem den Einfluss aortaler Steifigkeit auf das kardiale System dar. Das myokardiale Mikrogefäßsystem weist demnach ebenfalls einen geringen Widerstand auf, ist aber während der Systole durch die Myokardkontraktion geschützt, die die intramyokardialen Blutgefäße extrinsisch komprimiert. Die Aorta beeinflusst die ventrikulo-arteriellen Interaktionen durch: 1) ihren Einfluss auf den frühen systolischen Druckanstieg, der eine Schlüsseldeterminante für die Spitzenbelastung der Myokardwand ist; 2) ihren Einfluss auf den Zeitpunkt des Eintreffens von Wellenreflexionen auf den LV, was sich auf den LV-Umbau, die Fibrose, die diastolische Dysfunktion und den koronaren Perfusionsdruck auswirkt. Da die Steifigkeit der Aorta die systolische Belastung erhöht und die koronare Perfusion verringert, trägt sie zu einer Verringerung des Verhältnisses zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -nachfrage bei und kann die koronare

Perfusionsreserve erschöpfen. Bei einer Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit erreichen die reflektierten Wellen das Herz bereits in der späten Systole statt erst in der Diastole, was sich nachteilig auf das Myokard auswirkt. Hierdurch kommt es während der späten Systole zu einer weiteren myokardialen Belastung (Chirinos et al., 2019). Die späte systolische Belastung ist auch mit einer Vorhofdysfunktion assoziiert und sagt gemäß der Framingham Heart Study unabhängig das Risiko für Vorhofflimmern voraus (Shaikh et al., 2016).

1.1.8 Aortale Steifigkeit im Kontext kardiovaskulärer Risikofaktoren

In pathophysiologischen Studien wurde ein Zusammenhang von kardiovaskulären Risikofaktoren (u.a. arterielle Hypertonie, T2DM, chronische Niereninsuffizienz) auf die arterielle Steifigkeit nachgewiesen. (Lacolley et al., 2017).

Ein wesentlicher Faktor ist die essentielle Hypertonie. Diese geht mit Steifigkeit der großen Arterien als Reaktion auf die erhöhte Belastung steifer Wandmaterialien wie Kollagen durch hohe Blutdruckwerte einher. Die chronische Aktivierung des systemischen und lokalen Renin-Angiotensin-Systems fördert die Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC) sowie die Zunahme des Kollagengehalts (Laurent & Boutouyrie, 2015).

Darüber hinaus ist bekannt, dass ein T2DM unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (u.a. Nikotin, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, BMI) sowie Alter mit einer Aortensteifigkeit assoziiert ist (Lu et al., 2020). Dies wird möglicherweise durch den Einfluss der Glykationsproduktion (*Advanced Glycation Endproducts*) begünstigt, welche zu einer Elastinfragmentierung mit konsekutiver Zunahme der Steifigkeit führt. Der Einfluss eines Nikotinkonsums auf die aortale Steifigkeit wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Zahlreiche Studien konnten jedoch einen eindeutigen nachteiligen Effekt eines Nikotinkonsums feststellen (Doonan et al., 2010). Eine Hyperlipidämie kann als weiterer Risikofaktor bereits in jungem Alter zu einer erhöhten Aortensteifigkeit führen (Chen et al., 2020). Ebenso konnte eine Adipositas als möglicher Risikofaktor für eine erhöhte Aortensteifigkeit bestätigt werden (Urbina et al., 2010). Haydar, et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass auch eine chronische Nierenerkrankung mit einer erhöhten Aortensteifigkeit assoziiert ist. Demnach konnte in der Studie demonstriert werden, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium nicht nur eine Kalzifizierung von Arterien stattfinden, sondern auch die aortale Steifigkeit erhöht ist (Haydar et al., 2004).

4. Aktuelle Wissenslücke und Hypothese dieser Dissertation

Aktuell ist der Einfluss von Prädiabetes auf die Aortensteifigkeit nicht bekannt. Zudem ist unklar, ob ein Myokardinfarkt einen zusätzlichen, beschleunigenden Effekt auf die Aortensteifigkeit besitzt.

Folgende Hypothese wurde formuliert:

T2DM und nicht Prädiabetes ist unabhängig von Alter, weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotin, *Body-Mass-Index*, Blutdruck, LDL-Cholesterin), linksventrikulärer Funktion, sowie Infarktcharakteristika mit einer erhöhten Steifigkeit der Aorta Ascendens bei Patienten nach STEMI assoziiert.

II. Material und Methoden:

1. Studiendesign: Systemic Organ Communication in ST-Elevation Myocardial infarction (SYSTEMI)

Das Ziel der Studie *SYStemic organ communication in ST-Elevation Myocardial Infarction* (SYSTEMI) ist die Identifizierung von metabolischen Einflussgrößen auf das Überleben und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach Herzinfarkt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (HHU) sowie der Landesärztekammer genehmigt (HHU: Ethiknummer 5961R und 2021055; Landesärztekammer Nordrhein: 2021055). Die Registrierung erfolgte unter www.clinicaltrials.gov: NCT03539133. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Bei SYSTEMI handelt es sich um eine offene prospektive, beobachtende, multizentrische Kohortenstudie an Patienten mit STEMI (Studienstart 2018), die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 1116, Förderkennzeichen 236177352) unterstützt wird.

Die eingeschlossenen Patienten erhielten im Rahmen ihrer Indexhospitalisierung an Tag 5 nach Aufnahme eine kernspintomographische Untersuchung von Herz und Gefäßen. Das CMR Untersuchungsprotokoll beinhaltet die Darstellung der links- und rechtsventrikulären Funktion, sowie der Aorta mittels anatomischer und funktioneller Bildgebung. Unmittelbar vor oder nach der Untersuchung wurde mittels karotis-femoraler Tonometrie (SphygmoCor[®]) eine Pulswellenkonturanalyse zur Messung der zentralen aortalen Steifigkeit durchgeführt.

Zudem wurde an Tag 5 nach Aufnahme eine morgendliche orale Glucose Toleranztestung durch eine *Study Nurse* durchgeführt. Begleitend erfolgte ebenfalls eine laborchemische Untersuchung von zirkulierenden Biomarkern.

Alle Untersuchungen erfolgten in der Funktionsabteilung der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des UKD von für die jeweilige Untersuchung qualifiziertem medizinischem Personal. Die erhobenen Daten wurden im Rahmen der weiteren Auswertung in pseudoanonymisierter Form verarbeitet.

2. *Einschluss- und Ausschlusskriterien*

Die SYSTEMI Studie schloss entsprechend Tabelle 1 alle Patienten ein, die mit einem STEMI in unser Krankenhaus eingewiesen wurden und älter als 18 Jahre waren. Es wurde um eine Zustimmung nach erfolgter Aufklärung gebeten, vorausgesetzt, es lag kein Ausschlusskriterium vor.

Der ST-Hebungsinfarkt wurde entsprechend der Leitlinien der *European Society of Cardiology* wie folgt definiert (Ibanez et al., 2018): ST-Streckenhebung in mindestens zwei benachbarten EKG-Ableitungen bei Patienten mit anhaltenden Brustbeschwerden oder anderen auf Ischämie hindeutenden Symptomen. Die Standardkalibrierung im EKG beträgt 10mm/mV. Im passenden klinischen Kontext wurde eine ST-Strecken-Hebung (gemessen am J-Punkt) in folgenden Fällen als Hinweis auf einen akuten Koronararterienverschluss angesehen.

- In den Ableitungen V2-V3 zeigen sich mindestens zwei zusammenhängende Ableitungen mit einer ST-Strecken-Hebung $\geq 2,5$ mm bei Männern < 40 Jahren, ≥ 2 mm bei Männern ≥ 40 Jahren oder $\geq 1,5$ mm bei Frauen in den Ableitungen V2-V3.
- In den anderen Ableitungen gilt eine ST-Hebung ≥ 1 mm bei Abwesenheit einer linksventrikulären Hypertrophie oder eines Linksschenkelblocks (LSB) als relevant.
- ST-Senkung in den Ableitungen V1-V3, insbesondere wenn die terminale T-Welle positiv ist (ST-Hebung äquivalent), und die Bestätigung einer gleichzeitigen ST-Hebung $\geq 0,5$ mm in den Ableitungen V7-V9 sollte als Hinweis auf einen posterioren MI in Betracht gezogen werden

Eine ST-Senkung ≥ 1 mm in acht oder mehr oberflächlichen Ableitungen in Verbindung mit einer ST-Hebung in aVR und/oder V1 weisen auf eine Obstruktion der linken Hauptstammarterie, einer Hauptstamm äquivalenten Koronararterie oder auf eine schwere Ischämie in drei Koronargefäßen hin.

Folgende Kriterien wurden zur Verbesserung der Diagnosen Sicherung eines STEMI bei LSB angewandt werden:

- Konkordante ST-Strecken-Hebung: 1 mm in Ableitungen mit positivem QRS-Komplex
- Konkordante ST-Strecken-Senkung 1 mm in V1 - V3;

- Diskordante ST-Strecken-Hebung ≥ 5 mm in Ableitungen mit negativem QRS-Komplex

Die primäre perkutane Koronarintervention und jede weitere Behandlung wurde gemäß der klinischen Standardversorgung und der Leitlinie durchgeführt (Ibanez et al., 2018).

Patienten, die aufgrund eines schweren Krankheitsverlaufes z.B. mit neurologischen Komplikationen keine kernspintomographische Untersuchung erhalten konnten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Allgemeine Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung waren zudem: Herzschrittmacher, Gefäßclips aus Metall, im Körper befindliche Metallsplitter, implantierte Insulinpumpen sowie Klaustrophobie. Patienten, deren CMR Bilder nicht auswertbar waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose wurden auf Grund Ihrer veränderten kardialen und aortalen Hämodynamik im Rahmen der vorliegenden Analyse des Weiteren ausgeschlossen. Die hochgradige Aortenklappenstenose wurde gemäß der folgenden Kriterien definiert: Klappenöffnungsfläche $\leq 1,0$ cm² und/oder mittlerer Druckgradient über der Klappe von ≥ 40 mmHg (Vahanian et al., 2022) .

Patienten, die im Verlauf aus der Studie ausgetreten sind, wurden im Falle der Zustimmung der Datenverarbeitung bei der Auswertung weiterhin berücksichtigt.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Patienten, welche für diese Arbeit ausgewertet wurden, werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
STEMI	Alter <18 Jahre
Unterschriebene Einverständniserklärung SYSTEMI Studie	Wohnsitz im Ausland
	Ungünstiger neurologischer Ausgang
	Schwangerschaft
	Lebenslimitierende Erkrankung mit einer Lebenserwartung <1 Jahr
	Kontraindikation gegen CMR-Untersuchungen oder Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel

	Nicht auswertbare Phasenkontrastaufnahme der Aorta im CMR
	Hochgradige Aortenklappenstenose

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der SYSTEMI Kohorte

3. Messung des Glucosestoffwechsels und Definitionen

Die Messung des Glucosestoffwechsels erfolgte systemisch A) im venösen Vollblut durch Punktion einer peripheren Armvene im nüchternen Zustand und B) im kapillare Blut durch Punktion der gereinigten Fingerbeere zur Messung im Nüchtern Zustand und 2 Stunden nach Gabe von 75 g Glukose Lösung. Die Abnahmen fanden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik statt, es erfolgte dabei keine zusätzliche studienbedingte Punktion. Für die venöse Blutentnahmewurde das im UKD standardmäßig eingesetzte BD Vacutainer® Blutentnahme-Systems (BD Vacutainer® Systems, Plymouth, Vereinigtes Königreich) verwendet. Nach Entnahme wurden die laborchemischen Analysen nach standardisiertem Vorgehen im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des UKD durchgeführt.

Zudem wurde für die orale Glukosetoleranztestung eine Fingerpunktion mittels kontaktaktivierter Sicherheitslanzette (BD® Microtainer) durchgeführt. Die Auswertung des Kapillarblutes erfolgte mit dem Blutzucker Messgerät StatStrip® der Firma *nova biomedical*.

1.1.9 Anamnese

Die Anamnese erfolgte einheitlich durch eine vom Hauptprüfer entwickelte *Case Report Form*. In diesem Erhebungsbogen wurden sozioökonomische Informationen erhoben sowie Fragen zur momentanen gesundheitsbezogenen Lebensqualität beantwortet. Die Dokumentation und Erhebung der Daten erfolgte durch eine *Study Nurse* und den STEMI Assistenten, die eingebunden in SYSTEMI die Studie betreut.

Zunächst wurden im Prüfbogen folgende demographischen Daten eruiert: Bekannte und behandelte arterielle Hypertonie, T2DM, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, periphere

arterielle Verschlusskrankheit, Z.n. Apoplex/transitorische ischämische Attacke, bekannte koronare Herzkrankheit, Z.n. Myokardinfarkt (früher), Z.n. PCI (früher), Z.n. *Bypass-Operation*, Schlafapnoe Syndrom, Familiäre Disposition (nächste Verwandtschaft mit einem Infarkt <65 Jahre), weitere relevante Vorerkrankungen.

Darüber hinaus wurde die Zeit zwischen dem Beginn der Symptomatik des Herzinfarktes und der Alarmierung des Rettungsdienstes erfragt. Abschließend wurde die Hausmedikation des Patienten dokumentiert. Für diese Arbeit wurde definiert, dass alle Patienten mit einem oder mehreren Medikamenten zur Diabetesbehandlung als T2DM Patienten gelten.

1.1.10 Laborchemische Bestimmung des HbA1c und Berechnung des HOMA-Index

Im Rahmen der metabolischen Charakterisierung der STEMI Patienten wurde der Laborwert HbA1c bestimmt. Hierbei handelt es sich um das glykierte Hämoglobin A1c. Der HbA1c-Wert ist ein zuverlässiges Maß für den chronischen Blutzuckerspiegel und korreliert gut mit dem Risiko für langfristige Diabeteskomplikationen, sodass er derzeit als Standardtest für die Überwachung und das chronische Management von T2DM gilt. Die Analyse des glykierten Hämoglobins (HbA1c) im Blut gibt Aufschluss über den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel einer Person in den letzten zwei bis drei Monaten, was der erwarteten Halbwertszeit der roten Blutkörperchen entspricht (Sherwani et al., 2016). Gemäß der *European Society of Cardiology* Leitlinien zum T2DM wird bei einem HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ ein T2DM diagnostiziert (Cosentino et al., 2020; Matthias Nauck, 2020). Ein Prädiabetes wurde anhand $HbA1c \geq 5,7$, jedoch $< 6,5\%$ angenommen (American Diabetes, 2010).

Zur Bestimmung des Laborwertes erfolgte die Blutentnahmen in einem Ethylendiamintetraazetat (EDTA)-Röhrchen. Die Messung wurde mittels einer Turbidimetrie im Zentrallabor des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen turbidimetrischen Immuninhibitionsassay (TINIA) der Firma Roche Diagnostics GmbH Deutschland für hämolysiertes Vollblut. Die Methode ist gegen die zugelassene Referenzmethode des IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) zur Messung von HbA1c in Humanblut standardisiert. Die verwendete SI-Einheit lautet mmol/mol. Die Ergebnisse werden anschließend gemäß Formel in die Einheit des NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) [% und eine Dezimale] umgerechnet.

Zusätzlich wurde aus der nüchtern venösen Blutentnahme die Insulin-konzentration mit Elektrochemilumineszenz-Immunoassay bestimmt. Das Nüchtern-Insulin in Kombination mit dem Nüchtern-Zucker dient der Berechnung des *Homeostasis Model Assessment (HOMA)*-Index (Matthews et al., 1985). Referenzwerte liegen nur für eine strenge Nahrungskarenz >12h vor.

Die verwendete Formel zur Berechnung des HOMA-Index lautet (Majid et al., 2017):

$$HOMA - Index = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } [\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}}]) \times \text{Blutzucker (nüchtern, } [\frac{\text{mg}}{\text{dl}}])}{405}$$

Entsprechend der Datenlage (Gayoso-Diz et al., 2013) haben wir einen HOMA-Index > 2 als Cut-off-Wert für eine Insulinresistenz definiert.

1.1.11 Oraler Glukosetoleranztest

Der OGTT wurde durchschnittlich an Tag 5 nach Aufnahme durchgeführt. Hierfür wurde zunächst der Nüchtern-Blutzucker über die Kapillarblutentnahme mit Hilfe des Glukose Messgerätes StatStrip® gemessen. Anschließend wurde dem nüchternen Patienten 75 g Glukose in 300 ml Flüssigkeit innerhalb von 5 Minuten oral verabreicht. Nach zwei Stunden wurde der Blutzucker erneut bestimmt. Während dieser Zeit durfte sich der Patient weder körperlich belasten noch rauchen. Zudem musste dieser in dieser Zeit nüchtern bleiben. Bei Patienten mit einem HbA1c von $\geq 6,5\%$ wurde keine orale Glukosetoleranz Testung durchgeführt. Der OGTT wurde gemäß der Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft durchgeführt und ausgewertet (Matthias Nauck, 2020)

1.1.12 Definitionen von Patientengruppen im Glukosestoffwechsel

- A. Normale Glukosetoleranz (NGT): Dies entspricht einem Nüchternglukose von <100 mg/dl sowie einem 2h Blutzuckerwert von <140 mg/dl, und HbA1c <6,5%.
- B. Pathologischer Nüchternglukose – Impaired Fasting Glucose (IFG): Dies entspricht einem Nüchternblutzucker von 100-125 mg/dl, und HbA1c <6,5%

- C. Pathologische Glukosetoleranz – Impaired Glucose Tolerance (IGT): Dies entspricht einem Blutzucker von 140-199 mg/dl 2 Stunden nach Glukoseaufnahme, und HbA1c <6,5%
- D. T2DM OGTT – Diabetes Mellitus via pathologischer Glukosetoleranz: Nüchternblutzucker >126 mg/dl oder ≥ 200 mg/dl 2 Stunden nach Glukoseaufnahme, aber HbA1c <6,5
- E. T2DM: T2DM Medikamente und/oder HbA1c von $\geq 6,5\%$ und/oder Nüchternblutzucker >126 mg/dl oder ≥ 200 mg/dl 2 Stunden nach Glukoseaufnahme via OGTT

(Cosentino et al., 2020)

Bei allen Patienten, die nur einen OGTT ≥ 200 mg/dl, jedoch HbA1c <6,5% aufwiesen, wurde in den Patientenakten geprüft, ob an den Messtagen eine akute Infektion vorlag. Als Grundlage gelten eine dokumentierte akute Infektion, bildmorphologisch nachgewiesene Pneumonie, ein Nitrit-positiver Harnwegsinfekt oder ein laborchemisch bestimmter Procalcitonin Wert von >0,5 ng/ml. Hierdurch sollte eine Verfälschung des Tests durch eine Infekt (bakteriell) bedingt veränderte Stoffwechsellage verhindert werden.

4. Messung von Herzfunktion und Infarktcharakterisierung mit der Magnetresonanztomographie

1.1.13 Durchführung der Untersuchung

Die CMR-Untersuchungen erfolgten an einem Standard 1,5 Tesla Scanner (Achieva, Philips, Best, the Netherlands) in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die CMR-Untersuchung sowie die Vorbereitungen wurden durch examinierte Medizinisch-Technischen Radiologieassistenten unter Aufsicht eines DGK und ESC Level III zertifizierten Kardiologen durchgeführt. Die Dauer der CMR-Untersuchung betrug ca. 60 Minuten. Als MR-Kontrastmittel wurde das gadoliniumhaltige, zyklische Kontrastmittel Clariscan™, GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG eingesetzt.

1.1.14 Untersuchungssequenzen

Die funktionelle und geometrische Beurteilung des linken Ventrikels erfolgte mittels elektrokardiogrammgetriggelter *Cine-Steady-State-Free-Precession* (SSFP)-Aufnahmen in Standard-Langachsen-Geometrie (Zwei-, Drei- und Vier-Kammer-Ansicht) sowie in Kurzachsen-Orientierung mit vollständiger Abdeckung des Ventrikels von der Basis bis zum Apex (Wiederholungszeit/Echozeit= kürzeste 3,2/1,6 ms, Flipwinkel = 60°, rekonstruierte Voxelgröße/räumliche Auflösung = 8×1,2×1,2 mm³, Phasen: 30, eine Atempause pro Schicht).

Die *Late-Gadolinium-Enhancement* (LGE)-Bildgebung wurde acht bis zehn Minuten nach der Gadolinium-Kontrastmittelinjektion (0,2 mmol/kg Körpergewicht) unter Verwendung einer dreidimensionalen Gradienten-gespoilten Turbo-Schnellfeld-Echosequenz mit einem nicht-selektiven 180°-Inversions-*Recovery*-Vorimpuls, der bis zum Ende der Diastole getriggert wurde, durchgeführt. Die Anatomie der SSFP-Bilder diente als anatomische Referenz (Wiederholungszeit = kürzeste, Echozeit = kürzeste, Flipwinkel = 15°, räumliche Auflösung = 5×1,5×1,5 mm³, 2 Stapel mit je 10 Schichten für die Kurzachsenorientierung, eine Atempause pro Stapel). Es wurde ein retrospektives EKG-*Gating* verwendet. Die Phasenkontrastsequenzen werden genauer im Abschnitt 1.1.17.1 erklärt.

1.1.15 Bilddatenanalyse

Zur Analyse der CMR Bilder wurde das Programm CVI42 (*Circle Cardiovascular Imaging*, Calgary, Kanada) angewendet.

Volumina

Die automatische Berechnung aller linksventrikulären (LV)-Volumina und -Funktionen erfolgte aus kurzachsigen SSFP-Bildern mittels automatischer, computergestützter Konturerkennung. Eine manuelle Korrektur erfolgte dann, wenn die Konturen durch den Computer nicht korrekt erkannt wurden. Die kardialen Volumina LV-enddiastolisches Volumen (LVEDV), LV-endsystolisches Volumen (LVESV) und das Schlagvolumen (SV) wurden anschließend dokumentiert. Die Papillarmuskeln wurden als Teil des linksventrikulären Volumens gewertet.

