

**Mikroembolisation und Myonekrosen nach elektiven  
perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit  
Diabetes mellitus Typ II mit und ohne Vormedikation  
mittels Pioglitazon:  
Eine randomisierte, plazebo-kontrollierte, intrakoronare  
Doppler-Ultraschall-Studie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich Schiller Universität Jena

**von** Maria Seeber

**geboren am** 05.03.1987 **in** Arnstadt

## Gutachter

1. PD Dr. med. Tudor C. Pörner, Universitätsklinikum Jena, Klinik f. Innere Medizin I
2. PD Dr. med. Undine Ott, Universitätsklinikum Jena, Klinik f. Innere Medizin III
3. PD Dr. med. Frank Weidemann, Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik

Tag der öffentlichen Verteidigung: 29.11.2011

## Abkürzungsverzeichnis

---

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Konversions-Enzym
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AHA	American Heart Association
ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
ASS	Azetylsalizylsäure
AT <sub>1</sub>	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1
BMI	Body-Maß-Index
BMS	Bare Metal Stent
CETP	Cholesterol-Ester-Transfer-Protein
CK (-MB)	Creatin-Kinase (-Myokard-Typ)
COPD	Chronisch obstruktive Bronchialerkrankung
CRP	Kapsel reaktives Protein
DDP	Dipeptidyl-Peptidase
DES	Drug Eluting Stent, Medikamentenbeschichteter Stent
DS	Diameter der Stenose
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GLUT	Glukosetransporter
HBA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HITS	High intensity transient signals
HOMA-IR	Homeostatic model assessment of Insulinresistenz
HOMA-S	Homeostatic model assessment – Sensitivity
hs-CRP	High sensitive C-reactive peptide
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Left Coronary Artery
LDL	Low-density lipoprotein

LIMA	Left internal mammary artery
MACCE	Major Cardial and Cerebrovascular Events
MLD	Minimaler Durchmesser einer Stenose
MMOL	Millimol
MMP	Matrixmetalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomografie
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NIDDM	Non insulin dependent Diabetes mellitus
NO	Nitric Oxid
NYHA	New-York-Heart-Association
PAI-1	Plasminogen-Activator-Inhibitor-1
PCI	Percutaneous coronary intervention
PDGF	Platelet-derived growth-factor
PPAR $\gamma$	Peroxisome-Proliferator-Aktivierter-Rezeptor gamma
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
RIMA	Right internal mammary artery
RIVA	Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie
RLD	Referenzlumendurchmesser einer Stenose
ROC	Receiver Operating Curve
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$
TZD	Thiazolidindion
TnI	Troponin
ULN	Upper Limit of Normal
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Health Organization

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>3</b>
1.1 Koronare Herzerkrankung.....	3
1.1.1 Epidemiologie der KHK .....	3
1.1.2 Pathogenese der KHK.....	3
1.1.3 Therapie der KHK.....	5
1.1.3.1 Interventionelle Therapie .....	5
1.1.3.2 Komplikationen und Risiken der interventionellen Therapie .....	7
1.1.3.3 Chirurgische Therapie.....	9
1.1.4 Prognose der KHK.....	9
1.2 Diabetes mellitus Typ II.....	9
1.2.1 Epidemiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II.....	9
1.2.2 Diabetes mellitus und KHK .....	12
1.2.3 Therapie des Diabetes mellitus .....	16
1.2.3.1 Nicht-medikamentöse Therapie .....	16
1.2.3.2 Orale Antidiabetika .....	16
1.2.3.3 Insulintherapie.....	17
1.3 Thiazolidindione .....	18
1.3.1 Pharmakologische Grundlagen .....	18
1.3.2 Indikationsspektrum der Glitazone .....	19
1.3.3 Glitazone und KHK bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II .....	20
1.4 HITS –Messung .....	22
1.4.1 Hintergrund der HITS .....	22
1.4.2 Technische Grundlagen.....	22
<b>2 Ziele der Arbeit und Fragestellung .....</b>	<b>24</b>

---

<b>3</b>	<b>Studiendesign und Methodik .....</b>	<b>26</b>
3.1	Multizentrische Studie ATS-K021/D-Pio-111.....	26
3.2	Jena Substudie.....	26
3.3	Studiendesign .....	27
3.3.1	Einschlusskriterien .....	27
3.3.2	Ausschlusskriterien .....	27
3.3.3	Endpunkte .....	28
3.3.4	Studienablauf.....	29
3.3.4.1	zeitlicher Ablauf.....	29
3.3.4.2	klinische Parameter .....	30
3.3.4.3	Laborparameter .....	31
3.3.4.4	Interventionelle Parameter .....	32
3.4	HITS-Messung mittels intrakoronarem Ultraschall.....	34
3.5	Statistische Auswertung.....	36
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
4.1	Patientenpopulation.....	37
4.1.1	Demografische Daten.....	37
4.1.2	Vitalparameter.....	39
4.1.3	Begleiterkrankungen .....	41
4.1.4	Medikation .....	42
4.2	Veränderungen der Vitalparameter im Verlauf der Studie .....	44
4.3	Veränderung der Laborparameter im Verlauf der Studie .....	45
4.4	Kardiale Biomarker.....	49
4.5	Ergebnisse der Substudie Jena .....	53
4.5.1	Läsionscharakteristik und Prozedurale Komplikationen .....	54
4.5.2	Angiografische und prozedurale Daten.....	54
4.5.3	Auftreten von High Intensity Transient Signals .....	55
4.5.4	Korrelation zwischen HITS und TnI.....	57
4.5.5	Prädiktoren von Mikroembolien .....	59
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>60</b>
5.1	Diskussion der Hypothesen.....	60

5.2	Kritik und Limitation .....	73
5.3	Ausblick .....	74
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>75</b>
	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>91</b>
	<b>Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>102</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>103</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Zusammenfassung

---

Diabetes mellitus Typ II ist eine fortschreitende Stoffwechselerkrankung mit hohem Risiko für mikro- und makrovaskuläre Veränderungen, wie koronare Herzkrankheit (KHK). Zur Behandlung der stenosierenden KHK wird in der Regel eine perkutane koronare Intervention (PCI) durchgeführt. Ein Anstieg kardialer Biomarker, wie CK und Troponin I (TnI), ist eine häufige Komplikation nach PCI mit folgender erhöhter Mortalität. Verantwortlich dafür sind periinterventionelle Mikroembolien. Aufgrund einer höheren Plaquelast und stärkeren Verkalkungen der Plaques ist das Risiko für Mikroembolien bei Diabetikern erhöht. Mittels dopplergeführtem, intrakoronaren Ultraschall können koronare Mikroembolien während der PCI in Echtzeit als „high intensity transient signals“ (HITS) erfasst werden. Die HITS-Messung hilft somit das Risiko postinterventioneller Myonekrosen abzuschätzen.

Pioglitazon wird seit geraumer Zeit erfolgreich als orales Antidiabetikum eingesetzt. Es erhöht über die Wirkung am PPAR $\gamma$ -Rezeptor die Insulinsensitivität und senkt somit die Insulinresistenz. In einigen Studien konnte ein kardioprotektiver Effekt mit Verminderung der kardiovaskulären Mortalität, Reduktion der Schlaganfall- und Myokardinfarktinzidenz festgestellt werden.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung einer elektiven PCI bei Typ-II-Diabetikern auf mögliche Myonekrosen zu untersuchen und die Hypothese zu testen, dass eine präinterventionelle Gabe von Pioglitazon zu einer Reduktion interventionsbedingter Myokardschädigungen führt. Dazu wurde in der multizentrischen Hauptstudie bei 95 Typ-II-Diabetikern ( $65,5 \pm 7,2$  Jahren, 75 Männer) mit stabiler KHK eine erfolgreiche elektive PCI durchgeführt. Bei 48 Patienten ( $66,7 \pm 6,1$  Jahre, 38 Männer) wurden im Rahmen der Jena-Substudie zusätzlich Mikroembolisationen als HITS durch einen intrakoronaren Dopplerdraht während der PCI gemessen. Die HITS-Analyse erfolgte offline und unterschied die Untersuchungsphasen: (1) Vordilatation, (2) Stentimplantation und (3) Nachdilatation. Als Ausdruck der Myokardschädigung erfolgte die Bestimmung von cTnI und CK 24 Stunden nach PCI.

Bei 47 der 48 Patienten konnten Mikroembolien während der PCI detektiert werden. Neunzehn Patienten zeigten einen pathologischen postprozeduralen cTnI-Anstieg  $> 0,12$  ng/ml (= 3 x ULN) mit einem Bereich zwischen 0,13 und 28,9 ng/ml (Median 0,39 ng/ml). Alle postinterventionellen TnI-Anstiege blieben jedoch subklinisch. Die



HITS-Anzahl korrelierte mit den TnI-Spitzenwerten ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,003$ ), wobei eine hohe HITS-Anzahl ( $\text{HITS} > 25$ ) der beste Prädiktor für eine signifikante Myokardschädigung mit einem cTnI-Anstieg von  $\geq 1$  ng/ml (ROC Analyse,  $p = 0,002$ , 100 % Sensitivität, 83 % Spezifität) war. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des postprozeduralen cTnI-Anstiegs zwischen der Pioglitazon- und Plazebo-Gruppe demonstriert werden. Auch wurden keine Korrelationen zwischen den verschiedenen klinischen, angiografischen und prozeduralen Parametern einerseits und der HITS-Zahl, sowie dem cTnI-Anstieg andererseits gefunden.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit die HITS-Detektion mittels intrakoronarem Ultraschall als valide Methode zur Messung und Beurteilung periinterventioneller Mikroembolien bestätigt werden. Mit Darstellung einer signifikanten Assoziation zwischen der HITS-Anzahl und der Inzidenz postprozeduraler cTnI-Anstiege konnten wir den Zusammenhang zwischen dem Auftreten periinterventioneller koronarer Mikroembolien und postprozeduraler Myokardschädigung demonstrieren. Trotz umfangreicher Analysen der klinischen Daten, der Koronarintervention, quantitativer Koronarangiografie und Beurteilung der Komplexität der Zielläsion konnten wir keine weiteren Prädiktoren für das Auftreten koronarer Mikroembolien und postprozeduraler Myonekrosen identifizieren. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage bei Typ-II-Diabetikern durch orale Medikation mit Pioglitazon. Weiterhin konnten bereits innerhalb kurzer Zeit nach Beginn der Pioglitazon-Therapie die Spiegel proinflammatorisch und atherogen wirkender Zytokine, wie E-Selektin und Adiponektin, signifikant verbessert werden, was eine Minderung der Progression der Arteriosklerose antizipieren lässt. Im Rahmen des angewandten Studiendesigns konnte jedoch kein protektiver Effekt von Pioglitazon hinsichtlich des Auftretens koronarer Mikroembolien während elektiver Stent-PCI und interventionsbedingter Myokardschädigung demonstriert werden. Es ist anzunehmen, dass für die nachhaltige Veränderung der Morphologie manifester Plaques und Reduktion arteriosklerotischer Verkalkungen ein längerer Zeitraum (mindestens 6 Monate) mit einer solchen oralen Medikation benötigt werden dürfte. Unsere Ergebnisse deuten an, dass sogar komplexe Interventionen komplikationslos ohne postinterventionelle Myokardschädigung durchgeführt werden können, wenn keine vulnerablen Plaques (z.B. Thin-Capped Fibroatheroma) vorliegen.

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Koronare Herzerkrankung

### 1.1.1 Epidemiologie der KHK

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen. In Deutschland sind 20 % der Todesfälle auf eine chronisch-schämische Herzkrankheit oder einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen. Die Lebenszeitprävalenz der KHK in Deutschland liegt für Männer bei 30 % und für Frauen bei 15 %, somit ergibt sich eine Geschlechterverteilung von 2:1. Mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz zu. Die KHK manifestiert sich bei Männern bevorzugt ab dem 40. Lebensjahr und bei Frauen ab dem 55. Lebensjahr (Statistisches Bundesamt 2007).

### 1.1.2 Pathogenese der KHK

Die KHK ist definiert als Manifestation einer Arteriosklerose in den Koronargefäßen. Ursächlich kommt es dabei zum lokalen Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf des Herzens und dem Sauerstoffangebot. Aufgrund dieses Missverhältnisses kann eine Myokardischämie entstehen, welche sich als Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder Linksherzinsuffizienz äußern kann. Der bedeutendste Risikofaktor der KHK ist das metabolische Syndrom: die Häufung kardiovaskulärer Risiken wie Übergewicht, Dyslipidämie, Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus und Hypertonie (Isomaa et al. 2001). Ein Schlüsselmolekül des metabolischen Syndroms ist Adiponektin. Es wird von Adipozyten sezerniert und hat neben antiinflammatorischen Effekten auch antiatherogene Effekte durch Verbesserung der endothelialen Funktion (Antoniades et al. 2009). Infolge von Diabetes mellitus, KHK oder Übergewicht ist die Konzentration von Adiponektin vermindert (Kumada et al. 2003, Hotta et al. 2000, Arita et al. 1999). Eine Hypoadiponektinämie ist über einen gestörten Metabolismus und durch proinflammatorische Wirkung in die Progression einer Arteriosklerose involviert (Kojima et al. 2005). Zudem konnte eine Korrelation zwischen dem koronaren Plaquevolumen und einer Reduktion der Plasmakonzentration an Adiponektin festgestellt werden (Kojima et al. 2009). Weitere Risikofaktoren der KHK sind Nikotin, Stress, Bewegungsarmut und Homozysteinämie (Vinik 2005, Gordon und Kannel 1982). Im Gegensatz dazu

scheinen hohe HDL-Cholesterin-Werte, Östrogen, regelmäßige körperliche Aktivität und ein mäßiger Alkoholkonsum kardioprotektiv zu wirken (Jousilahti et al. 1999). Der Ablauf der Entstehung einer KHK ist sehr komplex. Dabei spielt laut der „Response-to-injury-Theorie“ von Ross und Mitarbeitern das Auftreten einer Endothelläsion bzw. eine Endotheldysfunktion eine entscheidende Rolle (Ross et al. 1977). Einer der ersten Schritte in der Entstehung einer Arteriosklerose ist die verminderte Produktion von Stickoxiden (NO) durch das Gefäßendothel. Stickoxide haben durch die Reduktion des vaskulären Tonus, die Inhibition der Thrombozytenaggregation und die Reduktion der Proliferation glatter Muskelzellen einen gefäßprotektiven Effekt (Sidhu und Kaski 2001). Auf die endotheliale Läsion durch endothelschädigende Faktoren wie Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie folgt eine entzündlich-fibroproliferative Reaktion. Dabei spielen verschiedene Zytokine des metabolischen Syndroms, wie ADMA (Asymmetrisches Dimethylarginin), E-Selektin, Nitrotyrosin und Visfatin, eine entscheidende Rolle. Diese wurden in verschiedenen Arbeiten als Schlüsselzytokine erkannt und daher auch in dieser Studie verwandt. ADMA, ein endogener Inhibitor der endothelialen NO-Synthese, der bei Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ II in erhöhter Konzentration zu finden ist, (Vallance et al. 1992) führt zur Abkopplung der endogenen NO-Synthase und dadurch zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO (Toutouzas et al. 2008). Die, auf die Schädigung folgende, endotheliale Dysfunktion ist gekennzeichnet durch erhöhte Permeabilität für Plasmabestandteile. Dadurch können Lipoproteine einströmen und ein Intimaödem verursachen. Die Lipoproteine werden durch reaktive Sauerstoffspezies oxidiert und aktivieren Endothelzellen, wodurch diese wiederum Selektine, Adhäsionsmoleküle und Chemokine synthetisieren. Zu diesen endothelialen Adhäsionsmolekülen zählt E-Selektin, welches bei Übergewicht erhöht ist (Matsumoto et al. 2002). E-Selektin unterstützt die Leukozytenrekrutierung und trägt so zur Entwicklung arteriosklerotischer Plaques bei (Zanni et al. 2009). Folglich kommt es mit Hilfe dieser Moleküle zur Anlockung von im Blut zirkulierenden Monozyten, T-Zellen und Leukozyten, sowie zur erleichterten Migration dieser in den subendothelialen Raum (Rajavashisth et al. 1990). Aktivierte Makrophagen phagozytieren daraufhin das eingeströmte LDL und werden zu Schaumzellen. Lipide sind die Hauptkomponente der atherosklerotischen Plaque. Sie initiieren eine inflammatorisch-reperative Reaktion der Zellen der Gefäßwand (Ross

1993). Es kommt zum Anstieg der Inflammationsmarker hs-CRP und TNF $\alpha$ . Nitrotyrosin ist ein weiterer Entzündungsmarker, welcher als Biomarker für oxidativen Stress dient (Donato et al. 2007). Er ist bei Arteriosklerose und anderen Entzündungsprozessen erhöht (Mohiuddin et al. 2006). Nitrotyrosin führt zu oxidativem Stress, wodurch die Entstehung einer Arteriosklerose begünstigt wird (Mohiuddin et al. 2006). Visfatin ist eine weitere Substanz, welche in die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion involviert ist (Takebayashi et al. 2007). Visfatin ist ein Adiponektin und wirkt als Insulinanalogon. Es ist eng verknüpft mit Übergewicht und Insulinresistenz und ist in den Schaumzellen des arteriosklerotischen Plaques lokalisiert, wo es einen destabilisierenden Effekt hat (Dahl et al. 2007). Das phagozytierte LDL wird später zu Cholesterin gespalten, welches auskristallisiert und somit die Nekrose der Schaumzellen bewirkt. Dies führt zu einem strukturellen Intimaschaden. Darüber hinaus kommt es zur Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media. Diese proliferieren aufgrund der, von Makrophagen, Endothelzellen und angelagerten Thrombozyten, sezernierten Wachstumsfaktoren, wie TNF- $\alpha$  und PDGF. Sie produzieren, als sogenannte sekretorische Zellen, Kollagen, Proteoglykane und elastische Fasern und bilden damit eine fibröse Kappe auf dem Atherom (Ross 1993, Rekhter und Gordon 1994). Durch INF $\gamma$ , welches von T-Zellen im Plaque produziert wird, werden die Muskelzellen jedoch daran gehindert eine stabile extrazelluläre Matrix zu produzieren.

### **1.1.3 Therapie der KHK**

Das Behandlungsziel der Therapie einer KHK besteht in der Verbesserung der Lebensqualität und in einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Eine essentielle Bedeutung kommt dabei der intensiven Risikoreduktion zu (Haskell et al. 1994).

#### **1.1.3.1 Interventionelle Therapie**

Die perkutane, transluminale Koronarangioplastie, kurz PTCA, ist die favorisierte interventionelle Methode zur Beseitigung von Koronararterienstenosen. Dabei wird eine vollständige Myokardrevaskularisation angestrebt. Weitere Ziele sind die Besserung der Symptomatik, die Minderung des Infarkt- oder Reinfarkttrisikos, sowie die Verbesserung der Prognose der Patienten (Trikalinos et al. 2009).

Zu den Indikationen der PTCA zählen Gefäßerkrankungen mit signifikanten Stenosen über 70 % bei symptomatischen Patienten oder bei vorliegendem Ischämienachweis für ein bedeutendes Perfusionsareal. Überdies zählt eine manifeste Herzinsuffizienz bei ischämischer Herzerkrankung mit einem Ischämienachweis, sowie maligne Rhythmusstörungen ischämischer Genese zu den Indikationen (Dietz und Rauch 2003). Eine weitere Indikation ist der akute oder chronische Verschluss nativer Koronar- oder Bypassgefäße (Dorros et al. 1984).

Die Linksherzkatheteruntersuchung zur Darstellung der Koronargefäße erfolgt über die Arteria femoralis oder über die Arteria radialis/brachialis durch die sogenannte Seldinger Technik. Über den Führungskatheter, welcher im Ostium der Koronararterie platziert wird, wird ein steuerbarer Führungsdraht über die Stenose hinweg in die Koronararterie eingeführt. Dieser dient als Leitschiene für den Ballonkatheter. Die Länge des Ballons richtet sich nach der Länge der Stenose. Der Durchmesser sollte dem nichterkrankten Gefäßdurchmesser möglichst exakt entsprechen. Der Ballon wird nach optimaler Platzierung langsam aufgedehnt. Nach kompletter Entfaltung wird der Ballon für 15 - 120 Sekunden in der Stenose belassen. Hierdurch wird das atheromatöse Material in die Gefäßwand gepresst und somit ein ausreichender Blutfluss wiederhergestellt. Ein erfolgreiches Ergebnis bedeutet eine mehr als 20 %-ige Verbesserung des Lumendurchmessers und gleichzeitige Reduktion der Stenose auf unter 50 % ohne interventionsbezogene Komplikationen, wie akuter Myokardinfarkt oder notwendige Bypass-OP (Silber et al. 2005).

Im Allgemeinen erfolgt die Implantation eines Stents zur Optimierung der Ergebnisse durch Blockierung der elastischen Rückstellkräfte. Dabei hat die Stentimplantation den Vorteil der Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit und der Verminderung der Rezidiv-Rate (Fischman et al. 1994). Zusätzlich behindern sie das Gefäß-Remodeling. Es gibt zwei Arten von Stents: die unbeschichteten Bare-Metal-Stents (BMS) und medikamentenbeschichtete Stents (Drug-Eluting-Stent kurz DES). Im Allgemeinen kommt es beim BMS innerhalb von 4 Wochen an der Stent-Oberfläche zur Reendothelialisierung. Aufgrund der Gefahr einer Stent-Thrombose muss bis zu diesem Zeitpunkt eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Aspirin durchgeführt werden. DES setzen lokal antiproliferative Medikamente, beispielsweise Sirolimus oder Paclitaxel, frei. Dadurch kann die In-Stent-Restenoserate gesenkt werden. Jedoch rufen die Medikamente auch eine

ungünstige Verzögerung der Reendothelialisierung hervor, sodass das Risiko einer Stent-Thrombose über einen längeren Zeitraum besteht. Aufgrund dessen sollte nach DES-Implantation eine 6 bis 12-monatige duale antithrombotische Medikation folgen (Baer und Erdmann 2007).

### **1.1.3.2 Komplikationen und Risiken der interventionellen Therapie**

Komplikationen nach einer PCI, insbesondere schwerwiegende Komplikationen, sind selten. Komplikationen treten vor allem bei stark verkalkten, komplexen Läsionen auf. Die Wahrscheinlichkeit schwerer Komplikationen, wie lebensbedrohliche Rhythmusstörungen, Tod, Herzinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, ist sehr gering und liegt jeweils bei unter 0,1 %. Häufigere Komplikationen sind Dissektionen in 30 bis 60 % (Preisack et al. 1998) und ein akuter Koronarverschluss in 3 bis 8 % der Fälle (Smith et al. 2001). Je nach Risikosituation und besonders nach Absetzen von Clopidogrel können subakute Stentthrombosen auftreten. Weiterhin wird durch eine Restenosierung der Langzeitverlauf limitiert.

Bekannte, häufig auftretende Komplikationen sind koronare Mikroembolisationen, welche mitunter klinisch unauffällig bleiben. Folgen der Mikroembolisation sind Infarkte in der Mikrozirkulation des Herzens und eine inflammatorische Reaktion des umgebenden Myokards (Skyschally et al. 2006). Erst vor einigen Jahren wurde durch die groß angelegte prospektive Coronary-Angioplasty-versus-Excisional-Atheroectomy (CAVEAT) Studie festgestellt, dass die Inzidenz periprozeduraler Mikroembolien höher ist als gedacht. Man fand eine 3 %-ige Infarktrate nach PTCA (Holmes et al. 1992). Ein Mikroinfarkt ist definiert als Troponin-I(TnI)-Erhöhung über die 99. Perzentile des Referenzwertes (Alpert et al. 2000) und kann mittels einer TnI-Erhöhung, nicht jedoch mittels einer CK-MB-Erhöhung, detektiert werden (Rajappa und Sharma 2005). Allerdings ist eine Mehrfach-Erhöhung über den Cut-off-Wert geeigneter einen Mikroinfarkt und schwere Komplikationen, sogenannte MACCEs (Major Cardiac and Cerebrovascular Events), dazu zählen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardialer Tod, vorherzusagen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der genannten Parameter nach einer Intervention mit einer schlechteren Prognose für den Patienten einhergeht (Alpert et al. 2000). Dabei scheint die Infarktrate bedingt durch eine Stentimplantation höher zu sein als durch eine Ballondilatation. Besonders gefährdet sind Patienten mit starken Verkalkungen, langen Läsionen, diffuser arteriosklerotischer Beteiligung, degenerierten Bypässen

oder Mehr-Gefäß-Erkrankungen. Alle diese Risiken finden sich häufig bei Typ-II-Diabetikern. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Diabetiker ein besonderes Risiko für Mikroembolien haben (Topol und Yadav 2000, El-Maraghi und Genton 1980). Postmortale, histologische Analysen bei Patienten, die an den Folgen einer KHK verstorben waren, ergaben eine Häufigkeit an Mikroembolisationen von 13 – 79 % (El-Maraghi und Genton 1980, Frink et al. 1988). Mikroembolien bestehen aus Hyalin, Thrombozytenaggregaten und arteriosklerotischem Material, wie beispielsweise Cholesterinkristalle (Skyschally et al. 2003). Mikroembolien können entstehen, wenn ein atherosklerotisches Gefäß von einem stabilen in einen instabilen Zustand übergeht. Dies kann durch intravaskuläre Manipulation im Rahmen einer PTCA verursacht werden. Dabei kommt es zu einem Abriss der fibrösen Kappe des Plaques mit Freilegung der subendothelialen Matrix. Dadurch können Plaque- und Gefäßwandbestandteile, wie Lipide, Endothelzellen und Thromben embolisieren (Topol und Yadav 2000). Diese Embolisation kann eine mikrovaskuläre Obstruktion mit Verlust der endothelialen Funktion, die Freigabe vasoaktiver Amine, einen erhöhten vaskulären Tonus und einen Thrombus auslösen (Willerson und Ridker 2004). Koronare Mikroembolisationen rufen somit eine Verminderung der myokardialen Perfusion hervor. Diese sind als Mikroinfarkte im MRT sichtbar (Carlsson et al. 2009). Die sofortige Konsequenz einer koronaren Mikroembolie ist der vorübergehende Abfall des koronaren Blutflusses mit einer nachfolgenden Hyperämie und einer mittelschwere Reduktion der regionalen myokardialen Funktion (Skyschally et al. 2002). Grund für die Zunahme der Koronarperfusion nach einer Mikroembolisation ist die Freisetzung vasodilatatorischer Substanzen, (Grund et al. 1999, Hori et al. 1989) wie Adenosin (Hori et al. 1986). Anschließend entwickelt sich bei normalem oder vermindertem Blutfluss eine progressive kontraktile Dysfunktion. Es existiert ein Perfusions-Kontraktions-Ungleichgewicht (Dörge et al. 2000). TNF $\alpha$ , ein Inflammationsmarker, ist verantwortlich für diese kontraktile Dysfunktion nach koronarer Mikroembolisation (Thielmann et al. 2002). Daraus lässt sich schließen, dass koronare Mikroembolisationen mit einer lokalen Inflammation assoziiert sind.