Nach der endokardialen und epikardialen Segmentierung der kurzachsigen LGE-Bilder wurde eine halbautomatische computergestützte Schwellenwerterkennung (> 5 SD des entfernten, unverletzten Myokards) verwendet. Hierüber ließen sich folgende Größen ableiten: A) Infarktgröße (*Infarct Size=IS*) sowie Mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) (Eitel et al., 2014; Eitel et al., 2010; Kim et al., 2009). Die mittels LGE visualisierte MVO wurde als eine Region mit Hypoenhancement innerhalb des hyperenhancierten Bereichs definiert (Reindl et al., 2020). Die IS und die MVO wurden als Prozentsatz der gesamten linksventrikulären Masse angegeben. Die MVO wurde zusätzlich als Prozentsatz der IS ausgedrückt. Die Durchführung der Analyse der Phasenkontrastmessungen wird ausführlich im Abschnitt 1.1.17.1.1 dargelegt.

5. Messung der Aortensteifigkeit

1.1.16 Globale Aortensteifigkeit

1.1.16.1 Karotis-femorale Tonometrie -- SphygmoCor®

Im Rahmen der SYSTEMI Studie wurde eine Applanationstonometrie zur Erfassung der Pulswellenkontur über die Zeit durchgeführt. Hierzu wurde das Gerät SphygmoCor® (Modell: EM3, Millar Instruments, Houston, Texas, USA) angewendet. Diese Methode gilt als Goldstandard zur Erfassung der aortalen Steifigkeit. Die Druckpuls-Kontur und die Druckpulswelle wurde an drei Messpunkten, der A. Carotis, der A. Radialis und der A. Femoralis, bei gleichzeitiger EKG Ableitung mittels Doppler Signal erfasst. Hieraus lassen sich folgende Parameter zur Messung der Aortenfunktion und der zentralen Hämodynamik ableiten: Peripherer und zentraler Aortendruck, Pulsdruck, Augmentationsindex, Pulswellengeschwindigkeit sowie der Buckberg-Index (das Verhältnis zwischen der Fläche unter der Aortenwellenform während der Diastole und der Fläche während der Systole, ausgedrückt in Prozent) (Cardoso et al., 2023)

Der Augmentationsdruck (lat. "augmentare" = verstärken) wird durch die Messung der reflektierten Welle, die von der Peripherie zum Zentrum kommt, ermittelt. Er ist das Maß für den Beitrag, den die Wellenreflexion zum systolischen Arteriendruck leistet. Ein Elastizitätsverlust der Arterien verursacht eine frühe Rückkehr der reflektierten Welle. Diese trifft somit bereits in der Systole und nicht erst in der Diastole ein, was zu einem stärkeren

Anstieg des systolischen Drucks und folglich einem Anstieg des Pulsdrucks (PP) führt. Der Augmentationsindex (Aix) ist ein indirektes Maß für die arterielle Steifigkeit und beschreibt den Anteil des Augmentationsdrucks am gesamten Pulsdruck. Er wird wie folgt berechnet:

$$\text{Augmentationsindex [\%]} = \frac{\text{Augmentationsdruck}}{(\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck}) \times 100}$$

Mit zunehmender Steifigkeit kommt es zu einer schnelleren Ausbreitung der vorwärts gerichteten Pulswelle sowie zu einer schnelleren reflektierten Welle (Fantin et al., 2007)

Zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit im Bereich der Aorta wurde jeweils die Druckpulswelle an der Arteria carotis sowie Arteria femoralis mittels des Tonometers erfasst. Im Anschluss wurde jeweils die Distanz der beiden Messpunkte vom Manubrium sterni gemessen. Die Strecke bis zum Messpunkt der A. carotis wurde danach von der Manubrium Sterni-Arteria femoralis Distanz subtrahiert. Es konnte zuvor nachgewiesen werden, dass dieses Vorgehen die geringsten Unterschiede im Vergleich zur invasiven Messung aufzeigt (Weber et al., 2009). Zur besseren Validierung wurden jeweils drei Messungen durchgeführt, deren Mittelwert als Pulswellengeschwindigkeit dokumentiert wurde. Die Untersuchungen fanden entsprechend der Vorgaben eines Expertenkonsensus in einem ruhigen Untersuchungsraum mit einer angenehmen Raumtemperatur statt. Vor der Messung wurde den Patienten eine Ruhezeit von 10 Minuten gewährt. Ein Nikotin- und Kaffeekonsum waren im Zeitraum von 3 Stunden vor der Messung nicht erlaubt (Van Bortel et al., 2012). Die Geschwindigkeit der Druckpulswelle wurde anschließend durch den Quotienten aus der Entfernung der beiden Messpunkte (ΔD) und dem zeitlichen Abstand zwischen den Fußpunkten der Druckwelle (Δt) berechnet. Die Einheit der Pulswellengeschwindigkeit beträgt Meter pro Sekunde. Das gleichzeitig abgeleitete EKG diente als Referenz für die Messungen.

Das Herzzeitvolumen (*cardiac output*, CO) aus dem CMR sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden zusätzlich für die Berechnung des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) verwendet. Es wurde folgende Formel angewandt (Eraranta et al., 2017):

$$\text{SVR [dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}] = \frac{\text{systolischer Blutdruck} + \text{diastolischer Blutdruck}}{2} \div \text{CO} \times 80$$

1.1.17 Thorakale und Lokale Aortensteifigkeit

1.1.17.1 *Magnetresonanztomographie, Phasenkontrastmessung*

Um die thorakale und lokale Aortensteifigkeit beurteilen zu können, wurde bei den Patienten im Rahmen der CMR Untersuchung an Tag 5 eine geschwindigkeitskodierte zweidimensionale Phasenkontrastsequenz mit einem *velocity-encoding* (VENC)-Wert von 250 cm/s durchgeführt. Die Bildebene wurde so eingestellt, dass die aufsteigende und die absteigende thorakale Aorta orthogonal geschnitten wurden. Die Rekonstruktionsmatrix betrug 256×256 , die rekonstruierte Voxelgröße wurde auf $1,33 \times 1,33 \times 10 \text{ mm}^3$ mit 35 Herzphasen (1 Atemzug, Wiederholungszeit = kürzeste, Echozeit = kürzeste) festgelegt. Es wurde ein retrospektives EKG-Gating verwendet.

Mithilfe der Phasenkontrastaufnahme ist es möglich, Partikelbewegungen durch die Aufnahmeebene zu messen. Dies wird durch einen speziellen durch das MRT generierten Impuls ermöglicht.

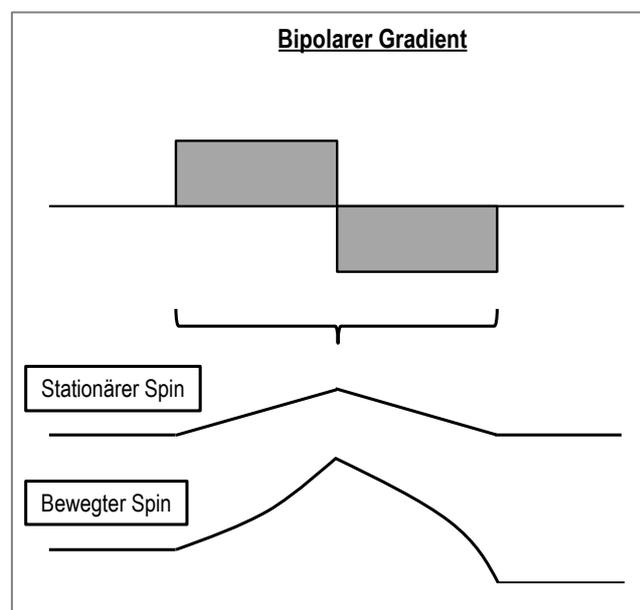


Abbildung 3: Bipolarer Gradientenimpuls Phasenkontrast-MRT schematisch: Darstellung der Phasenänderung bewegter Spins im Gegensatz zur fehlenden netto-Phasenänderung stationärer Spins
Quelle: Kian Marjani

Weishaupt et al haben den physikalischen Mechanismus in ihrem Buch wie folgt dargelegt. Demnach wird ein bipolarer Gradientenimpuls genutzt. Das MRT sendet nacheinander zwei

gleich große Hochfrequenz-Impulse mit entgegengesetztem Vektor aus. Stationäre Spins zeichnen sich hierbei dadurch aus, dass sich ihre Signalphase im Gegensatz zu bewegten Spins nicht verändert. Der erste Impuls bewirkt bei diesen zwar eine Feldänderung. Der zweite Impuls sorgt jedoch durch den gleich großen jedoch entgegengesetzten Vektor dafür, dass die vorherige Feldverstärkung nun um den gleichen Betrag wieder abgeschwächt wird. Dies lässt sich dadurch erklären, dass stationäre Spins ihren Ort nicht verlassen. Somit verursacht die Magnetisierung stationärer Spins mittels bipolarem Gradientenimpuls netto keine Veränderung ihrer Phasenlage. Bewegte Spins (z.B. das Blut innerhalb der Gefäße) hingegen verändern über die Zeit ihre Position im Raum. Somit wird durch den entgegengesetzten zweiten Impuls keine vollständige Aufhebung ihrer Phasenänderung erzeugt. Die Geschwindigkeit der bewegten Spins entlang der Gradientenrichtung bestimmt dabei die Veränderung der Phase der Magnetisierung. Hierdurch kann man anhand der Phasenänderung sowie der Größe des Gradientenimpulses die Geschwindigkeit der bewegten Spins ermitteln. Mithilfe des Phasenwinkels (-180° bis 180°) lässt sich die Geschwindigkeit der Spins nachvollziehen (Weishaupt et al., 2014).

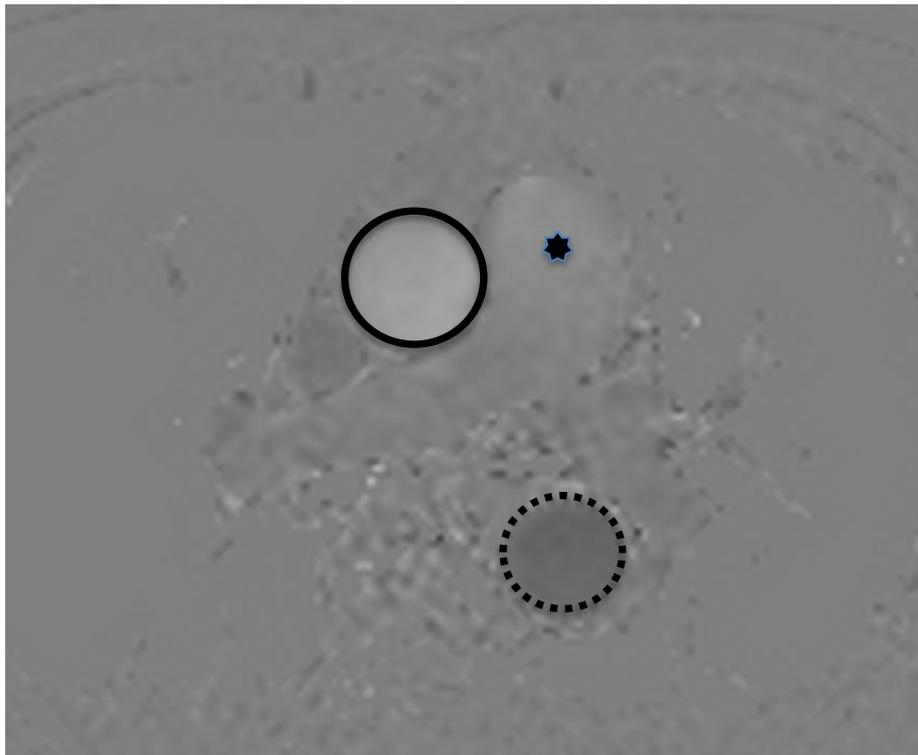


Abbildung 4: Die Intensität des Magnitudenbilds der Phasenkontrastmessung kodiert für die Partikelgeschwindigkeit. Durchgezogene Linie=Aorta ascendens; Gestrichelte Linie= Aorta descendens; Stern= Truncus pulmonalis; Sehr hell=hohe Geschwindigkeit (Aorta ascendens); Sehr dunkel=hohe Geschwindigkeit in entgegengesetzter Richtung (Aorta descendens);

Allerdings können bei sich zu schnell bewegenden Spins mit einer Phasenänderung $> 180^\circ$ fehlerhafte Interpretationen der Phasenänderung verursacht werden. Dies würde man bei der

Beurteilung der akquirierten MRT Bilder dadurch erkennen, dass zentral in einem schnell fließenden Gefäß ganz dunkle Stellen dargestellt sind. Man nennt dies ebenfalls „*phase aliasing*“. Indem man daher vorab den *velocity-encoding* (VENC)-Parameter entsprechend der zu erwartenden Flussgeschwindigkeiten wählt, kann man die Verfälschung der Daten verhindern. Der VENC-Wert sollte so gewählt werden, dass dieser größer ist als die schnellste zu erwartende Geschwindigkeit im Gefäß. Bei besonders niedrigen Flussgeschwindigkeiten kann zur Erhöhung der Sensitivität hingegen ein niedriger VENC Wert gewählt werden. Wir haben uns aufgrund der hohen Flussgeschwindigkeiten in der Aorta ascendens und descendens für eine VENC von 250 cm/s entschieden. Um mögliche Störfaktoren bei der Messung zu beseitigen, wurden die Messungen wiederholt und hierbei wurde bei der zweiten Messung das bipolare Gradientenimpulspaar verändert (Weishaupt et al., 2014).

1.1.17.1.1 Auswertung der Magnitudenbilder

1) *Pulswellengeschwindigkeit*

Für die Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit wurden die Bilder der Phasenkontrastaufnahme verwendet und in das Programm cvi42 (*Circle Cardiovascular Imaging*, Calgary, Kanada) importiert.

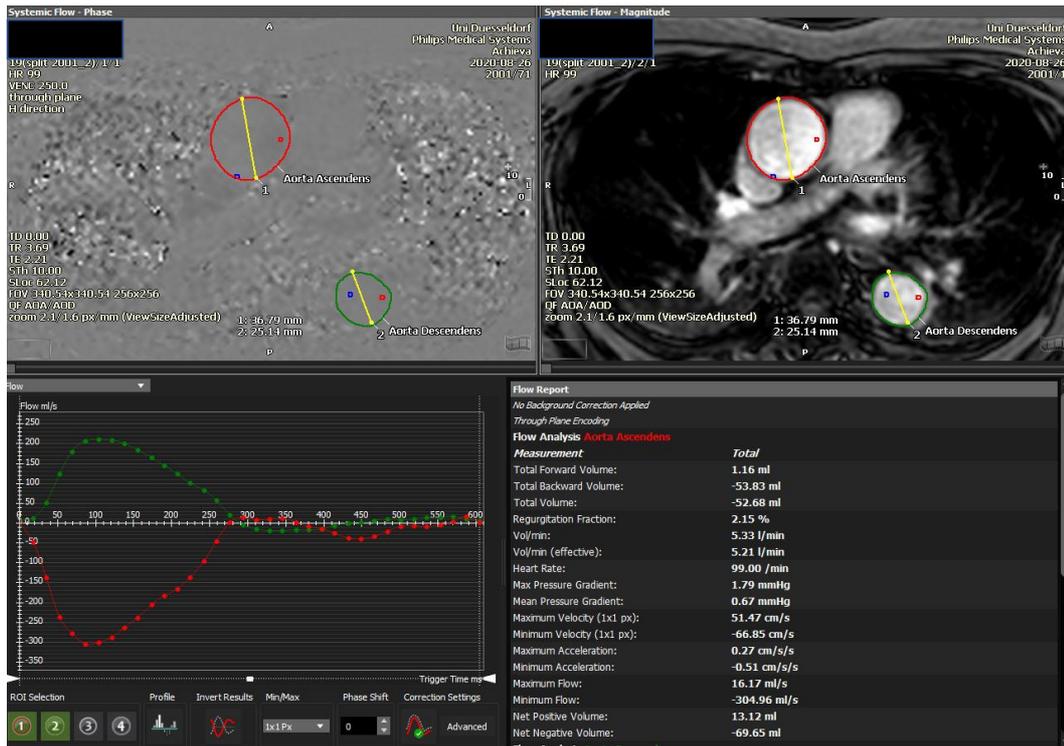


Abbildung 5: Automatische Berechnung der Geschwindigkeit und Volumina mittels Circle CVI42 Phasenkontrastaufnahme der Aorta ascendens sowie descendens; Links oben: „Phase“ Aufnahme mit Geschwindigkeitsinformationen in einer definierten Region-of-interest (ROI); Rechts oben: „Magnitude“ Aufnahme für die Erstellung der Kontur (rot=Aorta ascendens, grün=Aorta descendens); Links unten: Fluss der Aorta ascendens und descendens; in rot: Aorta ascendens; in grün Aorta descendens

Für die Berechnung der PWV wurde die *transit-time* Methode verwendet. Die endothelialen Konturen der aufsteigenden und absteigenden Aorta wurden auf den geschwindigkeitskodierte Bildern manuell abgegrenzt. Die Erstellung der Konturen erfolgte anhand der anatomischen Strukturen auf der „Magnitude“-Aufnahme. Die entsprechende Kontur wurden anschließend automatisch auf die geschwindigkeitskodierte „Phasen“-Bilder übertragen.

Die Geschwindigkeitswerte wurden in einem Fluss-Zeit-Diagramm dargestellt.

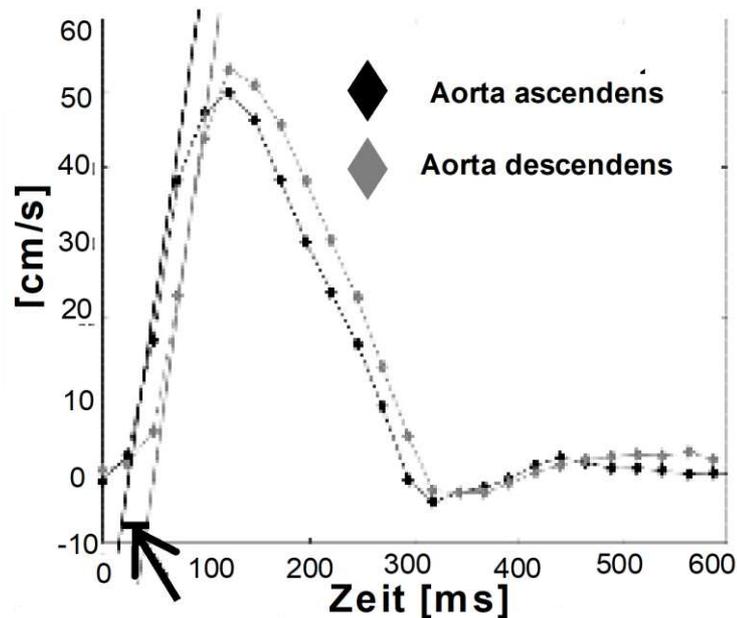


Abbildung 6: Fluss-Zeit-Diagramm der Aorta ascendens und Aorta descendens als Grundlage zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit; in schwarz: Geschwindigkeitskurve der Aorta ascendens über die Zeit in cm/s; in grau: Geschwindigkeitskurve der Aorta descendens über die Zeit in cm/s. Die Zeitdifferenz wird zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit genutzt.

Die Wanderungszeit (Δt) der Geschwindigkeitskurve zwischen Aorta ascendens und Aorta descendens wurde als Zeitdauer zwischen dem Beginn der Kurven mit Hilfe eines selbst entwickelten MATLAB-Skripts (Version 2107a, The Mathworks, Natick, Massachusetts, USA) berechnet. Der Beginn wurde dabei als der Schnittpunkt der Kurvensteigung und der Basisgeschwindigkeit bestimmt. Die Basisgeschwindigkeit wurde als der tiefste Wert der ersten 10 Punkte der Geschwindigkeitskurve definiert. Anschließend wurde der Kurvenanstieg durch die Linie bestimmt, die die Punkte bei 20 % und 80 % der Maximalgeschwindigkeit in der Kurvenform verbindet. Die aortale PWV wurde anschließend als das Verhältnis zwischen dem zeitlichen Abstand zwischen der aufsteigenden und der absteigenden Aorta und (Δt) berechnet (Feistritzer et al., 2017; Ibrahim el et al., 2010). Δx wurde als der Abstand entlang der Mittellinie zwischen den beiden Querschnitten festgelegt.

Die Formel zur Berechnung der PWV lautet daher:

$$PWV \left[\frac{m}{s} \right] = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

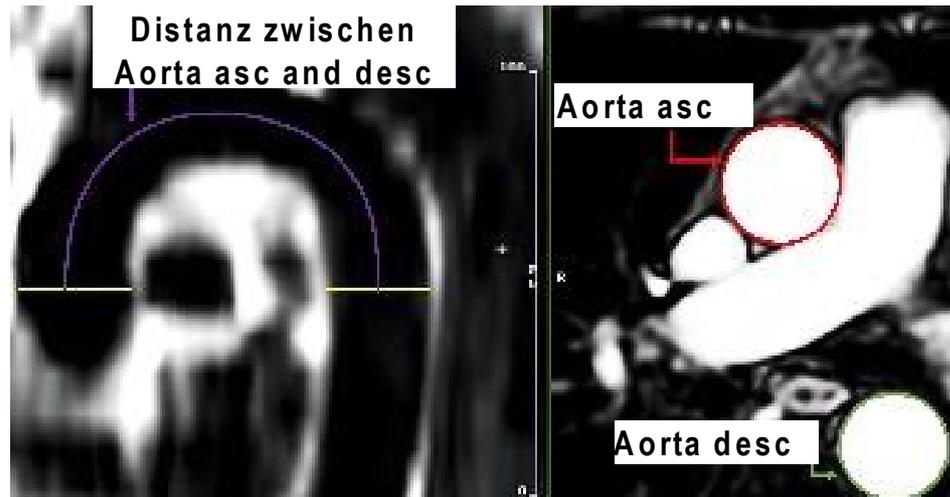


Abbildung 7: Distanzbestimmung zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit. Links: sagittaler Anschnitt der Aorta ascendens, Aortenbogen sowie Aorta descendens; Die gelbe Linien markieren die Ebene der Aorta ascendens und descendens, welche in der Phasenkontrastaufnahme verwendet wurde.