Koronare Mikroembolisationen führen zu Mikroinfarkten (Myokardnekrosen).

### **1.1.3.3 Chirurgische Therapie**

Die operative Revaskularisierung durch einen koronaren Bypass ist im Allgemeinen indiziert bei signifikanten Hauptstammstenosen der linken Koronararterie, symptomatischen 3-Gefäßerkrankungen mit komplexen Stenosen, symptomatischen 2-Gefäßerkrankungen mit stammnahen Stenosen und bei 2- und 3-Gefäßerkrankungen mit Beteiligung des proximalen RIVA. Mit Hilfe des koronaren Bypasses wird die Überbrückung der Koronarstenose durch die Anlage eines Umgehungskreislaufes zur Wiederherstellung der Perfusion und der Sauerstoffversorgung ermöglicht. Diese Überbrückung kann durch venöse oder arterielle Gefäße erfolgen. Beispielsweise durch die linke oder rechte Arteria thoracica (mammaria) interna (LIMA- bzw. RIMA-Bypass), durch die Arteria radialis oder eben durch Venen. (Aortokoronarer Venenbypass – ACVB).

### **1.1.4 Prognose der KHK**

Die Prognose der KHK wird durch multiple Faktoren bestimmt. Dazu zählen die Lokalisation der Stenosen und die Anzahl der betroffenen Koronararterien. Bei Mehr-Gefäß-KHK, proximaler Stenose, komplexer Läsion und hohem Alter des Patienten liegt eine schlechtere Prognose vor. Die jährliche Letalitätsrate beträgt zwischen 4 % bei 1-Gefäß-KHK und bis zu 30 % bei Beteiligung des Hauptstammes der linken Koronararterie (LCA). Ein, durch Schwächung der fibrösen Kappe, rupturgefährdeter Plaque wird als vulnerabler Plaque bezeichnet. Dabei tragen inflammatorische Zytokine zur Destabilisierung der Plaques bei. Schwere Komplikationen einer KHK wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod werden durch eine Plaqueruptur verursacht (Wilensky 2008). Ein weiterer beeinflussender Faktor ist das Ausmaß der Myokardischämie, dabei steigt das Infarktrisiko proportional zur Häufigkeit, Dauer und Schwere der Angina pectoris an. Mit Hilfe einer myokardialen Revaskularisation kann die Letalität, die Anzahl ischämischer Ereignisse und in einigen Fällen auch die LV-Funktion verbessert werden (Rydén et al. 2007).

## **1.2 Diabetes mellitus Typ II**

### **1.2.1 Epidemiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II**

Der Diabetes mellitus zählt zu den chronisch progressiven Erkrankungen. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Sie beträgt bei Europäern unter 60 Jahren



< 10%, bei der europäischen Population zwischen 60 und 69 Jahren schon 10 – 20 % und bei den über 70 Jährigen 15 – 20 %. Noch einmal die gleiche Populationsgröße leidet an einer pathologischen Stoffwechsellage bzw. einem Prädiabetes. Das Lebenszeitrisko von Diabetes liegt in der europäischen Population bei 30 – 40 % (Rydén et al. 2007). Mehr als 90 % der Diabetiker sind Typ-II-Diabetiker. Die Zahl der Betroffenen hat sich in den letzten Jahren stark erhöht und man erwartet in den nächsten Jahren aufgrund des zunehmend ungesunden Lebensstils mit mangelnder Bewegung, falscher Ernährung und Adipositas einen weiteren erheblichen Zuwachs. Diabetes mellitus ist gekennzeichnet durch eine Hyperglykämie, aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels. Ein relativer Insulinmangel beim Typ-II-Diabetes wird hervorgerufen durch Insulinresistenz oder einen Defekt in der Insulinsekretion. Daher wird der Typ-II-Diabetes auch als Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus (NIDDM) bezeichnet. Besondere Risikofaktoren sind familiäre Häufung, mangelnde körperliche Aktivität, sowie die im metabolischen Syndrom beinhaltete Adipositas. Es spielen vor allem die Dauer der Adipositas, sowie der Fettverteilungstyp entscheidende Rollen. Menschen mit androider Fettverteilung, mit einem Verhältnis des Bauch- zum Hüftumfang  $> 0,85$  bei Frauen und  $> 1$  bei Männer, sind stärker gefährdet einen Typ-II-Diabetes zu entwickeln (Chang et al. 1992). Aus diesen verschiedenen Risikofaktoren entwickelt sich eine zunehmende Insulinresistenz. Nachfolgend kommt es zur regulatorischen Hyper-(pro)-insulinämie. Daraufhin entsteht eine verminderte Glukosetoleranz und später ein manifester Diabetes. Schon die gestörte Glukosetoleranz kann mit Stoffwechselveränderungen und Organschäden einhergehen und sollte daher diätetisch behandelt werden. (Tab.1)

**Tabelle 1: Plasmaglukosekonzentrationen**

	<b>Nüchterne Plasmaglukosekonzentration</b>	<b>2h-postprandiale Plasmaglukosekonzentration</b>
<i>Normale Glukoseregulation</i>	< 6,1 mmol/l	< 7,8 mmol/l
<i>Gestörte Glukosetoleranz</i>	< 7,0 mmol/l	$\geq 7,8$ und $< 11,1$ mmol/l
<i>Manifester Diabetes mellitus Typ II</i>	$\geq 7,0$ mmol/l	$\geq 11,1$ mmol/l

Für die Entstehung eines Typ-II-Diabetes sind 3 wesentliche Defekte wichtiger Schlüsselfunktionen in der Glukosehämöostase bekannt. Sie treten nacheinander auf, können sich aber gegenseitig bedingen und verstärken. Dazu zählen (1) eine abnorme Insulinsekretion auf einen Glukose-Stimulus, (2) Insulinresistenz, als verminderte

Fähigkeit von Insulin die Glukoseaufnahme ins Gewebe zu fördern und eine (3) trotz Hyperglykämie hohe und eingeschränkt hemmbare hepatische Glukoseproduktion.

Die periphere Insulinresistenz stellt das zentrale Element in der Pathogenese des Typ-II-Diabetes dar. Insulin ist ein metabolisches, pleiotropes Hormon, welches die Aufnahme von Glukose in insulinabhängige Gewebe, vor allem Muskel- und Fettgewebe, induziert und gegebenenfalls die hepatische Glukoseproduktion supprimiert. Auf die, durch Insulinresistenz hervorgerufene, reduzierte Glukoseaufnahme im Gewebe folgt kompensatorisch eine Hyperinsulinämie und ferner im weiteren Verlauf eine Hyperglykämie (Weyer et al. 1999). Es folgt eine Wechselwirkung zwischen Insulinresistenz und vermehrter Insulinsekretion. Die erhöhte Insulinsekretion bewirkt eine Downregulation der Insulin-Rezeptoranzahl, was wiederum eine Insulinresistenz verursacht, während die Insulinresistenz ihrerseits erneut, durch Stimulation der Beta-Zellen, eine vermehrte Insulinsekretion hervorruft. Das bedeutendste Bindeglied dieser sich gegenseitig beeinflussenden Wirkung ist die Hyperglykämie (Unger 1985) Diese kann eine überschießende Insulinsekretion und eine Insulinresistenz negativ beeinflussen und somit durch die sogenannte „Glukose-Toxizität“ zur rascheren Manifestation des Typ-II-Diabetes führen (Rossetti et al. 1990). Die Hyperglykämie führt durch Downregulation der Glukosetransporter zu einem abnehmenden Glukosetransport (Berger et al. 1989) und somit zur Reduktion des Glukosemetabolismus in Muskel-, Fettgewebe und in der Leber, wo es zum Anstieg der Glukoseproduktion kommt. Die Lipotoxizität ist ein weiterer entscheidender Punkt in der Pathogenese des. Bedingt durch die oftmals vorherrschende Adipositas und den gestörten Fettstoffwechsel besteht häufig eine Hyperlipazidämie. Dies beeinträchtigt die Glukoseutilisation, hemmt den Glukoseabbau und reduziert die Glykogensynthese. Weiterhin wird in der Leber die Glukoneogenese aus Laktat angeregt. All dies führt letztendlich zu zunehmender Hyperglykämie und auch zur Verstärkung der Insulinresistenz (Randle 1998). Außerdem führt die Erhöhung der Konzentration freier Fettsäuren zu verminderter hepatischer Insulin-clearance und zur verschlechterten Glukoseverwertung in der Skelettmuskulatur, da diese, anstatt der Glukose, die freien Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzt („Randle“ Zyklus).

Alle Zustände postprandialer Hyperglykämie sind eng verbunden mit einer Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom. Dadurch entsteht eine höhere

Prävalenz von klassischen Risikofaktoren der KHK, wie Hypertonie oder erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte. Zusätzlich treten aber auch unter anderem eine subklinische Inflammation oder erhöhte LDL-Konzentrationen als neue Risikofaktoren auf.

Der Typ-II-Diabetes ist ein fundamentaler Risikofaktor in der KHK-Entstehung.

### **1.2.2 Diabetes mellitus und KHK**

Die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität des Diabetes sind die kardiovaskulären Erkrankungen. Diabetiker haben ein 2 – 3-fach erhöhtes Risiko an einer arteriosklerotischen Erkrankung, wie der KHK, zu erkranken (Kannel und McGee 1979, Pan et al. 1986). Bei 30 – 67 % der Patienten mit einer diagnostizierten KHK wurde eine gestörte Glukosetoleranz gefunden (Bartnik et al. 2004, Hashimoto et al. 2005). Bei Diabetikern liegen häufiger komplexe und stark verkalkte Läsionen vor. Der Koronarstatus bei Diabetes-Patienten zeichnet sich durch einen diffusen Befall aus. Die totale und distale Plaquelast ist bei Typ-II-Diabetikern größer als bei Nichtdiabetikern (Burke et al. 2004). Das Risiko einer KHK steigt weiter dramatisch an, wenn eine diabetische Nephropathie vorliegt. Makrovaskuläre Schäden und arteriosklerotische Veränderungen treten bei Diabetikern zu einem früheren Zeitpunkt, ausgedehnter und häufiger auf als bei Nicht-Diabetikern (Koskinen et al. 1992). Sie zeigen eine raschere Progredienz und häufiger schwere Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die Mortalität ist dabei um das 1,5 – 2-fache erhöht (Aronson et al. 1997). Typischen Veränderungen an den Kapillaren führen zu mikrovaskulären Schäden an Augen, Nieren und peripheren Nerven.

### **Hyperglykämie**

Aufgrund einer abnormen Glukosetoleranz und der damit verbundenen Hyperglykämie steigt das Risiko einer KHK (Bartnik et al. 2004). Dabei wurde festgestellt, dass eine Beziehung zwischen der Glukosekonzentration im Blut und dem kardiovaskulären Risiko schon unterhalb der diabetischen Schwelle existiert (Coutinho et al. 1999). Eine massive Hyperglykämie kann eine Kaskade proatherogener Entwicklungen durch das Verursachen von oxidativem Stress, die Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Rezeptors und eine Störung der endothelialen NO-Freisetzung auslösen (Hanefeld et al. 2004b). Aufgrund einer Hyperglykämie werden weiterhin die Konzentrationen der inflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-18 erhöht. Verschiedene Studien belegen die These der Förderung atherothrombotischer Ereignisse durch akute Hyperglykämien, indem sie bewiesen haben, dass die

Senkung der Hyperglykämie durch Behandlung mit Arcabose einen Rückgang der kardiovaskulären Ereignisse zur Folge hat (Chiasson et al. 2004, Hanefeld et al. 2004a). Überdies konnte eine Verbindung zwischen dem HbA1c-Wert und dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung gefunden werden. Dabei wurde festgestellt, dass das relative Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei einem Anstieg des HbA1c-Wertes von 1 % um das 1,39-fache steigt (Singer et al. 1992).

### **Erhöhte Entzündungsaktivität**

Bei der klinisch manifesten Arteriosklerose findet sich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Gefäßerkrankung eine erhöhte Entzündungsaktivität (Willerson und Ridker 2004). Diese tritt auch bei Insulinresistenz, beim metabolischen Syndrom und bei pathologischer Glukosetoleranz auf. Diese drei Faktoren spielen eine grundlegende Rolle in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II. Daher ist davon auszugehen, dass diese Umstände eine wichtige Verbindung zwischen dem Diabetes und der KHK darstellen. Außerdem ist bei Diabetikern die Produktion von Zytokinen erhöht. Dadurch wird die Synthese glatter Muskelzellen in der Gefäßwand vermindert und die Produktion von Matrixmetalloproteinasen erhöht, woraus eine erhöhte Tendenz zur Plaquestabilisierung und somit zur Plaqueruptur resultiert (Rydén et al. 2007).

### **Insulinresistenz**

Einer der wichtigsten Verbindungen zwischen dem Diabetes mellitus Typ II und der KHK ist die Insulinresistenz. Sie ist, unabhängig von anderen Risikofaktoren, eng mit einer nachfolgenden KHK assoziiert. Das bedeutet, die Behandlung der Insulinresistenz kann das KHK-Risiko verringern (Bonora et al. 2007). Insulin hat physiologischerweise einen vasodilatatorischen, antiinflammatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Effekt. Auf Dauer könnte es sogar anti-atherosklerotisch wirken. Der positive Effekt auf das vaskuläre Endothelium und die glatten Muskelzellen wird durch die Insulin-Rezeptoren und den Insulin-Signale-Pathway, welcher in einer erhöhter Abgabe von Stickoxiden resultiert, vermittelt (Steinberg und Baron 2002). Eine Verschlechterung dieser NO-vermittelten und endothelabhängigen Vasomotorik führt bei starker Insulinresistenz und verminderter Glukosetoleranz zur Verschlechterung der funktionellen Koronardurchblutung (Prior et al. 2005). Eine Studie konnte zeigen, dass Insulingaben die Anzahl und Größe arteriosklerotischer Läsionen reduziert und dass die Unterbrechung des Insulin-Signals zu erhöhter Atherogenität führt. Jedoch führt die Insulinbehandlung nicht zur

Veränderung der Prognose. Niedrig dosierte Insulin-Infusionen führten, bei Patienten mit akuten Myokardinfarkt, zu einer Reduktion der Inflammation (besonders CRP, Serum Amyloid A) und des oxidativen Stresses und förderten die Fibrinolyse (Dandona et al. 2004a). Insulinresistenz begünstigt die Entstehung einer KHK.

### **Dyslipidämie**

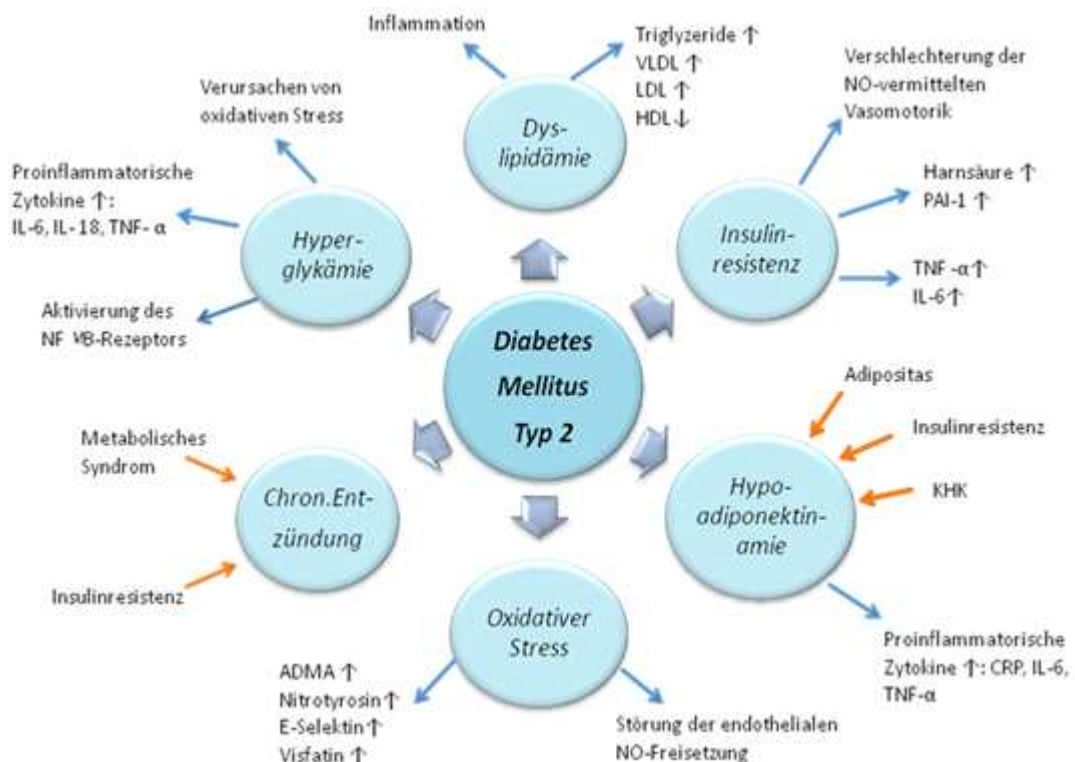
Aufgrund der Insulinresistenz kommt es zu einem verlangsamten Katabolismus triglyzeridreicher Partikel. Dies geschieht vorwiegend bedingt durch verminderte Synthese und Aktivierung des Schlüsselenzyms Lipoproteinlipase. Folglich kommt es zum Anstieg der Serumtriglyzeride, des VLDL und des LDL und zum Absinken des HDL-Cholesterins (Modan et al.), auch bei Nicht-Diabetikern (Laakso et al. 1987). Eine zentrale Rolle dieser, durch Insulinresistenz entstandenen, Dyslipidämie spielen die erhöhte hepatische Sekretion von großen triglyzeridreichen VLDL und der gestörte Abbau der VLDL. Dadurch kommt es zum Anstieg der small-dense-LDL-Partikel, da diese normalerweise im intravaskulären Prozessing aus den großen VLDL-Vorläufern entstehen (Krauss 2004). Diese small-dense-LDL-Partikel sind als besonders atherogen einzustufen. Weiterhin sind die Insulinresistenz und/oder die Hyperinsulinämie eng assoziiert mit erhöhten Konzentrationen von Harnsäure und Plasminogen-activator-inhibitor-1 (PAI-1), welche eine Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose spielen (Laws und Reaven 1993). Daneben ist bei Patienten mit Diabetes und Adipositas im insulinresistenten Stadium die Plasmakonzentration von TNF $\alpha$  und IL-6 erhöht. Durch diese wird zusätzlich die Insulin-Signaltransduktion supprimiert und somit die Insulinwirkung beeinträchtigt. Dadurch ist die antiinflammatorische Wirkung des Insulins beeinträchtigt, was wiederum zur Förderung einer Inflammation führt (Dandona et al. 2004b).

### **Übergewicht und Adipositas**

Eine weitere entscheidende Rolle im Zusammenhang zwischen Diabetes und KHK spielt das Übergewicht. Übergewicht erhöht, unabhängig von anderen Risikofaktoren, das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes-Patienten (Eeg-Olofsson et al. 2009). Übergewicht ist assoziiert mit einer chronischen, geringgradigen Inflammation. Fettgewebe sezerniert verschiedene bioaktive Adipozytokine. Bei adipösen Diabetes- oder KHK-Patienten ist die Plasmakonzentration von Adiponektin, einem adipozytenspezifischen Protein, reduziert. Adiponektin zeigt eine vielfältige physiologische Wirkung auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel und

erhöht die Empfindlichkeit der Gewebe auf Insulin (Fu et al. 2005). Darüber hinaus hat es einen antiarteriosklerotischen Effekt. Adiponektin inhibiert die Expression von TNF $\alpha$ -induzierten endothelialen Adhäsionsmolekülen, die Transformation von Makrophagen zu Schaumzellen, die TNF $\alpha$ -Expression in Makrophagen und im Fettgewebe und die Proliferation glatter Muskelzellen. Eine Hypoadiponektinämie ist eng assoziiert mit einem Anstieg der Inflammationsmarker CRP, TNF $\alpha$  und IL-6. Dies führt zu einer gesteigerten Inflammationsbereitschaft bei adipösen Patienten (Ouchi et al. 2003). TNF $\alpha$  stellt ein wichtiges molekulares Bindeglied zwischen Adipositas und Entzündung dar. Es konnte eine verstärkte Produktion von TNF $\alpha$  im Fett- sowie im Muskelgewebe festgestellt werden. Diese Überproduktion im Fettgewebe ist ein entscheidendes Merkmal des Übergewichtes und trägt zu einer zunehmenden Insulinresistenz bei (Hotamisligil et al. 1995, Saghizadeh et al. 1996). Weitere bedeutende Assoziationen zwischen Diabetes und KHK stellen die unter Punkt 1.1.2 beschriebenen Parameter ADMA, Nitrotyrosin, E-Selektin und Visfatin dar. Diese Werte liegen bei Diabetikern in erhöhter Konzentration vor und sind eng mit der Entstehung und Progression der KHK assoziiert. (Abb. 1.)

**Abbildung 1: Übersicht: Schlüsselfaktoren des Diabetes mellitus Typ II**



### 1.2.3 Therapie des Diabetes mellitus

#### 1.2.3.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Eine Ernährungstherapie beim Typ-II-Diabetiker sollte frühestmöglich begonnen werden. Höchste Priorität hat dabei die Gewichtsnormalisierung mit einem BMI-Zielwert  $< 25$  und die Normalisierung der Blutfette. Eine fett- und kalorienarme, sowie ballaststoff-, vitamin- und mineralstoffreiche Kost sind entscheidend an der Verbesserung der Insulinsensitivität beteiligt (Kelley et al. 1992). Des Weiteren ist, zur Unterstützung der Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität einer der entscheidendsten Therapieansätze (Mann et al. 2004). Es ist bekannt, dass eine Gewichtsreduktion die Insulinempfindlichkeit verbessert und den Serum-Lipid-Spiegel, sowie den Blutdruck senkt (Eriksson und Lindgärde 1991). Außerdem ist regelmäßige körperliche Aktivität mit einem reduzierten KHK-Risiko und einer reduzierten Mortalität verbunden (Rydén et al. 2007).

#### 1.2.3.2 Orale Antidiabetika

Die oralen Antidiabetika werden in  $\beta$ -zytotope, nicht- $\beta$ -zytotope Antidiabetika und die Dipeptidyl-Peptidase-IV-Hemmer eingeteilt (Tab. 2) Orale Antidiabetika wirken nur in Anwesenheit von Insulin. Viele der oralen Antidiabetiker sind bei einer Niereninsuffizienz kontraindiziert, was ein Problem darstellt, da Diabetes-Patienten häufig an einer diabetischen Nephropathie leiden.

**Tabelle 2: Unterteilung und Wirkung von Antidiabetika**

	<b>Wirkung</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b><math>\beta</math>-zytotope Antidiabetika</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Sulfonylharnstoffe</i></li> <li>• <i>Glinide</i></li> </ul>	- stimulieren die Insulinsekretion durch die Hemmung ATP-abhängiger Kaliumkanäle	Hypoglykämiegefahr Gewichtszunahme
<b>Nicht-<math>\beta</math>-zytotope Antidiabetika</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Biguanide</i></li> <li>• <i><math>\alpha</math>-Glukosidase-Hemmer</i></li> <li>• <i>Glitazone</i></li> </ul>	- senken hepatische Glukoseproduktion - Mindern intestinale KH-Resorption - Erhöhen periphere Glukoseaufnahme	Laktatazidose (selten) Gastrointestinale Beschwerden Ödeme
<b>DDP- IV-Inhibitoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gliptine</i></li> </ul>	- Stimuliert unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion durch Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase IV	Kopfschmerz Harnwegsinfekte

Bei übergewichtigen Patienten wird die medikamentöse Therapie in der Regel mit Metformin begonnen. Metformin hemmt die Glukoseproduktion in der Leber, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert den Glukosetransport ins periphere Gewebe. Durch einen mäßig appetitmindernden Effekt, kann die Gewichts-

reduktion unterstützt werden. Eine Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen,  $\alpha$ -Glukosidase-Hemmern und Insulin ist möglich, wodurch eine höhere HbA1c Senkung erreicht werden kann (Matthaei et al. 2009). Bei normalgewichtigen Typ-II-Diabetikern kann eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden,  $\alpha$ -Glukosidase-Hemmern oder Glitazonen durchgeführt werden.

Insgesamt ist eine frühe Kombination oraler Antidiabetika zum Erreichen des HbA1c Zielwertes von  $\leq 7\%$  sinnvoll, um Folgeschäden vorzubeugen (Matthaei et al. 2009).

### 1.2.3.3 Insulintherapie

Mit einer Insulintherapie sollte begonnen werden, wenn der HbA1c-Zielwert trotz diätischen Maßnahmen und der Gabe oraler Antidiabetika nicht erreicht wird. Dabei kommen Humaninsuline, tierische Insuline und Insulinanaloga zum Einsatz. (Tab. 3)

**Tabelle 3: Wirkeintritt/Wirkdauer der verschiedenen Insuline**

Insuline	Wirkeintritt	Wirkdauer
Ultrakurzwirksame Insulinanaloga	0-10 min	2-3 h
Kurzwirksame <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Insulinanaloga</i></li> <li>• <i>Tierisches Insulin</i></li> </ul>	15 min 30-60 min	3-5 h 6-8 h
Normal (Alt-) Insulin	30 min	4-6 h
Verzögerungsinsulin <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Humaninsulin (NPH)</i></li> <li>• <i>Tierisches Insulin mit Protamin</i></li> </ul>	60 min 2h	12-18 h 18-24 h
Langwirkende Insulinanaloga	60 min	18-24 h
Mischinsuline <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Humaninsulin</i></li> <li>• <i>Insulinanaloga</i></li> <li>• <i>Tierisches Insulin</i></li> </ul>	30-45 min 15 min 2 h	12-18 h bis 24 h bis 24 h

Die Insulintherapie wird in eine konventionelle und eine intensiviertere, konventionelle Therapie unterteilt. Hypoglykämien sind deutlich häufiger bei der Insulintherapie gegenüber der Therapie mit oralen Antidiabetika. Eine weitere entscheidende Nebenwirkung des Insulins ist die Gewichtszunahme. In der UKPDS-Studie betrug die Gewichtszunahme bei Patienten, die mit Insulin behandelt wurden, durchschnittlich 4 kg in 10 Jahren (Bretzel et al. 1998). Lipodystrophien des Fettgewebes an der Injektionsstelle und Entwicklung von Insulinresistenzen sind weitere mögliche Komplikationen der Insulintherapie. Außerdem ist bekannt, dass Insulin die Prognose der Diabetiker nicht verbessern kann. Demzufolge sollte Insulin so niedrig wie möglich dosiert werden und mit oralen Antidiabetika kombiniert werden, um eine optimale Blutzuckereinstellung zu erreichen.