2) Erfassung der Distensibilität

Die lokale Aortensteifigkeit wurde auf der Ebene der Aorta ascendens als Dehnbarkeitskoeffizient gemessen. Anhand der Magnitudenbilder wurden die endothelialen Konturen der Aorta ascendens manuell abgegrenzt. Dabei wurde die maximale Fläche der Aorta ascendens in mm^2 (während der Systole) und die minimale Fläche in mm^2 (während der Diastole) dokumentiert. Aus dem Verhältnis der Flächenveränderung zum zuvor mittels Applanationstonometrie gemessenen peripheren Blutdruck wurde die Distensibilität berechnet (Habert et al., 2018; Voges et al., 2012):

$$\text{Distensibilität } [10^{-3} \text{mmHg}^{-1}] = \frac{A_{\max} - A_{\min}}{A_{\min}} \times (\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck})$$

A_{\max} beschreibt hierbei die maximale Fläche der Aorta ascendens in mm^2 und A_{\min} die minimale Fläche in mm^2 .

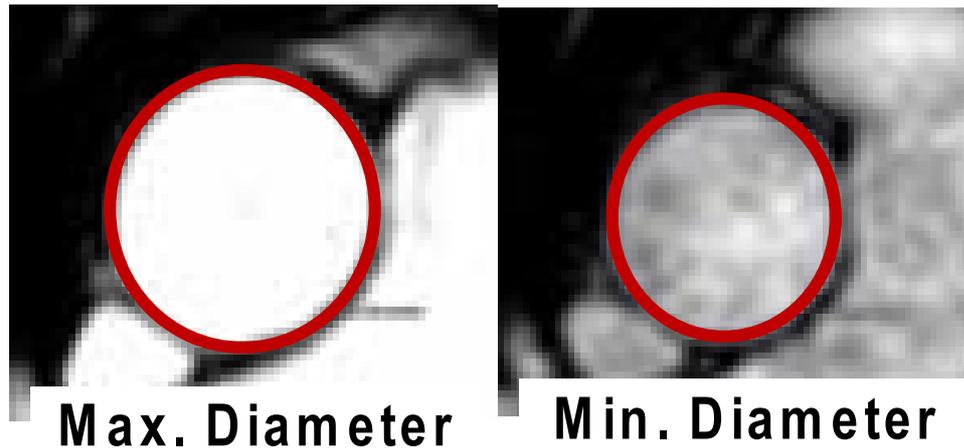


Abbildung 8: Berechnung der aortalen Distensibilität durch manuelle Konturierung in Systole und Diastole. Anschnitt der Aorta ascendens mit der maximalen Flächenerfassung während der Systole sowie der minimalen Fläche während der Diastole als Grundlage zur Berechnung der Distensibilität; Links: Maximale Fläche der Aorta ascendens; Rechts: Minimale Fläche der Aorta ascendens

3) Erfassung der Strain-Distensibilität

Anhand der Magnitudenbilder wurde ein neuer lokaler Steifigkeitsparameter der Aorta ascendens, die *Strain*-Distensibilität, ermittelt. Der *Strain* wird als Deformierungsparameter im Myokard verwendet, welcher intra-myokardiale Merkmale verfolgt. Das CMR wurde als neue Methode zur hochauflösenden Beurteilung der globalen und regionalen Myokarddeformation eingeführt, bei der die Myokardgrenzen über die Zeit verfolgt und somit regionale Deformitäten erkannt werden. Im Myokard wird dabei die endokardiale Kontur manuell erfasst und anschließend durch die Auswertungssoftware im Rahmen des *Feature-Trackings* verfolgt (Eitel et al., 2018).

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Magnitudenbilder des orthogonalen Anschnitts der Aorta in das Programm *Feature-Tracking* der Software CVI42 importiert.

Anschließend wurde die endotheliale Kontur der Aorta ascendens in der Enddiastole erfasst. Zudem wurde die Kontur der Adventitia der Aorta ascendens ebenfalls manuell abgegrenzt. Abschließend wurde die Systole und Diastole in der Sequenz definiert. Softwaregesteuert erfolgte dann die automatische Verfolgung von Bildmerkmalen, wie zum Beispiel von Gewebemustern oder Signal Inhomogenitäten.

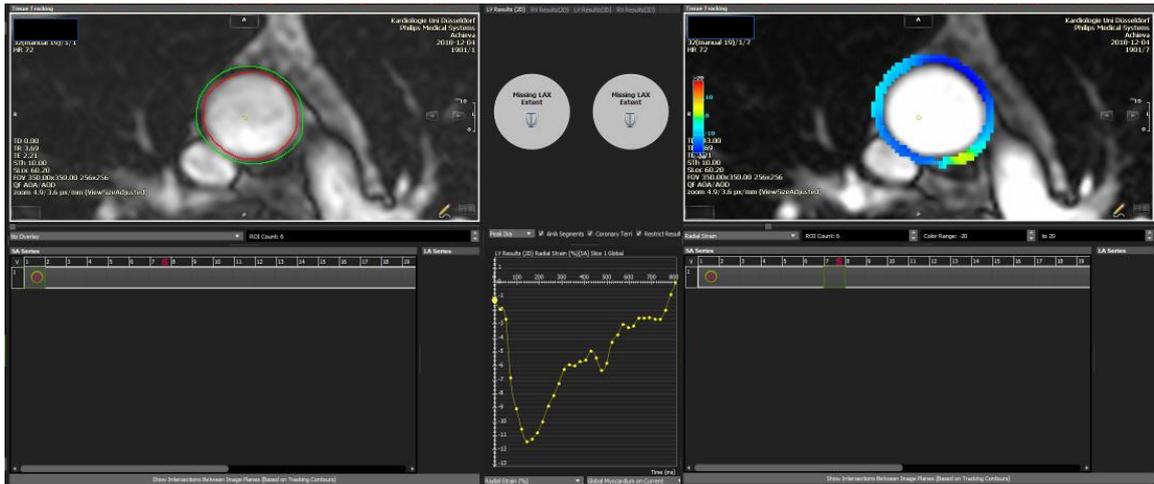


Abbildung 9: Quantifizierung des radialen aortalen *Strain*. *Feature Tracking* der Aorta ascendens, CVI42; Links oben: rote Linie: endotheliale Kontur der Aorta ascendens; grüne Linie: Adventitia der Aorta ascendens; Mitte unten: *Radial Strain* Kurve mit Angabe der aortalen Deformierung in Prozent; Rechts oben: farbiges *Strain Overlay* im Bereich der *Region of Interest* (Wand der Aorta ascendens)

Mithilfe eines eingebauten farbigen *Strain Overlay* wurde die korrekte Verfolgung der Kontur überprüft.

Bei fehlerhaftem automatischem *Tracking* durch die Software wurde eine manuelle Korrektur der Konturen vorgenommen. Als radialen *Strain* Wert haben wir den durch CVI42 ermittelten niedrigsten Wert dokumentiert. Dieser wird in Prozent angegeben.

Bei der Berechnung der Distensibilität wird der Einfluss der Hämodynamik erfasst (Chirinos et al., 2019). Daher wurde analog zur Berechnung der Distensibilität, ebenfalls der peripher gemessene Blutdruck zur Berechnung der radialen *Strain*-Distensibilität verwendet.

Hieraus ergibt sich unsere verwendete Formel zur Berechnung des neuen aortalen Steifigkeitsparameters *Strain*-Distensibilität:

$$\text{Strain – Distensibilität} \left[\frac{\%}{\text{mmHg}} \right] = \frac{\text{Radialer Strain [in Prozent]}}{(\text{systolischer Blutdruck [mmHg]} - \text{diastolischer Blutdruck [mmHg]})}$$

6. Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurden die Software SPSS Statistics in der Version 29.0.0 (IBM, Armonk, New York, USA) und GraphPad Prism in der Version 9.5 verwendet (Graphpad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA). Für die Untersuchung der Normalverteilungsannahme wurde der Shapiro-Wilk Test angewandt.

Sofern nicht anders berichtet, wurde für die Vergleiche der Untergruppen ein zweiseitiger Mann-Whitney-U Test oder ein Wilcoxon Test bei mehr als zwei unabhängigen Gruppen verwendet. Wenn der p-Wert unter 0,05 liegt, wird das Ergebnis als signifikant angesehen; Ergebnisse mit $p < 0,01$ gelten als hochsignifikant. Darüber hinaus wurden alle p-Werte $< 0,2$ in den Graphen ausgeschrieben. Der arithmetische Mittelwert wird mit der zugehörigen Standardabweichung, markiert durch das Symbol „±“, angegeben.

Bei Korrelationen handelt es sich um die Spearman Korrelation bei den nicht normalverteilten Daten sowie um die Pearson Korrelation bei normalverteilten Daten.

Bei den im CMR ermittelten PWV Werten wurden alle Werte $> 20\text{m/s}$ auf Plausibilität überprüft und bei nicht gegebener Plausibilität ausgeschlossen. Für die Vergleiche von Subgruppen innerhalb verbundener Stichproben wurde eine *Analysis of Variance* (ANOVA) mit Messwiederholung verwendet. Darüber hinaus wurde die multiple lineare Regression verwendet, um verschiedene Kovariablen und ihren Einfluss zu prüfen. Es wurde anschließend zusätzliche eine robuste multiple lineare Regression mittels *Bootstrapping* gerechnet. Als Stichprobe wurde hierbei eine Größe von 1000 Stichproben gewählt.

Zur Berechnung der erforderlichen Stichprobengröße erfolgte eine *Power*-Kalkulation mittels G*Power (Faul et al., 2007).

III. Ergebnisse

1. SYSTEMI Rekrutierung und Patientenkollektiv

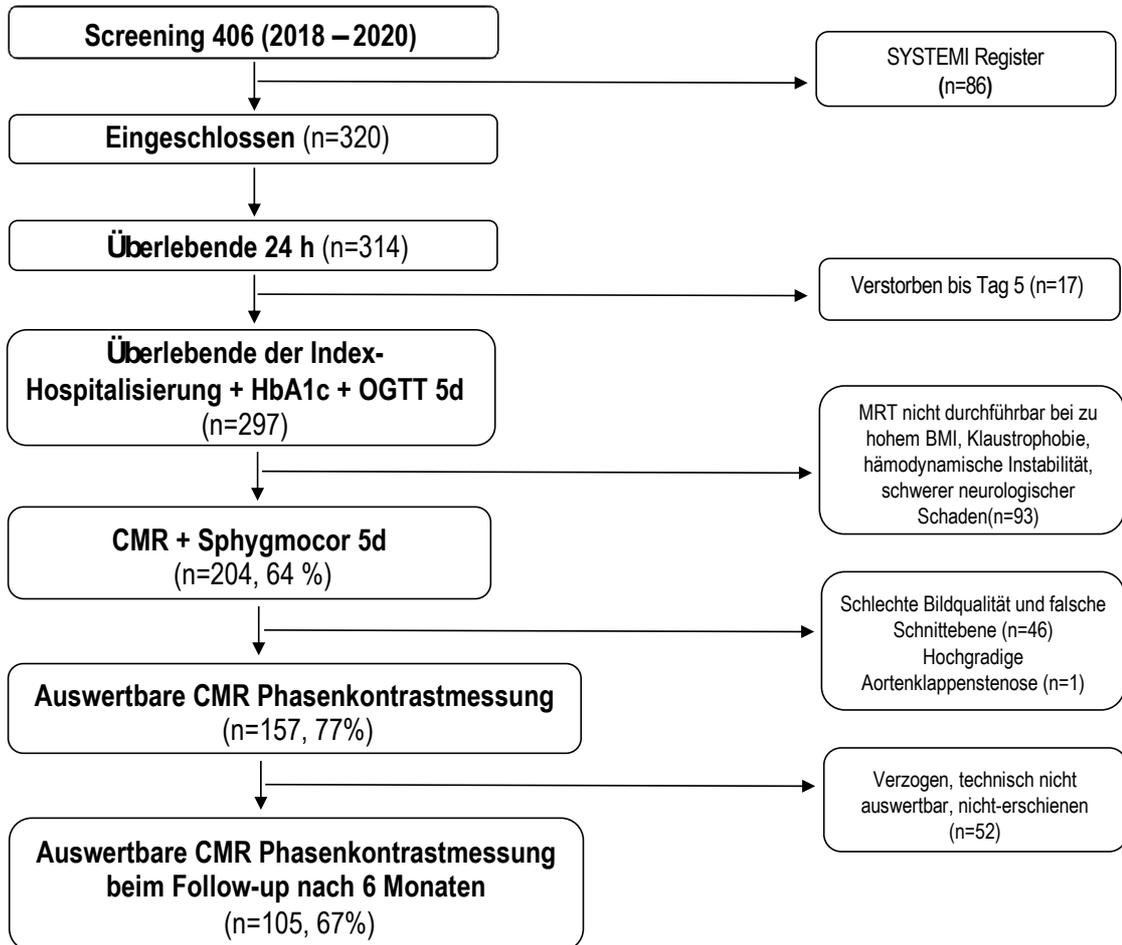


Abbildung 10: Flussdiagramm der SYSTEMI Studie, Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf den vorherigen absoluten Wert. STEMI, ST-Hebungsinfarkt, BMI, *body mass index*; HbA1c, Hämoglobin A1c; OGTT, Orale Glukosetoleranztest; CMR, *cardiovascular magnetic resonance*

Im Zeitraum zwischen 2018 und 2020 wurden 406 Patienten mit einem akuten STEMI in der Kardiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt. Von diesen konnten 320 Patienten für SYSTEMI rekrutiert werden. Patienten, die kein Einverständnis gaben, ortsfremd waren oder bereits eine schwere pflegebedürftige Allgemeinerkrankung aufwiesen (86 Patienten) verblieben im SYSTEMI Register. 297 Patienten überlebten die ersten 5 Tage nach STEMI und konnten in die weitere Anschlussheilbehandlung überführt werden. Bei 204 Patienten lag an Tag 5 eine CMR Untersuchung begleitet von einer Sphygmocor Messung vor. Entsprechend unserer Ausschlusskriterien wurde bei der weiteren Auswertung ein Patient aufgrund einer dokumentierten hochgradigen Aortenklappenstenose ausgeschlossen. Bei 46 Patienten konnte aufgrund schlechter

Bildqualität der CMR Phasenkontrastmessung sowie einer fehlerhaften Schnittebene der Aorta keine Auswertung erfolgen, sodass die dieser Dissertation zugrundeliegende Kohorte insgesamt 157 Patienten umfasst.

Die demographischen Charakteristika der SYSTEMI-Kohorte sind in Tabelle 2 anhand Ihrer Eigenschaften im Glukosestoffwechsel dargestellt. Es zeigte sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied beim Alter, BMI, bekannter arterieller Hypertonie, Parameter der chronischen Niereninsuffizienz sowie den Spitzenwerten des CRP sowie NT-ProBNP.

	SYSTEMI Kohorte	SYSTEMI Mit T2DM	SYSTEMI Mit IGT+IFG	SYSTEMI Mit NGT	p-Wert Pearson Chi- Quadrat
Anzahl	n=157	n=53	n=64	n=25	
Alter, Jahre	63,4 ±12,6	67,6±13,2 #	62,5±11,5	58,7±12,2 #	
Männlich, n [%]	119 [76]	42 [79]	48 [75]	22 [88]	n.s.
BMI, [kg/m²]	26,4±3,5	27,1±3,2 #	26,8±4,0	25±2,3 #	
<u>Cardiovascular risk factors</u>					
Aktuell Raucher, n[%]	67 [43]	16 [30]	32 [50]	11 [44]	p=0,098
Arterielle Hypertonie, n[%]	105 [67]	45 [85]	39 [61]	11 [44]	p<0,001
Hypercholesterinämie, n[%]	76 [48]	29 [55]	30 [47]	9 [36]	n.s.
Z.n.Myokardinfarkt, n[%]	28 [18]	15 [28]	8 [13]	4 [12]	p=0,086
SBD [mmHg]	119±17	124±17	116±16	119±19	
DBD [mmHg]	69±10	71±10	70±11	67±9	
Herzfrequenz [bpm]	73±14	76±13	71±13	72±15	
<u>Chronische Niereninsuffizienz</u>					
Niereninsuffizienz Serum Kreatinin, [mg/dl]	1,02±1	1,06±0,5 *	0,9±0,3 *	1,3±2,2	
GFR [ml/min]	81±22	75±21 *	84±22 *	84±21	
<u>Prozedurale Daten</u>					

Killip Klasse bei Aufnahme					n.s.
1, n[%]	93 [59]	28 [53]	40 [64]	17 [68]	
2, n[%]	26 [17]	10 [19]	12 [19]	1 [4]	
3, n[%]	20 [13]	6 [11]	8 [13]	3 [12]	
4, n[%]	18 [11]	9 [17]	4 [6]	4 [16]	
Infarktgefäß					n.s.
Linke Koronararterie	68 [44]	22 [42]	31 [50]	8 [32]	
Rechte Koronararterie	75 [48]	28 [53]	27 [44]	14 [56]	
Ramus Circumflexus	11 [7]	3 [6]	3 [5]	3 [12]	
Thrombektomie, n[%]	11 [7]	7 [13]	1 [2]	2 [8]	p=0,089
TIMI Fluss nach PCI					n.s.
II	21 [14]	6 [11]	9 [15]	4 [16]	
III	133 [86]	46 [87]	53 [85]	21 [84]	
Laborparameter					
CK max. [U/L]	1788±2047	1661±1873	2037±2244	1059±989	
CRP max. [mg/dL]	6,8±8,2	8,2±8 #	6,6±8,4	3,4±3,8 #	
NT-proBNP max. [pg/mL]	2990±4806	4114±5867 #	2804±4723 +	1235±1369 # +	
Troponin T max. [ng/L]	5006±5710	4858±5257	5365±6115	3420±4235	
	*=Signifikanzniveau p<0,05 zwischen T2DM und IGT+IFG	#=Signifikanzniveau p<0,05 zwischen T2DM und NGT	+ =Signifikanzniveau p<0,05 zwischen NGT und IGT+IFG		

Tabelle 2: Demographische Eigenschaften der SYSTEMI Kohorte allgemein und innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels bei Indexhospitalisierung;

BMI, Body-Mass-Index; CABG, Coronary Artery Bypass Grafting; CK, Creatine-Kinase; CRP, C-Reaktives Protein; DBP, diastolischer Blutdruck; NT-proBNP, Natriuretisches Hormon; PCI, Perkutane Koronare Intervention; SBP, systolischer Blutdruck; STEMI, ST-Hebungsinfarkt; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; SYSTEMI, Systemic organ communication in STEMI; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; n.s., nicht signifikant; Z.n. Zustand nach Statistische Tests mittels:

Kruskal-Wallis Test und Bonferroni Korrektur: Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen T2DM und IGT+IFG, # zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen T2DM und NGT sowie + zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen NGT und IGT+IFG

Für nominale Variablen wird der p-Wert des Pearson Chi-Quadrat Test angegeben.

Die Herzfunktion und die Infarktcharakteristika der SYSTEMI-Kohorte sind in Tabelle 3 anhand Ihrer Eigenschaften im Glukosestoffwechsel dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	SYSTEMI Kohorte	SYSTEMI Mit T2DM	SYSTEMI Mit IGT+IFG	SYSTEMI Mit NGT
Anzahl	n=157	n=53	n=64	n=25
End-diastolisches Volumen [ml]	152±40	147±47	158±36	144±29
End-systolisches Volume [ml]	72±34	73±41	74±32	61±19
Schlag-Volumen [ml]	80±18	75±21	83±17	83±16
EF [%]	54,3±11,4	52,7±12,4	55±11,8	57,8±7,4
Infarkt-Größe [% LV]	16,8±11,5	17,1±12,3	16,4±11,4	15,9±9,4
Mikrovaskuläre Obstruktion [%]	1,08±2,6	1,01±3,1	1,23±2,5	0,15±0,3
	*=Signifikanzniveau u p<0,05 zwischen T2DM und IGT+IFG	#=Signifikanzniveau au p<0,05 zwischen T2DM und NGT	+ =Signifikanzniveau au p<0,05 zwischen NGT und IGT+IFG	

Tabelle 3: Der Glukosestoffwechsel zeigt keinen Einfluss auf den Aortalen Einstrom nach STEMI: Linksventrikuläre Volumina, Funktion und Infarkteigenschaften bei der SYSTEMI Kohorte und innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels (T2DM, IGT; IFG; NGT) bei Indexhospitalisierung; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; NGT Normale Glukosetoleranz

Statistischer Test mittels: Kruskal-Wallis Test und Bonferroni Korrektur: Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen T2DM und IGT+IFG, # zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen T2DM und NGT sowie + zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen NGT und IGT+IFG

Die aortale Hämodynamik der SYSTEMI-Kohorte ist in Tabelle 4 anhand Ihrer Eigenschaften im Glukosestoffwechsel dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	SYSTEMI Kohorte	SYSTEMI Mit T2DM	SYSTEMI Mit IGT+IFG	SYSTEMI Mit NGT
Zentraler systolischer Druck [mmHg]	108±15	110±14	103±14	113±16
Augmentation Index (auf Herzfrequenz von 75/min normalisiert) [%]	21,2±11	18,6±11	19,9±12	27,9±11
Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	8,3±2,7	9,12±3,1	7,9±2,1	7,08±1,6

Systemisch vaskulärer Widerstand [dynes*sec/cm⁵]	1348±344	1434±369	1282±305	1313±355
	*=Signifikanzniveau p<0,05 zwischen T2DM und IGT+IFG	#=Signifikanzniveau p<0,05 zwischen T2DM und NGT	+ =Signifikanzniveau p<0,05 zwischen NGT und IGT+IFG	

Tabelle 4: Systemische und zentrale Hämodynamik bei der SYSTEMI Kohorte und innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels (T2DM, IGT; IFG; NGT) bei Indexhospitalisierung;

T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; NGT Normale Glukosetoleranz

Statistischer Test mittels: Kruskal-Wallis Test und Bonferroni Korrektur: Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen T2DM und IGT+IFG, # zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen T2DM und NGT sowie + zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds p<0,05 zwischen NGT und IGT+IFG

Die aortalen Steifigkeitsparameter in der SYSTEMI Kohorte konnten keine Normalverteilung der Werte demonstrieren.