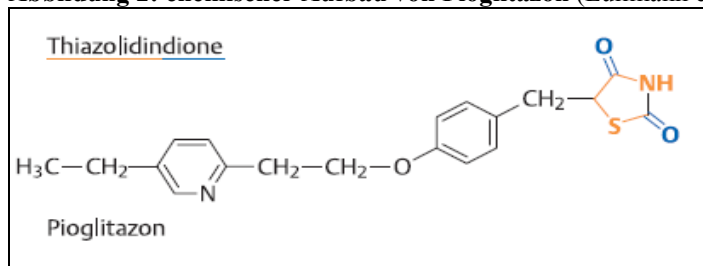
### 1.3 Thiazolidindione

#### 1.3.1 Pharmakologische Grundlagen

Thiazolidindione (Thiazol-2,4-dion) sind eine Wirkstoffgruppe mit hoher Affinität zum Peroxisome-Proliferator-Activated-Rezeptor (PPAR)- $\gamma$ , welcher vorwiegend im Fettgewebe aber auch in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas, Makrophagen und Endothelzellen exprimiert wird (Diamant und Heine 2003, Willson et al. 2001). Durch diesen Rezeptor wird die Expression multipler Gene, welche an der Adipozyten-Differenzierung und am Glukose- und Lipidstoffwechsel beteiligt sind, reguliert (Olefsky 2000). TZD werden aufgrund ihrer positiven Wirkung auf die Insulinresistenz als Insulin-Sensitizer bezeichnet. Derzeit sind die Thiazolidindione (TZD) Rosiglitazon und Pioglitazon (Abb.2) auf dem Markt verfügbar. Troglitazon wurde aufgrund des Risikos eines fulminanten Leberversagens 2000 vom Markt genommen.

Pioglitazon ist seit Oktober 2000 unter dem Handelsnamen Actos<sup>o</sup> erhältlich.

**Abbildung 2: chemischer Aufbau von Pioglitazon** (Lüllmann et al. 2006)



#### Antidiabetischer Effekt

TZD wirken nur in Anwesenheit von Insulin. Sie haben keinen direkten Insulin-freisetzenden Effekt auf die  $\beta$ -Zellen des Pankreas, sondern verbessern die Wirkung des körpereigenen Insulins. Der wesentliche Angriffspunkt von Glitazonen bei Diabetikern sind die Fettzellen, da dort ein Großteil der PPAR $\gamma$ -Rezeptoren exprimiert wird. Dort fördern sie die Speicherung freier Fettsäuren in den Adipozyten, wodurch die negative Wirkung freier Fettsäuren auf die Leber und die  $\beta$ -Zellen des Pankreas vermindert wird. Durch eine erhöhte Expression des Glukosetransporters GLUT 4 werden die Glukosereserven im Skelettmuskel erhöht. In der Leber kommt es zur Steigerung der Glykolyse und gleichzeitig zur Minderung der Glukoneogenese (Vaugh et al. 2006). Die nüchtern und postprandiale Glukosekonzentration im Blut, sowie der Langzeitblutzuckerwert HbA<sub>1c</sub> und der Homeostasis model assessment of Insulinresistenz (HOMA-IR) werden reduziert

(Igarashi et al. 2008). Eine Meta-Analyse konnte zeigen, dass Pioglitazon den HbA1c-Wert um 1 - 1,5 % senkt (Chiquette et al. 2004). Ferner ist bekannt, dass TZD eine positive Fettumverteilung des viszeralen Fettes, welches eng mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist, zu peripheren, subkutanen Fett bewirken. Dadurch senken sie die intrazelluläre Konzentration an Triglyzeridmetaboliten in Muskeln, Leber und  $\beta$ -Zellen, was zu einer erhöhten Insulinsensitivität des Muskels und der Leber und zur verbesserten Pankreasfunktion führt (Bays et al. 2004).

### **Pleiotrope Effekte**

In verschiedenen Studien konnten pleiotrope Effekte der Thiazolidindione beschrieben werden. Dazu zählen günstige Effekte auf die Insulinresistenz, die Dyslipidämie, sowie auf die Entstehung von Restenosierungen nach PCI. Außerdem konnten gerinnungshemmende, antiinflammatorische und plaquestabilisierende Wirkungen aufgezeigt werden. Näheres dazu im Abschnitt 1.3.3.

### **1.3.2 Indikationsspektrum der Glitazone**

Pioglitazon ist in den Dosierungen 15, 30 und 45 mg verabreichbar. Es ist zur Behandlung von Typ-II-Diabetikern angezeigt. Pioglitazon kann in Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin angewandt werden. Da aufgrund von Flüssigkeitsretention periphere Ödeme entstehen können, sollte Pioglitazon bei bestehender Herzinsuffizienz nicht verabreicht werden. Jedoch ist die Studienlage hinsichtlich des Einflusses auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität uneinheitlich (Stafylas et al. 2009). In der PROactive Studie konnte eine Verminderung von Myokardinfarkten, Hirninfarkten und eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität unter Pioglitazon beobachtet werden (Lincoff et al. 2007). In der RECORD-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit Rosiglitazon kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Myokardinfarkt-Risikos und der kardiovaskulären Mortalität gegenüber der Vergleichsgruppe (Komajda et al. 2008). In einer Meta-Analyse konnte dagegen ein signifikanter Anstieg des Myokardinfarkt-Risikos und der kardiovaskulären Mortalität unter der Behandlung mit Rosiglitazon dargelegt werden (Nissen und Wolski 2007). Dies deutet daraufhin, dass es hinsichtlich des Einflusses auf kardiovaskuläre Ereignisse keinen Klasseneffekt der Glitazone gibt, sondern dass dieser Effekt substanzabhängig ist. Weitere wichtige Kontraindikationen sind: Leberinsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit.

### **1.3.3 Glitazone und KHK bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II**

Glitazone haben neben ihrer Wirkung auf den Glukosehaushalt einen günstigen Effekt auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die großangelegte PROactive-Studie untersuchte den Effekt von Pioglitazon auf die makrovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ-II-Diabetikern. Dabei konnte eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten, akuten Koronarsyndromen, sowie ein gemindertes Risiko für tödliche Myokard- und Hirninfarkte festgestellt werden (Dormandy et al. 2005, Lincoff et al. 2007). In einer Studie konnten Nissen und Mitarbeiter nach 18-monatiger Pioglitazon-Therapie eine Minderung der Progression koronarer Arteriosklerose mit Hilfe wiederholter intravaskulärer Ultraschalluntersuchungen feststellen (Nissen et al. 2008). Darüber hinaus konnte ein positiver Effekt der Glitazone auf die Insulinwirkung und kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion und gestörter Fettstoffwechsel, auch für Nicht-Diabetiker festgestellt werden (Winkler et al. 2003, Füllert et al. 2002, Sidhu et al. 2004, Horio et al. 2005). Es gibt multiple pleiotrope antiinflammatorische und antiatherogene Effekte der Glitazone, teilweise unabhängig von der insulinsensitivierenden Wirkung (Satoh et al. 2003). Im Folgenden werden diese Aspekte näher erläutert.

#### **Dyslipidämie**

Eine Dyslipidämie liegt oft bei Typ-II-Diabetikern vor und ist eng assoziiert mit arteriosklerotischen Veränderungen und einer verschlechterten endothelialen Funktion der Gefäße (Vergès 1999). Die Dyslipidämie von Diabetikern ist vor allem gekennzeichnet durch reduzierte Konzentrationen an HDL-Cholesterol, sowie erhöhte Konzentrationen von Triglyzeriden und LDL-Cholesterol. Pioglitazon führt zu einem Anstieg des HDL-Cholesterols, zur Reduktion der Triglyzeride, der LDL-Konzentration und der LDL-Partikel-Größe, sowie der LDL/HDL-Ratio (Pfützner et al. 2005). Die Aktivität des Cholesterol-Ester-Transfer-Proteins (CETP) wird gesteigert und hat einen positiven Effekt auf den Lipidstoffwechsel, was Pioglitazon von anderen Thiazolidindionen unterscheidet (Chappuis et al. 2007, Schoonjans und Auwerx 2000). Zusätzlich wird auch die Konzentration freier Fettsäuren verringert (Schoonjans und Auwerx 2000). Eine Reduktion der Schaumzellbildung in der geschädigten Gefäßwand durch einen verbesserten Cholesterintransport und ein verbessertes Lipidprofil scheint ein weiterer wichtiger Faktor in der antiarteriosklerotischen Wirkung der Glitazone zu sein (Francis et al. 2003).

**Plauekonsistenz**

Es gibt Hinweise, dass Pioglitazon einen Rückgang von koronar-arteriosklerotischen Plaques bei Diabetikern induziert (Nakayama et al. 2008). Aufgrund einer erhöhten Adiponektin-Konzentration wird durch die darausfolgende Reduktion der nekrotischen Kernkomponente der koronaren Plaque stabilisiert (Ogasawara et al. 2009). Der PPAR $\gamma$ -Rezeptor wird auf verschiedenen Zellen des Plaques exprimiert. Die Agonisten dieses Rezeptors bewirken eine Downregulation der Expression endothelialer Marker, eine Reduktion der Aktivität zirkulierender Thrombozyten, eine Verbesserung der flussvermittelten Dilatation und eine verminderte Progression atheromatöser Plaques bei Nicht-Diabetikern (Ríos-Vázquez et al. 2006). Zusätzlich wird durch die PPAR $\gamma$ -Aktivierung die Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen und die Leukozytenaktivierung supprimiert (Wang et al. 2002). Weiterhin verhindert Pioglitazon die Progression der Arteriosklerose durch eine Reduktion der ADMA-Konzentration mit resultierender Erhöhung der NO-Produktion (Wakino et al. 2005), einer Verminderung der Bildung von Nitrotyrosin (Shiojiri et al. 2002) und einer Inhibition der TNF $\alpha$ -abhängigen Expression von E-Selektin (Nawa et al. 2000). Außerdem hemmt Pioglitazon die Freisetzung und enzymatische Aktivität von MMP-9. Innerhalb der Plaques veranlasst MMP-9 eine Schmälerung der fibrösen Kappe und begünstigt eine Plaqueruptur. Demzufolge wird durch Hemmung der MMP-9 die Plaque-Stabilisierung gefördert (Marx et al. 1998).

**In-Stent-Restenosen**

In verschiedenen Studien konnte eine Reduktion der neointimalen Gewebeproliferation nach koronarer Stentimplantation aufgrund der Wirkung von Pioglitazon demonstriert werden, (Takagi et al. 2003) auch bei Nichtdiabetikern (Marx et al. 2005, Katayama et al. 2007). Ein möglicher Grund ist die Reduktion des Hormons Leptin durch Pioglitazon. Erniedrigtes Leptin verbessert die endotheliale Funktion, was eine bis zu 7-fache Reduktion von In-Stent-Restenosen bewirkt (Nishio et al. 2006). Eine weitere mögliche Ursache der Senkung der In-Stent-Restenose-Rate ist die Hemmung des Wachstums vaskulärer glatter Muskelzellen durch Pioglitazon (Igarashi et al. 2001). Außerdem gibt es Hinweise auf eine Verminderung der Apoptose von Kardiomyozyten und einen Schutz des Herzens vor ischämischen Schäden oder Reperfusionsschäden durch eine verbesserte Expression von PPAR $\gamma$ - Rezeptoren durch Pioglitazon (Cao et al. 2005).

### **Antiinflammatorischer und Gerinnungshemmender Effekt**

TZD supprimieren TNF $\alpha$  (Wellen et al. 2004, Peraldi et al. 1997). Auch die hs-CRP-Konzentration wird durch Pioglitazon gesenkt (Igarashi et al. 2008, Satoh et al. 2003). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Konzentration an proinflammatorischen IL-6 reduziert (Szapary et al. 2006). Außerdem inhibiert es die basale PAI-1 Sekretion und reduziert die Fibrinogenkonzentration, wodurch die Fibrinolyse gesteigert und die Gerinnungsaktivität gesenkt wird (Kato et al. 1999).

## **1.4 HITS –Messung**

### **1.4.1 Hintergrund der HITS**

Per koronarer Doppler-Sonografie können während der PCI koronare Mikroembolien detektiert werden. Kurze, hochintensive transiente Signale (HITS) im Doppler-Geschwindigkeitsspektrum entsprechen koronaren Mikroembolien, welche aus thrombotischem oder nicht-thrombotischem Material bestehen. Diese HITS können mit Hilfe bestimmter festgelegter Kriterien identifiziert werden. Im Jahr 1990 konnten Spencer und Mitarbeiter erstmals zirkulierende, intravaskuläre, zerebrale Mikroembolien bei Patienten mit Karotisstenosen mit Hilfe eines transkraniellen Doppler-Ultraschalls nachweisen (Spencer et al. 1990). Zwei Studien konnten zeigen, dass der intrakoronare Doppler-Ultraschall eine zuverlässige Methode zur Detektion und Quantifizierung koronarer Mikroembolisationen während der PCI ist. Dabei konnte dargelegt werden, dass koronare Mikroembolien nach Ballondeflation, jedoch besonders während der Stentimplantation, entstehen (Bahrman et al. 2005, Okamura et al. 2005). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die HITS-Frequenz mit der Inzidenz periprozeduraler NSTEMI korreliert (Bahrman et al. 2007).

### **1.4.2 Technische Grundlagen**

Der intrakoronare Doppler-Ultraschall gibt während der PCI Informationen über die Koronardurchblutung und Koronarphysiologie. Daneben erlaubt diese Methode eine Beurteilung der hämodynamischen Bedeutung einer Koronarstenose. Der Doppler-Draht besitzt am distalen Ende einen Ultraschallkristall. Die Entwicklung des Ultraschall-Doppler-Drahtes ermöglicht die Verwendung der Fast-Fourier-Transformations-(FFT)-Analyse zur Bestimmung der maximalen und mittleren koronaren Blutflussgeschwindigkeit.

Die Dopplersonographie beruht auf dem sogenannten Doppler-Effekt. Dieser wurde Anfang des 19. Jahrhunderts von dem Prager Mathematiker Christian Doppler in seiner Arbeit „Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“ beschrieben (Doppler C, 1842). Bezogen auf den Ultraschall bedeutet es, dass sich die Frequenz der, von einem Objekt reflektierten, Schallwelle von der Frequenz der auftreffenden Schallwelle (Doppler-Shift) unterscheidet, wenn sich das Objekt oder der Schallsender bewegt. Die Ursache ist dabei die, durch Überlagerung der auftretenden und reflektierten Schallwelle, neu entstandene Schallwelle, welche als Doppler-Signal bezeichnet wird. Diese hat eine sogenannte Doppler-Frequenz, die sich aus der Differenz von Schallpuls und Echo ergibt. Damit ist es möglich die Strömungsrichtung des Blutes zu bestimmen und Mikroembolien zu detektieren.

Die Formel für den Doppler-Effekt lautet:

$$\Delta f = 2/c \cdot f_0 \cdot v \cdot \cos \alpha$$

$\Delta f$  = Frequenzverschiebung in MHz (Dopplerfrequenz)

$f_0$  = Mittelwert der Sendefrequenz in Hz

$v$  = Geschwindigkeit des Blutflusses in m/s

$c$  = Schallgeschwindigkeit in m/s

$\alpha$  = Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Blutgefäß (Beschallwinkel)

Beim dem, zur HITS-Messung genutzten, Puls-Wave-Doppler wird von einem Piezoelement abwechselnd ein Signal gesendet und empfangen. Dabei erfolgt die Emission kurzer Wellenzüge, sogenannter Bursts. Dies bedeutet, dass ein neues Signal erst nach Empfang des Vorrausgegangenen gesendet werden kann. Dadurch wird in Abhängigkeit der Laufzeit zwischen Schallsendung- und Empfangsimpuls eine Tiefendifferenzierung ermöglicht (Widder et al. 1986).

Das Dopplerfrequenz-Spektrum ist eine zeitlich fortlaufende Darstellung der Frequenz (Geschwindigkeit) und der Amplitude der Spektralanalyseergebnisse von Doppler-Signalen. Das empfangene Signal wird dabei einer spektralen Frequenzanalyse unterzogen. Hierbei werden verschiedene Amplituden und die Zusammensetzung der Frequenzen untersucht. Die Auswertung erfolgt akustisch und graphisch. Die x-Achse stellt die Zeitachse dar. Ein Fluss zum Schallsender hin wird über einen Fluss vom Schallkopf weg unter der x-Achse dargestellt. Die Amplitudenhöhe ist proportional der Geschwindigkeit und wird auf der y-Achse dargestellt.

## 2 Ziele der Arbeit und Fragestellung

---

Typ-II-Diabetiker haben ein bis zu 2 – 3-fach erhöhtes Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken. Die perkutane transluminale koronare Intervention (PTCA) mit Stentimplantation ist in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung etabliert. Das Bestreben ist es, das Risiko für Komplikationen zu minimieren. Ein wichtiger prognostischer Faktor während einer perkutanen koronaren Intervention mit Stentimplantation bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern ist die Inzidenz und der Schweregrad periprozeduraler Myonekrosen. Myonekrosen entstehen vor allem aufgrund von koronaren Mikroembolien, die während einer PTCA mit Stentimplantation entstehen können. Ein nekrotischer Lipidkern mit einer dünnen Kappe prädisponiert für eine Plaqueruptur mit darauffolgenden koronaren Mikroembolien. Dies identifiziert Patienten mit einem hohen Risiko. Mittels eines dopplergeführten, intrakoronaren Ultraschallsystems können koronare Mikroembolien während der PTCA als sogenannte high intensity transient signals (HITS) erfasst werden. Diese HITS geben Auskunft über die Embolieaktivität und –dynamik. Mikroembolien können während der PTCA einen Mikroinfarkt verursachen. Dabei zeigen kardiale Biomarker, wie Troponin I und CK-MB, nach einer vorübergehenden periprozeduralen ischämischen Myokardschädigung, einen postprozeduralen Anstieg. Das bedeutet, dass Auftreten vieler periprozeduraler Mikroembolien führt zum postinterventionellen Troponin-Anstieg als Ausdruck der Myonekrose. Patienten mit einem solchen Anstieg haben in der Regel eine schlechtere Prognose als Patienten ohne einen solchen Anstieg.

In den letzten Jahren hat sich eine neue medikamentöse Gruppe, die Peroxisome Proliferator-activated-Rezeptor-Agonisten (PPAR $\gamma$ -Agonisten), in der Behandlung der Insulinresistenz von Typ-II-Diabetikern bewährt. Neben ihren Wirkungen auf den Glukose- und Fettstoffwechsel, konnten multiple pleiotrope, vasoprotektive und antiinflammatorische Effekte bei Patienten mit gestörter Glukose-Toleranz und bei Typ-II-Diabetikern gezeigt werden. In der PROactive-Studie konnte eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und kardialen Todesfällen durch die Behandlung mit dem PPAR $\gamma$ -Agonisten Pioglitazon demonstriert werden (Dormandy et al. 2005).

Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit die Auswirkung einer elektiven PCI bei Typ-II-Diabetikern auf das Myokard festzustellen und den Effekt einer gezielten Verabreichung von Pioglitazon vor dem Eingriff zu ermitteln.

Die Forschungshypothesen dieser Arbeit lauten im Einzelnen:

- (1) Glitazone verbessern durch ihre Wirkung am PPAR $\gamma$ -Rezeptor innerhalb kurzer Zeit den Glukose- und Lipidmetabolismus bei Typ-II-Diabetikern.*
- (2) Glitazone wirken über Veränderungen der Spiegel von Adipokinen und durch zusätzliche pleiotrope Effekte antiinflammatorisch und antiatherogen.*
- (3) Das Auftreten vieler periprozeduraler Mikroembolien führt zum postinterventionellen Troponin-I-Anstieg als Ausdruck der Myonekrose.*
- (4) Komplexe Zielläsionen führen zu multiplen Mikroembolien und einer ausgeprägten myokardialen Ischämie. Die Komplexität der Intervention wird durch Einführung eines neuen Komplexitätsscores definiert, welcher sich auf den bekannten und validen AHA/ACC-Score stützt.*
- (5) Eine orale Medikation vor einer elektiven PCI senkt, durch plaquestabilisierende, pleiotrope Effekte, die Inzidenz periprozeduraler ischämischer Komplikationen (Myonekrosen).*



### **3 Studiendesign und Methodik**

---

#### **3.1 Multizentrische Studie ATS-K021/D-Pio-111**

Die ATS-K021/D-Pio-111 Studie war eine prospektive, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, explorative Parallelstudie. Dabei wurde der Effekt einer ca. 3-wöchigen Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu einem Placebo auf eine mögliche myokardiale Schädigung während einer elektiven PCI mit Stentimplantation bei Patienten mit stabiler KHK und Diabetes mellitus Typ II untersucht. Die Studie wurde bei dem Independent Ethics Comitee/Institutional Review Board (IEC/IRB) angemeldet und mit einem positiven Votum bewertet. Die Patienten wurden in 5 verschiedenen Studienzentren eingeschlossen, dazu gehören Jena, Kassel, Mainz, Wuppertal und Frankfurt. Die Dauer der Studie betrug insgesamt 27 Monate. Der Sponsor der Studie war Takeda Pharma GmbH. Die Dokumentation erfolgte in Case Report Form. Zusätzlich wurden alle Daten der Jenaer Substudie in einer Access Datenbank erfasst. Zur Sicherstellung der Einhaltung der GCP (Good clinical Practice)-Leitlinien führte Acromion GmbH regelmäßig Monitoring-Besuche durch.

Es wurden insgesamt 98 Patienten in die Studie eingeschlossen, 95 Patienten wurden randomisiert und behandelt, wovon 87 Patienten die Studie abschlossen. 77 Patienten wurden in der Full-Analyse untersucht und 76 in der Per-Protocol-Analyse, wobei 37 Patienten der Placebo-Gruppe und 39 Patienten der Pioglitazon-Gruppe angehörten. Die Medikation wurde täglich nüchtern am Morgen eingenommen, wobei in der ersten Woche eine Konzentration von 30 mg pro Tag und in den darauffolgenden zwei Wochen eine Konzentration von 45 mg pro Tag eingenommen wurde. Die Studiendauer für die Patienten betrug 20 – 30 Tage.

Für die Studie waren 8 Visiten pro Patient erforderlich, eine Screening-Visite, eine Randomisierungs-Visite, eine Titrations-Visite, eine Interventions-Visite, drei Efficacy-Visiten und eine Abschluss-Visite.

#### **3.2 Jena Substudie**

Die Jenaer Substudie war eine randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Studie. Dabei wurde die Reduktion koronarer Mikroembolien während der PTCA nach Vorbehandlung mit Pioglitazon untersucht.

Zusätzlich zu der Hauptstudie wurde ein spezieller FloWire-Draht als Führungsdraht verwandt, welcher an einem FloMap-Gerät der Firma Volcano Europe angeschlossen war. Das Dopplerspektrum wurde dabei kontinuierlich von einem, in die Konsole des Dopplergerätes eingebautem, Rekorder aufgezeichnet. Die Bestimmung der Biomarker erfolgte gemäß dem Hauptprotokoll.

In die Substudie wurden 51 Patienten eingeschlossen. 48 Patienten konnten randomisiert und behandelt werden, davon wurden 26 Patienten mit Pioglitazon und 22 Patienten mit einem Plazebo behandelt.

### **3.3 Studiendesign**

#### **3.3.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer zwischen 18 und 75 Jahren. Alle unten aufgelisteten Einschlusskriterien mussten erfüllt sein.

1. stabile KHK mit Indikation zur elektiven Stent-PCI
2. Diabetes mellitus Typ II und/oder Insulinresistenz gemessen mittels einem IRIS-II-Score  $\geq 50$

Eine schriftliche Einwilligungserklärung musste vor Beginn der Studie von allen Patienten unterschrieben vorliegen.

#### **3.3.2 Ausschlusskriterien**

Zusätzlich zu den Einschlusskriterien wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- eine Stent-PCI vor dem 15. Tag nach der Screening-Visite
- geplante, mehrfache Interventionen
- schwere vorbestehende kardiovaskuläre (NYHA 2 – 4), respiratorische, gastrointestinale, hepatische (ASAT  $> 2,5$ ), renale (GFR  $\leq 50$  ml/min), neurologische, psychiatrische und/oder hämatologische Erkrankung
- eine progressive, lebensbedrohliche Erkrankung
- Myokardinfarkt innerhalb der 3 Monate vor Studienbeginn
- Behandlung mit einem PPAR $\gamma$ -Agonisten innerhalb der letzten 3 Monate
- mehr als einen ungeklärten, hypoglykämischen Vorfall in der Anamnese
- bekannte schwere oder multiple Allergien
- Hypersensibilität gegenüber dem zu verabreichenden Studienmedikament oder einem Medikament mit ähnlicher chemischer Struktur

- eine Kortikosteroidtherapie in den letzten 3 Monaten
- Blutspende innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn
- Drogen- oder Alkoholabusus in den letzten 10 Jahren
- Beginn einer Insulintherapie innerhalb der letzten 3 Monate
- Wechsel einer bestehenden Statin-Medikation innerhalb der letzten 4 Wochen
- schwangere oder stillende Frauen
- sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter mit der Möglichkeit einer baldigen Schwangerschaft
- Patienten unter 18 oder über 75 Jahre
- mangelnde Compliance

### 3.3.3 Endpunkte

**Tabelle 4: Endpunkte der Studie**

Primärer Endpunkt	Sekundäre Endpunkte	Endpunkte Substudie Jena
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Inzidenz des cTnI-Anstieges 24 h nach PCI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Inzidenz des CK-MB-Anstieges 24 h nach PCI</li> <li>➤ Werte Verlauf von CK-MB und cTnI 2 – 24 h nach PCI</li> <li>➤ 7 Tage Verlauf der Parameter unter Studienmedikation:               <ul style="list-style-type: none"> <li>· hs-CRP</li> <li>· Nitrotyrosin</li> <li>· ADMA</li> <li>· E-Selektin</li> <li>· Myoglobin</li> <li>· Adiponektin</li> <li>· Intaktes Proinsulin</li> <li>· Visfatin</li> <li>· cTnI</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Frequenz Doppler-detektierter Mikroembolien (HITS) während der PCI</li> <li>➤ Korrelation der Mikroembolien (HITS) mit den Mikroinfarzierungen (cTnI)</li> </ul>

#### ***primärer Endpunkt der Hauptstudie:***

Der primäre Endpunkt der Hauptstudie war die Inzidenz und das Ausmaß eines Anstieges des kardialen Troponins ( $\geq 1$  Upper Limit of normal ULN welches 0,04 ng/ml) 24 Stunden nach der Intervention. (Tab. 4) cTnI wurde mittels 2-seitigem Sandwich-Immunoassay bestimmt (Access Accu TnI Troponin I Assay, Beckmann Coulter, Fallerton, CA). Die CK-MB Aktivität wurde mittels Enzymassay bei 37 °C analysiert. Die Obergrenze des Normalen lag dabei für Frauen bei 2,78  $\mu\text{mol/l*s}$  und bei 3,17  $\mu\text{mol/l*s}$  für Männer.

***sekundäre Endpunkte der Hauptstudie:***

Zu den sekundären Endpunkten zählten die Untersuchungen der Wirkung von Pioglitazon verglichen mit dem Plazebo auf verschiedene, myokardiale und endotheliale Stressparameter. Dafür wurde der zeitliche Verlauf der Parameter CK-MB, cTnI, hs-CRP, Nitrotyrosin, asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), E-Selektin, Myoglobin, Adiponektin, intaktes Proinsulin und Visfatin erfasst. (Tab. 4)

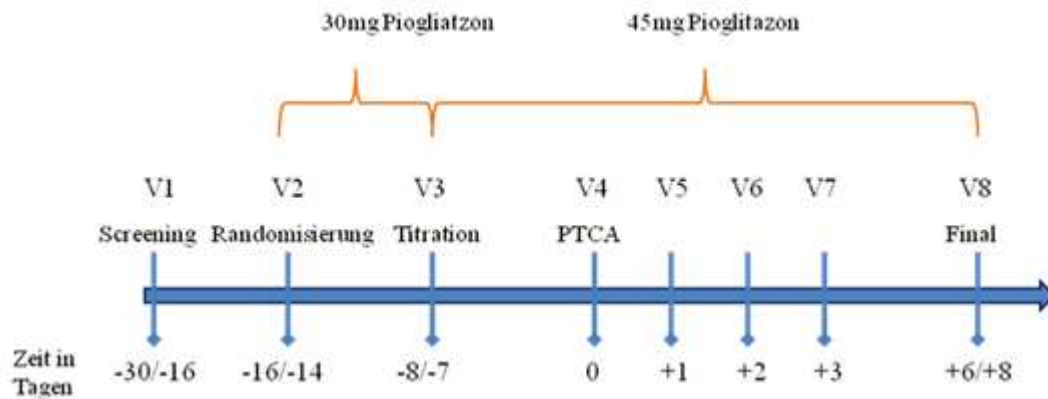
***Endpunkte der Substudie Jena:***

Neben den in der Hauptstudie definierten Endpunkten wurden in der Jenaer Substudie zusätzlich das Auftreten und die Frequenz der als HITS detektierten Mikroembolisationen während jeder Untersuchungsphase der PTCA erfasst und zwischen den Patientengruppen (Pioglitazon vs. Plazebo) verglichen. Weiterhin wurde die Korrelation zwischen den Mikroembolien und den periprozeduralen Mikroinfarzierungen als Ausdruck des cTnI-Anstieges untersucht. (Tab. 4)

**3.3.4 Studienablauf****3.3.4.1 zeitlicher Ablauf**

Die Screening-Visite der Patienten erfolgte 30 bis 16 Tage vor der geplanten PCI. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die Krankengeschichten, der körperliche Status, die Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen wurden erfasst. Eine zweite Visite zur Randomisierung der Patienten wurde 16 bis 14 Tage vor der Interventionsvisite durchgeführt. Die Patienten erhielten dabei 10 Tabletten zu je 30 mg zur morgendlichen Nüchtereinnahme. Eine dritte Visite fand 7 bis 8 Tage vor der geplanten Stentimplantation statt, wobei die Patienten nach Einnahme und möglichen Nebenwirkungen der Medikation befragt wurden. Die Patienten erhielten hierbei weitere 20 Tabletten zu je 45 mg zur morgendlichen Nüchtereinnahme. Am Tag der Intervention wurden zum Zeitpunkt 0, nach zwei, sechs und zwölf Stunden Visiten durchgeführt. Die postprozedurale Behandlung und Medikation wurde nach gängigen Standards und im Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt. An den folgenden drei Tagen wurden täglich Visiten durchgeführt. Die Abschlussvisite erfolgte 6 bis 8 Tage nach der Intervention. (Abb. 3)

Abbildung 3: Studienablauf



### 3.3.4.2 klinische Parameter

Zur Screening- und Abschlussvisite wurde eine ausführliche körperliche Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden Körpergröße, Gewicht, Bauch- und Hüftumfang aufgezeichnet. Zu jeder Visite wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen und ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Der Patient wurde nach Nebenwirkungen oder körperlichen Veränderungen befragt und untersucht. (Tab. 5)

Tabelle 5: klinische Parameter

Visitennummer	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
Zeitpunkt zu V4 in Tagen	-30/-16	-16/-14	-8/-7	0	+1	+2	+3	+6/+8
Behandlungsdauer in Tagen	0	0	7	14	15	16	17	21
Ein- und Ausschlusskriterien	X							X
Krankengeschichte	X							
Körperliche Untersuchung	X							X
BMI	X							X
Hüft- und Bauchumfang	X							X
Gewicht/Größe	X							X
Blutdruck und Puls	X	X	X	X	X	X	X	X
EKG	X	X	X	X	X	X	X	X

Außerdem wurde der IRIS-Score bestimmt - ein einfacher und verlässlicher Messwert zur Feststellung einer Insulinresistenz und dem damit einhergehenden erhöhten kardiovaskulären Risiko. Der IRIS-II-Score wird nach folgenden Kriterien berechnet (Tab. 6):

Tabelle 6: IRIS-II-Score

Parameter	Wert	Frauen		Männer	
		Normoton (Punkte)	Hyperton (Punkte)	Normoton (Punkte)	Hyperton (Punkte)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 26,4	0	0	0	0
	26,4 - < 29,4	6	6	6	6
	29,4 - < 33,1	12	12	12	12
	≥ 33,1	18	18	18	18
Glukose (mg/dl)	< 99	0	0	0	0
	99 - < 110	16	23	23	22
	110 - 127	25	36	36	34
	> 127	36	51	51	48
Triglyzeride (mg/dl)	< 114	0	0	0	0
	114 - < 159	8	2	2	1
	159 - < 227	16	4	4	2
	≥ 227	24	6	6	3
HDL-Cholesteroll (mg/dl)	< 39	24	27	27	33
	39 - < 46	16	18	18	22
	46 - < 54	8	9	9	11
	≥ 54	0	0	0	0

Entsprechend der Punktzahl des IRIS-II-Scores wird der Patient als insulinresistent bzw. insulinsensitiv definiert, dabei gilt folgende Klassifikation:

0 - 69 Punkte: Insulinsensitiv bzw. mäßig Insulinresistent

≥ 70 Punkte: Insulinresistent

### 3.3.4.3 Laborparameter

Zur Beurteilung des Effekts von Pioglitazon gegenüber dem des Placebo wurden die Effizienz-Laborparameter bestimmt. Diese beinhalteten die verschiedenen myokardialen und endothelialen, oxidativen Stressparameter Troponin I, CK-MB, hs-CRP, Nitrotyrosin, ADMA, E-Selektin, Myoglobin, intakt Proinsulin, Adiponektin, Visfatin und deren Verlauf über 20 Tage unter Studienmedikation. (Tab. 7)

Tabelle 7: Laborparameter

Visite Zeit nach PCI in h	V1	V2	V3	V4				V8	V6	V7	V8
				0	2	6	12				
Troponin I		X		X	X	X	X	X	X	X	X
hs-CRP		X		X	X	X	X	X	X	X	X
CK-MB		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Nitrotyrosin		X		X	X	X	X	X	X	X	X
ADMA		X		X	X	X	X	X	X	X	X
E-Selektin		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Myoglobin		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Proinsulin, intakt		X		X				X			X
Adiponektin		X		X				X			X
Visfatin		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Insulin		X					X	X			X
Glukose	X	X		X	X	X	X	X			X
Gesamt Cholesterol		X									X
HDL-Cholesterol	X	X									X
LDL-Cholesterol		X									X
Triglyzeride	X	X									X

Die Safety- Laborparameter ASAT, ALAT, Kreatinin und kapilläre Glukose wurden zu den Visiten 1, 2, 3 und 8 bestimmt. Diese dienen zur Feststellung der erwünschten und unerwünschten Wirkung des Pioglitazons. (Tab. 8)

Tabelle 8: Safety-Laborparameter

Visiten	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
ASAT	X	X	X					X
ALAT	X	X	X					X
Kreatinin	X	X	X					X
kapilläre Glukose	X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X							

### 3.3.4.4 Interventionelle Parameter

Zusätzlich zu anamnestischen und klinischen Daten wurden multiple, interventionelle und angiographische Parameter während der PCI erfasst. Die Charakterisierung der Läsionen erfolgte mit Hilfe der prozentualen Diameter-Reduktion, dem Referenzlumendurchmesser (RLD), dem minimalen Lumen-durchmesser (MLD) und der Läsionslänge (LL). Die Einteilung der Stenosen erfolgt

entsprechend der ACC/AHA-Klassifikation in Typ A, B und C-Stenosen. (Tab. 9) Alle Werte wurden mittels Quantitativer Koronarangiographie (QCA) mit der Sante DICOM Viewer Free Software 1.3.2 ermittelt. Die QCA wurde mit Hilfe des 16-Koronar-Segment-Systems und durch die Klassifikation der Läsionen gemäß dem ACC/AHA-Score durchgeführt. Zur Charakterisierung der zugrundeliegenden Läsion und zur Identifikation von periprozeduralen Komplikationen wurden Standard-Morphologie-Kriterien genutzt. Die Koronarperfusion wurde gemäß dem Klassifikations-System der Thrombolysis-in-Myocardial-Infarction-(TIMI)-Studie eingestuft.

**Tabelle 9: ACC/AHA-Klassifikation von Stenosen**

	<b>Typ A</b>	<b>Typ B</b>	<b>Typ C</b>
Läsionslänge	< 10 mm	10 – 20 mm	> 20 mm
Stenosemorphologie	konzentrisch	exzentrisch	-
Wandkontur	glatt	irregulär	-
Gefäßwindung	< 45°	45 – 90°	> 90°
Verkalkung	keine – gering	moderat – hoch	-
Seitastbeziehung	kein Seitast beteiligt	Bifurkationsstenose, 2 Drahttechnik	Schutz des Seitastes nicht möglich
Gefäßverschluss	nein	< 3 Monate	> 3 Monate
Lokalisation	nicht ostial	ostial	-
Erreichbarkeit	gut	leichte Schlingelung	exzessive Schlingelung
Thrombus	keiner	intraluminal	-
Bypassstenose	-	-	degenerierter Bypass

Unter Berücksichtigung des ACC/AHA-Scores wurde ein neuer Komplexitätsscore implementiert, um die Komplexität einer Zielläsion zu objektivieren und vergleichbar zu machen. Dieser beinhaltet Ereignisse, die zur Flussreduktion und somit zu Myonekrosen führen können. Dazu wurden folgende Parameter definiert:

- Dilatationsanzahl  $\geq 5$
- Intervention mehrerer Läsionen
- Zielläsion lokalisiert an einer Bifurkation
- Seitastdilatation
- Läsionslänge > 30 mm
- Starke Verkalkung
- Gefäßverschluss (entspricht einer 100 % Stenose)



Die Punktzahlen reichen von minimal 0 bis maximal 7 Punkten, wobei 0 Punkte eine nicht komplexe PCI beschreibt und 7 Punkte eine hochkomplexe PCI. Ferner wurden vier Ereignisse einer komplizierten PCI definiert, die zum Ausschluss des Patienten führten, da es ansonsten zu Bias führt, welche das Ziel, eine elektive aber komplikationslose Intervention zu untersuchen, beeinflussen würden. Dazu zählen:

- Prozedurale Komplikationen (wie eine verbleibende Dissektion)
- Passagerer Gefäßverschluss
- Seitastverschluss
- Klinische Komplikationen (wie ein AV-Block)

### **3.4 HITS-Messung mittels intrakoronarem Ultraschall**

Im Consensus-Meeting des 9. "International Cerebral Haemodynamic Symposium" 1994 in München wurden Kriterien zur Definition der High intensity transient signals (HITS) festgelegt (Ringelstein et al. 1998, 1995). Folgende Eigenschaften definieren die Signale:

- hohe Intensität und kurze Dauer
- unidirektionaler Ausschlag innerhalb des Doppler-Geschwindigkeitsspektrum
- begleitet von einem hochfrequenten, hörbaren "zirpenden", "zwitschernden" oder "poppenden" Laut

Die Signale wurden in der vorliegenden Studie auf SVHS-Videokassetten aufgezeichnet und postprozedural, verblindet durch zwei Untersucher, off-line analysiert. Durch die Protokollierung des Untersuchungsablaufes während der PCI konnten die detektierten HITS in der Offline-Analyse einzelnen Interventions-schritten zugeordnet werden. Zur Unterscheidung wahrer HITS von Artefakten wurden die Erkenntnisse von Markus und Mitarbeiter aus dem Jahr 1993 genutzt. Diese besagen, dass der Intensitätsanstieg der HITS unidirektional innerhalb des Doppler-Geschwindigkeitsspektrums liegt und hochfrequent ist, während der Intensitätsanstieg von Artefakten bidirektional und niederfrequent ist und das charakteristische Geräusch der HITS nicht auftritt (Markus et al. 1993). Alle Artefakt-Signale wurden von der Analyse ausgeschlossen.

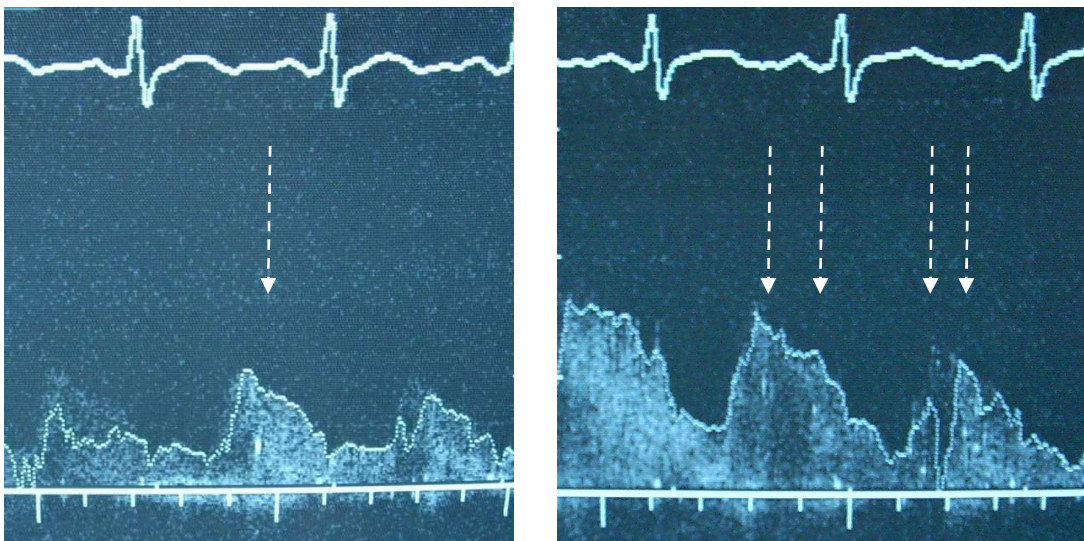
Zur Messung der HITS wurde die PCI über die Femoral-Arterie oder Radial-Arterie mit einem 6F-Führungskatheter durchgeführt. Der Doppler-Führungsdraht

(FloWire/FloMap System, Volcano Europe) wurde dabei, vor der ersten Ballondilatation, mit der Spitze ca. 1 – 2 cm distal der Stenose platziert, um ein optimales Flussgeschwindigkeitssignal zu erreichen. Der Ballon- und Stentkatheter wurde über den Doppler-Führungsdraht in die Koronarstenose eingeführt. Danach wurden Ballondilatationen und die Stentimplantation durchgeführt. Die Messung der Mikroembolien als HITS wurde in folgende Phasen unterteilt (1) Vordilatation, (2) Stentimplantation und (3) Nachdilatation. Ein 0,014 inch (0,35 mm) Doppler-Führungsdraht mit einem 12 MHz gepulsten Doppler-Messwandler wurde an ein FloMap System (Volcano Europe) angeschlossen. Das Gerät schallt bis zu einer Tiefe von 5,2 mm und nutzt eine 128-Punkt schnelle Fourier-Transformation (128-Punkt-FFT) zur Signal-Intensitätsmessung. Die Impulsfrequenzfolge wurde auf 100 MHz gestellt. Die Detektionsschwelle der Dopplersignale wurde auf ein niedriges Intensitätslevel eingestellt und eine schnelle Durchlaufgeschwindigkeit (Bildschirmdauer: 1,6 Sekunden) wurde gewählt. Das Dopplergeschwindigkeitsspektrum wurde der erwarteten Maximalgeschwindigkeit angepasst.

Nach einer Vereinbarung wurde ein andauernder Signal-Schauer von  $\geq 1$  Sekunde als 10 einzelne HITS gewertet (Markus et al. 1994).

In der folgenden Abbildung sind HITS im Dopplergeschwindigkeitsspektrum dargestellt. Die Pfeile markieren je ein HIT-Signal. (Abb. 4)

**Abbildung 4: Darstellung von high intensity transient signals (HITS)**



### 3.5 Statistische Auswertung

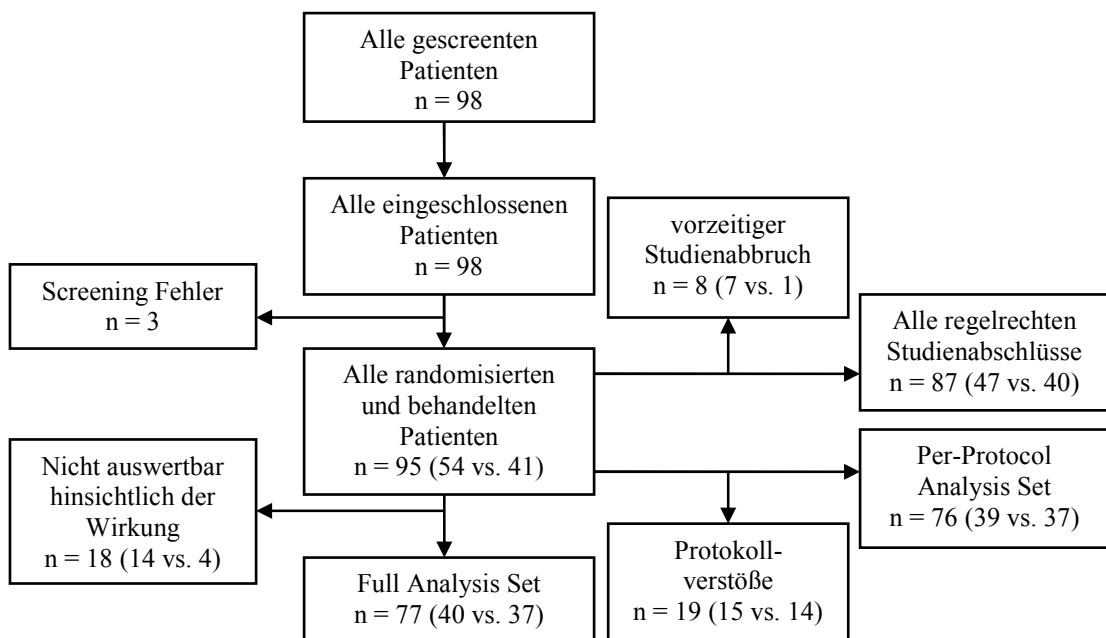
Die statistischen Berechnungen aller Daten erfolgte mit Hilfe des Softwareprogrammes SPSS für Windows (Version 17.0). Die erhobenen Daten werden im Folgenden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung des Mittelwertes angegeben. Der Median wurde angewandt, wenn Ausreißer in der Wertereihe vorkamen bzw. wenn die Darstellung der Werteverteilung im Boxplot erfolgte. Kategoriale Daten wurden in Häufigkeitstabellen unter Verwendung der absoluten Anzahlen und der Prozentzahlen dargestellt. Alle Werte wurden hinsichtlich ihrer statistischen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen untersucht. Dazu wurde der t-Test für unabhängige Stichproben (Testverfahren für unabhängige Stichproben, wie der Wilcoxon-Test und der U-Test nach Whitney und Mann) genutzt. Der t-Test für verbundene Stichproben diente der Untersuchung von Unterschiede innerhalb der Gruppen. Zur Analyse des Effektes von Pioglitazon auf die Inzidenz eines kardialen Troponin-I-Anstieges 24 Stunden nach der PCI erfolgte die Testung mit Hilfe des exakten Fisher-Test und des Cochran-Mantel-Haenzel Test. Zusätzlich wurden die 95 % Konfidenzintervalle und die Odds-Ratio bestimmt. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient fand Anwendung bei den Korrelationsanalysen. Alle Wahrscheinlichkeitswerte wurden zweiseitig berechnet. Einige Werteverteilungen wurden mittels Boxplots dargestellt. Innerhalb dieser Boxplots wird die Verteilung der Werte als Rechteck dargestellt. Die horizontale Linie innerhalb des Rechteckes kennzeichnet den Median. Die untere Grenze des Rechteckes entspricht der 25. Perzentile und die obere Grenze der 75. Perzentile der Verteilung. Die 10. und 90. Perzentile sind jeweils durch eine senkrechte Linie ober- bzw. unterhalb des Rechteckes veranschaulicht. Symbole außerhalb der 10. Und 90. Perzentile repräsentieren Ausreißer bzw. Extremwerte. Hierdurch gelingt eine optische Darstellung der deskriptiven Statistik und die Verteilung der Werte innerhalb ihrer Spannweite wird verdeutlicht. Es erfolgte die ROC-(Receiver operating characteristic)-Analyse zur Bestimmung möglicher Prädiktoren der Mikroembolisation.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenpopulation

In der ATS-K021 Studie erfolgte die Untersuchung der Auswirkungen einer Behandlung mit Pioglitazon versus Plazebo bei Typ-II-Diabetikern mit vorbestehender KHK. In diese Studie wurden 98 Patienten eingeschlossen. 95 Patienten wurden randomisiert und mit Pioglitazon bzw. Plazebo behandelt. 87 Patienten beendeten die Studie regelrecht, während 8 Patienten die Studie vorzeitig beendeten. Die statistische Analyse des primären Endpunktes wurde nur bei Patienten mit einem Troponin-I-Wert  $\geq 1$  ULN (d.h. TnI  $\geq 0,04$  ng/ml) zum Zeitpunkt V4 (0 h) und einem Ergebnis der TnI Messung 24 Stunden nach Stent-PCI durchgeführt. Dies bedeutete, dass 18 Patienten (14 vs. 4) für das Full-Analysis-Set ausgeschlossen wurden. Neunzehn der 95 randomisierten Patienten zeigten verschiedene Protokollverstöße, woraufhin sie aus dem Per-Protocol-Analysis-Set ausgeschlossen wurden. ( Abb. 5)

Abbildung 5: Übersicht über die Patientenpopulation



#### 4.1.1 Demografische Daten

75 (78,9 %; 41 vs. 34) der 95 randomisierten Patienten waren männlich und 20 (21,0 %; 13 vs. 7) Patienten waren weiblich. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $65,5 \pm 7,2$  Jahre. In einer Übersicht der wichtigsten demografischen Daten gab es

keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, die Behandlungsgruppen sind somit gut vergleichbar. (Tab. 10)

**Tabelle 10: Demografische Daten der Hauptstudie (n=95)**

Demografische Parameter		Total n = 95	Pioglitazon n = 54	Plazebo n = 41	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	männlich (%)	75 (78,9)	41 (75,9)	34 (82,9)	0,456
	Weiblich (%)	20 (21,0)	13 (24,0)	7 (17,0)	
<b>Alter (in Jahren)</b>	Mittelwert (SD)	65,5 (7,2)	65,8 (7,4)	65,0 (7,1)	0,899
	Median	67,0	67,0	67,0	
	Spannweite	45-78	45-78	48-75	
<b>Größe (in cm)</b>	Mittelwert (SD)	171,7 (8,3)	171,8 (8,3)	171,6 (8,5)	0,978
	Median	172	172	173	
	Spannweite	150-189	154-189	150-185	
<b>Gewicht (in kg)</b>	Mittelwert (SD)	90,0 (15,1)	88,0 (14,9)	92,5 (15,2)	0,733
	Median	90,0	88,0	93,0	
	Spannweite	58,0-132,0	61,0-130,0	58,0-132,0	
<b>IRIS-II-Score</b>	Mittelwert (SD)	68, (22,2)	66,6 (21,2)	70,0 (23,6)	0,853
	Median	67,0	67,0	67,0	
	Spannweite	6,0-102,0	6,0-102,0	12,0-102,0	
<b>KHK</b>	Ja (%)	95 (100,0)	54 (100,0)	41 (100,0)	1,000
<b>Dauer (in Jahren)</b>	Mittelwert (SD)	3,3 (3,8)	3,2 (4,1)	3,4 (3,5)	
	Median	2,0	1,2	2,1	
	Spannweite	0,0-16,0	0,0 -16,0	0,0-13,0	
<b>Diabetes Typ II</b>	Ja (%)	93 (97,9)	52 (96,3)	41 (100,0)	0,504
	Mittelwert (SD)	6,5 (6,9)	6,1 (6,0)	7,0 (7,8)	
	Median	4,0	4,0	3,6	
<b>Hypertonie</b>	Ja (%)	89 (93,7)	52 (96,3)	37 (90,2)	0,397
	Mittelwert (SD)	10,0 (10,3)	9,3 (9,0)	10,9 (11,7)	
	Median	7,0	8,0	5,0	
<b>Dauer (in Jahren)</b>	Spannweite	0,0-45,0	0,1-45,0	0,0-41,0	
	Nie (%)	29 (30,5)	19 (35,1)	10 (24,3)	
	Ex-Raucher	59 (62,1)	32 (59,2)	27 (65,8)	
<b>Nikotin</b>	Ja (%)	7 (7,3)	3 (5,5)	4 (9,7)	0,453
	Nein (%)	70 (73,6)	39 (72,2)	31 (75,6)	
	Ja (%)	25 (26,3)	15 (27,7)	10 (24,3)	
<b>Alkoholkonsum</b>	Nein (%)	70 (73,6)	39 (72,2)	31 (75,6)	0,816
	Ja (%)	25 (26,3)	15 (27,7)	10 (24,3)	
<b>Drogenabusus</b>	Nein (%)	95 (100,0)	54 (100,0)	41 (100,0)	1,000

In der Jenaer Substudie zur Untersuchung der Mikroembolie-Häufigkeit während PCI wurden 51 Patienten eingeschlossen. Ein Patient beendete die Studie noch vor der Randomisierung, eine Patientin wurde aufgrund eines vorliegenden Diabetes mellitus Typ I ausgeschlossen und bei einem weiteren Patienten konnte keine PCI durchgeführt werden. Also beendeten 48 Patienten die Studie regelkonform. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $66,7 \pm 6,1$  Jahre. 38 (79,2 %) Patienten waren

männlich (Alter:  $66,16 \pm 6$  Jahre) und 10 (20,8 %) Patienten weiblich (Alter  $68,9 \pm 6$  Jahre), was der typischen Verteilung der Geschlechter auf einer kardiologischen Station entspricht. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht gezeigt, damit sind die demografischen Daten der beiden Behandlungsgruppen in der Substudie Jena vergleichbar. (Tab. 11)

**Tabelle 11: Demografische Daten der Substudie Jena (n=48)**

Demografische Parameter		Total n = 48	Pioglitazon n = 26	Plazebo n = 22	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	männlich (%)	38 (79,2)	19 (73,1)	19 (86,4)	0,307
	Weiblich (%)	10 (20,8)	7 (26,9)	3 (13,6)	
<b>Alter (in Jahren)</b>	Mittelwert (SD)	66,7 (6,1)	66,7 (6,4)	66,7 (5,8)	0,446
	Median	68,0	68,0	68,0	
	Spannweite	52-75	55-75	52-75	
<b>Größe (in cm)</b>	Mittelwert (SD)	171,8 (8,0)	171,3 (8,9)	172,4 (7,0)	0,875
	Median	172	169,5	173	
	Spannweite	156-189	156-189	160-185	
<b>Gewicht (in kg)</b>	Mittelwert (SD)	89,7 (15,3)	85,0 (15,6)	95,3 (13,2)	0,432
	Median	89,0	81,8	93,0	
	Spannweite	61,0-132,0	61,0-130,0	80,0-132,0	
<b>IRIS-II-Score</b>	Mittelwert (SD)	62,5 (24,8)	62,7 (25,1)	62,3 (25,1)	0,985
	Median	60,0	61,5	60,0	
	Spannweite	6,0-102,0	6,0-100,0	12,0-102,0	
<b>Hypertonie</b>	Ja (%)	48 (100,0)	26 (100,0)	22 (100,0)	1,000
<b>Nikotin</b>	Nie (%)	14 (29,2)	9 (34,6)	5 (22,7)	0,634
	Ex-Raucher (%)	29 (69,4)	15 (58,7)	14 (63,6)	
	Ja (%)	5 (10,4)	2 (7,7)	3 (13,6)	
<b>Drogen</b>	Nein (%)	48 (100,0)	26 (100,0)	22 (100,0)	1,000

#### 4.1.2 Vitalparameter

Die Ergebnisse der Vitalparameter der Patienten aus der Hauptstudie, wie Blutdruck, Herzfrequenz, Bauch- und Hüftumfang, sowie BMI, zu Beginn der Studie sind in der Tabelle 12 zusammengefasst. Dabei gibt es keine signifikanten Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen, das bedeutet die beiden Behandlungsgruppen sind hinsichtlich der Vitalparameter gut miteinander vergleichbar. (Tab. 12) Auch in der Substudie waren die Vitalparameter zwischen den beiden Behandlungsgruppen sehr gut vergleichbar. (Tab. 13) Eine EKG-Untersuchung wurde zur Screening-Visite durchgeführt. Diese zeigte bei 57 Patienten (60,0 %; 30 vs. 27) einen normalen und bei 36 Patienten (37,9 %; 23 vs. 13) einen pathologischen Befund.