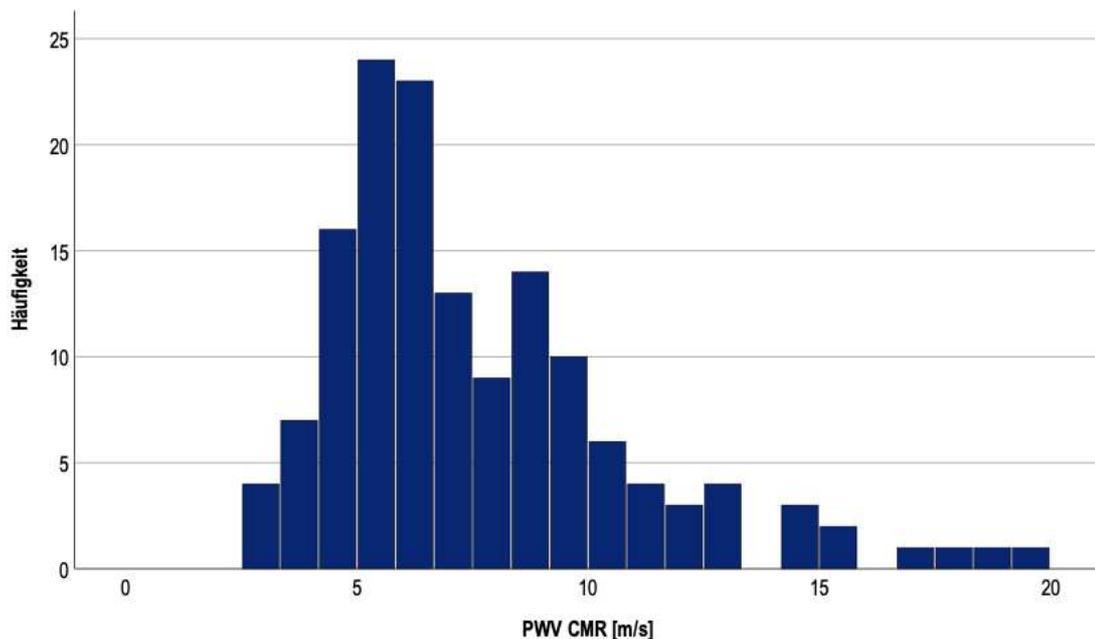


Abbildung 11: Histogramm der Pulswellengeschwindigkeit innerhalb der SYSTEMI Kohorte. PWV=Pulswellengeschwindigkeit; CMR=Cardiovascular magnetic resonance; Normalverteilungs-Test: Shapiro-Wilk p<0,001

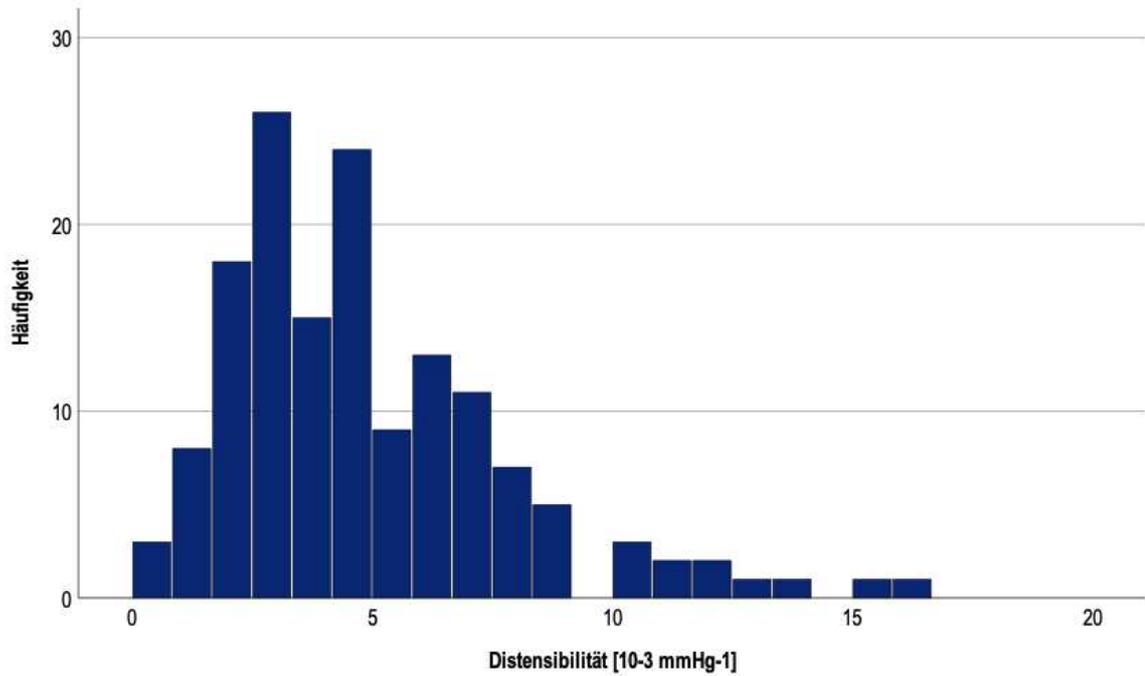


Abbildung 12: Histogramm der Distensibilität innerhalb der SYSTEMI Kohorte.
 Normalverteilungs-Test: Shapiro-Wilk $p < 0,001$

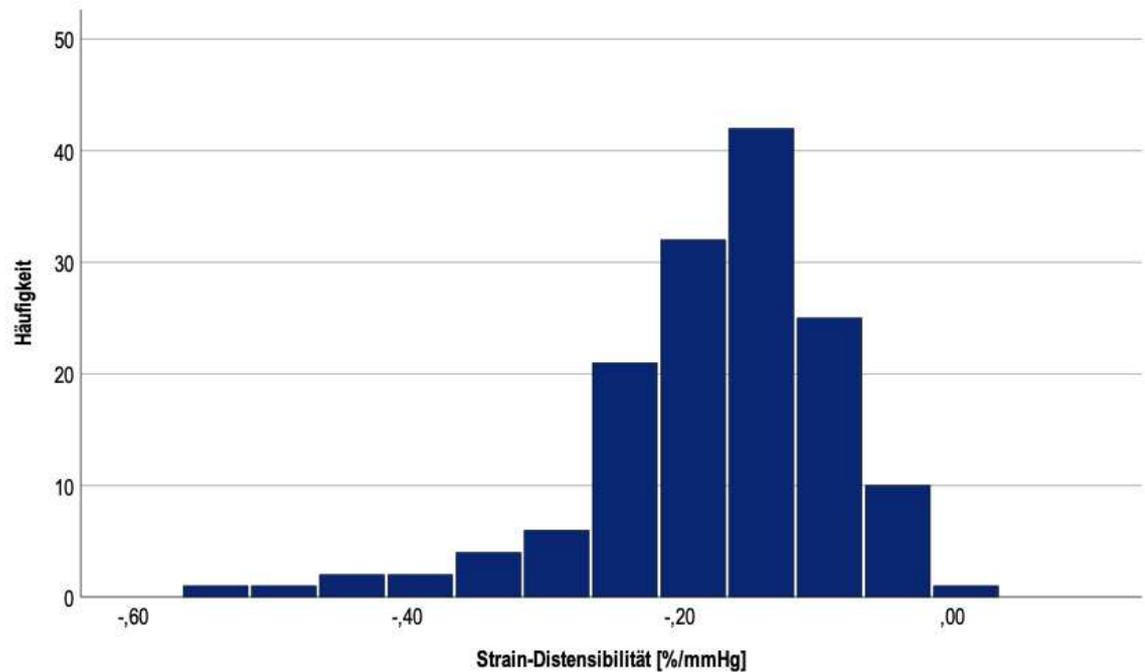


Abbildung 13: Histogramm der *Strain*-Distensibilität innerhalb der SYSTEMI Kohorte.
 Normalverteilungs-Test: Shapiro-Wilk $p < 0,001$

2. Technische Validierung der lokalen Steifigkeitsmessung der kardialen Magnetresonanztomographie

Die globale Aortenfunktion wurde mit dem Goldstandard, der Tonometrie, gemessen. Zur Charakterisierung der lokalen aortalen Funktion haben wir bereits etablierte Marker wie die Pulswellengeschwindigkeit sowie Distensibilität der Aorta ascendens verwendet. Darüber hinaus wurde die neue Methode *Strain* Distensibilität der Aorta ascendens entwickelt, wie im Material & Methoden Teil beschrieben.

Um die regionalen Marker sowie die neue Auswertemethode *Strain* Distensibilität zu validieren, wurden die Werte zur technischen Validierung mit der Goldstandardmessung verglichen. Es konnte ein schwacher signifikanter Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit der Tonometrie sowie der im CMR für die thorakale Aorta ermittelten Pulswellengeschwindigkeit festgestellt werden (n=92, r=0,356, p<0,001).

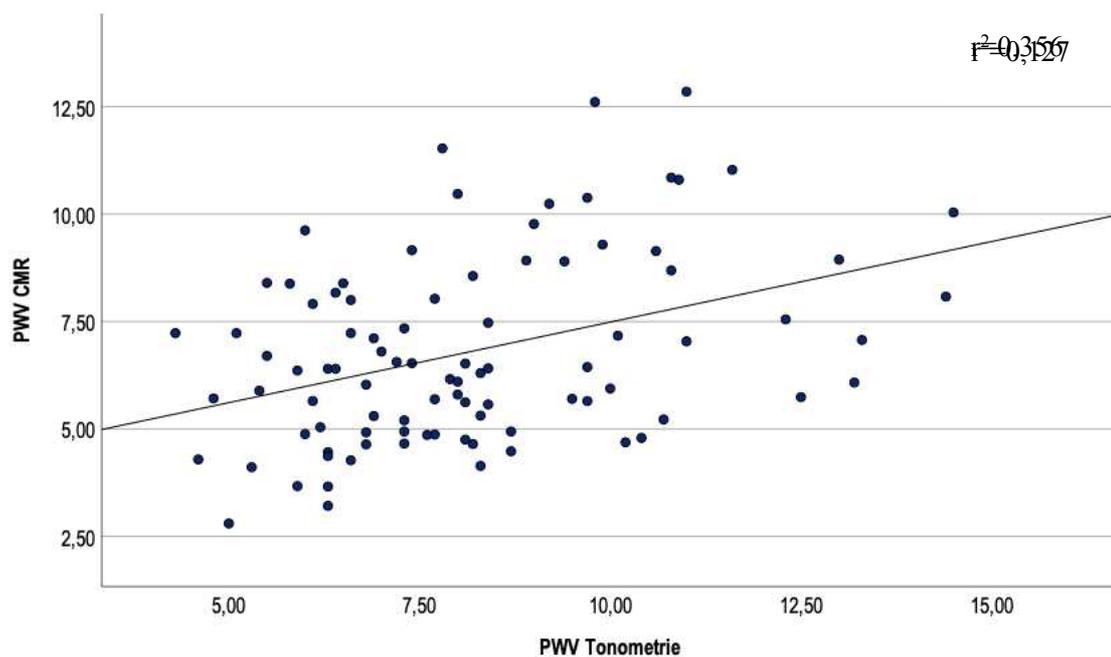


Abbildung 14: Schwacher linearer Zusammenhang zwischen CMR und Tonometrie bei der Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit. Streudiagramm der einzelnen Datenpunkte (n=92) zur Validierung der Steifigkeitsmessungen der Magnetresonanztomographie. PWV in m/s. PWV=Pulswellengeschwindigkeit; CMR=cardiovascular magnetic resonance; Statistische Testung mittels Spearman Korrelation

Da die Distensibilität und die *Strain*-Distensibilität beide die lokale Elastizität der Aortenwand darstellen, haben wir die Parameter auf eine Wechselwirkung überprüft. Es war

eine signifikante Beziehung mit schwachem Zusammenhang zu beobachten (n=228, r= -0,257, p<0,001).

Anschließend wurde ebenfalls überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der thorakalen Pulswellengeschwindigkeit aus dem CMR sowie den lokalen Steifigkeitsparametern an der Aorta ascendens Distensibility und *Strain*-Distensibilität besteht. Hier zeigte sich ein schwacher Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der Distensibilität (n=215, r=-0,202, p=0,03). Es konnte ebenfalls eine schwache Beziehung zwischen PWV und *Strain*-Distensibilität festgestellt werden (n=207, r=0,269, p<0,001).

3. Glukosestoffwechsel in der Kohorte bei Indexhospitalisierung

Die Ergebnisse der regionalen und lokalen Steifigkeitsmessungen im CMR wurden innerhalb verschiedener Subgruppen analysiert. Folgende Gruppen des Glukosestoffwechsels wurden mit der Fragestellung nach ihrem Einfluss auf aortale Steifigkeit untersucht:

- NGT
- IFG
- IGT
- T2DM OGTT
- T2DM

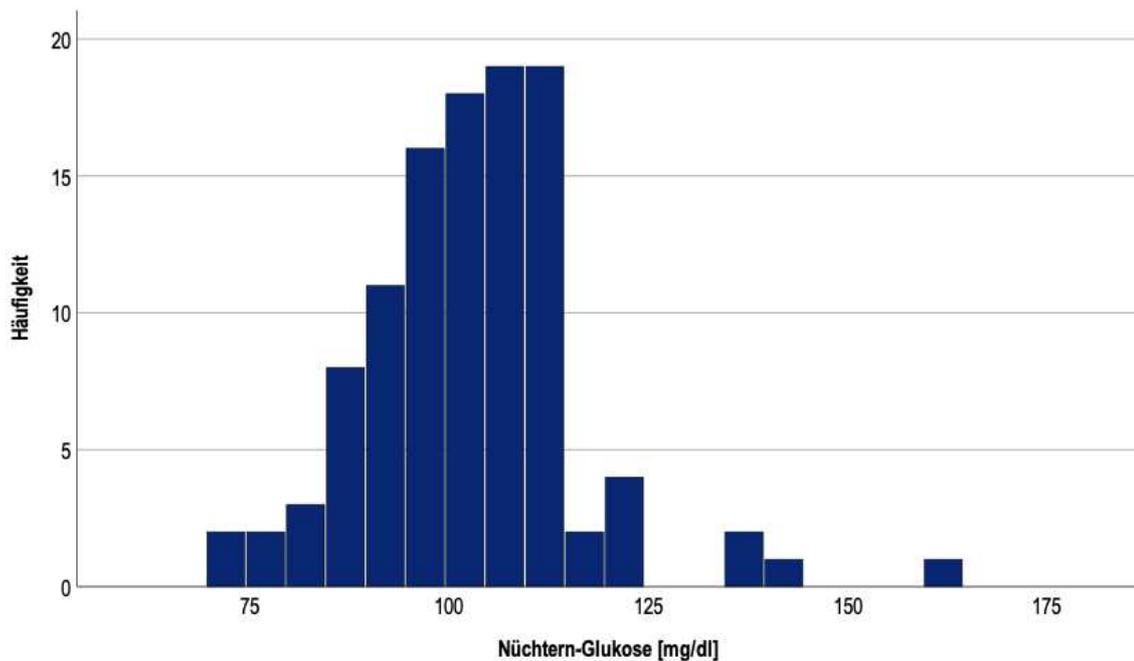


Abbildung 15: Histogramm der Nüchtern-Blutglukosewerte in der SYSTEMI Kohorte.
 Normalverteilungs-Test: Shapiro-Wilk $p < 0,001$

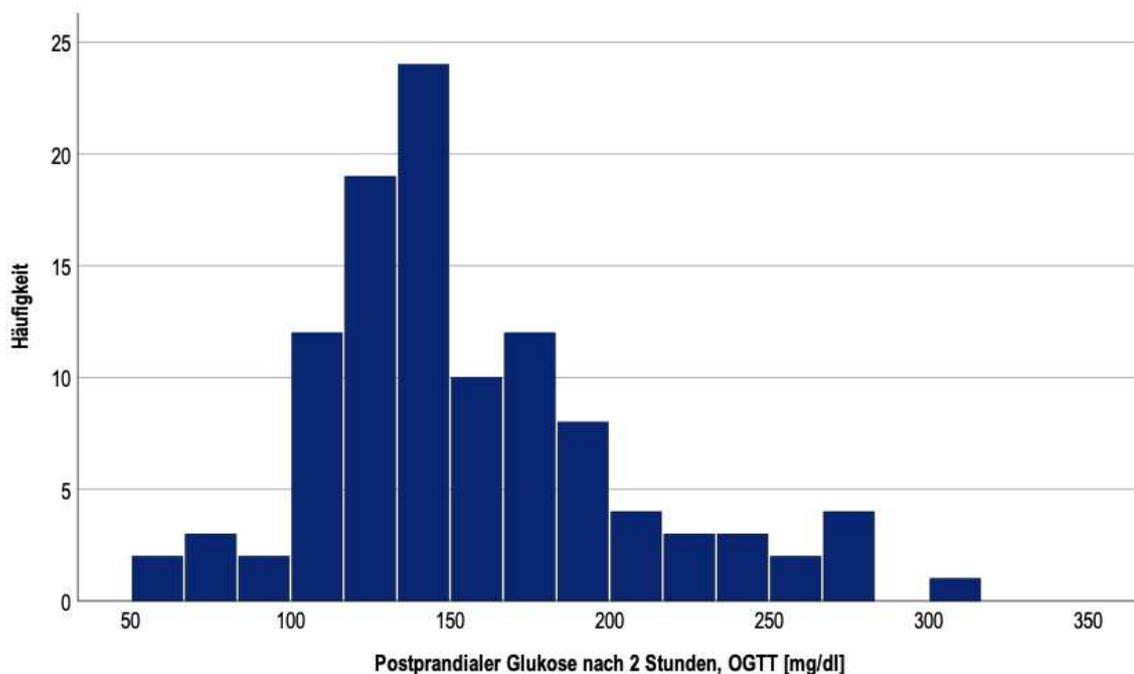


Abbildung 16: Histogramm der Postprandialen Glukosewerte in der SYSTEMI Kohorte.
 Normalverteilungs-Test: Shapiro-Wilk $p < 0,001$

Der HOMA-Index erwies sich bei unserer SYSTEMI-Kohorte als nicht auswertbar. Die Nüchternheit der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme für die Bestimmung des

Insulinwertes war nicht sicher feststellbar, sodass wir auf die Interpretation der Werte verzichteten.

Es wurden zunächst 17 Patienten mit einem OGTT ≥ 200 mg/dl identifiziert. Bei 4 Patienten konnte jedoch eine akute Infektion (Nitrit-positiver Harnwegsinfekt, akute Aortenklappenendokarditis, Infektion im Oberkiefer, Pneumonie) nach definierten Kriterien (siehe Material & Methoden) festgestellt werden. Diese wurden anschließend aus den Gruppen T2DM sowie T2DM OGTT ausgeschlossen.

In den Subgruppen des Glukosestoffwechsels konnten somit für die n=157 Gruppengesamtheit die folgenden finalen Endzahlen erreicht werden.

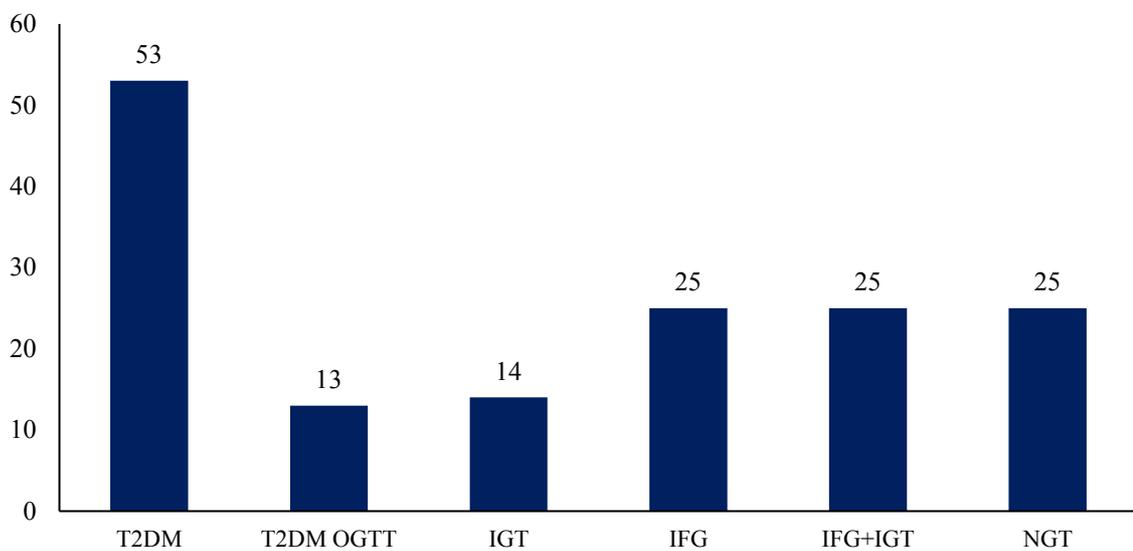


Abbildung 17: Endzahlen entlang der Subgruppen des Glukosestoffwechsels bei Indexhospitalisierung. T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; T2DM OGTT, Diabetes Mellitus Orale Glukosetoleranz, IGT=*Impaired Glucose Tolerance*, IFG=*Impaired Fasting Glucose*; NGT, Normale Glukosetoleranz

Es konnten zudem 26 Patienten identifiziert werden, die einen HbA1c $\geq 5,7\%$ und $<6,4\%$ aufwiesen, die nach *American Diabetes Association* als Prädiabetes eingestuft werden (American Diabetes, 2010). In diesem Cluster zeigte sich folgende Verteilung anhand der OGTT Messungen:

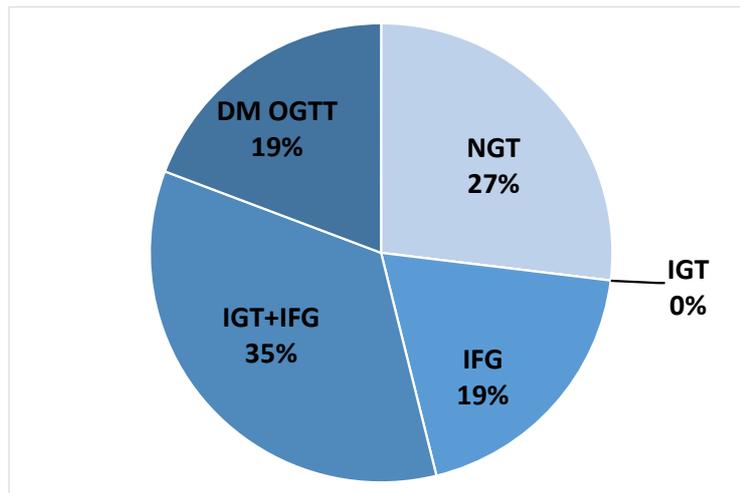


Abbildung 18: Im Prädiabetes (HbA1c \geq 5,7% und <6,4% (n=26) zeigen sich heterogene OGTT abhängige Klassifizierungen Kreisdiagramm mit Darstellung des Glukosestoffwechsels der Patienten mit HbA1c \geq 5,7% und <6,4% T2DM OGTT, Diabetes Mellitus Orale Glukosetoleranz; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; NGT, Normale Glukosetoleranz

Es wurde daraufhin beschlossen, für die Klassifizierung des Prädiabetes nur die Werte des OGTT zu verwenden.

Für den Nachweis von Unterschieden bei der aortalen Steifigkeit und für *Power*-Berechnungen wurden frühere Studien als Grundlage für weitere Messungen herangezogen werden (van der Meer et al., 2007). Nach einer *Power*-Analyse (Signifikanzniveau von 0,05 und *Power* von 0,95) wird eine gesamte Studiengröße von 68 erfordert. Diese teilt sich auf in 23 Patienten in der Gruppe T2DM und 45 Patienten ohne T2DM. Somit zeigt die hier untersuchte Stichprobe eine ausreichende statistische *Power*. Zunächst wurde der Einfluss der verschiedenen Gruppen auf die aortalen Steifigkeitsparameter in Einzelanalysen untersucht. Es wurde dabei auf signifikante Mittelwertsunterschiede untersucht.

Wir konnten dabei folgende Ergebnisse darstellen.

PWV

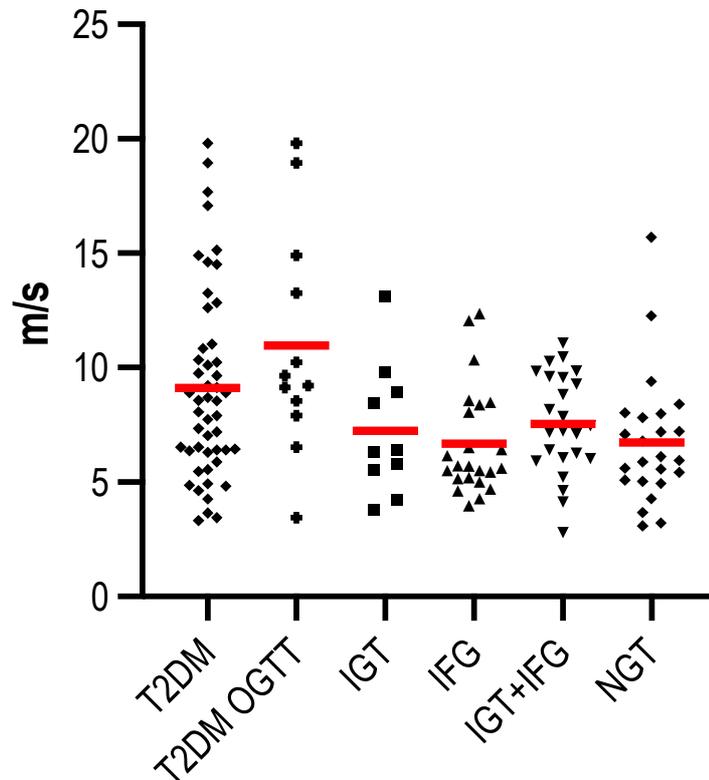


Abbildung 19: Höhere PWV bei T2DM und T2DM OGTT gegenüber Prädiabetes und NGT. Einzelpunktdarstellung der Pulswellengeschwindigkeit (bei Indexhospitalisierung) innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels: T2DM, T2DM OGTT; IGT; IFG; IGT+IFG, NGT Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie;; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; T2DM OGTT, Diabetes Mellitus Glukosetoleranz; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; NGT, Normale Glukosetoleranz

	ALLE	T2DM	T2DM OGTT	IGT	IFG	IGT+IFG	NGT
PWV (n=146)	7,6±3,3	9±4,1 p=0,002	11±4,9 p=0,002	7,2±2,8 n.s.	6,7±2,4 n.s.	7,6±2,2 n.s.	6,7±2,8 n.s.
AoA Distensibilität (n=150)	4,9±2,9	4,4±2,5 p=0,192	4,4±2,3 n.s.	5,1±4,5 n.s.	4,9±2 n.s.	4,4±2,4 n.s.	5±2,5 n.s.
AoA Strain-Distensibilität (n=147)	0,17±0,09	-0,15±0,08 p<0,001	-0,15±0,08 p=0,152	-0,14±0,06 n.s.	-0,19±0,07 n.s.	-0,2±0,09 n.s.	-0,19±0,1 n.s.

Tabelle 5: T2DM und T2DM OGTT sind signifikant mit der Pulswellengeschwindigkeit assoziiert. Mittelwerte der initialen aortalen Steifigkeitsparameter innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels mit Darstellung des Signifikanzniveaus. PWV in m/s, Distensibilität in 10^{-3}mmHg^{-1} , *Strain*-Distensibilität in %/mmHg. T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; T2DM OGTT, Diabetes Mellitus Glukosetoleranz; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; NGT, Normale Glukosetoleranz; AoA, Aorta ascendens.

Statistische Testung mittels Mann-Whitney-U Test für T2DM, T2DM OGTT und Kruskal-Wallis Test für IGT, IFG, IGT+IFG, NGT

Wir konnten in der Gruppe T2DM signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeiten ermitteln ($p=0,002$). Darüber hinaus zeigten sich in der Diabetes Gruppe signifikant höhere *Strain*-Distensibilitäts Werte der Aorta ascendens ($p<0,001$). Die Pulswellengeschwindigkeit, welche mittels Tonometrie ermittelt wurde, präsentierte wie in Abbildung 8 deutlich wird, ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Diabetes Kohorte ($p=0,030$).

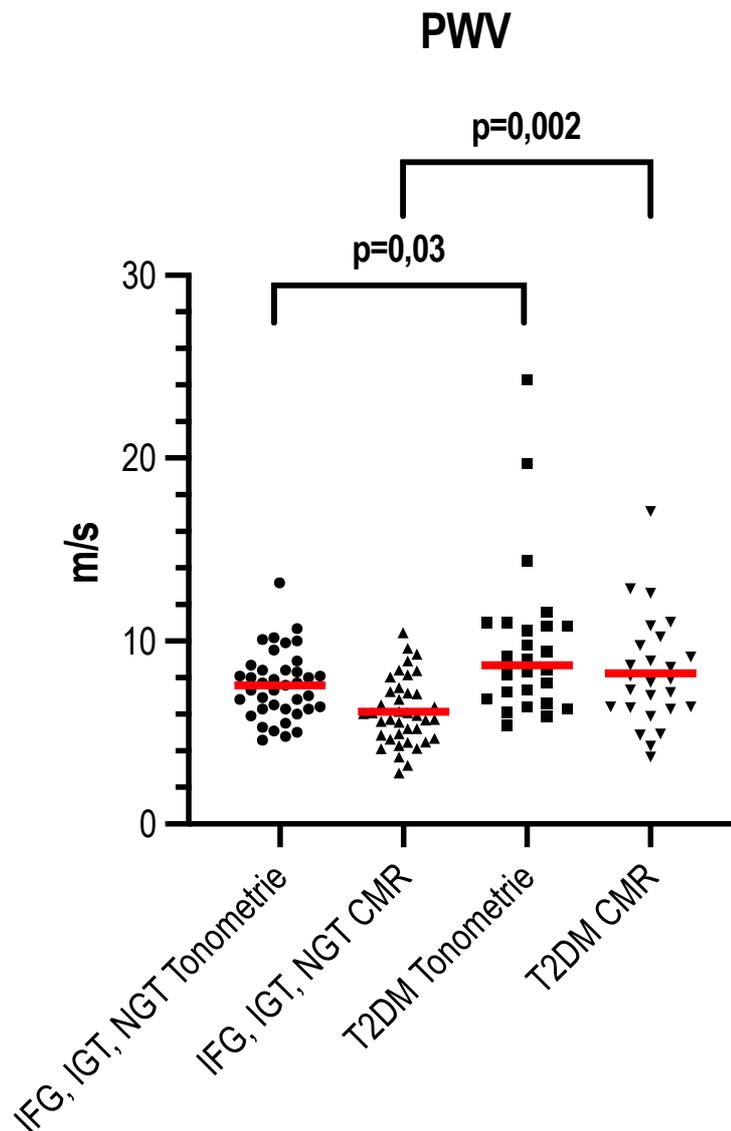


Abbildung 20: T2DM zeigt unabhängig von der Methode signifikant höhere PWV. gepaarte PWV-Werte aus Tonometrie sowie CMR; Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*;

Daraufhin haben wir untersucht, ob die alleinige Berücksichtigung der Gruppe T2DM OGTT zu signifikant verschiedenen aortalen Steifigkeitswerten führt. In dieser Gruppe zeigte sich eine signifikant gegenüber allen anderen Gruppen erhöhte Pulswellengeschwindigkeit ($11\text{m/s} \pm 4,9$ vs $7\text{m/s} \pm 2,5$; $p=0,002$).

Ein Prädiabetes, welcher die Gruppen IGT sowie IFG beinhaltet, zeigte keine Assoziation zu veränderten aortalen Steifigkeitswerten. Ebenfalls zeigte ein Prädiabetes, der über einen $\text{HbA1c} \geq 5,7\%$ und $<6,4\%$ definiert wurde, keine signifikant höhere Werte aortaler Steifigkeit.

Anschließend haben wir in einem Modell der multiplen linearen Regression nach unabhängigen Prädiktoren für erhöhte Steifigkeitswerte gesucht. Hierfür haben wir zunächst mögliche Kovariablen ermittelt.

Es konnte bisher gezeigt werden, dass ein erhöhtes N-terminales *pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) eine Rolle als Biomarker für myokardiale Wandspannung einnimmt (Feistritzer et al., 2016; Reinstadler et al., 2015). Daher haben wir zunächst in einer univariaten Analyse einen Zusammenhang zwischen dem maximalen NT-proBNP-Wert bei Indexhospitalisierung und einer aortalen Steifigkeit überprüft. Hierbei konnten wir eine signifikante Beziehung zu allen 3 Steifigkeitsparametern konstatieren (PWV: $p=0,031$; Distensibilität und *Strain*-Distensibilität: $p<0,001$).

		NT-ProBNP max bei Indexhospitalisierung
PWV (n=146)	Koeffizient	,179
	Signifikanz	0,031
AoA Distensibilität (n=150)	Koeffizient	-,341
	Signifikanz	<,001
AoA Strain-Distensibilität (n=147)	Koeffizient	,263
	Signifikanz	<,001

Tabelle 6: NT-ProBNP hängt signifikant mit der Aortensteifigkeit zusammen. Beziehung zwischen den aortalen Steifigkeitsparametern (PWV, Distensibilität, *Strain*-Distensibilität) und dem bei Indexhospitalisierung maximal gemessenen NT-ProBNP Wert; max, maximal; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AoA, Aorta ascendens. Rangkorrelationsanalyse nach Spearman.

Als Einflussgrößen auf die aortale Steifigkeit wurden aufgrund der aktuellen Datenlage (Cardoso et al., 2022; Sciatti et al., 2018) und der zusätzlich zuvor dargestellten schwachen Beziehung zum Biomarker NT-proBNP folgende Kovariablen berücksichtigt:

- Alter

- Systolischer Blutdruck
- LDL-Cholesterin
- BMI
- Aktiver Raucher
- Vorheriger Myokardinfarkt
- NT-proBNP Spitzenwert

Die Ergebnisse präsentierten sich wie folgt.

		Alter	T2DM	RR syst	LDL-Chol	BMI	Aktive Raucher	Vorheriger Myokardinfarkt	NT-ProBNP max
PWV (n=146)	Beta	,077	1,464	,030	-,002	-,008	1,055	-,159	-2,799E-5
	Signifikanz	,004	,013	,077	,806	,913	,073	,816	,614
AoA Distensibilität (n=150)	Beta	-,104	-,390	,039	-,001	-,018	,350	-,227	-4,886E-5
	Signifikanz	<,001	,417	,003	,823	,773	,476	,692	,305
AoA Strain-Distensibilität (n=147)	Beta	,003	,014	0,002	,000	,000	-0,003	0,001	9,485E-7
	Signifikanz	<,001	,292	<,001	,090	,878	,848	,936	,476

Tabelle 7: Signifikanter Zusammenhang zwischen T2DM und PWV unabhängig von Alter, kardiovaskulärer Risikofaktoren (Blutdruck, LDL-Cholesterin, BMI, Nikotin), vorherigem Myokardinfarkt sowie NT-ProBNP.

Multiple lineare Regression; Beta, Nicht-standardisierter Beta Koeffizient; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AoA, Aorta ascendens; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; RR syst, systolischer Blutdruck; LDL-Chol, *low density lipoprotein* Cholesterin; BMI, *body mass index*; NT-proBNP, Natriuretisches Peptid; max, maximal

Das steigende Alter ist bereits als der wesentlichste Einflussfaktor auf die Steifigkeit der Aorta bekannt (Mitchell et al., 2004). Bei unseren Daten zeigt sich in der multiplen linearen Regression ebenfalls methodenübergreifend und übereinstimmend eine unabhängige Assoziation von Alter und erhöhter aortaler Steifigkeit (PWV $p=0,004$; Distensibilität $p<0,001$, *Strain*-Distensibilität $p<0,001$). Darüber hinaus ist ebenfalls der systolische Blutdruck als unabhängiger Vorhersagefaktor für eine erhöhte Distensibilität bekannt (van der Meer et al., 2007). Dies konnten wir in unserem Modell der multiplen linearen Regression validieren ($p=0,002$). Der lokale Steifigkeitsparameter *Strain*-Distensibilität zeigte ebenfalls eine unabhängige Beziehung zum systolischen Blutdruck ($p<0,001$).

Ein T2DM demonstrierte in unserer multiplen linearen Regression eine unabhängige Vorhersage erhöhter aortaler Steifigkeit. Demnach lässt sich dies bei der Pulswellengeschwindigkeit ($p=0,013$) nachweisen.

Wir führten anschließend zur weiteren Validierung der unabhängigen Assoziation von T2DM und einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit eine robuste multiple lineare Regression mittels *Bootstrapping* durch. In diesem Modell konnten wir ebenfalls die unabhängige Assoziation von T2DM und einer erhöhten aortalen Steifigkeit feststellen. Darüber hinaus zeigte sich bei STEMI Patienten im robusten multiplen linearen Regressionsmodell ein unabhängiger Zusammenhang einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit bei Rauchern.

Bootstrapping*		Alter	T2DM	RR syst	LDL-Chol	BMI	Aktive Raucher	Vorheriger Myokardinfarkt	NT- ProBNP max
	Beta	,077	1,464	,030	-,002	-,008	1,055	-,159	-2,799E-5
PWV (n=146)	Signifikanz	,012	,040	,118	,784	,931	,042	,863	,682
	Unteres 95% KI	,015	-,013	-,007	-,014	-,201	,078	-1,841	0
	Oberes	,131	2,677	,071	,011	,169	2,043	1,635	0

*Das Bootstrapping basiert auf 1000 Stichproben

Tabelle 8: Unabhängige Beziehung zwischen den Kovariablen Alter, T2DM und Nikotinkonsum mit der unabhängigen Variable PWV. Robuste Multiple lineare Regression mittels Bootstrapping (mit Angabe des Konfidenzintervalls).

Beta, Nicht-standardisierter Beta Koeffizient; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; KI, Konfidenzintervall; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; LDL-Chol, *low density lipoprotein* Cholesterin; BMI, *body mass index*; NT-ProBNP, Natriuretisches Peptid; max, maximal

4. Glukosestoffwechsel in der Kohorte nach 6 Monaten

In der Untersuchung nach 6 Monaten erwiesen sich die Bildgebungsdaten im CMR bei 105 Patienten als auswertbar.

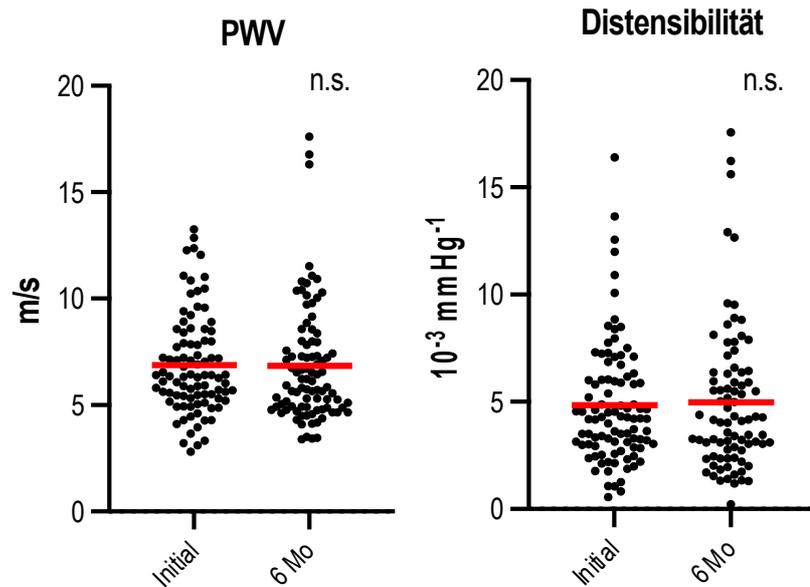


Abbildung 21: Keine signifikante Veränderung der aortalen Steifigkeitsparameter PWV und Distensibilität nach 6 Monaten. Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; 6 Mo, 6 Monate

In einem gepaarten Wilcoxon Test wurde in der SYSTEMI-Kohorte nach signifikanten Veränderungen der regionalen und lokalen Steifigkeit nach 6 Monaten gesucht. Die Pulswellengeschwindigkeit (initial: $6,9 \pm 2,3$; 6 Mo: $6,8 \pm 2,8$) sowie Distensibilität (initial: $4,8 \pm 2,8$; 6 Mo: $5 \pm 3,4$) zeigten im Test keine Veränderungen. Nach Korrektur der Ausreißer ($>1,5$ -fach Interquartilsabstand) blieb auch die *Strain*-Distensibilität nach 6 Monaten konstant (siehe Abbildung 22; initial: $-0,16 \pm 0,06$; 6 Mo: $-0,14 \pm 0,07$).

Strain-Distensibilität

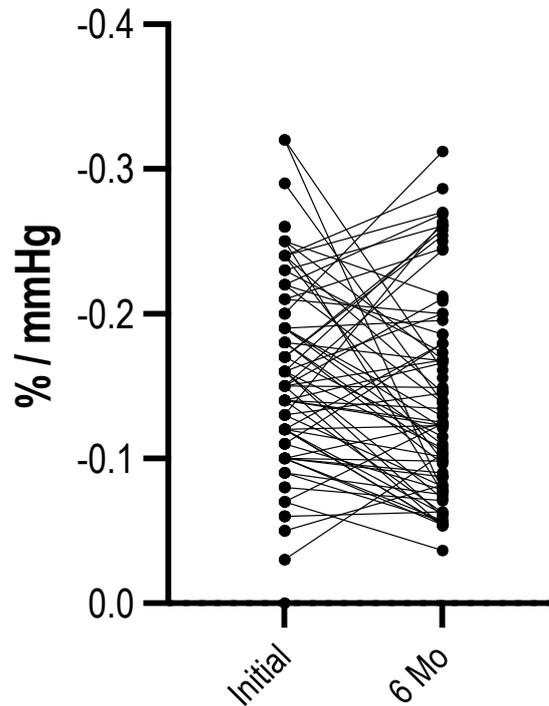


Abbildung 22 Keine signifikante Veränderung der *Strain-Distensibilität* nach 6 Monaten, nach Entfernung der Ausreißer. Veränderung der einzelnen Datenpunkte der gepaarten *Strain-Distensibilität* akut und im Langzeitverlauf nach STEMI; Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; 6 Mo, 6 Monate;

Im Anschluss haben wir innerhalb unserer Subgruppen des Glukosestoffwechsels mittels einer ANOVA mit Messwiederholung nach signifikanten Veränderungen im Zeitraum von 6 Monaten nach STEMI geprüft. Es konnte in keiner der Gruppen: T2DM, T2DM OGTT, IFG, IGT und normale Glukosetoleranz eine signifikante Veränderung der initial ermittelten aortalen CMR Werte festgestellt werden.

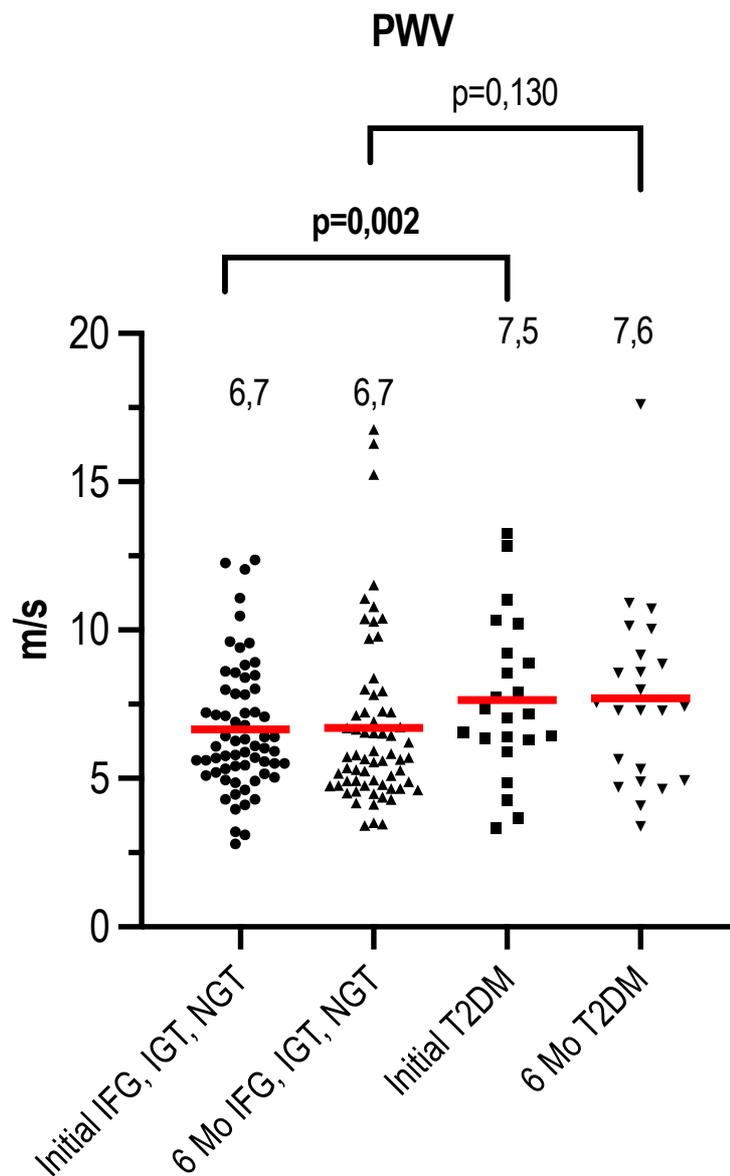


Abbildung 23: Signifikante Erhöhung der PWV bei T2DM im Rahmen der Indexhospitalisierung und Persistenz erhöhter Steifigkeit bei T2DM nach 6 Monaten. Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IFG, Impaired Fasting Glucose; IGT, Impaired Glucose Tolerance;

In Abbildung 24 zeigt sich, dass die *Strain*-Distensibilitäts Werte nicht nur bei Indexhospitalisierung sondern auch nach 6 Monaten in der Gruppe der Diabetiker erhöht blieben.