Tabelle 12: Vitalparameter der Hauptstudie (n=95)

Parameter		Total (n = 95)	Pioglitazon (n=54)	Plazebo (n=41)	p-Wert
<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>	Mittelwert (SD)	68,5 (9,4)	69,8 (8,3)	66,7 (10,5)	0,709
	Median	67,0	70,0	64,0	
	Spannweite	44,0-93,0	48,0-92,0	44,0-93,0	
<b>Syst. Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert (SD)	138,4 (15,5)	138,9 (16,4)	137,7 (14,5)	0,929
	Median	135,0	135,0	135,0	
	Spannweite	110,0-180,0	113,0-180,0	110,0-170,0	
<b>Diast. Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert (SD)	78,4 (9,2)	77,2 (8,8)	79,9 (9,7)	0,739
	Median	80,0	80,0	80,0	
	Spannweite	60,0-100,0	60,0-100,0	60,0-100,0	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Mittelwert (SD)	30,5 (4,3)	29,8 (4,0)	31,4 (4,4)	0,665
	Median	30,7	29,5	31,1	
	Spannweite	20,4-43,9	20,4-39,2	23,2-43,9	
<b>Bauchumfang (cm)</b>	Mittelwert (SD)	107,0 (11,8)	104,5 (12,0)	110,1 (10,9)	0,582
	Median	106,0	105,0	110,5	
	Spannweite	83,0-136,0	83,0-132,0	83,0-136,0	
<b>Hüftumfang (cm)</b>	Mittelwert (SD)	106,9 (9,6)	105,7 (9,8)	108,5 (9,3)	0,738
	Median	106,0	105,0	107,0	
	Spannweite	88,0-133,0	89,0-133,0	88,0-131,0	
<b>Bauchumfang/ Hüftumfang</b>	Mittelwert (SD)	1,00 (0,08)	0,99 (0,08)	1,02 (0,07)	0,651
	Median	1,00	0,99	1,02	
	Spannweite	0,78-1,21	0,78-1,21	0,87-1,15	

Tabelle 13: Vitalparameter der Substudie Jena (n=48)

Parameter		Total (n = 48)	Pioglitazon (n=26)	Plazebo(n=22)	p-Wert
<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>	Mittelwert (SD)	67,2 (9,1)	68,8 (8,6)	65,3 (9,5)	0,661
	Median	64,0	66,0	60,0	
	Spannweite	59,0-91,0	60,0-84,0	59,0-91,0	
<b>Syst. Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert (SD)	139,5 (17,1)	138,9 (18,5)	140,3 (15,7)	0,925
	Median	138,0	133,0	140,0	
	Spannweite	110,0-180,0	115,0-180,0	110,0-170,0	
<b>Diast. Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert (SD)	78,0 (9,9)	77,1 (9,9)	79,0 (10,0)	0,827
	Median	80,0	80,0	80,0	
	Spannweite	60,0-100,0	60,0-100,0	60,0-100,0	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Mittelwert (SD)	30,3 (4,4)	28,9 (4,0)	31,3 (4,2)	0,508
	Median	30,1	28,2	31,3	
	Spannweite	23,0-43,9	23-39,0	25,0-43,9	
<b>Bauchumfang (cm)</b>	Mittelwert (SD)	106,2 (11,6)	102,4 (11,2)	110,7 (10,5)	0,402
	Median	105,5	102,0	110,5	
	Spannweite	83,0-136,0	83,0-132,0	98,0-136,0	
<b>Hüftumfang (cm)</b>	Mittelwert (SD)	106,9 (8,9)	105,0 (8,5)	109,1 (9,1)	0,599
	Median	106,0	105,5	106,5	
	Spannweite	89,0-133,0	89,0-133,0	95,0-131,0	
<b>Bauchumfang/ Hüftumfang</b>	Mittelwert (SD)	0,99 (0,07)	0,98 (0,07)	1,02 (0,06)	0,494
	Median	0,99	0,98	1,03	
	Spannweite	0,78-1,11	0,78-1,08	0,91-1,11	

### 4.1.3 Begleiterkrankungen

Bei 86 der 95 Patienten (90,5 %; 50 vs. 36) der Hauptstudie lagen neben der KHK und dem Typ-II-Diabetes weitere Erkrankungen vor. Am stärksten vertreten waren dabei metabolische Erkrankungen, wie Hyperlipidämie/Hypercholesterinämie und Hyperurikämie, welche in starkem Zusammenhang zu einer veränderten diabetischen Stoffwechselsituation stehen. Dabei gab es auch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, wobei metabolische Störungen in der Pioglitazon-Gruppe signifikant häufiger auftraten als in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,041$ ). (Tab. 14)

Tabelle 14: Begleiterkrankungen der Hauptstudie (n=95)

	Total n = 95	Pioglitazon n = 54	Placebo n = 41	p-Wert
<b>Patienten mit Begleiterkrankungen (%)</b>	86 (90,5)	50 (92,6)	36 (87,8)	0,493
<b>Metabolische Störungen</b>	75 (78,9)	47 (87,0)	28 (68,3)	<b>0,041*</b>
Hyperlipidämie	34 (35,8)	21 (38,9)	13 (31,7)	0,522
Hypercholesterolämie	20 (21,1)	12 (22,2)	8 (19,5)	0,804
Hyperurikämie	15 (15,8)	11 (20,4)	4 (9,8)	0,256
Dyslipidämie	7 (7,4)	3 (5,6)	4 (9,8)	0,695
<b>Kardiale Erkrankungen</b>	26 (27,4)	15 (27,8)	11 (26,8)	1,000
Vorhofflimmern	18 (18,9)	9 (16,7)	9 (22,0)	0,601
<b>Erkrankungen des Respirationstraktes</b>	16 (16,8)	8 (14,8)	8 (19,5)	0,588
Schlaf-Apnoe-Syndrom	7 (7,4)	4 (7,4)	3 (7,3)	1,000
COPD	6 (6,3)	1 (1,9)	5 (12,2)	0,081
<b>Erkrankungen des Geschlechtssystems</b>	14 (14,7)	8 (14,8)	6 (14,6)	1,000
Benigne Prostatahyperplasie	11 (11,6)	5 (9,3)	6 (14,6)	0,522
<b>Muskuloskeletale Erkrankungen</b>	14 (14,7)	11 (20,4)	3 (7,3)	0,088
Osteoarthritis	5 (5,3)	5 (9,3)	0	0,066
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	13 (13,7)	10 (18,5)	3 (7,3)	0,141
<b>Gefäßerkrankungen</b>	13 (13,7)	8 (14,8)	5 (12,2)	0,722
Arteriosklerose	6 (6,3)	3 (5,6)	3 (7,3)	1,000
<b>Endokrine Störungen</b>	12 (12,6)	8 (14,8)	4 (9,8)	0,545
Hyperthyreose	6 (6,3)	4 (7,4)	2 (4,9)	0,696

In der Jenaer Substudie zeigten alle Patienten Begleiterkrankungen. Ähnlich wie in der Hauptstudie sind auch hier metabolische Störungen, wie Hyperlipidämie/Hypercholesterinämie oder Hyperurikämie, am häufigsten zu finden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte dabei für die Hyperurikämie festgestellt werden. Dieser zeigt eine signifikant höhere Inzidenz der Hyperurikämie in der Pioglitazon-Gruppe ( $p = 0,028$ ). Metabolische Erkrankungen und kardiale Erkrankungen, wie beispielsweise Vorhofflimmern, sind in der



Substudie häufiger gegenüber der Hauptstudie. (Tab. 15) Jedoch ist dies nicht signifikant.

**Tabelle 15: Begleiterkrankungen der Substudie Jena (n=48)**

	Total n = 48	Pioglitazon n = 26	Plazebo n = 22	p-Wert
<b>Patienten mit Begleiterkrankungen (%)</b>	48 (100,0)	26 (100,0)	22 (100,0)	1,000
<b>Metabolische Störungen</b>	43 (89,6)	25 (96,2)	18 (81,8)	0,165
Hyperlipidämie	17 (35,4)	10 (38,5)	7 (31,8)	0,765
Hypercholesterolämie	19 (39,6)	12 (46,2)	7 (31,8)	0,382
Hyperurikämie	9 (18,8)	8 (30,8)	1 (4,5)	<b>0,028*</b>
Dyslipidämie	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (9,1)	0,205
<b>Kardiale Erkrankungen</b>	15 (31,3)	7 (26,9)	8 (36,4)	0,543
Vorhofflimmern	14 (29,2)	7 (26,9)	7 (31,8)	0,758
<b>Erkrankungen des Respirationstraktes</b>	9 (18,8)	4 (15,4)	5 (22,7)	0,713
Schlaf-Apnoe-Syndrom	4 (8,3)	2 (7,6)	2 (9,1)	1,000
COPD	5 (10,4)	1 (3,9)	4 (18,2)	0,165
<b>Erkrankungen des Geschlechtssystems</b>	7 (14,6)	4 (15,4)	3 (13,6)	1,000
Benigne Prostatahyperplasie	5 (10,4)	2 (7,6)	3 (13,6)	0,649
<b>Muskuloskeletale Erkrankungen</b>	4 (8,3)	3 (11,5)	1 (4,5)	0,614
Osteoarthritis	2 (4,2)	2 (7,6)	0	0,493
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	5 (10,4)	4 (15,4)	1 (4,5)	0,357
<b>Gefäßerkrankungen</b>	6 (12,3)	3 (7,2)	3 (13,6)	1,000
Arteriosklerose	6 (12,3)	3 (7,2)	3 (13,6)	1,000
<b>Endokrine Störungen</b>	12 (25,0)	8 (30,8)	4 (18,2)	0,505
Hyperthyreose	6 (12,5)	4 (15,4)	2 (9,1)	0,674

#### 4.1.4 Medikation

Eine vorrangegangene Medikation wurde bei allen 95 Patienten dokumentiert. Vergleichbar mit den gängigen Therapien der entsprechenden Erkrankungen wurden am häufigsten antithrombotische Medikamente bei 90 der 95 Patienten (94,7 %; 51 vs. 39; hauptsächlich Clopidogrel und ASS) aufgezeichnet. Das häufigste Antidiabetikum war Metformin, welches von 46 Patienten (48,4 %; 25 vs. 21) eingenommen wurde. Die Vormedikationen stimmen mit den zugrundeliegenden Indikationen eines Typ-II-Diabetes und einer KHK überein. Weiterhin korrelieren die Behandlungen mit den oben genannten Begleiterkrankungen. Im Überblick der Medikation konnte ein signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Insulintherapie dargestellt werden. In der Plazebo-Gruppe wurden signifikant mehr Patienten mit Insulin therapiert als in der Pioglitazon-Gruppe ( $p = 0,033$ ). (Tab.16)

Tabelle 16: Vormedikation der Hauptstudie (n=95)

	Total n = 95	Pioglitazon n = 54	Plazebo n = 41	p-Wert
<b>Patienten mit Vormedikation (%)</b>	95 (100,0)	54 (100,0)	41 (100,0)	1,000
<b>Antithrombotische Medikamente</b>	90 (94,7)	51 (94,4)	39 (95,1)	1,000
<b>ASS</b>	88 (92,6)	50 (92,6)	38 (92,7)	1,000
<b>Clopidogrel</b>	60 (63,2)	30 (55,6)	30 (73,7)	0,090
<b>Antihypertensiva</b>				
<b>ACE-Hemmer od. AT1-Antagonisten</b>	78 (82,1)	45 (83,3)	33 (80,5)	0,790
<b>Betablocker</b>	74 (77,9)	43 (79,6)	31 (75,6)	0,803
<b>Calcium-Antagonisten</b>	35 (36,8)	20 (37,0)	15 (36,6)	1,000
<b>Antianginosa</b>				
<b>Nitrate</b>	10 (10,5)	3 (5,6)	7 (17,1)	0,095
<b>Diuretika</b>	38 (40,0)	18 (33,3)	20 (48,8)	0,144
<b>Thiazide</b>	21 (22,1)	12 (22,2)	9 (22,0)	1,000
<b>Schleifendiuretika</b>	18 (18,9)	7 (13,0)	11 (26,8)	0,114
<b>Antidiabetika</b>	75 (78,9)	43 (79,6)	32 (78,1)	1,000
<b>Metformin</b>	46 (48,4)	25 (46,3)	21 (51,2)	0,682
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	25 (26,3)	17 (31,5)	8 (19,5)	0,242
<b>Glinide</b>	4 (4,2)	1 (1,9)	3 (7,3)	0,312
<b>Insulin</b>	24(25,3)	9 (16,7)	15 (36,6)	<b>0,033*</b>
<b>Lipidsenker</b>	62 (65,3)	38 (70,4)	25 (61,0)	0,385
<b>Simvastatin</b>	43 (45,3)	27 (50,0)	16 (39,0)	0,306
<b>Urikostatika</b>	14 (14,7)	11 (20,4)	3 (7,3)	0,088
<b>Allopurinol</b>	14 (14,7)	11 (20,4)	3 (7,3)	0,088

Die Begleitmedikation aller 95 Patienten wurde im Verlauf der Studie dokumentiert. Vergleichbar mit den Vormedikationen und den entsprechenden Indikationen waren die antithrombotischen Medikamente mit 94 Patienten (98,9 %, 54 vs. 40; v.a. ASS und Clopidogrel), ACE-Hemmer mit 78 Patienten (82,1 %; 45 vs. 39), Antidiabetika mit 76 Patienten (80,0 %; 44 vs. 32; v.a. Metformin), Betablocker mit 74 Patienten (77,9 %; 43 vs. 31; v.a. Metoprolol und Bisoprolol), Lipidsenker mit 63 Patienten (65,3 %; 39 vs. 24; v.a. Simvastatin) und Diuretika mit 39 Patienten (41,1 %; 19 vs. 20; v.a. Thiazide und Torasemid), die am häufigsten vertretenen Medikamente.

Auch in der Jenaer Substudie wurden bei allen 48 Patienten Begleitmedikationen dokumentiert. Alle 48 Patienten erhielten antithrombotische Medikation mit ASS und Clopidogrel. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von Hypertonie und kardialen Erkrankungen, wurden in der Substudie mehr Antihypertensiva und Diuretika aufgezeichnet als in der Hauptstudie, jedoch ohne statistische Signifikanz. Unter Berücksichtigung der, in der Substudie dokumentierten, Begleiterkrankungen der

Patienten konnte eine signifikante Differenz hinsichtlich der Hyperurikämie-Therapie zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden ( $p = 0,028$ ). (Tab. 17)

**Tabelle 17: Begleitmedikation in der Substudie Jena (n=48)**

	Total n = 48	Pioglitazon n = 26	Plazebo n = 22	p-Wert
<b>Patienten mit Vormedikation (%)</b>	48 (100,0)	26 (100,0)	22 (100,0)	1,000
<b>Antithrombotische Medikamente</b>	48 (100,0)	26 (100,0)	22 (100,0)	1,000
<b>ASS</b>	48 (100,0)	26 (100,0)	22 (100,0)	1,000
<b>Clopidogrel</b>	48 (100,0)	26 (100,0)	22 (100,0)	1,000
<b>Antihypertensiva</b>	46 (95,8)	25 (96,2)	21 (95,5)	1,000
<b>ACE-Hemmer od. AT1-Antagonisten</b>	41 (85,4)	22 (84,6)	19 (86,4)	1,000
<b>Betablocker</b>	19 (39,6)	11 (42,3)	8 (36,4)	0,771
<b>Calcium-Antagonisten</b>	11 (22,9)	5 (19,2)	6 (27,3)	0,732
<b>Diuretika</b>	32 (66,6)	15 (57,7)	17 (77,3)	0,221
<b>Thiazide</b>	20 (41,7)	11 (42,3)	9 (40,9)	1,000
<b>Schleifendiuretika</b>	15 (31,3)	7 (26,9)	8 (36,3)	0,543
<b>Antidiabetika</b>	38 (79,2)	22 (84,6)	16 (72,7)	0,478
<b>Metformin</b>	22 (45,8)	12 (46,2)	10 (45,5)	1,000
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	10 (20,8)	8 (30,8)	2 (9,1)	0,084
<b>Glinide</b>	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (4,5)	0,458
<b>Insulin</b>	14 (29,2)	6 (23,1)	8 (36,4)	0,355
<b>Lipidsenker</b>	34 (70,8)	21 (80,8)	13 (59,1)	0,122
<b>Simvastatin</b>	25 (52,1)	17 (65,9)	8 (36,6)	0,081
<b>Urikostatika</b>	9 (18,8)	8 (30,8)	1 (4,5)	<b>0,028*</b>
<b>Allopurinol</b>	9 (18,8)	8 (30,8)	1 (4,5)	<b>0,028*</b>

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten demografischen Eigenschaften und anderen Basiseigenschaften sind die beiden Behandlungsgruppen als gut vergleichbar einzuschätzen. Außerdem ist die Patientengruppe, welche mit Studienmedikamenten ( $n = 95$ ) behandelt wurde, als homogen und repräsentativ für Diabetiker mit einer stabilen KHK zu beurteilen.

#### 4.2 Veränderungen der Vitalparameter im Verlauf der Studie

In der folgenden Tabelle sind die Vitalparameter der Patienten der Hauptstudie zu Beginn und am Ende der Studie aufgezeigt. Diese beinhaltet die arithmetischen Mittel, die Standardabweichungen und den Median. Die Ergebnisse dieser Parameter zeigen weder im Verlauf der Studie noch im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen miteinander klinisch relevante und statistisch signifikante Veränderungen. Ein geringfügiger, jedoch nicht signifikanter Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdruckes war in der Plazebo-Gruppe zu beobachten. (Tab. 18)

Tabelle 18: Vitalparameter im Verlauf der Studie (n=95)

Parameter	Total n = 95		Pioglitazon n = 54		Plazebo n = 41	
	V1	V8	V1	V8	V1	V8
<b>Gewicht (kg)</b>	90,0 ± 15,1 (90,0)	89,7 ± 15,6 (89,5)	88,0 ± 14,9 (88,0)	87,4 ± 15,2 (85,5)	92,5 ± 15,2 (85,5)	92,8 ± 15,5 (91,9)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,5 ± 4,3 (30,7)	30,3 ± 4,3 (30,5)	29,8 ± 4,0 (29,5)	29,5 ± 4,1 (28,7)	31,4 ± 4,4 (31,1)	31,4 ± 4,5 (30,9)
<b>Bauchumfang (cm)</b>	107,0 ± 11,8 (106,0)	107,0 ± 11,9 (107,0)	104,5 ± 12,0 (105,0)	104,8 ± 12,1 (105,0)	110,1 ± 10,9 (110,5)	109,7 ± 11,1 (110,0)
<b>Hüftumfang (cm)</b>	106,9 ± 9,6 (106,0)	107,3 ± 9,3 (106,0)	105,7 ± 9,8 (105,0)	106,3 ± 9,0 (106,0)	108,5 ± 9,3 (107,0)	108,6 ± 9,6 (108,0)
<b>Bauchumfang/ Hüftumfang</b>	1,002 ± 0,075 (1,000)	0,997 ± 0,076 (0,991)	0,990 ± 0,078 (0,991)	0,986 ± 0,083 (0,990)	1,016 ± 0,070 (1,015)	1,011 ± 0,065 (1,019)
<b>Syst. Blutdruck (mmHg)</b>	138,4 ± 15,5 (135,0)	140,6 ± 18,6 (140,0)	138,9 ± 16,4 (135,0)	138,5 ± 16,7 (140,0)	137,7 ± 14,5 (135,0)	143,2 ± 20,7 (140,0)
<b>Diast. Blutdruck (mmHg)</b>	78,4 ± 9,2 (80,0)	80,5 ± 9,9 (80,0)	77,2 ± 8,8 (80,0)	79,0 ± 10,1 (80,0)	79,9 ± 9,7 (80,0)	82,4 ± 9,4 (80,0)
<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>	68,5 ± 9,4 (67,0)	68,1 ± 9,6 (68,0)	69,8 ± 8,3 (70,0)	68,3 ± 9,7 (67,5)	66,7 ± 10,5 (64,0)	67,9 ± 9,6 (68,0)

Die Ergebnisse der EKG-Untersuchungen, welche zu jeder Visite durchgeführt wurden, zeigten im Verlauf der Studie keine Veränderungen.

### 4.3 Veränderung der Laborparameter im Verlauf der Studie

Die Ergebnisse der sekundären Studienparameter werden im Folgenden dargestellt. Tabelle 19 gibt einen Überblick über die Veränderungen der sekundären Endpunkte zwischen den Zeitpunkten V2 und V8. (Tab. 19) Die Sekundärparameter veränderten sich im Verlauf der Studie. Änderungen von hs-CRP, Nitrotyrosin, E-Selektin, Myoglobin, Visfatin, Nüchtern-Glukose und Triglyzeride wurden aufgezeichnet. Diese Werte zeigten einen stärkeren Anstieg in der Plazebo-behandelten Gruppe bzw. eine stärkere Reduktion in der Pioglitazon-Gruppe, welcher sich statistisch jedoch noch nicht signifikant darstellte.

Tabelle 19: Veränderungen der Laborparameter der Hauptstudie (n=77)

Parameter in Mittelwert ± SD (Median)	Pioglitazon n = 40 Veränderungen V2 bis V8		Plazebo n = 37 Veränderungen V2 bis V8	
	n	Mittelwert ± SD (Median)	n	Mittelwert ± SD (Median)
Troponin I (µg/l)	38	0,03 ± 0,22 (0,00)	33	-0,08 ± 0,46 (0,00)
CK-MB (U/L)	39	-0,03 ± 0,87 (0,00)	34	-0,29 ± 3,2 (0,00)
hs-CRP (mg/l)	39	-0,25 ± 21,79 (0,48)	34	4,56 ± 11,56 (0,94)
hs-CRP (≤ 10mg/l)	36	-0,03 ± 2,90 (0,35)	27	0,73 ± 2,79 (0,81)
Adiponektin (µg/ml)	39	11,61 ± 8,21 (10,95)	34	-0,28 ± 2,22 (0,00)
Proinsulin intakt (pmol/ml)	39	-1,93 ± 8,62 (-2,73)	34	-1,69 ± 6,67 (0,21)
Nitrotyrosin (nmol/l)	38	-37,26 ± 290,32 (13,47)	34	129,21 ± 483,79 (18,52)
ADMA (µmol/l)	39	0,00 ± 0,06 (-0,01)	34	0,01 ± 0,08 (0,00)
E-Selektin (ng/ml)	39	-6,47 ± 7,36 (-4,99)	34	-0,58 ± 8,36 (0,00)
Myoglobin (µg/l)	36	-8,86 ± 28,85 (-5,00)	30	-0,87 ± 10,21 (-1,00)
Visfatin (ng/ml)	39	-0,23 ± 5,03 (-0,02)	34	2,06 ± 4,31 (2,07)
Glukose, nüchtern (mg/dl)	39	-9,31 ± 34,13 (-12,00)	34	-2,53 ± 18,39 (-3,00)
Insulin, nüchtern (mU/l)	39	2,81 ± 20,19 (-1,87)	34	-0,27 ± 15,05 (0,79)
HOMA-S (mU*mmol/l <sup>2</sup> )	39	0,78 ± 7,21 (-0,95)	34	-0,16 ± 4,94 (0,26)
Cholesterol (mg/dl)	38	-5,53 ± 28,45 (-3,00)	34	-13,00 ± 30,08 (-8,00)
HDL-Cholesterol (mg/dl)	38	-1,11 ± 10,35 (-0,5)	34	-1,71 ± 8,64 (-2,50)
LDL-Cholesterol (mg/dl)	38	-1,89 ± 20,24 (1,00)	33	-9,15 ± 27,64 (-3,00)
Triglyzeride (mg/dl)	37	-14,78 ± 71,33 (-6,00)	34	-9,32 ± 89,16 (-20,50)

Statistisch signifikante Unterschiede der sekundären Parameter zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden für Glukose, Adiponektin und für E-Selektin gefunden. Dabei sanken die Nüchternglukose-Werte in der Pioglitazon-Gruppe im Verlauf der Studie signifikant stärker ab als in der Plazebo-Gruppe. ( $p = 0,048$ ) Die Adiponektin-Werte in der Pioglitazon-Gruppe erhöhten sich signifikant ( $p < 0,0001$ ), während sie in der Plazebo-Gruppe signifikant sanken ( $p < 0,0001$ ) und die E-Selektin-Werte sanken im Verlauf der Studie unter der Behandlung mit Pioglitazon stärker ( $p = 0,0002$ ). Die Signifikanz für die Änderung der E-Selektin ist sowohl innerhalb der Pioglitazon-Gruppe als auch zwischen den beiden Behandlungsgruppen gegeben. Nüchtern-Insulin sowie HOMA-S, Cholesterol und LDL-Cholesterol stiegen stärker in der Pioglitazon, jedoch ohne statistische Signifikanz. (Tab. 20)

Tabelle 20: p-Werte der Laborveränderungen der Hauptstudie (n=95)

Parameter	Pioglitazon (1) Veränderungen V2 bis V8	Plazebo (2) Veränderungen V2 bis V8	(1) vs. (2) Veränderungen V2 bis V8	Shapiro-Wilk Veränderungen V2 bis V8
Troponin I (µg/l)	0,9750	0,9732	0,9635	<0,0001
CK-MB (U/L)	0,4788	0,4484	0,3015	<0,0001
hs-CRP (mg/l)	0,4122	0,3800	0,2309	0,5534
hs-CRP (≤ 10mg/l)	0,5505	0,4909	0,3631	0,0016
Adiponektin (µg/ml)	<b>&lt; 0,0001*</b>	<b>&lt; 0,0001*</b>	<b>&lt;0,0001*</b>	0,0140
Proinsulin intakt (pmol/ml)	0,3518	0,3191	0,1750	0,0177
Nitrotyrosin (nmol/l)	0,4340	0,4083	0,2561	0,9928
ADMA (µmol/l)	0,4537	0,4225	0,2740	0,6441
E-Selektin (ng/ml)	<b>0,0080*</b>	<b>0,0047*</b>	<b>0,0002*</b>	0,4997
Myoglobin (µg/l)	0,6882	0,6612	0,5589	0,0034
Visfatin (ng/ml)	0,2442	0,2128	0,0906	0,2297
Glukose, nüchtern (mg/dl)	0,1731	0,1451	<b>0,0482*</b>	0,5857
Insulin, nüchtern (mU/l)	0,2150	0,1846	0,0710	0,0053
HOMA-S (mU*mmol/l <sup>2</sup> )	0,2113	0,1811	0,0689	0,0052
Cholesterol (mg/dl)	0,6365	0,6176	0,4948	0,2928
HDL-Cholesterol (mg/dl)	0,3981	0,3719	0,2206	0,4275
LDL-Cholesterol (mg/dl)	0,6805	0,6593	0,5527	0,1435
Triglyzeride (mg/dl)	0,6375	0,6231	0,4967	0,0626

Die Werte für hs-CRP stiegen stärker in der Plazebo-Gruppe gegenüber der Pioglitazon-Gruppe. Die Nitrotyrosin-Werte verringerten sich geringfügig in beiden Behandlungsgruppen, wobei sie stärker in der Pioglitazon-Gruppe sanken, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen. Auch die Werte für das intakte Proinsulin sanken in beiden Behandlungsgruppen leicht ab, wobei sie in der Pioglitazon-Gruppe ein wenig stärker sanken, jedoch ohne das statistische Signifikanzniveau zu erreichen. Für die ADMA-Werte konnten im Verlauf der Studie weder innerhalb einer Behandlungsgruppe, noch zwischen den beiden Behandlungsgruppen, klinisch oder statistisch relevante Veränderungen festgestellt werden. Die Myoglobin-Werte unterlagen in beiden Behandlungsgruppen Schwankungen, sie fielen und stiegen ohne klinisch oder statistisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Visfatin-Werte nahmen in beiden Behandlungsgruppen, ohne klinisch oder statistisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen, ab. Die Konzentrationen an hs-CRP stiegen in der Plazebo-Gruppe im Verlauf der Studie an, während sie in der Pioglitazon-Studie im Mittel sanken. Trotz dieses Unterschiedes konnte noch keine statistische Signifikanz erreicht werden. Die

Glukose-Werte sanken in beiden Behandlungsgruppen, wobei der Abfall in der Pioglitazon-Gruppe stärker war, allerdings wurde dabei noch keine statistische Signifikanz erreicht. Die Insulin-Konzentrationen stiegen in beiden Behandlungsgruppen bis zum Zeitpunkt V4 (12h) an und fielen daraufhin wieder ab, ohne statistische Relevanz. Die HOMA-Insulinsensitivität erhöhte sich in beiden Behandlungsgruppen mit Beginn der Medikation, vor allem aber in der Pioglitazon-Gruppe, jedoch noch ohne statistische Signifikanz und fiel danach ohne statistische Relevanz wieder leicht ab. Die totalen Cholesterol Werte sanken nichtsignifikant in beiden Behandlungsgruppen ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Veränderung der HDL-Cholesterol Werte unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht. Die LDL-Cholesterol Werte, sowie die Konzentration der Triglyzeride fielen in beiden Behandlungsgruppen ab. Obwohl diese Verminderung in der Pioglitazon-Gruppe deutlicher war, konnte sie das statistische Signifikanzniveau noch nicht erreichen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Safety-Laborparameter im Verlauf der Studie zu den Zeitpunkten V1, V2 und zum Zeitpunkt V8. Darin gezeigt werden die arithmetischen Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, sowie der Median. (Tab. 21)

**Tabelle 21: Ergebnisse des Routine-Labors in der Hauptstudie (n=95)**

Parameter Mittelwert $\pm$ SD (Median)	Pioglitazon n = 54			Plazebo n = 41		
	V1	V2	V8	V1	V2	V8
<b>ASAT (IU/L)</b>	33,8 $\pm$ 16,9 (30,3)	31,8 $\pm$ 11,0 (28,8)	27,3 $\pm$ 7,8 (27,0)	32,2 $\pm$ 17,4 (28,5)	31,9 $\pm$ 19,3 (27,0)	31,1 $\pm$ 13,2 (28,0)
<b>ALAT (IU/L)</b>	49,3 $\pm$ 36,2 (37,8)	44,8 $\pm$ 26,2 (37,2)	35,2 $\pm$ 16,2 (30,6)	45,2 $\pm$ 34,6 (38,5)	42,2 $\pm$ 33,0 (36,0)	40,7 $\pm$ 24,3 (36,6)
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,0 $\pm$ 0,2 (1,0)	1,0 $\pm$ 0,2 (1,0)	1,0 $\pm$ 0,2 (1,0)	1,0 $\pm$ 0,2 (1,0)	1,0 $\pm$ 0,2 (1,0)	1,0 $\pm$ 0,2 (1,0)
<b>Glukose (mmol/l)</b>	150,3 $\pm$ 48,4 (137,9)	140,7 $\pm$ 36,1 (137,0)	132,3 $\pm$ 41,1 (123,0)	158,4 $\pm$ 50,8 (150,0)	149,2 $\pm$ 41,0 (145,0)	143,3 $\pm$ 38,9 (139,0)

Mit Hilfe der Ausarbeitung der arithmetischen Mittelwerte und der Medianwerte im Verlauf der Studie konnte eine nicht signifikante Veränderung als Verminderung der ASAT, ALAT und kapillaren Glukose-Werte hauptsächlich in der Pioglitazon-Gruppe festgestellt werden. Die Konzentrationen von HbA1c zum Zeitpunkt des

Patientenscreenings waren mit  $7,2 \pm 1,1$  (7,1 %) und  $7,4 \pm 1,1$  (7,4 %) in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Anzahl der Patienten mit normalen oder niedrigen Werten zu Beginn der Studie, welche sich im Verlauf der Studie erhöhten, sowie die Anzahl der Patienten mit normalen oder erhöhten Werten zu Beginn der Studie, welche sich im Verlauf der Studie verringerten, sind in der nachstehenden Tabelle dargestellt. (Tab. 22)

**Tabelle 22: Veränderungen der Werte des Routine-Labors (n=95)**

Parameter	Niedrige oder normale Werte die im Verlauf anstiegen		Normale oder erhöhte Werte die im Verlauf abfielen	
	Pioglitazon n = 54; N (%)	Plazebo n = 41; N (%)	Pioglitazon n = 54; N (%)	Plazebo n = 41; N (%)
ASAT (IU/L)	2 (3,7 %)	6 (14,6 %)	---	---
ALAT (IU/L)	5 (9,3 %)	4 (9,8 %)	---	---
Kreatinin (mg/dl)	5 (9,3 %)	---	2 (3,7 %)	1 (2,4 %)
Glukose (mmol/l)	6 (11,1 %)	3 (7,3 %)	---	1 (2,4 %)
<b>Total</b>	15 (27,8 %)	12 (29,3 %)	2 (3,7 %)	2 (4,9 %)

Parameter, welche bei einer relevanten Anzahl an Patienten (10 % oder mehr) mit einer Zunahme im Verlauf der Studie einhergingen, sind ALAT in der Plazebo-Gruppe und die kapilläre Glukose in der Pioglitazon-Gruppe. Verringerungen von vorher normalen oder erhöhten Werte konnten nur in vereinzelten Fällen und nur mit geringer klinischer Relevanz beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine Tendenz hinsichtlich des Einflusses der Studientherapie auf spezifische Safety-Laborparameter aufgezeigt werden konnte.

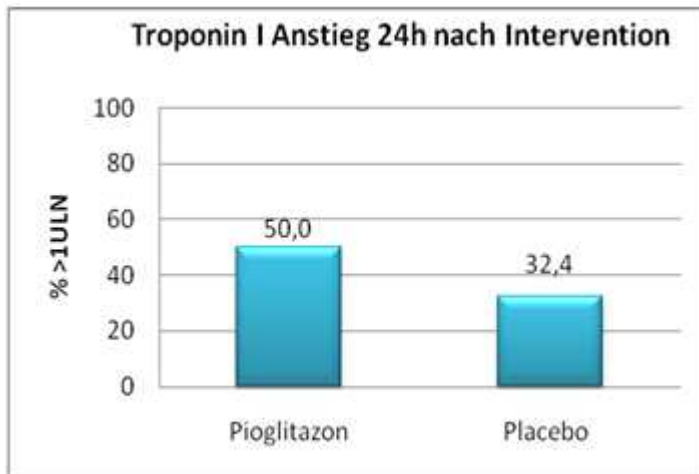
#### 4.4 Kardiale Biomarker

Das primäre Studienziel war die Untersuchung des Effektes von Pioglitazon verglichen mit Plazebo auf myokardiale und endotheliale Stressparameter nach elektiver Stent-PCI. Dafür wurde unter Verwendung des exakten Fisher-Tests und des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests die Wirkung von Pioglitazon, verglichen mit Plazebo hinsichtlich der Inzidenz eines kardialen Troponin I Anstieges ( $> 1$  ULN, entspricht 0,04 ng/ml), 24 Stunden nach der PCI untersucht. Patienten mit Troponin I Werten über dem normalen Limit zum Zeitpunkt V4 (0h) und/oder keinem gemessenen Troponin I Wert 24 Stunden nach der PCI wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. 50 % (20 von 40) der mit Pioglitazon behandelten Patienten und



32,4 % (12 von 37) der mit Plazebo behandelten Patienten zeigten einen Anstieg des kardialen Troponin I. Die Inzidenz eines kardialen Troponin-I-Anstieges ( $> 1$  ULN, entspricht 0,04 ng/ml) 24 Stunden nach der Stent-PCI war in der Pioglitazon-Gruppe nicht statistisch signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe. (Abb. 6)

**Abbildung 6: TnI Anstiege Pioglitazon vs. Plazebo (n=77)**



Der einseitige p-Wert des exakten Fisher-Tests zur Untersuchung der Wirkung von Pioglitazon verglichen mit Plazebo resultierte in  $p = 0,9641$ , was nach dem einseitigen Signifikanzlevel von  $\alpha = 0,025$  nicht signifikant ist. Die Konfidenzintervalle der Inzidenzraten pro Behandlungsgruppe, sowie ihre Unterschiede und ihre Odds-Ratio sind in Tabelle 23 zusammengefasst. (Tab. 23)

**Tabelle 23: TnI-Anstieg in der Hauptstudie (n=77)**

	Pioglitazon n = 40	Plazebo n = 37
<b>&gt; 1 ULN 24h nach Stent-PCI</b>		
n (%)	20 (50,0)	12 (32,4)
95% Konfidenzintervall	33,80-66,20	18,01-49,79
<b>Pioglitazon vs. Plazebo</b>		
<b>% Differenz</b>	17,6	
95% Konfidenzintervall	-4,75-39,12	
<b>p-Wert (exakter Fisher Test)</b>		
einseitig	0,9641	
zweiseitig	0,1653	
<b>Odds Ratio</b>	2,08	
95% Konfidenzintervall	0,75-5,86	

Die Odds Ratio besagt, dass ein 2,08-fach höheres Risiko für einen Troponin-I-Anstieg 24 Stunden nach Stent-PCI unter Pioglitazon verglichen mit Plazebo besteht.

Die Inzidenz einer CK-MB Erhöhung 24 Stunden nach der Stent-PCI wurde analog zu dem primären Studienparameter analysiert. Eine CK-MB Erhöhung 24 Stunden nach der Stent-PCI wurde nur bei einem Patienten (1 vs. 0) beobachtet.

Einen zusammenfassenden Überblick der mittleren Spitzenwerte von Troponin I und CK-MB zwischen 2 und 24 Stunden nach der Stent-PCI wird in Tabelle 24 dargestellt. Die Analyse besteht nur aus den hinsichtlich der Wirksamkeit bewertbaren Patienten (Full-Analysis-Set). Die Tabelle enthält die Mittelwerte, die Standardabweichungen und den Median. (Tab. 24)

**Tabelle 24: kardiale Biomarker der Hauptstudie (n=77)**

Max. Wert zw. 2 und 24h nach Stent PCI	Pioglitazon n = 40		Plazebo n = 37	
	n	Mittelwert ± SD (Median)	n	Mittelwert ± SD (Median)
Troponin I (µg/l)	40	0,81 ± 3,26 (0,10)	37	0,19 ± 0,36 (0,05)
CK-MB (U/l)	40	12,1 ± 7,0 (10,0)	37	11,0 ± 2,4 (10,0)

In der Tabelle 25 werden die p-Werte des TNI-Anstieges und der CK-MB Erhöhung zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen. Daraus ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anstiege der kardialen Biomarker. (Tab. 25)

**Tabelle 25: p-Werte der kardialen Biomarker der Hauptstudie (n=77)**

Max. Wert zw. 2 und 24h nach Stent PCI	Pioglitazon (1)	Plazebo (2)	(1) vs. (2)	Shapiro-Wilk
Troponin I (µg/l)	0,4903	0,4733	0,3205	0,0013
CK-MB (U/l)	0,8794	0,8747	0,8268	< 0,001

Sechzehn der 43 Patienten (33,2 %, 12 vs. 4) in der Substudie Jena hatten einen postinterventionellen Troponin I Anstieg (> 1 ULN, entspricht 0,04 ng/ml). Die Spitzenwerte der kardialen Biomarker in der Jenaer Substudie sind in der Tabelle 26 dargestellt. (Tab. 26) Dabei ist festzustellen, dass sowohl die mittleren Spitzenwerte von Troponin I als auch die Spitzenwerte von CK-MB in beiden Behandlungsgruppen niedriger sind als in der Hauptstudie. Vor allem die Troponin I-Werte in der Pioglitazon-Gruppe unterscheiden sich, jedoch wird kein Signifikanzniveau erreicht.

Tabelle 26: kardiale Biomarker der Substudie Jena (n=43)

Max. Wert zw. 2 und 24h nach Stent PCI	Total n = 43		Pioglitazon n = 23		Plazebo n = 20	
	n	Mittelwert ± SD (Median)	n	Mittelwert ± SD (Median)	n	Mittelwert ± SD (Median)
Troponin I (µg/l)	43	0,28 ± 0,53 (0,04)	23	0,36 ± 0,61 (0,11)	20	0,19 ± 0,43 (0,03)
CK-MB (U/l)	43	11,4 ± 2,8 (10,0)	23	11,7 ± 2,7 (10,0)	20	11,1 ± 2,7 (10,0)

Zur Weiteren Analyse des primären Studienobjektes wurden die Patienten zusätzlich in 15 verschiedenen Subgruppen (Männer, Frauen, Alter ≤ 65 Jahre, Alter > 65 Jahre, BMI ≤ 31 kg/m<sup>2</sup>, BMI > 31 kg/m<sup>2</sup>, 1-Gefäß-KHK, 2-Gefäß-KHK, 3-Gefäß-KHK, DS ≤ 50%, DS > 50%, proximale Zielläsion, mediale Zielläsion, distale Zielläsion, keine Vordilatation, mit Vordilatation, Stentdiameter ≤ 2,75 mm, Stentdiameter > 2,75 mm, max. Inflationsdruck ≤ 12 bar, Inflationsdruck > 12 bar, Inflationsdauer ≤ 15 sek., Inflationsdauer > 15 sek., kein zusätzlicher Stent, zusätzlicher Stent) unterteilt. Es wurde eine logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung von Beziehungen zwischen diesen potentiellen prognostischen Faktoren bzw. Risikofaktoren und der Inzidenz einer Troponin I Erhöhung (> 1ULN) 24 Stunden nach der Stent-PCI durchgeführt. Von diesen Subgruppen konnte der Stenosediameter als relevanter prognostischer Faktor bestimmt werden (p = 0,05). (Tab. 27)

Tabelle 27: TnI-Erhöhung nach Subgruppen

TnI > 1ULN 24h nach Stent-PCI	Total		Pioglitazon		Plazebo	
	n	%	n	%	n	%
<b>Männer; n=63</b>	24	38,1	13	41,9	11	34,4
<b>Frauen; n=14</b>	8	57,1	7	77,8	1	20,0
<b>Alter ≤ 65 Jahre; n=33</b>	12	36,4	8	47,1	4	25,0
<b>Alter &gt; 65; n=44</b>	20	45,5	12	52,2	8	38,1
<b>BMI ≤ 31 kg/m<sup>2</sup>; n=39</b>	19	48,7	14	60,9	5	31,3
<b>BMI &gt; 31 kg/m<sup>2</sup>; n=38</b>	13	34,2	6	35,2	7	33,3
<b>1-Gefäß-KHK; n=21</b>	7	33,3	5	45,5	2	20,0
<b>2-Gefäß-KHK; n=29</b>	13	44,8	8	53,3	5	35,7
<b>3-Gefäß-KHK; n=27</b>	12	44,4	7	50,0	5	38,5
<b>proximale Zielläsion; n=25</b>	10	40,0	4	36,4	6	42,9
<b>mediale Zielläsion; n=23</b>	9	39,1	6	50,0	3	27,3
<b>distale Zielläsion; n=27</b>	13	48,1	10	62,5	3	27,3
<b>ohne Vordilatation; n=17</b>	7	41,2	4	33,3	3	60,0
<b>mit Vordilatation; n=60</b>	25	41,7	16	57,1	9	28,1
<b>DS ≤ 50% n=20</b>	12	60,0	6	75,0	6	50,0
<b>DS &gt;50%; n=38</b>	12	31,6	9	47,4	3	15,8
<b>Stentdiameter ≤ 2,75mm; n=41</b>	15	36,6	11	47,8	4	22,2
<b>Stentdiameter &gt; 2,75mm; 36</b>	17	47,2	9	52,9	8	42,1
<b>max. Inflationsdruck ≤ 12bar; n=36</b>	15	41,7	7	46,7	8	38,1
<b>max. Inflationsdruck &gt; 12bar; n=40</b>	16	40,0	13	52,0	3	20,0
<b>Inflationsdauer ≤ 15 sek; n=47</b>	21	44,7	13	52,0	8	36,4
<b>Inflationsdauer &gt; 15 sek; n=25</b>	9	36,0	6	46,2	3	25,0
<b>kein zusätzlicher Stent; n=70</b>	28	40,0	17	47,2	11	32,4
<b>zusätzlicher Stent; n=7</b>	4	57,1	3	75,0	1	33,3
<b>ohne Nachdilatation; n=41</b>	19	46,3	12	52,2	7	38,9
<b>mit Nachdilatation; n=36</b>	13	36,1	8	47,1	5	26,3

#### 4.5 Ergebnisse der Substudie Jena

In der Jenaer Substudie wurden 48 Patienten (26 vs. 22) behandelt. Bei ihnen wurde eine zusätzliche Untersuchung von Mikroembolisationen, welche während der PTCA als sogenannte HITS mit Hilfe koronarer Doppler-Sonografie detektiert wurden, durchgeführt.

#### 4.5.1 Läsionscharakteristik und Prozedurale Komplikationen

Alle Interventionen der Substudie waren angiographisch erfolgreich. Schwere Komplikationen wie Tod oder akute Revaskularisation nach PCI traten nicht auf. Es wurde bei 9 Patienten (18,8 %) eine Stenose der RCA, bei 15 Patienten (31,3 %) der CX und bei 24 Patienten (50 %) im RIVA behandelt. Fünf (10,4 %) Stenosen waren In-Stent-Restenosen. Bei 18 (37,5 %) der Patienten wurde eine zusätzliche PTCA einer anderen Stenose durchgeführt, wobei in 5 Fällen (16,7 %) ein weiterer Stent implantiert wurde. Die Zielgefäße, sowie die Läsionscharakteristik und prozedurale Komplikationen der Substudie sind in Tabelle 28 dargestellt. (Tab. 28) Dabei ist festzustellen, dass in der Pioglitazon-Gruppe eine höhere Inzidenz an komplexen Läsionen des Typs B2 vorlag, wobei jedoch noch keine Signifikanz dargestellt werden konnte. Nach dem neu implementierten Komplexitäts-Score waren viele Läsionen (n = 40) als komplex ( $\geq 1$  Punkt; n = 29; 60,4 %) oder sehr komplex ( $\geq 3$  Punkte; n = 11; 22,9 %) einzustufen. Die klinischen Hoch-Risiko-Eigenschaften der Studienpopulation wurden durch die Komplexität der Zielläsionen bestätigt.

**Tabelle 28: Läsionscharakteristik und prozedurale Komplikationen der Substudie Jena (n=48)**

Parameter	Total n = 48	Pioglitazon n = 26	Placebo n = 22	p-Wert
<b>Zielgefäß</b>				
RCA	9 (18,8 %)	4 (15,4 %)	5 (22,7 %)	1,0
CX	15 (31,3 %)	10 (38,5 %)	5 (22,7 %)	0,302
RIVA	24 (50,0 %)	12 (46,2 %)	12 (54,5 %)	0,839
<b>Läsionscharakteristik</b>				
ACC/AHA Typ A	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	---
ACC/AHA Typ B1	10 (20,8 %)	3 (11,5 %)	7 (31,8 %)	0,344
ACC/AHA Typ B2	34 (70,8 %)	21 (80,8 %)	13 (59,1 %)	0,392
ACC/AHA Typ C	4 (8,3 %)	2 (7,7 %)	2 (9,1 %)	1,0
<b>Komplikationen</b>				
Dissektion	1 (2,1 %)	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	---
Seitastverschluss	1 (2,1 %)	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	---
Vasospasmus	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	---

#### 4.5.2 Angiografische und prozedurale Daten

Die angiografischen und prozeduralen Daten der Patienten der Jenaer Substudie sind in Tabelle 29 dargestellt. (Tab. 29) Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich hinsichtlich der Gesamtgefäßokklusionszeit und der Prozedurzeit, wobei beide in der Pioglitazon-Gruppe höher waren als in der Placebo-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied konnte im Bezug auf die Prozedurzeit festgestellt werden (p = 0,023).