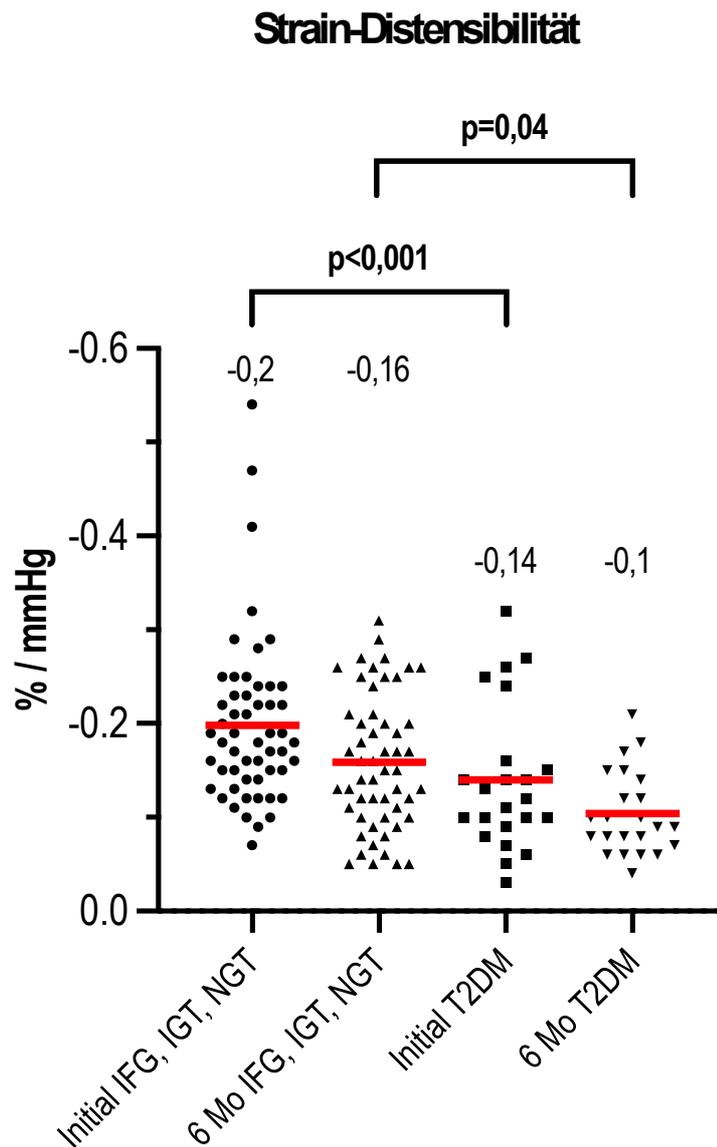


Abbildung 24: Signifikante Erhöhung der *Strain-Distensibilität* bei T2DM im Rahmen der Indexhospitalisierung ($p < 0,001$) sowie nach 6 Monaten ($p = 0,04$). Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IFG, *Impaired Fasting Glucose*; IGT, *Impaired Glucose Tolerance*;

Bei Patienten mit Prädiabetes zeigten sich auch nach 6 Monaten keine signifikant unterschiedlichen Werte aortaler Steifigkeit.

5. Einfluss der Inflammation auf die Aortale Steifigkeit

Zudem stellt die Inflammation wie in Abschnitt 1.1.2.4 dargestellt, eine wichtige systemische Reaktion nach einem Myokardinfarkt dar. Aufgrund der prognostischen

Bedeutung des Entzündungsparameters C-reaktives Protein (CRP) nach einem Myokardinfarkt (Stumpf et al., 2017) und des beschriebenen Einflusses einer Inflammation auf das *Remodeling*, haben wir eine Beziehung zwischen einer Aortensteifigkeit und dem Spitzenwert des CRP geprüft. Wir konnten hierbei einen schwachen Zusammenhang zwischen PWV und dem CRP-Spitzenwert bei Indexhospitalisierung ermitteln (n=145, $r=0,272$, $p<0,001$). Mittels eines robusten Modells der multiplen linearen Regression mit Bootstrapping wurde die unabhängige Beziehung des CRP Spitzenwertes und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit überprüft. Hierbei haben wir als Kovariablen diejenigen ausgewählt, die sich bereits im prä-spezifizierten Regressionsmodell (Tabelle 7, Tabelle 8) als signifikant erwiesen haben (Alter, T2DM, Nikotinkonsum). Das Alter und der T2DM zeigten eine unabhängige Assoziation zu einer erhöhten PWV, während der CRP-Spitzenwert und der Nikotinkonsum die Signifikanz knapp verfehlten.

Bootstrapping*					
		Alter	T2DM	Aktiver Raucher	CRP max
	Beta	,083	1,638	,763	,055
PWV (n=146)	Signifikanz	<,001	,007	,091	,06
	Unteres 95% KI	,032	,494	-,068	9,11E-05
	Oberes	,13	2,833	1,678	,116

*Das Bootstrapping basiert auf 1000 Stichproben

Tabelle 9: CRP zeigt keine signifikante und unabhängige Beziehung zur PWV.

Robuste Multiple lineare Regression mittels Bootstrapping (mit Angabe des Konfidenzintervalls); Beta, Nicht-standardisierter Beta Koeffizient; KI, Konfidenzintervall; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; CRP, C-reaktives Protein; max, maximal

6. Einfluss des linksventrikulären Schlagvolumens auf die Aortale Steifigkeit

Wir haben weiterhin untersucht, ob eine Beziehung zwischen den Parametern des linken Ventrikels und der aortalen Steifigkeit besteht. Es konnten lediglich schwache Zusammenhänge zwischen dem linksventrikulären Schlagvolumen sowie den aortalen Steifigkeitsparametern Distensibilität (n=143; $r=0,275$, $p<0,001$) sowie PWV (n=141; $r=-0,171$; $p=0,042$) gezeigt werden. Die weiteren funktionellen Parameter des linken Ventrikels: LV-Ejektionsfraktion, LVEDV, LVESV und das LV-Herzzeitvolumen zeigten

keinen Zusammenhang zu den Parametern der aortalen Steifigkeit. Die *Strain*-Distensibilität wies keine Beziehung zwischen der aortalen Steifigkeit und den Daten der linksventrikulären Funktion nach.

Wir haben in einem robusten Modell der multiplen linearen Regression mittels Bootstrapping die unabhängige Beziehung von linksventrikulärem Schlagvolumen und der aortalen Steifigkeit überprüft. Hierbei haben wir als Kovariablen diejenigen ausgewählt, die sich bereits im prä-spezifizierten Regressionsmodell (Tabelle 7, Tabelle 8) als signifikant erwiesen haben. In den Modellen konnte keine unabhängige Beziehung zwischen dem linksventrikulären Schlagvolumen und den Parametern der aortalen Steifigkeiten gezeigt werden. Bei der Pulswellengeschwindigkeit bestätigte sich die unabhängige Beziehung zum Alter ($p=0,002$) und zum T2DM ($p=0,008$). Die Distensibilität zeigte weiterhin einen unabhängigen Zusammenhang mit dem Alter ($p<0,001$) und dem systolischen Blutdruck ($p=0,009$).

Bootstrapping*		Alter	T2DM	Aktiver Raucher	LVSF
	Beta	,085	1,839	,789	,000
	Signifikanz	,002	,008	,101	,982
PWV (n=146)	Unteres 95% KI	,033	,554	-,144	-,035
	Oberes	,140	3,129	1,737	,032

*Das Bootstrapping basiert auf 1000 Stichproben

Tabelle 10: Signifikante und unabhängige Beziehung zwischen den Kovariablen Alter, T2DM und nicht LVSF mit der unabhängigen Variable PWV. Das linksventrikuläre Schlagvolumen zeigt keinen signifikanten, unabhängigen Zusammenhang zur Variable Pulswellengeschwindigkeit.

Robuste Multiple lineare Regression mittels Bootstrapping (mit Angabe des Konfidenzintervalls); Beta, Nicht-standardisierter Beta Koeffizient; KI, Konfidenzintervall; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; LVSF, linksventrikuläres Schlagvolumen

Bootstrapping*				
		Alter	RR syst	LVSV
	Beta	,085	1,839	,789
Distensibilität (n=150)	Signifikanz	,002	,008	,101
	Unteres 95% KI	,033	,554	-,144
	Oberes	,140	3,129	1,737

*Das Bootstrapping basiert auf 1000 Stichproben

Tabelle 11: Das linksventrikuläre Schlagvolumen zeigt keinen signifikanten, unabhängigen Zusammenhang zur Variable Distensibilität. Robuste Multiple lineare Regression mittels Bootstrapping (mit Angabe des Konfidenzintervalls); Beta, Nicht-standardisierter Beta Koeffizient; KI, Konfidenzintervall; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; RR syst, systolischer Blutdruck; LVSV, linksventrikuläres Schlagvolumen

7. Einfluss des Infarktes auf die Aortale Steifigkeit

Bei unserer SYSTEMI Kohorte wurden ebenfalls bildmorphologische Infarktcharakteristika dokumentiert. Zu diesen gehören:

- Die Infarktgröße in Prozent
- Das myokardiale Ödem in Prozent
- Die mikrovaskuläre Obstruktion im Infarktgebiet

Wir konnten für diese Parameter keine signifikanten Assoziationen zu den Parametern der aortalen Steifigkeit bei Indexhospitalisierung feststellen.

IV. Diskussion

1. *Schlüsselaussagen der Dissertation*

Die Kernbefunde dieser Dissertation lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. T2DM ist unabhängig von Alter, weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotinkonsum, systolischen Blutdruck, LDL-Cholesterin, BMI), linksventrikulärer Funktion (SV), sowie Infarktcharakteristika (IS, MVO, NT-proBNP) mit einer signifikanten Erhöhung der aortalen Steifigkeit assoziiert.
2. Im Gesamtbild des Glukosestoffwechsels zeigen Formen des Prädiabetes (HbA1c <6,5% und IFG oder IGT) keinen, Patienten mit T2DM via OGTT den stärksten Zusammenhang mit erhöhter aortaler Steifigkeit.
3. Die aortale Steifigkeit verändert sich im Langzeitverlauf (6 Monate) nach Myokardinfarkt nicht.

2. *Stichprobengröße der Studie*

Es wurden insgesamt 157 Patientinnen mit akutem STEMI, die unter anderem eine bildmorphologische Untersuchung ihrer Aortenfunktion erhielten, eingeschlossen. 105 Patienten konnten im Rahmen der Kontrolle nach 6 Monaten erneut umfassend untersucht werden. Für die im Vorfeld durchgeführte *Power*-Kalkulation (siehe Abschnitt III. 3) war diese Stichprobengröße suffizient.

Feistritzer, et al. haben für die Untersuchung der aortalen Steifigkeit mittels CMR bei Patienten nach STEMI 160 Probanden rekrutieren können. Eine Verlaufsuntersuchung der aortalen Steifigkeit erfolgte in dieser Studie nicht. Die Patienten wurden im Median für 1,2 Jahre nachverfolgt und das Auftreten von *major adverse cardiac and cerebrovascular events* (MACCE) wurde erfasst (Feistritzer et al., 2017).

Imbalzano, et al. haben die Rolle der aortalen Steifigkeit als Prädiktor für die Erholung der linksventrikulären Funktion nach einem akuten Herzinfarkt geprüft. Es wurden 136 Patienten eingeschlossen. Die Messung der aortalen Steifigkeit erfolgte dopplersonographisch bei Indexhospitalisierung sowie im Verlauf nach 3 und 6 Monaten (Imbalzano et al., 2015).

Mansour, et al haben bei 618 Patienten mit T2DM die karotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit gemessen. Es zeigte sich, dass eine erhöhte PWV bei Patienten

mit T2DM signifikant mit dem Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen in der Patientenvorgeschichte assoziiert ist (Mansour et al., 2013).

3. *Messung der aortalen Steifigkeit*

Zur Erfassung der aortalen Steifigkeit wurden die etablierten Parameter PWV und Distensibilität der Aorta ascendens verwendet (Chirinos et al., 2019). Darüber hinaus wurde der neue lokale Parameter *Strain*-Distensibilität bestimmt. Die Auswertung erfolgte anhand der Phasenkontrastmessungen im kardialen MRT.

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit kann im MRT anhand verschiedener Methoden bestimmt werden.

Neben der *transit-time* Methode gibt es unter anderem auch die Möglichkeit die Pulswellengeschwindigkeit anhand einer *flow-area* Methode (QA) zu bestimmen. Diese berechnet sich über die Gefäßquerschnittsfläche in mm² und dem Blutfluss in cm³/s während der frühen Systole mit Hilfe der Formel:

$$PWV \left[\frac{m}{s} \right] = \frac{\Delta Q}{\Delta A}$$

ΔQ und ΔA bezeichnen die Änderung des Gesamtflusses und der aortalen Querschnittsfläche. Die hier verwendete *transit-time* Methode führte zu den am besten reproduzierbaren Messungen und erforderte die kürzeste Bearbeitungszeit (Ibrahim el et al., 2010). Die Messungen der PWV im Rahmen der SYSTEMI Auswertungen zeigten ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit. Zudem wurde bei den Ergebnissen der Regressionsanalyse eine signifikante Beziehung zu bereits bekannten Einflussfaktoren auf die PWV, wie beispielsweise das Alter oder der systolische Blutdruck festgestellt (Chirinos et al., 2019). Die Distensibilität ist als weiterer hämodynamischer Marker aortaler Steifigkeit bereits gut in der aktuellen Literatur etabliert (Musa et al., 2016; Voges et al., 2012). Mit der Distensibilität wird die Flächenveränderung der Aorta ascendens in Abhängigkeit zum Blutdruck dargestellt.

Um jedoch die geometrische Verformung der Aorta möglichst verlässlich über den Herzzyklus zu verfolgen, wurde in dieser Arbeit eine *feature tracking* basierte *strain* Analyse der Aorta vorgenommen. Diese Methode wurde bereits für das Myokard etabliert und zeigt eine sehr gute automatische Konturnachverfolgung und hat darüber hinaus einen

zusätzlichen prognostischen Wert für die Mortalität nach reperfundiertem Infarkt, der über die LV-Ejektionsfraktion und die Infarktgröße hinausgeht (Eitel et al., 2018). Daher wurde in dieser Dissertation diese Messung ebenfalls für die Erfassung der Deformierung der Aorta ascendens eingeführt. Sobh, et al. haben in ihrer Arbeit die Funktion des radialen *Strain* als Steifigkeitsparameter beschrieben. In ihrer Studie haben diese jedoch den *Strain* durch die manuell erfasste Aortenfläche mit folgender Formel ermittelt (Sobh et al., 2022):

$$\text{Strain [\%]} = \frac{\text{maximale Aortenfläche} - \text{minimale Aortenfläche}}{\text{minimale Aortenfläche}}$$

Infolgedessen wird in dieser Analyse nur die geometrische Verformung der Aorta betrachtet, ohne die zur Verformung führende Kraft (Druck) mit zu betrachten. Durch die Einführung des radialen *Strain* mittels *Feature-Tracking* für die Aorta ascendens konnte in der SYSTEMI Kohorte die Verformung der aortalen Wand objektiv und unabhängig dargestellt werden. Die manuelle Abgrenzung der endothelialen aortalen Kontur ermöglicht anschließend die automatische softwaregesteuerte Verfolgung von Gewebemustern der aortalen Wand innerhalb eines Herzzyklus. Dabei kann diese Technik im Vergleich zur Distensibilität eine bessere untersucherunabhängige Methode der Dehnbarkeitsmessung darstellen, da die Deformierung von Bildmerkmalen automatisch verfolgt wird und keine manuelle Erfassung der Aortenfläche erfolgen muss. Da die Aortenfunktion wesentlich von der Hämodynamik abhängig ist, wurde hier zudem der Blutdruck als eine Komponente zur Erfassung der *Strain*-Distensibilität einkalkuliert.

Es konnten analog zur PWV auch bei der Distensibilität und bei der *Strain*-Distensibilität eine signifikante unabhängige Beziehung zum Alter festgestellt werden, was die Aussage unserer Daten bestärkt. Die Beziehung der *Strain*-Distensibilität zur PWV (gemessen mit Tonometrie=Goldstandard) war enger als die der „klassischen“ Distensibilität ($r=0,418$ $p<0,001$ vs $r=-0,269$ $p=0,010$).

Die Distensibilität und die *Strain*-Distensibilität stellen beide die aortale Funktion im orthogonalen Schnitt dar. Somit erfasst die *Strain*-Distensibilität die radiale Verformung der Aorta. Die Hauptschlagader unterliegt jedoch ebenfalls aufgrund der systolischen und diastolischen Herzfunktion einer longitudinalen Verformung. Der sinotubuläre Übergang kann während der Systole um eine beträchtliche Strecke entlang der Längsachse der Aorta verschoben werden, wodurch eine Längsdehnung entsteht. Da die Aortenwand unter physiologischen Bedingungen im Wesentlichen inkompressibel ist, führt die

Längsverformung zu proportionalen negativen radialen und zirkumferentiellen *Strain* Werten. Somit ist eine Überschätzung der Steifigkeit bei diesen Parametern möglich (Bell et al., 2014). Demnach sollte eine weitere Validierung dieser vielversprechenden Methode in weiteren Studien erfolgen.

4. Bidirektionale Interaktion von infarktbedingter Ventrikelfunktion und aortaler Steifigkeit nach STEMI

Bei der SYSTEMI Kohorte konnten durch die Verlaufsuntersuchung Hinweise gewonnen werden, dass ein akuter STEMI die aortale Steifigkeit möglicherweise nur in geringem Umfang beeinflusst. Es konnte eine Persistenz der initial erhobenen aortalen Steifigkeitswerte im Langzeitverlauf nach 6 Monaten konstatiert werden. Somit konnte nach 6 Monaten weder eine signifikante Verbesserung noch eine Verschlechterung der aortalen Funktion festgestellt werden.

A) Assoziation von Aortaler Steifigkeit auf Inzidenz und Überleben nach STEMI

Die Auswirkung von aortaler Steifigkeit auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse u.a. Myokardinfarkt ist gut belegt. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Werte der Pulswellengeschwindigkeit mittels CMR entsprechen den in anderen Studien bei gleicher Methodik erhobenen Werten:

- Feistritzer, et al: nach akutem STEMI: 6,8m/s, Durchschnittsalter 58 ± 12 Jahre bei 160 Patienten (Feistritzer et al., 2017)
- Feistritzer, et al: 12 Monate nach STEMI: 7,1m/s, Durchschnittsalter 58 ± 11 Jahre bei 74 Patienten (Feistritzer et al., 2015)
- Reinstadler, et al: 4 Monate nach STEMI: 7,2m/s, Durchschnittsalter 59 ± 10 Jahre bei 54 Patienten (Reinstadler et al., 2015)

In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2014, welche 17.635 Patienten einschloss, konnte gezeigt werden, dass eine mittels karotis-femoraler Pulswellengeschwindigkeit manifestierte erhöhte Aortensteifigkeit signifikant mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert ist (Ben-Shlomo et al., 2014). Feistritzer, et al. konnten ebenfalls zeigen, dass eine über das CMR ermittelte PWV einen unabhängigen Prädiktor für *Major*

adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) nach akutem ST-Hebungsinfarkt darstellt. Außerdem verbesserte die Bewertung der Aortensteifigkeit zusätzlich zu den klassischen Risikofaktoren die frühe Risikostratifizierung erheblich. Es konnte hier ebenfalls nachgewiesen werden, dass eine PWV $>7,3$ m/s nach STEMI auch nach Adjustierung für das Alter, Geschlecht, Blutdruck, NT-ProBNP, LVSV sowie für das Vorliegen einer Mehrgefäß-KHK einen wesentlichen Marker für kardiovaskuläre Events darstellt (Feistritzer et al., 2017). Zudem wurde bereits dargestellt, dass die Messung der Aortensteifigkeit auch bei Patienten mit T2DM nach einem STEMI diejenigen identifizieren kann, die ein höheres Risiko für ein erneutes Ereignis nach 3 Jahren haben (Levisianou et al., 2013). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Aortensteifigkeit nach STEMI im Verlauf nach 6 Monaten nicht verändert. Um den prognostischen Effekt der hier ermittelten Daten der Aortensteifigkeit zu beurteilen, muss die SYSTEMI Kohorte für die Erfassung kardiovaskulärer Endpunkt nachbeobachtet werden. Diese Daten sollten anschließend zusammenfassend ausgewertet und berichtet werden.

B) Wirkung von Ventrikelfunktion und Infarktgröße nach STEMI auf die aortale Steifigkeit

Es gibt nur sehr wenige Evidenz, dass ein STEMI und somit die hämodynamischen Änderungen durch transiente Reduktion des SVi die aortale Steifigkeit beeinflusst. Frantz et al, haben zusammengefasst, dass unabhängig der linksventrikulären Belastung auch andere pathophysiologische Mechanismen wie die Inflammation, der Stoffwechsel und die Fibrosierung zum ungünstigen *LV-Remodeling* nach STEMI beitragen (Frantz et al., 2022). In einer Studie mit 136 Patienten nach akutem Herzinfarkt konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte PWV mit einer schlechteren Erholung der LVEF verbunden ist (Imbalzano et al., 2015).

SYSTEMI zeigt, dass 1) kein Zusammenhang zwischen Ventrikelfunktion (SV) sowie Infarktgröße (IS) und aortaler Steifigkeit besteht. Ferner ist nach 6 Monaten kein Einfluss einer veränderten Herzarbeit nach STEMI auf die aortale Funktion dargestellt worden.

Das Bestehen einer Wechselbeziehung zwischen einer koronaren Herzkrankheit und der aortalen Steifigkeit ist jedoch in der Literatur zuvor beschrieben worden. So können wie bereits in der Einleitung dargestellt, negative linksventrikulo-arteriellen Interaktionen nach STEMI zustande kommen. So kann das frühe Eintreffen der Wellenreflexionen am linken Ventrikel, einen nachteiligen Effekt auf das *LV-Remodeling* nach STEMI mit Steigerung

der Wandspannung haben und eine diastolische Dysfunktion begünstigen. Zudem kann die Aortensteifigkeit bei Patienten mit einer KHK eine kritische myokardiale Perfusionsstörung hervorrufen. Die frühe Wellenreflexion in der Systole verursacht durch die erhöhte Nachlast eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, während gleichzeitig das Sauerstoffangebot durch die gestörte Koronarperfusion in der Diastole vermindert ist (Chirinos et al., 2019). Dies könnte ebenfalls zur erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Nachweis aortaler Steifigkeit nach STEMI beitragen. Die Daten der SYSTEMI Kohorte konnten den Einfluss dieser Pathomechanismen im 6 Monatsverlauf bei der Messung der aortalen Steifigkeit nicht objektivieren, sodass möglicherweise zukünftig längere Beobachtungszeiträume notwendig sein könnten.

C) Einfluss der systemischen inflammatorischen Antwort nach STEMI auf die Aortenfunktion

Die Rolle der Inflammation bei der Entwicklung von aortaler Steifigkeit ist bereits bekannt (Park & Lakatta, 2012). Ebenso konnte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine größere PWV mit der Erhöhung der Entzündungsparameter Interleukin-6 und CRP in Verbindung gebracht werden (Peyster et al., 2017). Bei der SYSTEMI Kohorte konnte in einem multiplen Regressionsmodell keine signifikante Beziehung zwischen dem CRP Spitzenwert und aortaler Steifigkeit gezeigt werden ($p=0,06$). Die Arteriosklerose als Ursache eines STEMI sowie die aortale Steifigkeit unterliegen unterschiedlichen Pathomechanismen. Allerdings können für den STEMI sowie die Aortensteifigkeit übereinstimmende Risikofaktoren festgestellt werden, wodurch die Messung der Aortenfunktion einen weiteren wertvollen Prognosemarker für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen darstellen kann (Chirinos et al., 2019). Ridker, et al. konnten im Jahr 2017 in einer Studie an 10.061 Patienten den wichtigen Beitrag der Inflammation für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen aufzeigen (Ridker et al., 2017). Es ist bereits bekannt, dass Produkte von Angiotensin II, eine Substanz, die in engem Zusammenhang mit klassischen Risikofaktoren für Atherosklerose wie die arterielle Hypertonie steht, die Zellen der Gefäßwand zur Produktion von Zytokinen anregen können (Libby, 2012) und somit wesentlich zur Entstehung einer Inflammation mit einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen. Die Aorta stellt ebenfalls eine organische Struktur da, welche empfindlich auf Blutdruckerhöhungen reagiert. Ein aktuelles Konzept zur pathophysiologischen Erklärung beschreibt, dass ein persistierender aortaler

Wandstress eine Fibroblasten-Makrophagen-T-Zell Interaktion auslösen kann, welche zur Entstehung der Aortensteifigkeit beiträgt (Boutouyrie et al., 2021). Demnach könnte die Entstehung einer ischämischen Herzerkrankung und einer aortalen Steifigkeit durch ähnliche Risikofaktoren zeitgleich stattfinden.

5. Interaktion von Glukosestoffwechsel und Aortensteifigkeit nach STEMI

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem T2DM nach STEMI eine erhöhte Aortensteifigkeit im Vergleich zu Nicht-Diabetikern besteht. Diese Unterscheidung war auch im Langzeitverlauf nach 6 Monaten möglich. Im multiplen linearen Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass ein T2DM trotz Berücksichtigung anerkannter weiterer Risikofaktoren, unabhängig mit einer erhöhten Aortensteifigkeit assoziiert ist. Ferner konnte erstmals gezeigt werden, dass ein T2DM OGTT nach STEMI ebenfalls signifikant mit einer erhöhten aortalen Steifigkeit in Beziehung steht. Ein Prädiabetes in Form von IGT oder IFG zeigten hingegen keine Veränderungen aortaler Steifigkeit.

In einer großangelegten Studie in China mit 80.415 Probanden konnte gezeigt werden, dass ein Diabetes Mellitus signifikant mit einer erhöhten PWV assoziiert ist (Lu et al., 2020).

Agnoletti, et al. konnten bei einer Untersuchung der Aortensteifigkeit von 618 T2DM Patienten nachweisen, dass die Diabetesdauer unabhängig mit einer erhöhten aortalen Steifigkeit verbunden ist (Agnoletti et al., 2017).

Ein möglicher Erklärungsansatz der Beziehung zwischen Aortensteifigkeit und einem T2DM ist die Bildung von *Advanced Glycation Endproducts* (AGE). Hierbei handelt es sich um Stoffwechselendprodukte bei T2DM. Die AGE-Bildung beginnt im klassischen Maillard-Reaktionsweg durch eine nicht-enzymatische Reaktion von Zuckern mit Lysylresten von Proteinen. In der Arterienwand sind die Hauptproteine, die von dieser Reaktion betroffen sind, das Kollagen und Elastin. Die Zucker-Protein Produkte können wiederum eine Reihe weiterer komplexer Reaktionen durchlaufen: die Dehydratisierung, Kondensation, Fragmentierung und Vernetzung (*Cross-Linking*). Die elastischen Schichten der Aortenwand, die den größten Teil der pulsierenden Druckbelastungen tragen, fragmentieren und desorganisieren sich. Diese werden nach und nach durch Kollagenfasern

und Proteoglykane ersetzt. Insgesamt führen diese Vorgänge zu einem Elastizitätsverlust und zu einer Versteifung der Arterien (Sell & Monnier, 2012).

In einer weiteren großen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass eine erhöhte PWV unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einem erhöhten Auftreten von Diabetes in Verbindung gebracht wird. Die Ergebnisse machten deutlich, dass eine erhöhte arterielle Steifigkeit bei Patienten ohne T2DM einen frühen Risikomarker für die Entwicklung von T2DM darstellen kann (Muhammad et al., 2017). Diese Erkenntnisse wurden in weiteren Studien bestätigt (Zheng et al., 2020). Es konnte zudem gezeigt werden, dass Elastin Abbauprodukte möglicherweise durch Interaktion mit Insulinrezeptoren zu einer Insulinresistenz beitragen (Blaise et al., 2013). Darüber hinaus kann die mikrovaskuläre Strombahn des Pankreas möglicherweise durch eine erhöhte Aortensteifigkeit gestört werden und somit zu einer gestörten Funktion des endokrinen Pankreas führen (Chirinos, 2020).

In der SYSTEMI Studie konnte zwar in der Gruppe Prädiabetes keine erhöhte aortale Steifigkeit festgestellt werden. Patienten in der Gruppe T2DM OGTT zeigten jedoch signifikant erhöhte Werte der Aortensteifigkeit nach STEMI. Diese Patienten zeigten nach STEMI T2DM-typische Glukosewerte bei normalem HbA1c-Wert.

Die Durchführung und Interpretation eines OGTT nach einem akuten Koronarsyndrom wird aufgrund der akuten körperlichen Stressreaktion nach wie vor kontrovers diskutiert. In einem wissenschaftlichen Statement der *American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism* aus dem Jahr 2008 wurde ein OGTT nach einem STEMI erst nach Entlassung empfohlen (Deedwania et al., 2008). Die ESC-Leitlinien zu Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen empfehlen einen OGTT nach STEMI erst ab Tag 4-5, da vorher ein falsch positives Ergebnis auftreten kann (Cosentino et al., 2020). Um eine möglichst valide OGTT-Messung erlauben zu können, wurde im Rahmen der SYSTEMI Studie der OGTT erst an Tag 5 bestimmt. Zudem wurden Patienten mit akuten Infektionen und einem hiermit verbundenem gestörten Glukosestoffwechsel von der Auswertung der aortalen Daten ausgeschlossen. Die Daten der SYSTEMI weisen somit nach, dass zusätzlich zu T2DM die Gruppe T2DM OGTT nach STEMI eine möglicherweise bisher unerkannte Risikogruppe in Bezug auf Aortensteifigkeit darstellt. Dies könnte zukünftig eine bessere Überwachung und Kontrolle von Risikofaktoren für die Langzeitprognoseverbesserung motivieren.

6. *Limitationen der Studie*

Mehrere Limitationen innerhalb der vorliegenden Arbeit müssen berücksichtigt werden. Im Rahmen der Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten wurden lediglich 105 Patienten erneut untersucht. Für eine sicherere Interpretation der Daten wäre eine vollständige Verlaufsuntersuchung der initialen Studienpopulation erstrebenswert, um einen *Selection Bias* zu verhindern. Zudem konnten nur geringe Endzahlen innerhalb der verschiedenen Subgruppen erzielt werden, was zu einem sensiblen linearen Regressionsmodell führen kann. Die Power-Kalkulation weist jedoch auf eine suffiziente Studiengröße hin. Die Daten zeigten bereits innerhalb der erfassten Kohorte in gepaarten Tests stabile Ergebnisse. Darüber hinaus gibt es keine vergleichbaren Daten zu dem neu entwickelten Messverfahren *Strain*-Distensibilität zur Messung der Aortensteifigkeit: Es konnte jedoch durch den Nachweis einer besseren Beziehung im Vergleich zum Standardparameter Distensibilität zur aortalen Pulswellengeschwindigkeit gezeigt werden. Zudem die erfolgte Validierung durch die Beziehung zu etablierten Risikofaktoren einer Gefäßsteifigkeit wie das Alter sowie die technische Validierung durch die Beziehung zur PWV, welche durch die Goldstandard Methode Tonometrie ermittelt wurde. Als weitere Limitation kann angeführt werden, dass die Distensibilität nur in einer Region (Aorta ascendens) gemessen wurde. Zur weiteren Beurteilung der aortalen Steifigkeit sollten die weiteren Abschnitte der Aorta ebenfalls untersucht werden. Im Rahmen dieser Studie konnte der HOMA-Index als Parameter zur Erfassung einer Insulinresistenz aufgrund fehlender Nüchternheit bei der Blutentnahme nicht verwertet werden. Die Beziehung zwischen dem HOMA-Index und der aortalen Steifigkeit sollte in weiteren Studien untersucht werden. Die weitere Validierung der Daten sollte zudem durch zukünftige größere Stichproben sichergestellt werden.

V. Literaturverzeichnis

- Agnoletti, D., Mansour, A. S., Zhang, Y., Protogerou, A. D., Ouerdane, S., Blacher, J., & Safar, M. E. (2017). Clinical interaction between diabetes duration and aortic stiffness in type 2 diabetes mellitus. *J Hum Hypertens*, *31*(3), 189-194. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.58>
- Almacá, J., Weitz, J., Rodríguez-Díaz, R., Pereira, E., & Caicedo, A. (2018). The Pericyte of the Pancreatic Islet Regulates Capillary Diameter and Local Blood Flow. *Cell Metab*, *27*(3), 630-644 e634. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.016>
- American Diabetes, A. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *33 Suppl 1*(Suppl 1), S62-69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Andersen, H. R., Nielsen, T. T., Rasmussen, K., Thuesen, L., Kelbaek, H., Thayssen, P., Abildgaard, U., Pedersen, F., Madsen, J. K., Grande, P., Villadsen, A. B., Krusell, L. R., Haghfelt, T., Lomholt, P., Husted, S. E., Vigholt, E., Kjaergard, H. K., Mortensen, L. S., & Investigators, D.-. (2003). A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, *349*(8), 733-742. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025142>
- Angoff, R., Mosarla, R. C., & Tsao, C. W. (2021). Aortic Stiffness: Epidemiology, Risk Factors, and Relevant Biomarkers. *Front Cardiovasc Med*, *8*, 709396. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.709396>
- Bell, V., Mitchell, W. A., Sigurdsson, S., Westenberg, J. J., Gotal, J. D., Torjesen, A. A., Aspelund, T., Launer, L. J., de Roos, A., Gudnason, V., Harris, T. B., & Mitchell, G. F. (2014). Longitudinal and circumferential strain of the proximal aorta. *J Am Heart Assoc*, *3*(6), e001536. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001536>
- Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Boutouyrie, P., Cameron, J., Chen, C. H., Cruickshank, J. K., Hwang, S. J., Lakatta, E. G., Laurent, S., Maldonado, J., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Newman, A. B., Ohishi, M., Pannier, B., . . . Wilkinson, I. B. (2014). Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of

prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*, 63(7), 636-646. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>

Blaise, S., Romier, B., Kawecki, C., Ghirardi, M., Rabenoelina, F., Baud, S., Duca, L., Maurice, P., Heinz, A., Schmelzer, C. E., Tarpin, M., Martiny, L., Garbar, C., Dauchez, M., Debelle, L., & Durlach, V. (2013). Elastin-derived peptides are new regulators of insulin resistance development in mice. *Diabetes*, 62(11), 3807-3816. <https://doi.org/10.2337/db13-0508>

Bonner, F., Gastl, M., Nienhaus, F., Rothe, M., Jahn, A., Pfeiler, S., Gross, U., Schultheiss, H. P., Ibanez, B., Kozerke, S., Szendroedi, J., Roden, M., Westenfeld, R., Schrader, J., Flogel, U., Heusch, G., & Kelm, M. (2022). Regional analysis of inflammation and contractile function in reperfused acute myocardial infarction by in vivo (19)F cardiovascular magnetic resonance in pigs. *Basic Res Cardiol*, 117(1), 21. <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00928-5>

Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Humphrey, J. D., & Mitchell, G. F. (2021). Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*, 128(7), 864-886. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061>

Cardoso, C. R. L., Leite, N. C., & Salles, G. F. (2022). Prognostic impact of changes in aortic stiffness for cardiovascular and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro cohort study. *Cardiovasc Diabetol*, 21(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01514-8>

Cardoso, C. R. L., Leite, N. C., & Salles, G. F. (2023). Relative prognostic importance of aortic and brachial blood pressures for cardiovascular and mortality outcomes in patients with resistant hypertension and diabetes: a two cohorts prospective study. *J Hypertens*. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003387>

Chen, H., Chen, Y., Wu, W., Chen, Z., Cai, Z., Chen, Z., Yan, X., & Wu, S. (2020). Prolonged hyperlipidemia exposure increases the risk of arterial stiffness in young adults: a cross-sectional study in a cohort of Chinese. *BMC Public Health*, 20(1), 1091. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09211-5>

- Chirinos, J. A. (2020). Large Artery Stiffness and New-Onset Diabetes. *Circ Res*, 127(12), 1499-1501. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318317>
- Chirinos, J. A., Segers, P., Hughes, T., & Townsend, R. (2019). Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 74(9), 1237-1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Juni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Ostgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., . . . Group, E. S. C. S. D. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 41(2), 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- Das, A., Kelly, C., Teh, I., Stoeck, C. T., Kozerke, S., Sharrack, N., Swoboda, P. P., Greenwood, J. P., Schneider, J. E., Plein, S., & Dall'Armellina, E. (2023). Pathophysiology of LV Remodeling Following STEMI: A Longitudinal Diffusion Tensor CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 16(2), 159-171. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.04.002>
- Deedwania, P., Kosiborod, M., Barrett, E., Ceriello, A., Isley, W., Mazzone, T., Raskin, P., American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, P. A., & Metabolism. (2008). Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 117(12), 1610-1619. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188629>
- Destatis. (2022). Todesursachenstatistik 2021: 7 % aller Todesfälle gehen direkt auf COVID-19 zurück; Pressemitteilung Nr. 544 vom 16. Dezember 2022.
- Dinneen, S., Gerich, J., & Rizza, R. (1992). Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 327(10), 707-713. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271007>

Doonan, R. J., Hausvater, A., Scallan, C., Mikhailidis, D. P., Pilote, L., & Daskalopoulou, S. S. (2010). The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res*, 33(5), 398-410. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.25>

Duale Reihe Innere Medizin, 3. Auflage. (2013). Georg Thieme Verlag.

Duca, L., Blaise, S., Romier, B., Laffargue, M., Gayral, S., El Btaouri, H., Kawecki, C., Guillot, A., Martiny, L., Debelle, L., & Maurice, P. (2016). Matrix ageing and vascular impacts: focus on elastin fragmentation. *Cardiovasc Res*, 110(3), 298-308. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw061>

Eitel, I., de Waha, S., Wohrle, J., Fuernau, G., Lurz, P., Pauschinger, M., Desch, S., Schuler, G., & Thiele, H. (2014). Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 64(12), 1217-1226. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1194>

Eitel, I., Desch, S., Fuernau, G., Hildebrand, L., Gutberlet, M., Schuler, G., & Thiele, H. (2010). Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 55(22), 2470-2479. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.049>

Eitel, I., Stiermaier, T., Lange, T., Rommel, K. P., Koschalka, A., Kowallick, J. T., Lotz, J., Kutty, S., Gutberlet, M., Hasenfuss, G., Thiele, H., & Schuster, A. (2018). Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11(10), 1433-1444. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.11.034>

Eraranta, A., Tikkakoski, A., & Porsti, I. H. (2017). Byung Gyu Kim et al.: Reduced systemic vascular resistance is the underlying hemodynamic mechanism in nitrate-stimulated vasovagal syncope during head-up tilt-table test. *J Arrhythm*, 33(1), 6. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.04.001>

Fantin, F., Mattocks, A., Bulpitt, C. J., Banya, W., & Rajkumar, C. (2007). Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing*, 36(1), 43-48. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl115>

- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2), 175-191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>
- Feistritzer, H. J., Klug, G., Reinstadler, S. J., Mair, J., Seidner, B., Mayr, A., Franz, W. M., & Metzler, B. (2015). Aortic stiffness is associated with elevated high-sensitivity cardiac troponin T concentrations at a chronic stage after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Hypertens*, 33(9), 1970-1976. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000644>
- Feistritzer, H. J., Klug, G., Reinstadler, S. J., Reindl, M., Niess, L., Nalbach, T., Kremser, C., Mayr, A., & Metzler, B. (2017). Prognostic Value of Aortic Stiffness in Patients After ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*, 6(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005590>
- Feistritzer, H. J., Reinstadler, S. J., Klug, G., Kremser, C., Rederlechner, A., Mair, J., Muller, S., Franz, W. M., & Metzler, B. (2016). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with aortic stiffness in patients presenting with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 5(8), 560-567. <https://doi.org/10.1177/2048872615610866>
- Fleck et al. (2018). *Deutscher Herzbericht 2017: Immer weniger Herzinfarkt-Tote dank Fortschritten der modernen Herz-Medizin; In: Presstext DGK 01/2018*
- Frantz, S., Hundertmark, M. J., Schulz-Menger, J., Bengel, F. M., & Bauersachs, J. (2022). Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*, 43(27), 2549-2561. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac223>
- Gayoso-Diz, P., Otero-Gonzalez, A., Rodriguez-Alvarez, M. X., Gude, F., Garcia, F., De Francisco, A., & Quintela, A. G. (2013). Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*, 13, 47. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>

- Habert, P., Bentatou, Z., Aldebert, P., Finas, M., Bartoli, A., Bal, L., Lalande, A., Rapacchi, S., Guye, M., Kober, F., Bernard, M., & Jacquier, A. (2018). Exercise stress CMR reveals reduced aortic distensibility and impaired right-ventricular adaptation to exercise in patients with repaired tetralogy of Fallot. *PLoS One*, *13*(12), e0208749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208749>
- Haydar, A. A., Covic, A., Colhoun, H., Rubens, M., & Goldsmith, D. J. (2004). Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int*, *65*(5), 1790-1794. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00581.x>
- Heidemann, C., & Scheidt-Nave, C. (2017). Prevalence, incidence and mortality of diabetes mellitus in adults in Germany – A review in the framework of the Diabetes Surveillanc. In (Vol. 2): Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- Heidrich, J., Wellmann, J., Hense, H. W., Siebert, E., Liese, A. D., Lowel, H., & Keil, U. (2003). [Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community--13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study]. *Z Kardiol*, *92*(6), 445-454. <https://doi.org/10.1007/s00392-003-0930-7> (Klassische Risikofaktoren für Herzinfarkt und Gesamtsterblichkeit in der Bevölkerung. 13-Jahres-Follow-up der MONICA Augsburg-Kohortenstudie.)
- Henze, L. A., Luong, T. T. D., Boehme, B., Masyout, J., Schneider, M. P., Brachs, S., Lang, F., Pieske, B., Pasch, A., Eckardt, K. U., Voelkl, J., & Alesutan, I. (2019). Impact of C-reactive protein on osteo-/chondrogenic transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells. *Aging (Albany NY)*, *11*(15), 5445-5462. <https://doi.org/10.18632/aging.102130>
- Herold, G. (2019). *Innere Medizin 2019*. De Gruyter. https://librarysearch.cardiff.ac.uk/openurl/44WHELF_CAR/44WHELF_CAR:44WHELF_CAR_VU1?u.ignore_date_coverage=true&rft.mms_id=9912146663002420

- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimsky, P., & Group, E. S. C. S. D. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39(2), 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Ibrahim el, S. H., Johnson, K. R., Miller, A. B., Shaffer, J. M., & White, R. D. (2010). Measuring aortic pulse wave velocity using high-field cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12(1), 26. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-26>
- Imbalzano, E., Vatrano, M., Mandraffino, G., Ghiadoni, L., Gangemi, S., Bruno, R. M., Ciconte, V. A., Paunovic, N., Costantino, R., Mormina, E. M., Ceravolo, R., Saitta, A., & Dattilo, G. (2015). Arterial stiffness as a predictor of recovery of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*, 31(8), 1545-1551. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0733-8>
- Jagannathan, R., Neves, J. S., Dorcely, B., Chung, S. T., Tamura, K., Rhee, M., & Bergman, M. (2020). The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 13, 3787-3805. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S246062>
- Jaminon, A., Reesink, K., Kroon, A., & Schurgers, L. (2019). The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci*, 20(22). <https://doi.org/10.3390/ijms20225694>
- Kim, H. W., Farzaneh-Far, A., & Kim, R. J. (2009). Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*, 55(1), 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.059>

- Lacolley, P., Regnault, V., Segers, P., & Laurent, S. (2017). Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*, 97(4), 1555-1617. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2017>
- Laurent, S., & Boutouyrie, P. (2015). The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*, 116(6), 1007-1021. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303596>
- Leahy, J. L. (2005). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*, 36(3), 197-209. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.01.003>
- Levisianou, D., Foussas, S., Skopelitis, E., Adamopoulou, E., Xenopoulou, T., Destounis, A., Koukoulis, G., Skoularigis, I., Melidonis, A., & Triposkiadis, F. (2013). Arterial stiffness predicts risk for long-term recurrence in patients with type 2 diabetes admitted for acute coronary event. *Diabetes Res Clin Pract*, 99(3), 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.023>
- Libby, P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(9), 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- Lu, Y., Pechlaner, R., Cai, J., Yuan, H., Huang, Z., Yang, G., Wang, J., Chen, Z., Kiechl, S., & Xu, Q. (2020). Trajectories of Age-Related Arterial Stiffness in Chinese Men and Women. *J Am Coll Cardiol*, 75(8), 870-880. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.039>
- Majid, H., Masood, Q., & Khan, A. H. (2017). Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR): A Better Marker for Evaluating Insulin Resistance Than Fasting Insulin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*, 27(3), 123-126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28406767>
- Mansour, A. S., Yannoutsos, A., Majahalme, N., Agnoletti, D., Safar, M. E., Ouerdane, S., & Blacher, J. (2013). Aortic stiffness and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *J Hypertens*, 31(8), 1584-1592. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283613074>

- Massalha, E., Brodov, Y., Oren, D., Fardman, A., Natanzon, S. S., Mazin, I., Beinart, R., Goldkorn, R., Konen, E., Segni, E. D., Segev, A., Beigel, R., Matetzky, S., & Goitein, O. (2022). Pericardial Involvement in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction as Detected by Cardiac MRI. *Front Cardiovasc Med*, *9*, 752626. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.752626>
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28*(7), 412-419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Matthias Nauck, C. G., Astrid Petersmann, Dirk Müller-Wieland, Ulrich A. Müller, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Erwin Schleicher, Rüdiger Landgraf. (2020). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologie 2020*, *15*, S9–S17. <https://doi.org/10.1055/a-1193-3185>
- McCarthy, C. P., Kolte, D., Kennedy, K. F., Vaduganathan, M., Wasfy, J. H., & Januzzi, J. L., Jr. (2021). Patient Characteristics and Clinical Outcomes of Type 1 Versus Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, *77*(7), 848-857. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.034>
- Mitchell, G. F., Parise, H., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Keyes, M. J., Vita, J. A., Vasan, R. S., & Levy, D. (2004). Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, *43*(6), 1239-1245. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa>
- Muhammad, I. F., Borne, Y., Ostling, G., Kennback, C., Gottsater, M., Persson, M., Nilsson, P. M., & Engstrom, G. (2017). Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*, *40*(12), 1739-1745. <https://doi.org/10.2337/dc17-1071>
- Musa, T. A., Uddin, A., Fairbairn, T. A., Dobson, L. E., Sourbron, S. P., Steadman, C. D., Motwani, M., Kidambi, A., Ripley, D. P., Swoboda, P. P., McDiarmid, A. K.,

- Erhayiem, B., Oliver, J. J., Blackman, D. J., Plein, S., McCann, G. P., & Greenwood, J. P. (2016). Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR. *J Cardiovasc Magn Reson*, *18*(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0256-z>
- O'Rourke, M. F., & Mancia, G. (1999). Arterial stiffness. *J Hypertens*, *17*(1), 1-4. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917010-00001>
- Park, S., & Lakatta, E. G. (2012). Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J*, *53*(2), 258-261. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.2.258>
- Partida, R. A., Libby, P., Crea, F., & Jang, I. K. (2018). Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, *39*(22), 2070-2076. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx786>
- Peyster, E., Chen, J., Feldman, H. I., Go, A. S., Gupta, J., Mitra, N., Pan, Q., Porter, A., Rahman, M., Raj, D., Reilly, M., Wing, M. R., Yang, W., Townsend, R. R., & Investigators, C. S. (2017). Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens*, *30*(4), 400-408. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw164>
- Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (1990). Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, *81*(4), 1161-1172. <https://doi.org/10.1161/01.cir.81.4.1161>
- Rawshani, A., Rawshani, A., Franzen, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., Zethelius, B., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Rosengren, A., & Gudbjornsdottir, S. (2018). Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, *379*(7), 633-644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- Reindl, M., Eitel, I., & Reinstadler, S. J. (2020). Role of Cardiac Magnetic Resonance to Improve Risk Prediction Following Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*, *9*(4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041041>

- Reinstadler, S. J., Feistritz, H. J., Klug, G., Mayr, A., Huybrechts, L., Hammerer-Lercher, A., Mair, J., Franz, W. M., & Metzler, B. (2015). Biomarkers of hemodynamic stress and aortic stiffness after STEMI: a cross-sectional analysis. *Dis Markers*, 2015, 717032. <https://doi.org/10.1155/2015/717032>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J. P., Cornel, J. H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Cifkova, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., . . . Group, C. T. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 377(12), 1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- Ryu, J., Lee, C. W., Shin, J. A., Park, C. S., Kim, J. J., Park, S. J., & Han, K. H. (2007). FcγRIIIa mediates C-reactive protein-induced inflammatory responses of human vascular smooth muscle cells by activating NADPH oxidase 4. *Cardiovasc Res*, 75(3), 555-565. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.027>
- Sciatti, E., Vizzardi, E., Castiello, A., Valentini, F., Bonadei, I., Gelsomino, S., Lorusso, R., & Metra, M. (2018). The role of type 2 diabetes mellitus on hypertensive-related aortic stiffness. *Echocardiography*, 35(6), 798-803. <https://doi.org/10.1111/echo.13841>
- Sell, D. R., & Monnier, V. M. (2012). Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation - a mini-review. *Gerontology*, 58(3), 227-237. <https://doi.org/10.1159/000334668>
- Servier Medical Art. In: Lizenz: Creative Commons Attribution 3.0 Unported License
- Shaikh, A. Y., Wang, N., Yin, X., Larson, M. G., Vasan, R. S., Hamburg, N. M., Magnani, J. W., Ellinor, P. T., Lubitz, S. A., Mitchell, G. F., Benjamin, E. J., & McManus, D. D. (2016). Relations of Arterial Stiffness and Brachial Flow-Mediated Dilation With New-Onset Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Hypertension*, 68(3), 590-596. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07650>

- Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016). Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*, *11*, 95-104. <https://doi.org/10.4137/BMI.S38440>
- Sobh, D. M., Tawfik, A. M., Batouty, N. M., Sobh, H. M., Hamdy, N., Bakr, A., Eid, R., Awad, M. H., & Gadelhak, B. (2022). Impaired aortic strain and distensibility by cardiac MRI in children with chronic kidney disease. *Sci Rep*, *12*(1), 11079. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15017-9>
- St John Sutton, M., Lee, D., Rouleau, J. L., Goldman, S., Plappert, T., Braunwald, E., & Pfeffer, M. A. (2003). Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation*, *107*(20), 2577-2582. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000070420.51787.A8>
- Stumpf, C., Sheriff, A., Zimmermann, S., Schaefauer, L., Schlundt, C., Raaz, D., Garlichs, C. D., & Achenbach, S. (2017). C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Arch Med Sci*, *13*(5), 1086-1093. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69327>
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, *365*(9467), 1333-1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- Swirski, F. K., & Nahrendorf, M. (2018). Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*, *18*(12), 733-744. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., & Group, E. S. C. S. D. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, *40*(3), 237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
- Urbina, E. M., Kimball, T. R., Khoury, P. R., Daniels, S. R., & Dolan, L. M. (2010). Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related

type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*, 28(8), 1692-1698.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833a6132>

Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Juni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sadaba, J. R., . . . Group, E. E. S. D. (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 43(7), 561-632.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>

Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F. U., Protogerou, A. D., Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., Weber, T., Artery, S., European Society of Hypertension Working Group on Vascular, S., Function, & European Network for Noninvasive Investigation of Large, A. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 30(3), 445-448.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>

van der Meer, R. W., Diamant, M., Westenberg, J. J., Doornbos, J., Bax, J. J., de Roos, A., & Lamb, H. J. (2007). Magnetic resonance assessment of aortic pulse wave velocity, aortic distensibility, and cardiac function in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9(4), 645-651.
<https://doi.org/10.1080/10976640601093703>

Voges, I., Jerosch-Herold, M., Hedderich, J., Pardun, E., Hart, C., Gabbert, D. D., Hansen, J. H., Petko, C., Kramer, H. H., & Rickers, C. (2012). Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14(1), 77.
<https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-77>

Weber, T., Ammer, M., Rammer, M., Adji, A., O'Rourke, M. F., Wassertheurer, S., Rosenkranz, S., & Eber, B. (2009). Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison

with invasive measurement. *J Hypertens*, 27(8), 1624-1630.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832cb04e>

Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (7th 2014. ed.). Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>

Widimsky, P., Budesinsky, T., Vorac, D., Groch, L., Zelizko, M., Aschermann, M., Branny, M., St'asek, J., Formanek, P., & Investigators, P. S. G. (2003). Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*, 24(1), 94-104. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00468-2](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00468-2)

Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, 26(2), 19-39.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278749>

Zheng, M., Zhang, X., Chen, S., Song, Y., Zhao, Q., Gao, X., & Wu, S. (2020). Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study. *Circ Res*, 127(12), 1491-1498.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317950>

Zijlstra, F., Hoorntje, J. C., de Boer, M. J., Reiffers, S., Miedema, K., Ottervanger, J. P., van 't Hof, A. W., & Suryapranata, H. (1999). Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 341(19), 1413-1419. <https://doi.org/10.1056/NEJM199911043411901>

VI. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der SYSTEMI Kohorte	16
Tabelle 2: Demographische Eigenschaften der SYSTEMI Kohorte allgemein und innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels bei Indexhospitalisierung;	34
Tabelle 3: Der Glukosestoffwechsel zeigt keinen Einfluss auf den Aortalen Einstrom nach STEMI: Linksventrikuläre Volumina, Funktion und Infarkteigenschaften bei der SYSTEMI Kohorte und innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels (T2DM, IGT; IFG; NGT) bei Indexhospitalisierung;	35
Tabelle 4: Systemische und zentrale Hämodynamik bei der SYSTEMI Kohorte und innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels (T2DM, IGT; IFG; NGT) bei Indexhospitalisierung;	36
Tabelle 5: T2DM und T2DM OGTT sind signifikant mit der Pulswellengeschwindigkeit assoziiert. Mittelwerte der initialen aortalen Steifigkeitsparameter innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels mit Darstellung des Signifikanzniveaus. PWV in m/s, Distensibilität in 10^{-3}mmHg^{-1} , <i>Strain</i> -Distensibilität in %/mmHg.....	43
Tabelle 6: NT-ProBNP hängt signifikant mit der Aortensteifigkeit zusammen. Beziehung zwischen den aortalen Steifigkeitsparametern (PWV, Distensibilität, <i>Strain</i> -Distensibilität) und dem bei Indexhospitalisierung maximal gemessenen NT-ProBNP Wert; max, maximal; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AoA, Aorta ascendens. Rangkorrelationsanalyse nach Spearman.....	45
Tabelle 7: Signifikanter Zusammenhang zwischen T2DM und PWV unabhängig von Alter, kardiovaskulärer Risikofaktoren (Blutdruck, LDL-Cholesterin, BMI, Nikotin), vorherigem Myokardinfarkt sowie NT-ProBNP.....	46
Tabelle 8: Unabhängige Beziehung zwischen den Kovariablen Alter, T2DM und Nikotinkonsum mit der unabhängigen Variable PWV. Robuste Multiple lineare Regression mittels Bootstrapping (mit Angabe des Konfidenzintervalls).	47
Tabelle 9: CRP zeigt keine signifikante und unabhängige Beziehung zur PWV.....	52
Tabelle 10: Signifikante und unabhängige Beziehung zwischen den Kovariablen Alter, T2DM und nicht LVSF mit der unabhängigen Variable PWV. Das linksventrikuläre Schlagvolumen zeigt keinen signifikanten, unabhängigen Zusammenhang zur Variable Pulswellengeschwindigkeit.	53
Tabelle 11: Das linksventrikuläre Schlagvolumen zeigt keinen signifikanten, unabhängigen Zusammenhang zur Variable Distensibilität. Robuste Multiple lineare Regression mittels Bootstrapping (mit Angabe des Konfidenzintervalls); Beta, Nicht-standardisierter Beta Koeffizient; KI, Konfidenzintervall;	54

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Akuter Vorderwandinfarkt mit Darstellung eines rupturierten arteriosklerotischen Plaque. Abbildungen (modifiziert) mit Genehmigung von Servier Medical Art von Servier, Lizenz: Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/) (Servier Medical Art)	1
Abbildung 2: schematische Darstellung der klinischen Präsentation eines akuten Myokardinfarkts. Abbildung mit Genehmigung von Servier Medical Art von Servier, Lizenz: Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)(Servier Medical Art)	3

Abbildung 3: Bipolarer Gradientenimpuls Phasenkontrast-MRT schematisch: Darstellung der Phasenänderung stationärer Spins im Gegensatz zur fehlenden netto-Phasenänderung stationärer Spins.....	23
Abbildung 4: Die Intensität des Magnitudenbilds der Phasenkontrastmessung kodiert für die Partikelgeschwindigkeit. Durchgezogene Linie=Aorta ascendens; Gestrichelte Linie=Aorta descendens; Stern= Truncus pulmonalis; Sehr hell=hohe Geschwindigkeit (Aorta ascendens); Sehr dunkel=hohe Geschwindigkeit in entgegengesetzter Richtung (Aorta descendens);.....	24
Abbildung 5: Automatische Berechnung der Geschwindigkeit und Volumina mittels Circle CVI42 Phasenkontrastaufnahme der Aorta ascendens sowie descendens; Links oben: „Phase“ Aufnahme mit Geschwindigkeitsinformationen in einer definierten Region-of-interest (ROI); Rechts oben: „Magnitude“ Aufnahme für die Erstellung der Kontur (rot=Aorta ascendens, grün=Aorta descendens); Links unten: Fluss der Aorta ascendens und descendens; in rot: Aorta ascendens; in grün Aorta descendens	26
Abbildung 6: Fluss-Zeit-Diagramm der Aorta ascendens und Aorta descendens als Grundlage zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit; in schwarz: Geschwindigkeitskurve der Aorta ascendens über die Zeit in cm/s; in grau: Geschwindigkeitskurve der Aorta descendens über die Zeit in cm/s. Die Zeitdifferenz wird zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit genutzt.	27
Abbildung 7: Distanzbestimmung zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit. Links: sagittaler Anschnitt der Aorta ascendens, Aortenbogen sowie Aorta descendens; Die gelbe Linien markieren die Ebene der Aorta ascendens und descendens, welche in der Phasenkontrastaufnahme verwendet wurde.....	28
Abbildung 8: Berechnung der aortalen Distensibilität durch manuelle Konturierung in Systole und Diastole. Anschnitt der Aorta ascendens mit der maximalen Flächenerfassung während der Systole sowie der minimalen Fläche während der Diastole als Grundlage zur Berechnung der Distensibilität; Links: Maximale Fläche der Aorta ascendens; Rechts: Minimale Fläche der Aorta ascendens	29
Abbildung 9: Quantifizierung des radialen aortalen <i>Strain</i> . <i>Feature Tracking</i> der Aorta ascendens, CVI42; Links oben: rote Linie: endotheliale Kontur der Aorta ascendens; grüne Linie: Adventitia der Aorta ascendens; Mitte unten: <i>Radial Strain</i> Kurve mit Angabe der aortalen Deformierung in Prozent; Rechts oben: farbiges <i>Strain</i> Overlay im Bereich der <i>Region of Interest</i> (Wand der Aorta ascendens).....	30
Abbildung 10: Flussdiagramm der SYSTEMI Studie, Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf den vorherigen absoluten Wert. STEMI, ST-Hebungsinfarkt, BMI, <i>body mass index</i> ; HbA1c, Hämoglobin A1c; OGTT, Orale Glukosetoleranztest; CMR, <i>cardiovascular magnetic resonance</i>	32
Abbildung 11: Histogramm der Pulswellengeschwindigkeit innerhalb der SYSTEMI Kohorte. PWV=Pulswellengeschwindigkeit; CMR= <i>Cardiovascular magnetic resonance</i> ; Normalverteilungs-Test: Shapiro-Wilk $p < 0,001$	36
Abbildung 12: Histogramm der Distensibilität innerhalb der SYSTEMI Kohorte.	37
Abbildung 13: Histogramm der <i>Strain</i> -Distensibilität innerhalb der SYSTEMI Kohorte.	37
Abbildung 14: Schwacher linearer Zusammenhang zwischen CMR und Tonometrie bei der Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit. Streudiagramm der einzelnen Datenpunkte (n=92) zur Validierung der Steifigkeitsmessungen der Magnetresonanztomographie. PWV in m/s.	38
Abbildung 15: Histogramm der Nüchternglukosewerte in der SYSTEMI Kohorte.	40
Abbildung 16: Histogramm der Postprandialen Glukosewerte in der SYSTEMI Kohorte. Normalverteilungs-Test: Shapiro-Wilk $p < 0,001$	40
Abbildung 17: Endzahlen entlang der Subgruppen des Glukosestoffwechsels bei Indexhospitalisierung. T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; T2DM OGTT, Diabetes Mellitus Orale Glukosetoleranz, IGT= <i>Impaired Glucose Tolerance</i> , IFG= <i>Impaired Fasting Glucose</i> ; NGT, Normale Glukosetoleranz	41
Abbildung 18: Im Prädiabetes (HbA1c $\geq 5,7\%$ und $< 6,4\%$ (n=26) zeigen sich heterogene OGTT abhängige Klassifizierungen Kreisdiagramm mit Darstellung des Glukosestoffwechsels der Patienten mit HbA1c $\geq 5,7\%$ und $< 6,4\%$ T2DM OGTT, Diabetes Mellitus Orale Glukosetoleranz; IGT, <i>Impaired Glucose Tolerance</i> ; IFG, <i>Impaired Fasting Glucose</i> ; NGT, Normale Glukosetoleranz.....	42

Abbildung 19: Höhere PWV bei T2DM und T2DM OGTT gegenüber Prädiabetes und NGT. Einzelpunktdarstellung der Pulswellengeschwindigkeit (bei Indexhospitalisierung) innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Glukosestoffwechsels: T2DM, T2DM OGTT; IGT; IFG; IGT+IFG, NGT Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie;	43
Abbildung 20: T2DM zeigt unabhängig von der Methode signifikant höhere PWV. gepaarte PWV-Werte aus Tonometrie sowie CMR; Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IFG, <i>Impaired Fasting Glucose</i>; IGT, <i>Impaired Glucose Tolerance</i>;	44
Abbildung 21: Keine signifikante Veränderung der aortalen Steifigkeitsparameter PWV und Distensibilität nach 6 Monaten. Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; 6 Mo, 6 Monate	48
Abbildung 22 Keine signifikante Veränderung der <i>Strain</i>-Distensibilität nach 6 Monaten, nach Entfernung der Ausreißer. Veränderung der einzelnen Datenpunkte der gepaarten <i>Strain</i>-Distensibilität akut und im Langzeitverlauf nach STEMI; Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; 6 Mo, 6 Monate;	49
Abbildung 23: Signifikante Erhöhung der PWV bei T2DM im Rahmen der Indexhospitalisierung und Persistenz erhöhter Steifigkeit bei T2DM nach 6 Monaten. Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; IFG, <i>Impaired Fasting Glucose</i>; IGT, <i>Impaired Glucose Tolerance</i>;	50
Abbildung 24: Signifikante Erhöhung der <i>Strain</i>-Distensibilität bei T2DM im Rahmen der Indexhospitalisierung ($p < 0,001$) sowie nach 6 Monaten ($p = 0,04$). Jeder Punkt entspricht einem Datenpunkt; Markierung des arithmetischen Mittelwerts durch eine rote Linie; ...	51

VII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Unterstützung und Hilfe die Anfertigung dieser Dissertationsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst dem Klinikdirektor Prof. Dr. Malte Kelm für die Ermöglichung der Promotion in der Klinik für Kardiologie. Zudem danke ich ihm für die vielen inhaltlichen Hilfestellungen, den persönlichen Austausch sowie seinem persönlichen Interesse an der Erstellung der Dissertation sowie die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Darüber hinaus danke ich meinem Doktorvater und Mentor PD Dr. Florian Bönner für die Betreuung dieser Arbeit, die persönliche Hilfe und die vielfache Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffneten. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir für immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben.

Mein besonderer Dank gilt zudem meiner Betreuerin Dr. Mareike Cramer für ihre persönliche und hingebungsvolle Unterstützung bei der Durchführung sowie Umsetzung der gesamten Arbeit von Beginn an. Mareike hat mich über die Jahre besonders durch zahlreiche inhaltliche Hilfestellungen sowie Anleitungen bei der Durchführung des Projektes essenziell unterstützt.

Bei meiner *Familie* und insbesondere meinen *Eltern* möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken, dass sie mir ermöglicht haben, meine Pläne zu verwirklichen, für ihre Unterstützung und Liebe.