Tabelle 29: Angiografische und prozedurale Daten der Substudie Jena

Parameter	Total n = 48	Pioglitazon n = 26	Placebo n = 22	p-Wert
Prozedurzeit (min)	49,9 ± 18,5 (49,5)	55,2 ± 20,7 (52,2)	43,6 ± 13,3 (41,0)	<b>0,023*</b>
Stenosenlänge vor PTCA (mm)	9,9 ± 5,2 (10,0)	10,2 ± 5,6 (10,0)	9,5 ± 4,9 (10,5)	0,623
RLD vor PTCA (mm)	2,8 ± 0,5 (2,8)	2,6 ± 0,5 (2,6)	2,9 ± 0,5 (2,8)	<b>0,017*</b>
MLD vor PTCA (mm)	0,9 ± 0,2 (0,95)	0,9 ± 0,2 (0,9)	0,9 ± 0,3 (1,0)	0,448
MLD Final (mm)	3,0 ± 0,5 (2,8)	2,9 ± 0,4 (2,7)	3,1 ± 0,4 (3,1)	0,061
Zahl der Stents	1,2 ± 0,4 (1,0)	1,2 ± 0,5 (1,0)	1,1 ± 0,4 (1,0)	0,885
Stentlänge (mm)	15,3 ± 5,3 (13,0)	15,2 ± 5,2 (13,0)	15,6 ± 5,6 (14,0)	0,684
max. expandierter Ballondiameter (mm)	2,4 ± 0,4 (2,5)	2,4 ± 0,4 (2,5)	2,4 ± 0,4 (2,5)	0,719
Expandierter Stentdiameter (mm)	3,1 ± 1,1 (3,0)	3,2 ± 1,5 (2,75)	3,0 ± 0,5 (3,0)	0,666
max. expandierter Nachdilationsballondiameter (mm)	3,0 ± 0,7 (2,75)	2,9 ± 0,7 (2,75)	3,1 ± 0,7 (3,0)	0,319
max. Balloninflationszeit (sek)	25,9 ± 12,7 (24,5)	25,4 ± 12,5 (25,0)	26,4 ± 13,3 (23,0)	0,799
Stentinflationszeit (sek)	14,3 ± 5,5 (14,0)	15,0 ± 5,3 (15,0)	13,8 ± 5,8 (10,0)	0,506
max. Nachdilationsinflationszeit (sek)	19,0 ± 8,1 (16,0)	18,1 ± 8,7 (16,0)	20,1 ± 7,6 (19,0)	0,455
max. Ballondruck (bar)	11,9 ± 4,3 (11,0)	12,3 ± 4,6 (12,0)	11,5 ± 3,9 (10,0)	0,549
Stentdruck (bar)	13,9 ± 1,6 (14,0)	13,7 ± 1,8 (14,0)	14,1 ± 1,5 (14,0)	0,502
max. Nachdilationsballondruck (Bar)	14,4 ± 3,6 (15,0)	14,2 ± 3,6 (14,0)	14,7 ± 3,7 (16,0)	0,698
Gesamtgefäßokklusionszeit (sek)	82,3 ± 47,2 (71,0)	88,1 ± 55,5 (75,0)	75,8 ± 35,8 (65,0)	0,380
Gesamtzahl der Dilatationen	4,5 ± 1,7 (4,0)	4,6 ± 1,9 (4,0)	4,3 ± 1,4 (4,0)	0,605

#### 4.5.3 Auftreten von High Intensity Transient Signals

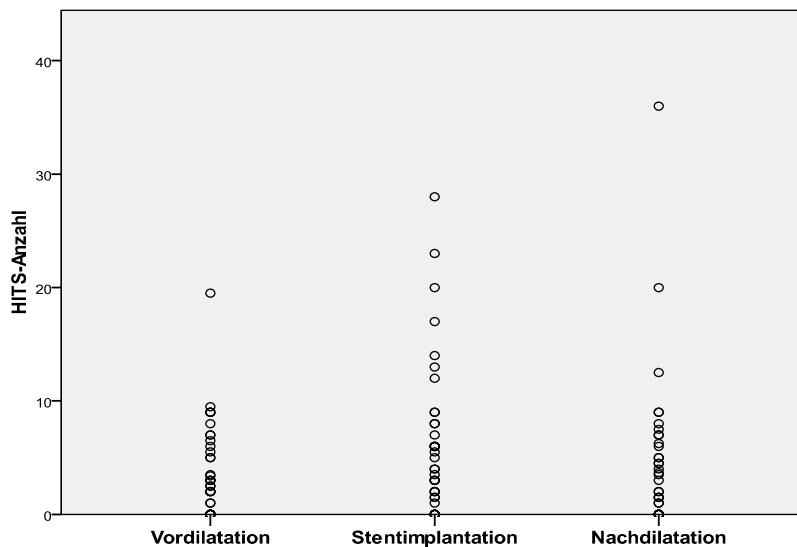
HITS konnten bei 47 der 48 Patienten in den meisten Prozedurphasen: Vordilatation, Stentimplantation und Nachdilatation nachgewiesen werden. Nur bei einem Patienten wurden keine HITS detektiert. Die durchschnittliche Gesamt-HITS-Anzahl aller Patienten betrug  $17,83 \pm 13,5$ . Bei 46 von 48 Patienten erfolgten eine oder mehr Vordilatationen vor Stentimplantation, bei denen im Mittel  $3,43 \pm 4,4$  HITS pro Dilatation auftraten. Bei einem Patienten konnte kein Stent implantiert werden, bei den restlichen Patienten traten durchschnittlich  $5,57 \pm 6,4$  HITS während der Stentimplantation auf. Bei 41 Patienten wurden Nachdilataionen durchgeführt, dabei traten im Durchschnitt  $4,28 \pm 6,55$  HITS pro Dilatation auf. (Tab. 30)

Tabelle 30: HITS-Inzidenz in verschiedenen Interventionsphasen in der Substudie Jena

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
HITS-Inzidenz (Vordilatation)	46	0	20	3,43	4,403
HITS-Inzidenz (Stent)	47	0	28	5,57	6,401
HITS-Inzidenz (Nachdilatation)	41	0	36	4,28	6,552
HITS-Inzidenz gesamt	48	0	56	17,83	13,496

Die Anzahl an HITS nach der Stentimplantation war nicht signifikant höher als die Anzahl an HITS nach einer Ballondilatation. (Abb. 7)

Abbildung 7: HITS-Anzahl zu verschiedenen Interventionszeitpunkten



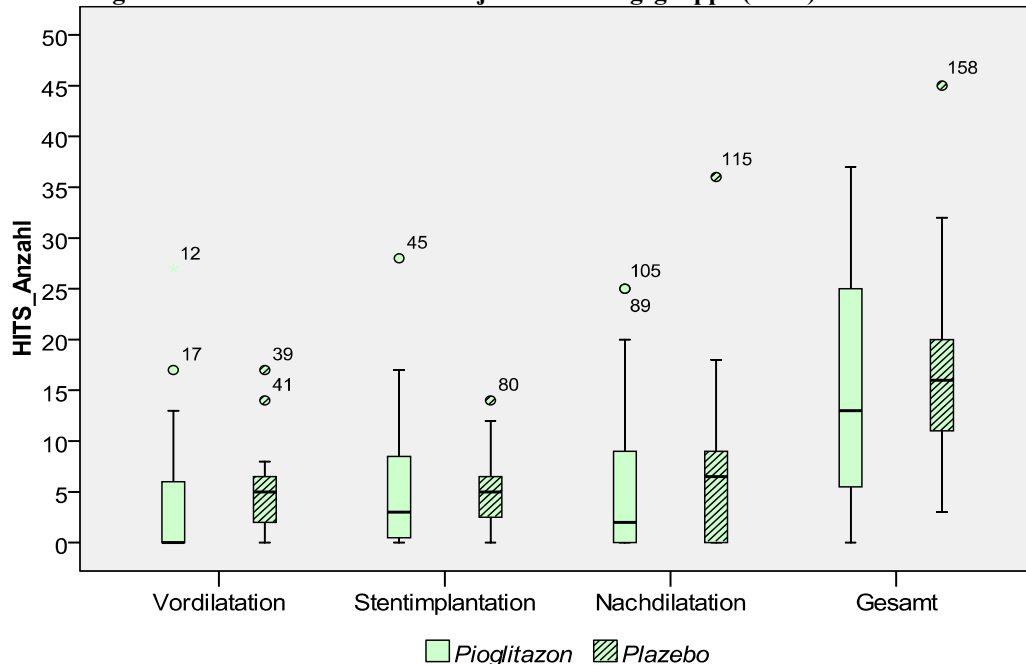
Zur Analyse der Mikroembolien im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden die Ergebnisse von 43 der 48 Patienten, bei denen eine lückenlose HITS-Messung durchgeführt wurde, herangezogen. Dabei konnte bei alle 43 (23 vs. 20) Patienten eine Stentimplantation durchgeführt werden. Bei 41 Patienten wurden Vordilatationen und bei 39 Patienten wurden Nachdilatationen durchgeführt. Die Mikroembolien-Anzahl zu verschiedenen Interventionszeitpunkten ist zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Signifikante Unterschiede unter Glitazon-Einnahme im Bezug auf Mikroembolisierungen konnten wir nicht feststellen. (Tab.31)

Tabelle 31: Mikroembolisierungen in der Substudie Jena (n=43)

HITS zu verschiedenen Interventionsphasen	n	Pioglitazon	n	Placebo	p-Wert
Vordilatation	22	4,2 ± 7,1	19	5,2 ± 4,5	0,596
Stentimplantation	23	5,7 ± 6,9	20	5,0 ± 3,9	0,641
Nachdilatation	21	6,5 ± 8,3	18	7,6 ± 8,7	0,682
Gesamt	23	15,7 ± 11,7	20	16,8 ± 10,1	0,753

Eine Veranschaulichung der Mikroembolisation im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu verschiedenen Interventionszeitpunkten bietet Abbildung 8.

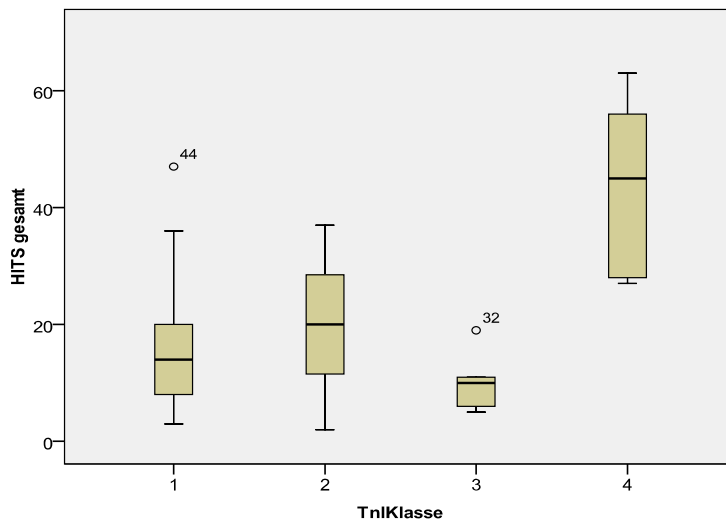
**Abbildung 8: Anzahl der Mikroembolien je Behandlungsgruppe (n=43)**



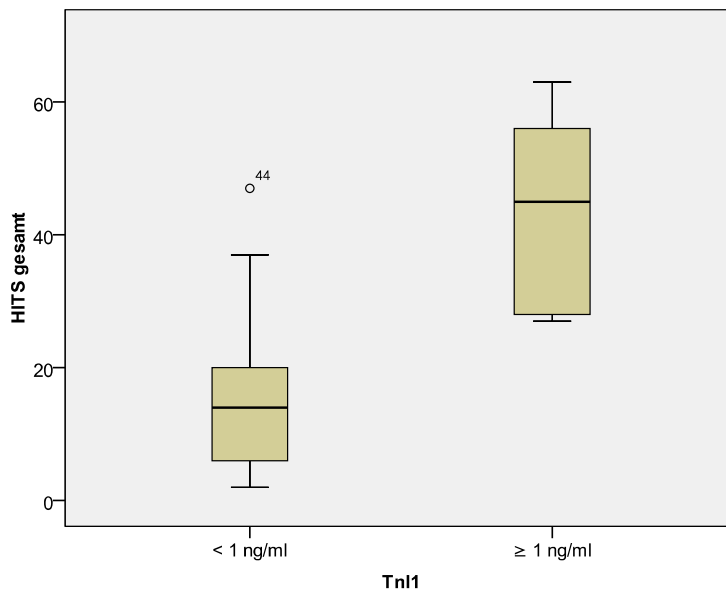
#### 4.5.4 Korrelation zwischen HITS und TnI

Neunzehn der 48 Patienten der Jenaer Substudie zeigten einen postprozeduralen Anstieg des cTnI  $> 3$  ULN (entspricht 0,12 ng/ml) (Bereich: 0,13 - 28,9 ng/ml; Median: 0,39 ng/ml) ohne klinische Manifestation. Es trat, trotz des deutlichen cTnI-Anstiegs, weder klinischen Beschwerden noch manifeste EKG-Veränderungen auf. Weiterhin wurden keine pathologischen Erhöhungen der CK-MB-Werte postprozedural festgestellt. Die dreifache Erhöhung des Normwertes wurde verwendet, um einen harten Cut-Off-Wert zu erreichen, bei dem davon auszugehen ist, dass eine definitive Myonekrose (NSTEMI Klasse 4a) postprozedural entstanden ist (Thygesen et al. 2007). Die bivariate Analyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen TnI-Spitzenwerten und der HITS-Anzahl ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,003$ ), d.h. die Anzahl der HITS ist ein Surrogatparameter für das Auftreten interventionsbedingter Myonekrosen. Weitere Analysen zwischen den verschiedenen TnI-Klassen (1:  $< 0,12$  ng/ml; 2:  $0,12 - 0,25$  ng/ml; 3:  $0,25 - 1$  ng/ml; 4:  $> 1$  ng/ml) und HITS-Klassen (1:  $< 10$ ; 2:  $10 - 20$ ; 3:  $20 - 40$ ; 4:  $> 40$ ) ergaben die im Folgenden dargestellten Ergebnisse. (Abb. 9)



**Abbildung 9: Korrelation zwischen HITS-Klassen und TnI-Klassen**

Die ROC-Analyse ergab, dass eine sehr hohe HITS-Anzahl ( $> 25$ ) zu einer starken cTNI-Erhöhung von  $> 1$  ng/ml mit einer Sensitivität von 100 % und Spezifität von 83 % ( $p = 0.002$ ) führt (Abb. 10). Zusammenfassend war der Parameter HITS  $> 25$  die beste diskriminierende Variable um eine signifikante Myokardschädigung hervor zuzagen.

**Abbildung 10: Korrelation der HITS-Anzahl mit TnI  $< 1$  und  $\geq 1$  ng/ml**

#### 4.5.5 Prädiktoren von Mikroembolien

Neben der Untersuchung einer Korrelation zwischen HITS und dem Anstieg kardialer Biomarker wurde weiterhin mit Hilfe des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten der Einfluss verschiedener klinischer, prozeduraler und angiografischer Parameter auf die HITS-Prävalenz untersucht.

Multiple Regressions-Analysen zur Identifizierung von Prädiktoren für Mikroembolien und cTnI-Erhöhungen wurden für folgende Parameter durchgeführt: ACC/AHA Läsions-Klassifikations-Score, Läsions-Komplexitäts-Score, QCA und prozedurale Daten (Referenzdiameter, minimaler Lumendiameter, Stenosegrad, Seitast, kumulativer Anzahl und Dauer der Dilatationen, Stent- und Ballonlänge, maximaler Inflationsdruck) und klinische Parameter.

Unter Berücksichtigung der prozeduralen Parameter war eine cTnI-Erhöhung assoziiert mit (1) der Dilatation eines Seitastes aufgrund einer schweren Flussreduktion nach Stenting im Hauptast bei 6 von 9 Patienten und (2) einem funktionellen oder definitiven Seitastverschluss nach PCI bei 2 von 2 Patienten. Tatsächlich prophezeit ein Seitastverschluss mit anschließender Dilatation mit oder ohne Fluss-Wiederherstellung signifikant einen cTnI-Anstieg (Odds Ratio: 0.214, 95 % Konfidenzintervall: 0.05 - 0.98,  $p = 0.047$ ).

Nach Ausschluss der Patienten mit Seitastverschluss, konnte die HITS-Anzahl als signifikanter Prädiktor für einen cTnI-Anstieg identifiziert werden (Odds Ratio: 1.06, 95 % Konfidenzintervall: 1.003 – 1.12,  $p = 0.040$ ). Die Stent-Länge zeigte einen positiven Trend zur Vorhersage von Myonekrosen, konnte jedoch in dieser geringen Populationsgröße noch keine Signifikanz erreichen (95 % Konfidenzintervall der Odds Ratio: 0.82 – 1.07). Es gab keine signifikante Assoziation zwischen den cTnI-Konzentrationen oder der HITS-Anzahl auf der einen Seite und angiographischen Eigenschaften, dem Komplexitätsscore oder prozeduralen Parametern auf der anderen Seite. Aus der Analyse der einzelnen Elemente der verschiedenen Komplexitäts-Scores konnten ebenfalls keine Prädiktoren für Mikroembolisation beziehungsweise Myonekrosen aufgezeigt werden.

## 5 Diskussion

---

### 5.1 Diskussion der Hypothesen

Im Folgenden werden die in Kapitel 2 aufgestellten Hypothesen der Arbeit diskutiert.

***(1) Glitazone verbessern durch ihre Wirkung am PPAR $\gamma$ -Rezeptor innerhalb kurzer Zeit den Glukose- und Lipidmetabolismus bei Typ-II-Diabetikern.***

Die Therapie mit 30mg bzw. 45mg Pioglitazon täglich über einen Zeitraum von ca. 3 Wochen zeigte in dieser Studie eine gute Verträglichkeit bei den Patienten. Da in verschiedenen Studien eine Einschränkung der Leberfunktion durch Thiazolidindione (TZD) gezeigt wurde, überprüften wir die Leberfunktion während dieser Studie regelmäßig. Es traten dabei keine erkennbaren Veränderungen der Leberwerte ALAT und ASAT auf.

Es traten ebenfalls keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen oder Symptome unter der Behandlung mit der Studienmedikation auf. Symptome wie Schwindel, Durchfall, periphere Ödeme, Kopfschmerz und Müdigkeit, welche nur in vereinzelt Fällen auftraten, stimmen mit dem erwarteten Nebenwirkungsprofil von Thiazolidindionen überein. Keiner der Studienteilnehmer brach jedoch die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen ab. Pioglitazon ist somit als sehr gut verträglich einzustufen. Die Auswertung der Laborparameter und der Vitalparameter zeigten keinen Trend der Studientherapie hinsichtlich pathologischer Beeinflussung spezifischer Parameter. Hinsichtlich EKG-Veränderungen, Vitalparameter und körperlichen Zustand der Patienten ergaben sich unter der Studienmedikation keine relevanten Veränderungen. Eine Verbesserung der Blutdruckwerte, wie sie teilweise in anderen Studien beschrieben ist, konnte in unserer Studie nach einer 3-wöchigen Glitazon-Therapie nicht festgestellt werden (Takahashi und Kushiro 2008, Gerber et al. 2003, Hettihewa et al. 2008).

Es ist bekannt, dass Glitazone durch ihre Wirkung am PPAR $\gamma$ -Rezeptor bereits innerhalb kurzer Zeit die Stoffwechsel-Lage bei Typ-II-Diabetikern verbessern. Thiazolidindione sind Insulinsensitizer und können zu einer Verbesserung der, bei Diabetes-Patienten meist vorliegenden, Dyslipidämie beitragen. Tatsächlich zeigen TZD eine signifikante Reduktion der VLDL-, LDL- und eine Erhöhung der HDL-

Konzentrationen (Pfützner et al. 2005). Dieser Effekt ist mit einer Reduktion der Schaumzellbildung in den Plaques verbunden (Francis et al. 2003).

Während einer 3-wöchigen Behandlung mit Pioglitazon sanken in unserer Studie die Nüchtern-Glukosewerte im Vergleich zur Plazebo-Gruppe signifikant ( $p = 0,048$ ). Hypoglykämien traten während der Studie nicht auf. In der vorliegenden Studie konnten eine Senkung des totalen Cholesterols, des LDL-Cholesterols, sowie der Triglyzeride unter Pioglitazon-Therapie und unter Plazebo-Therapie beobachtet werden. Der Unterschied bezüglich der Lipidsenkung im Vergleich zwischen Verum- und Plazebo-Gruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Betrachtet man aber die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren zum Randomisierungszeitpunkt, zeigte sich in der Pioglitazon-Gruppe eine trotz Randomisierung zufällig höhere Inzidenz von metabolischen Begleitstörungen. Diese Tatsache ist möglicherweise die Ursache des fehlenden statistischen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Die HDL-Konzentration veränderte sich im Verlauf der Studie in beiden Behandlungsgruppen nicht relevant.

**Schlussfolgerung:**

**In der vorliegenden Studie konnte ein günstiger Effekt auf den diabetischen Glukose- und Lipidmetabolismus bereits nach 3-wöchiger Pioglitazon-Behandlung gezeigt werden.**

***(2) Glitazone wirken über Veränderungen der Spiegel von Adipokinen und durch andere, pleiotrope Effekte antiinflammatorisch und antiatherogen.***

Verschieden Zytokine, wie beispielsweise ADMA, E-Selektin, Nitrotyrosin und Visfatin, konnten in mehreren Studien als Schlüsselzytokine des metabolischen Syndroms identifiziert werden. Diese Parameter sind oxidative Stressparameter, welche im Falle eines Diabetes mellitus bzw. einer KHK erhöht sind und somit zur Entstehung und Progression einer Arteriosklerose beitragen. ADMA, ein endogener Inhibitor der endothelialen NO-Synthese führt zur Abkopplung der endogenen NO-Synthese und dadurch zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) (Toutouzas et al. 2008). E-Selektin, welches bei Übergewicht erhöht ist (Matsumoto et al. 2002), unterstützt die Leukozytenrekrutierung und trägt so zur

Entwicklung arteriosklerotischer Plaques bei (Zanni et al. 2009). E-Selektin ist auch während einer inflammatorischen Reaktion erhöht und ist außerdem ein ursächlicher Wirkstoff in der Vermittlung erhöhter mikrovaskulärer Permeabilität (Zanni et al. 2009). Nitrotyrosin ist ein weiterer Entzündungsmarker, welcher als Biomarker für oxidativen Stress dient (Donato et al. 2007). Er ist bei Arteriosklerose und anderen Entzündungsprozessen erhöht (Mohiuddin et al. 2006). Nitrotyrosin führt zu oxidativem Stress wodurch die Entstehung von Arteriosklerose begünstigt wird (Mohiuddin et al. 2006). Visfatin ist ein Adiponektin und wirkt als Insulinanalogon und ist außerdem in die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion involviert (Takebayashi et al. 2007). Es ist eng verknüpft mit Übergewicht und Insulinresistenz und ist in den Schaumzellen des arteriosklerotischen Plaques lokalisiert, wo es eine destabilisierenden Effekt hat (Dahl et al. 2007). Ein anderer Parameter, der in unsere Studie untersucht wurde, ist das Adiponektin. Hohe Konzentrationen an Adiponektin sind mit einem verringerten Risiko an Diabetes mellitus und KHK assoziiert (Hotta et al. 2000, Kojima et al. 2005). Adiponektin hat einen antiinflammatorischen Effekt und beeinflusst die Insulin sensitivität (Chang et al. 2009).

Die Konzentration der Zytokine Nitrotyrosin, Visfatin und E-Selektin und Myoglobin wurden im Verlauf der Studie durch eine Behandlung mit Pioglitazon reduziert, während sie in der Plazebo-Gruppe anstiegen. Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant, was durch eine zu kleine Fallzahl zu erklären ist. Diese Reduktion der Zytokine mittels Pioglitazon könnte also zu einer Verminderung der Progression einer Arteriosklerose führen. Zusätzlich konnte ein stärkerer Anstieg der Werte von Adiponektin, Insulin und HOMA-S in der Pioglitazon-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe dargestellt werden. In der Pioglitazon-Gruppe waren die Werte für Adiponektin signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) und die Werte für E-Selektin signifikant niedriger ( $p = 0,0002$ ) als in der Plazebo-Gruppe. Dementsprechend konnte ein positiver Einfluss von Pioglitazon sowohl auf die Adiponektin- als auch die E-Selektin-Konzentrationen in unserer Studie bestätigt werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Wirkung von Pioglitazon als antiatherogene und antiinflammatorische Substanz. Dadurch dürfte es potentiell zu einer Verminderung der mikro- und makrovaskulären atherosklerotischen Prozesse und zu einer Verhinderung des Fortschreitens des Krankheitsprozesses kommen.

**Schlussfolgerung:**

**In der vorliegenden Studie konnte ein günstiger Einfluss von Pioglitazon auf verschiedene Schlüsselzytokine des metabolischen Syndroms, welche mit Entstehung und Progression einer Arteriosklerose einhergehen, bestätigt werden. Es konnten vor allem ein signifikanter Anstieg von Adiponektin und eine signifikante Reduktion von E-Selektin unter der Glitazon-Behandlung beobachtet werden.**

***(3) Das Auftreten vieler periprozeduraler Mikroembolien führt zum postinterventionellen Troponin-I-Anstieg als Ausdruck der Myokardschädigung.***

In einer Studie von Bahrmann und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass postinterventionell zu verzeichnende Myonekrosen mit einem Anstieg der kardialen Biomarker, vor allem durch das Auftreten koronarer Mikroembolien, gemessen als HITS mittels intrakoronarem Dopplerultraschall, zu erklären sind (Bahrmann et al. 2007). Es ist anzunehmen, dass das Auftreten vieler periprozeduraler Mikroembolien zum postinterventionellen Troponin-Anstieg als Ausdruck der Myonekrose führt.

In der vorliegenden Studie war die Frequenz an Mikroembolien in der Phase der Stentimplantation am höchsten, ähnlich wie bei Bahrmann und Mitarbeiter (Bahrmann et al. 2005). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen im Einklang mit den Resultaten von Bahrmann und Mitarbeitern, dass die HITS-Messung mittels intrakoronarem Doppler-Ultraschall zur Beurteilung periinterventioneller Mikroembolien etabliert werden konnte. Zu jedem Zeitpunkt der Intervention konnten HITS detektiert werden. Nach der Ballondeflation konnten bei 29 Patienten HITS gemessen werden, wobei nach der Implantation des Stents in 43 Fälle HITS gemessen wurden. Dabei wurden bei der Vordilatation durchschnittlich 3 HITS (MW:  $3,43 \pm 4,4$ ), bei der Nachdilatation 4 HITS (MW:  $4,28 \pm 6,5$ ) und bei der Stentimplantation 6 HITS (MW:  $5,57 \pm 6,4$ ) gemessen. Dies kann durch die unterschiedlichen Mechanismen bei der Ballondilatation und beim Stenting erklärt werden. Bei der Ballondilatation wird das Lumen des Koronargefäßes durch Umverteilung des Plaquevolumens erhöht, während bei der Stentimplantation das Plaquevolumen durch Kompression, Fragmentation oder Embolisation vermindert

wird (Herrmann 2005). Außerdem müssen die geringeren Ballongrößen bei der Vor- und Nachdilatation gegenüber denen bei Stentimplantation berücksichtigt werden.

Unter Beachtung des ESC/ACC Konsensus-Dokuments zur Redefinition des Myokardinfarktes, konnten in multiplen Studien gezeigt werden, dass das Risiko ischämischer Ereignisse am Herzen vom Anstieg des kardialen TnI oder CK-MB nach der koronaren Intervention abhängig ist. Nach einer erfolgreichen elektiven PTCA kommt es bei 5 – 30 % der Patienten zu einem milden Anstieg des CK-MB Wertes (Califf et al. 1998). Die Auswirkungen erhöhter CK-MB Werte werden kontrovers diskutiert. Ein genauer Cut-Off Wert konnte bisher noch nicht erfolgreich bestimmt werden. Patienten mit CK-MB Werten, welche über das 3-fache des Normwertes erhöht sind, sollten wie ein Myokardinfarkt behandelt werden (Harrington et al. 1995). Derartig Anstiege sind unabhängig von der Schwere der KHK, von klinischen Parametern, und von der koronaren Läsionsmorphologie mit erhöhter Mortalität, sowie mit erhöhtem Risiko für Myokardinfarkte und der Notwendigkeit für wiederholte Revaskularisation assoziiert (Tardiff et al. 1999, Kong et al. 1997). Jedoch gehen auch milde Erhöhungen der kardialen Enzyme, welche meist asymptomatisch bleiben, mit Mikroinfarzierungen und mit einem erhöhten Risiko und Verschlechterung der Prognose nach der PTCA einher (Tardiff et al. 1999). Die Erhöhung kardialer Enzyme kann durch Myokardnekrosen, transiente Myokardischämien oder aufgrund einer Enzymausschüttung durch eine traumatisierte Koronararterie auftreten (Pauletto et al. 1987).

Neunzehn Patienten unserer Studie zeigten einen deutlichen, pathologischen, postprozeduralen Anstieg des kardialen TnI  $> 3$  ULN (entspricht 0,12 ng/ml) (0,13 bis 28,9 ng/ml; Median: 0,39 ng/ml). Dieser Wert wurde festgelegt um einen harten Cutt-off für klinisch relevante TnI-Erhöhungen zu erreichen. Trotz eines maximalen TnI-Wertes von 28,9 ng/ml traten keine elektrokardiografischen oder klinischen Veränderungen bei den Patienten auf. Postprozedurale Anstiege der CK-Werte traten bei den Patienten unserer Studie nicht auf. Wir konnten in der vorliegenden Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Inzidenz von HITS und der Erhöhung des kardialen Biomarker TnI feststellen ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,003$ ).

Eine Studie konnte zeigen, dass das Embolie-Volumen direkt mit dem Ausmaß einer neu entstandenen Nekrose, detektiert mittels MRT, korreliert (Porto et al. 2006). Das heißt, dass die Ausdehnung einer Myozytenschädigung nicht nur von der Anzahl der

Embolien, sondern auch von der Größe des einzelnen Embolus abhängig ist. Es ist außerdem denkbar, dass einige Patienten Mikroembolien erleiden ohne eine Myokardnekrose zu entwickeln, da entweder der Embolus zu klein ist oder weil eine Nekrose durch eine adaptive Reaktion verhindert wird (Topol und Yadav 2000). Die Größe des einzelnen Embolus war in unsere Studie nicht zu bestimmen. Jedoch kann die Größe eines Embolus höchstwahrscheinlich die klinischen Konsequenzen beeinflussen (Markus 2000).

Weitere experimentelle Studien zeigten, dass Mikroembolisationen nicht nur eine Obstruktion in der Mikrozirkulation hervorrufen, sondern auch entzündliche Reaktionen bewirken (Dörge et al. 2000, Thielmann et al. 2002). Die individuelle Reaktion auf embolische Ereignisse im Koronarsystem könnte also entscheiden, ob Mikroembolisationen während einer PCI überhaupt zu einer myokardialen Schädigung führen.

Die Embolielast der distalen Mikrozirkulation kann durch den erhöhten systemischen Inflammationszustand nach der PCI, gemessen an erhöhten CRP-Werten, reflektiert werden (Bahrmann et al. 2007). In der vorliegenden Studie zeigten 19 Patienten trotz detektierter Mikroembolien keine kardialen TnI Erhöhungen, obwohl diese Patienten Mikroembolien während der PCI aufwiesen. Die systemisch inflammatorische Reaktion, gemessen am hs-CRP Wert dieser 19 Patienten (Mittelwert:  $5,4 \pm 5,1$ ), war etwas geringer als die der restlichen Patienten (Mittelwert:  $7,4 \pm 5,8$ ), was für ein geringeres Maß an betroffenen Myokard sprechen könnte. Es konnte allerdings noch keine statistische Signifikanz erreicht werden, da die Anzahl der Patienten zu gering war. Eine nur zeitweise bestehende Obstruktion der Mikrozirkulation durch einen kleinen Embolus könnte der Grund für die Nicht-Erhöhung des kardialen TnI trotz der Embolien und für die geringer systemische Inflammation sein.

In einer Studie von Porto und Mitarbeiter konnte gezeigt werden, dass periprozedurale Myonekrosen in nahezu  $\frac{1}{4}$  der Fälle aller Patienten, die sich einer komplexen PCI unterziehen, trotz pharmakologischer Interventionen wie Aspirin, Clopidogrel oder Heparin, auftreten (Porto et al. 2006). Diese Zahl dürfe bei Diabetikern noch höher sein, da diese noch komplexere Läsionen mit stärkeren Verkalkungen der Plaques zeigen. Mit diesen Erkenntnissen ist es wahrscheinlicher, dass Mikroembolien des koronaren Gefäßsystems eher aus Plaquebestandteilen besteht, als aus thrombotischen Material. Eine interventionelle Technik zum Schutz



vor koronaren Mikroembolien, beispielsweise der Verzicht auf eine Vordehnung, könnte bei Patienten mit komplexen Läsionen zu einem verminderten Risiko periprozeduraler Myokardschäden führen.

**Schlussfolgerung:**

**Die Ergebnisse dieser Studie bekräftigt die Anwendung der HITS-Messung mittels intrakoronarer Dopplersonografie als valide Methode zur Beurteilung periinterventioneller Mikroembolien. Das Auftreten periinterventioneller koronarer Mikroembolien führt zur postprozeduralen Myokardschädigung, wobei hierfür eine hohe Anzahl an Mikroembolien der beste Prädiktor ist.**

*(4) Komplexe Zielläsionen führen zu multiplen Mikroembolien und einer ausgeprägten myokardialen Ischämie. Die Komplexität der Intervention wird durch Einführung eines neuen, detaillierten Komplexitätsscores definiert.*

Periprozedurale, koronare Mikroembolien treten durchschnittlich bei 25 % aller PCI's auf (Herrmann 2005). Aufgrund der Tatsache, dass bei Typ-II-Diabetikern häufiger komplexe und stark verkalkte Läsionen vorkommen, der Koronarstatus durch einen diffusen Befall gekennzeichnet, sowie häufig die totale und distale Plaquelast bei Diabetikern größer ist als bei Nichtdiabetikern (Burke et al. 2004), ist davon auszugehen, dass komplexe Zielläsionen zu multiplen Mikroembolien und zu einer ausgeprägteren, myokardialen Ischämie führen. Verschiedene Prädiktoren für Mikroembolien konnten in früheren Studien aufgezeigt werden. Dazu zählen vor allem die Plaquemorphologie und die Plaquezusammensetzung (Kawamoto et al. 2007), die verwendeten Stent- und Ballongrößen (Bahrman et al. 2007), sowie die Anzahl und Dauer der Inflationen (Herrmann 2005) und die Läsionslänge (Herrmann 2005). Es konnte gezeigt werden, dass der maximale Inflationsdruck während der PCI als Risikofaktor für eine hohe Inzidenz an Mikroembolien gilt (Bahrman et al. 2007). Das Auftreten periprozeduraler koronarer Mikroembolien ist weiterhin abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, wobei insbesondere Nierenerkrankungen eine Rolle spielen (Herrmann 2005).

Wir haben die Komplexität der Intervention in dieser Studie durch Implementierung eines neuen Komplexitätsscores definiert, da eine detaillierte Beschreibung der Zielläsion nicht nur für die präzise Planung der Intervention, sondern auch für die exakte Analyse von peri- und postinterventionellen Komplikationen obligatorisch ist. Der Score stützt sich auf den bekannten und validen AHA/ACC-Score und enthält Ereignisse, die zur Flussreduktion und somit zum Myokarduntergang führen können. Der, von uns neu definierte, Score ist jedoch detaillierter als der AHA/ACC -Score, um prozedurale und angiografische Parameter so genau wie möglich abzubilden.

Wir konnten eine Korrelation zwischen TnI- und Mikroembolie-Prävalenz zeigen ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,003$ ). Darüberhinaus war eine Erhöhung des kardialen TnI statistisch signifikant assoziiert mit der Dilatation eines Seitastes (bei 6 Patienten) und mit einem funktionellen Seitastverschluss nach der PCI (bei 3 Patienten). Da diese Interventionsparameter jedoch Ausdruck einer komplizierten Intervention bzw. einer Komplikation der Intervention sind, war eine solche Assoziation zu erwarten.

Eine MRT-Studie von Selvanayagam und Mitarbeitern zeigte eine Assoziation zwischen postinterventionellen Anstiegen von kardialen Biomarkern und irreversiblen myokardialen Schäden, welche im MRT nach Kontrastmittelgabe als hyperintense Bereich sichtbar wurden. Dabei wurde auch festgestellt, dass es zwei Typen der Schädigung gibt: einen proximalen und einen distalen Typ. Die distale Kontrastmittelanreicherung, als Ausdruck der Myonekrose, ist dabei mutmaßlich durch neue Mikroembolien hervorgerufen, während die proximalen Kontrastmittelanreicherungen aus Seitastverschlüssen resultieren.

Weiterhin korrelierten in unseren Untersuchungen  $HITS > 25$  signifikant mit der Stentlänge ( $p = 0,039$ ), sowie mit der Stentinflationszeit ( $p = 0,031$ ). Diese Parameter korrelierten auch mit dem TnI-Anstieg, jedoch konnte noch keine statistische Signifikanz erreicht werden.

Dessen ungeachtet konnten wir in unserer Studie keine Korrelation zwischen der Mikroembolie-Häufigkeit und den weiteren klinischen, angiografischen bzw. prozeduralen Daten feststellen. Es konnte keine signifikante Beziehung zwischen der HITS-Anzahl oder den kardialen TnI-Werte auf der einen Seite und der angiografischen Charakteristik der Läsion bzw. dem AHA/ACC-Komplexitätsscore auf der anderen Seite gefunden werden. In einer Subgruppen-Analyse (Geschlecht, Alter, BMI, Schwere der KHK, Lokalisation der Zielläsion, Vordilatationen,

Nachdilataionen, Stenosediometer, Stentdiometer, maximaler Inflationsdruck, Dauer der Inflation, zusätzlicher Stent) konnte kein relevanter prognostischer Faktor identifiziert werden. Auch der neu definierte Komplexitätsscore korreliert in dieser Studie nicht mit der Prävalenz der Mikroembolien oder mit dem Auftreten von Myonekrosen. Ein möglicher Grund dafür könnte das hochkomplexe, zu selektionierte Patientenkollektiv dieser Studie, sowie die geringe Anzahl an Studienpatienten sein. Über 2/3 der Patienten litten an einer Mehrgefäß-KHK. Bei keinem der behandelten Patienten lag eine Typ-A-Läsion vor. Bei 80 % der Patienten jedoch lag eine Typ-B2 oder eine Typ-C-Läsion vor. Diese Läsionen sind komplexer und stellen eine interventionelle Herausforderung dar. Es konnten demzufolge in unserer Studie keine Analyse hinsichtlich der Unterschiede zwischen Typ-A-Läsionen und komplexeren Typ-B- und Typ-C-Läsionen durchgeführt werden. In der Arbeit von Yonetsu und Mitarbeitern konnte dagegen demonstriert werden, dass der postprozedurale CK-MB Anstieg mit Typ B2/C-Läsionen korreliert (Yonetsu 2010). Eine weitere Erklärung für das Auftreten von PCI-bezogenen Myonekrosen ist das Vorhandensein vulnerabler Plaques, also besonders rupturanfälliger Plaques. (Wilensky 2008). Diese Art von Plaques werden auch als „Hochrisiko-Plaques“ oder „dünnkappige Fibroatherome“ (Thin-capped Fibroatheroma, TCFA) bezeichnet. Koronare Mikroembolien von Erosionen oder Rupturen vulnerabler, atherosklerotischer Plaques entstehen spontan beim akuten Koronarsyndrom oder iatrogen während einer PCI (Heusch et al. 2009). Vulnerable Plaques sind gekennzeichnet durch einen großen, lipidreichen Kern und eine dünne, fibröse Kappe < 65 µm mit Makrophagen- und T-Zell-Infiltrationen (Virmani et al. 2006). Ein großer, nekrotischer Lipidkern mit einer dünnen, fibrösen Kappe prädisponiert für Erosionen/Rupturen und Mikroembolien (Virmani et al. 2006, Kawamoto et al. 2007, Böse et al. 2008). Die meisten dieser vulnerablen Plaques kommen im proximalen oder mittleren Anteil der Koronararterie vor, dabei sind sie am häufigsten im RIVA gefolgt von der CX und der RCA lokalisiert (Kolodgie et al. 2001). Diese Verteilung ist ähnlich der Verteilung der Läsionen unserer Patienten mit 24 Läsionen (50,0 %) der RIVA, 15 Läsionen (31,3 %) der CX und 9 Läsionen (18,8 %) der RCA in der vorliegenden Studie. Es besteht außerdem eine enge Verbindung zwischen dem Auftreten vulnerabler Plaques und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus (Marso et al. 2010), sowie dem Vorliegen einer Dyslipidämie (Farmer und Gotto 2002). Ein

häufiges Auftreten der TCFA ist bei Patienten mit hohem Cholesterol, einer hohen Cholesterol/HDL-Ratio, hohen hs-CRP-Werten und bei Frauen über 50 zu beobachten (Virmani et al. 2006). Je nach Zusammensetzung der Plaques könnte es zur Entstehung von größeren oder kleineren Mikroembolien, sowie zur unterschiedlichen Ausprägung von Myonekrosen kommen. Lipide in Form von Cholesterol-Estern führen zur Erweichung der Plaques, während Cholesterol-Kristalle das Gegenteil bewirken (Finet et al. 2007). Schon geringe Änderungen in der Zusammensetzung der Plaques verändern den Stress auf die fibröse Kappe und können zu Stabilitätsänderungen führen. Das bedeutet, dass kleine Änderungen entweder eine Ruptur auslösen oder umgekehrt den Plaque stabilisieren können (Finet et al. 2007). Der Mechanismus der vulnerablen Plaques ist hochkomplex und multifaktoriell bedingt. Es ist daher unklar wann und warum einige Plaque-Rupturen ein koronares Gefäß vollständig verschließen und somit eine Myonekrose induzieren können, während andere mit Erhalt eines residualen Blutflusses einhergehen. Eine mögliche Begründung wäre die Freisetzung bioaktiver Faktoren durch den Plaque, welche vasokonstriktorisch und thrombogen wirken (Leineweber et al. 2006).

**Schlussfolgerung :**

**Trotz umfangreicher Analysen und der Implementierung eines detaillierten Komplexitätsscore, gestützt auf den validen AHA/ACC-Score, konnten in unserem hochkomplexen und zu selektionierten Patientenkollektiv keine sicheren Prädiktoren für das Auftreten periinterventionelle Mikroembolien bzw. postprozeduraler Myonekrosen identifiziert werden. Weitere Studien sollten erfolgen, um den Zusammenhang zwischen komplexer Läsionen und der Inzidenz von Mikroembolien und deren Auswirkungen näher zu untersuchen.**

*(5) Eine orale Glitazon-Medikation vor elektiver PCI senkt, durch plaquestabilisierende pleiotrope Effekte, die Inzidenz periprozeduraler ischämischer Komplikationen (Myonekrosen).*

In der PROactive-Studie konnte bei Typ-II-Diabetikern eine signifikante Reduktion von Hirninfarkten, Myokardinfarkten und der Sterblichkeit aufgrund kardialer Ereignisse nach einer Behandlung mit Pioglitazon gezeigt werden (Dormandy et al. 2005). Außerdem zeigten Thiazolidindione in multiplen Studien (Pfützner et al.

2005, Horio et al. 2005, Satoh et al. 2003) einen günstigen Effekt auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren und sie können sogar den Rückgang koronararteriosklerotischer Plaques induzieren (Nakayama et al. 2008). In einer weiteren Studie konnten Nissen und Mitarbeiter nach 18-monatiger Pioglitazon-Behandlung eine Verminderung der Progression koronarer Arteriosklerose mit Hilfe wiederholter intravaskulärer Ultraschalluntersuchungen feststellen (Nissen et al. 2008). In einer Studie von Hirano und Mitarbeitern konnte zudem mittels intravaskulären Ultraschalls eine Verbesserung der Echogenität karotider Plaques nach einer einmonatigen Therapie mit Pioglitazon aufgezeigt werden. (Hirano et al. 2009) Ursächlich dafür war eine Senkung der Inflammationsmarker TNF $\alpha$  und CRP, sowie eine Steigerung der Adiponektin-Konzentrationen, welches antiinflammatorisch und atheroprotektiv wirkt. In einer relevanten Anzahl an vorausgegangen Studien konnte den Thiazolidindionen außerdem eine zentrale Rolle in der Regression von In-Stent-Restenosen durch Reduktion der neointimalen Gewebsproliferation nach Stentimplantation (Takagi et al. 2003), auch bei Nichtdiabetikern (Marx et al. 2005, Katayama et al. 2007), und durch Hemmung des Wachstums vaskulärer glatter Muskelzellen eingeräumt werden (Igarashi et al. 2001). TZD haben außerdem eine günstige Wirkung auf die Stabilität der Plaques. Dabei wird mit Hilfe der Thiazolidindione, durch eine Erhöhung der Adiponektin-Konzentration und der daraus resultierenden Reduktion der nekrotischen Kernkomponente, der koronare Plaque stabilisiert (Ogasawara et al. 2009). Der PPAR $\gamma$ -Rezeptor wird auf verschiedenen Zellen des Plaques exprimiert. Agonisten des Rezeptors bewirken die Downregulation der Expression endothelialer Marker, eine Reduktion der Aktivität zirkulierender Thrombozyten, eine Besserung der flussvermittelten Dilatation und eine verminderte Progression atheromatöser Plaques bei Nicht-Diabetikern (Ríos-Vázquez et al. 2006). Außerdem wird durch Glitazone die Freisetzung und Aktivität der MMP-9 gehemmt, welche, durch Schmälerung der fibrösen Kappe, die Plaqueruptur begünstigt (Marx et al. 1998).

Die charakteristischen Merkmale eines rupturgefährdeten Plaques, wie ein großes Plaquevolumen, ein großer nekrotischer Kern oder eine dünne fibröse Kappe, wurde in verschiedenen Studien unter Verwendung von intravaskulärem Ultraschall (IVUS) beschrieben (Uetani et al. 2008, Hong et al. 2009). Dabei wurden die Plaques mit dünner fibröser Kappe (Thin-capped Fibroatheroma – TCFA) als Auslöser für

Mikroembolien während einer PCI identifiziert (Uetani et al. 2008). Eine weitere Studie konnte mittels IVUS zeigen, dass Plaques mit großem Lipidkern zu postinterventionellen TnI-Anstiegen führen (Hong et al. 2009).

Die intravaskuläre Optical Coherence Tomography (OCT) ist die modernste und sehr hochauflösende Methode intravaskulärer Bildgebung zur Darstellung und Charakterisierung von Plaques (Kume et al. 2006, Jang et al. 2005). In der OCT-Studie von Yonetsu und Mitarbeitern konnte eine höhere Inzidenz von TCFA, bei Patienten mit postinterventionellen Myonekrosen festgestellt werden. Weiterhin wurde dabei eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein von TCFA und dem Vorliegen von Typ-B2/C-Läsionen mit der Inzidenz postprozeduraler CK-MB-Erhöhungen gezeigt. Damit konnte die Präsenz eines Hochrisiko-Plaques in der Zielläsion für die Stent-PCI als Prädiktor für eine postprozedurale CK-MB-Erhöpfung identifiziert werden (Yonetsu et al. 2010). Die mechanische Zerstörung lipidreicher TCFA, wie sie während der PCI auftritt, führt zu distalen Mikroembolien und folgender Myonekrose, gemessen am Anstieg kardialer Biomarker (Yonetsu et al. 2010).

Daher kann angenommen werden, dass eine orale Medikation vor und nach elektiver PCI die Inzidenz periprozeduraler, ischämischer Komplikationen (Myonekrosen) senkt. Ein protektiver Effekt von Pioglitazon gegenüber Placebo hinsichtlich eines TnI-Anstieges 24 Stunden nach einer Stent-PCI konnte in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Die TnI-Werte der Placebo-Gruppe nach Stent-PCI waren geringer als die der Pioglitazon-Gruppe. Dabei zeigten 20 von 40 Patienten (50 %) in der Pioglitazon-Gruppe und 12 von 37 Patienten (32,4 %) in der Placebo-Gruppe einen TnI-Anstieg nach der Stent-PCI. Wobei zu beachten ist, dass in der Pioglitazon-Gruppe die Gesamtgefäßokklusionszeit und die Prozedurzeit höher waren als die in der Placebo-Gruppe. Diese Differenzen der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gefäßokklusionszeit und der Prozedurzeit könnten durch die höhere Inzidenz komplexerer Typ-B2-Stenosen in der Pioglitazon-Gruppe begründet sein. Diese Inhomogenität der beiden Behandlungsgruppen könnte ebenso die Beurteilbarkeit der kardioprotektiven Effekte von Pioglitazon entscheidend beeinflusst haben. Zusätzlich zu dieser Differenz gab es zwischen den beiden Behandlungsgruppen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens metabolischer Störungen. Eine Hyperurikämie konnte signifikant häufiger in der Pioglitazon-Gruppe

festgestellt werden. ( $p = 0,028$ ). In verschiedenen Studien konnte eine Assoziation zwischen der Serum-Harnsäure und einer KHK gezeigt werden (Wannamethee 2005, Fang und Alderman 2000). Auch dieser signifikante Unterschied der Behandlungsgruppen beeinflusste die Beurteilbarkeit der Ergebnisse einer kardioprotektiven Wirkung von Pioglitazon gegenüber einem Placebo.

Insgesamt konnten trotz der Veränderungen kardialer Risikofaktoren durch Pioglitazon keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Mikroembolien und Myonekrosen zwischen den beiden Behandlungsgruppen der vorliegenden Studie aufgezeigt werden. In der Pioglitazon-Gruppe kam es während der Intervention durchschnittlich zu  $15,7 \pm 11,7$  periprozeduralen HITS, während in der Placebo-Gruppe  $16,9 \pm 10,1$  periprozedurale HITS detektiert wurden. Dies könnte durch das hochkomplexe und hochrisikoreiche Patientenkollektiv mit stark verkalkten Zielläsionen und dadurch bedingten komplexen Interventionen zu erklären sein. Außerdem treten die, in der Literatur beschriebenen, positiven Effekte von Pioglitazon auf die Atherogenese und die Plaquemorphologie erst nach 1 - 18 monatiger Behandlung auf. Eine Veränderung der Morphologie bestehender manifester Plaques ist nach 2-wöchiger Behandlung mit Pioglitazon in unserer Studie nicht beobachtet worden. Eine Pioglitazon-Behandlung von zwei Wochen vor der PCI, wie in unserer Studie, scheint daher keine ausreichende Dauer zur Messung der atheroprotektiven Eigenschaft von Pioglitazon zu sein.

#### **Schlussfolgerung:**

**Ein protektiver Effekt von Pioglitazon hinsichtlich des Auftretens und der Auswirkungen koronarer Mikroembolien nach elektiver Stent-PCI konnte in dieser Studie, infolge einer zu kurzen Behandlungsdauer, nicht beobachtet werden. Aufgrund der Veränderungen der antiinflammatorischen und antiatherogenen Zytokine durch Glitazone und im Einklang mit anderen Arbeiten kann dennoch von einer positiven Veränderungen des Atherosklerose-Prozesses ausgegangen werden. Es sind weitere klinische Studien, insbesondere mit längerer Behandlungsdauer nötig, um den Effekt von PPAR $\gamma$ -Agonisten auf atheromatöse Plaques besser zu verstehen.**

## 5.2 Kritik und Limitation

Die hauptsächliche Limitation der vorliegenden Studie ist die geringe Patientenzahl. In der Hauptstudie wurde ein Patientenkollektiv mit Hoch-Risiko-Eigenschaften hinsichtlich komplexer, koronarer Zielläsionen eingeschlossen und untersucht. Die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation war zu kurz, um sichere atheroprotektive Effekte der Pioglitazon-Therapie darzustellen. Auch in der Substudie Jena wurde ein risikoreiches, hochkomplexes Patientenkollektiv eingeschlossen. Das Patientenkollektiv war allerdings hinsichtlich der Komplexität der Zielläsion zu selektioniert. Die Patienten waren hohen Alters, Typ-II-Diabetiker, vielen von ihnen hatten starke Verkalkungen in den Zielläsionen, über die Hälfte litten an einer 3-Gefäß-KHK und ein Drittel der Patienten an einer KHK-2. Kürzlich konnte in einer Studie von Yonetsu und Mitarbeitern eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein von Typ B2-/C-Läsionen und dem Auftreten postinterventioneller CK-MB-Anstiegen aufgezeigt werden (Yonetsu et al. 2010). In der vorliegenden Studie wurde nach dem ACA/AHA-Score keine der Zielläsionen als Typ-A-Läsion klassifiziert. Danach lag eine selektive Patientenpopulation vor, was für den fehlenden Nachweis statistisch signifikanter Prädiktoren verantwortlich sein könnte. Außerdem wurden nur die Erfahrungen aus einem Zentrum, der Universitätsklinik Jena, analysiert. Dies führt zu Selektions-Bias. Weiterhin nutzen wir, aufgrund der lokalen Standards, nur die Messung der kardialen Biomarker cTnI und CK. Es gibt jedoch zahlreiche Studien, die eine Assoziation zwischen einer CK-MB-Erhöhung und einer erhöhten kardialen Morbidität und Mortalität beweisen (Califf et al. 1998, Abdelmeguid et al. 1996, Cavallini et al. 2005). In unsere Studie gab es keine CK-Anstiege nach PCI. Allerdings fanden wir eine signifikante cTnI-Erhöhung  $> 3$  ULN bei 19 Patienten und wir konnten eine signifikante Assoziation zwischen großen subklinischen Myonekrosen ausgedrückt durch cTnI-Anstiege  $> 1$  ng/ml und der Inzidenz von Mikroembolien zeigen.

In dieser Studie war es nicht möglich alle kardialen Mikroembolien während einer koronaren Intervention zu ermitteln, da bestimmte Phasen der Intervention, wie beispielsweise das Einspülen des Katheters, die Einführung des Doppler Führungsdrahtes in die Stenose und den Rückzug des Katheters, nicht kontinuierlich aufgezeichnet wurden. Bei der Detektion der Mikroembolien durch einen intrakoronaren Ultraschall konnte keine Unterscheidung zwischen Luftbläschen,



beispielsweise hervorgerufen durch eine Kontrastmittelgabe und festem Material, gemacht werden. (Barak und Katz 2005) Daher wurden die Phasen der Kontrastmittelinjektion in der vorliegenden Studie weitestgehend von der HITS-Detektion ausgeschlossen, indem man die Zählung der HITS auf eine kurze Zeit nach Dilatation bzw. Stentimplantation beschränkte. Weiterhin konnte in unserer Studie keine Aussage über die Größe und Zusammensetzung der einzelnen Mikroembolien getroffen werden. Die Größe und die Struktur eines Embolus könnten aber durchaus einen Einfluss auf die klinische Folge einer Mikroembolie haben.

### **5.3 Ausblick**

Für die Einschätzung der klinischen Bedeutung unserer Ergebnisse müssten sensiblere Methoden zur Detektion der HITS, sowie zur besseren Unterscheidung der Mikroembolien von Artefakten entwickelt werden. In der vorliegenden Studie konnte die These, dass die Plaquekomposition verantwortlich für die Mikroembolisation und damit einhergehender Myokardschädigung ist, gestützt werden. Eine intravaskuläre, bildgebende Darstellung der Plaquemorphologie, beispielsweise mittels OCT, vor einer geplanten elektiven PCI mit Stentimplantation könnte sinnvoll sein, um Hoch-Risiko-Läsionen zu erkennen und um das Mikroembolie-Risiko während der PCI einzuschätzen. Bei entsprechender Plaquemorphologie besteht prinzipiell die Möglichkeit Embolie-Protektions-Systeme zu verwenden, um eine distale Mikroembolisationen zu verhindern. Dieses Vorgehen ist jedoch sehr aufwändig, zeit- und kostenintensiv und damit im klinischen Alltag nie realisierbar. Vielmehr sollte der Fokus auf die weitere Untersuchung von Substanzen mit antiatherogenen Potential, wie die Gruppe der PPAR $\gamma$ -Agonisten, aber auch Statine der neueren Generation (Rosuvastatin, Pitastatin) zur Reduktion von Hoch-Risikoplaques liegen. Nur durch eine biologische Veränderung dieser besonders rupturanfälligen Plaques wird es zukünftig möglich sein, das Outcome nach elektiver PCI signifikant und nachhaltig zu verbessern. Kurzfristig werden Studien mit ähnlichem Design, jedoch mit weitaus höherer Patientenzahl und unselektionierten Zielläsionen benötigt, um mit ausreichender statistischer Power einen signifikanten Effekt nachzuweisen. Dabei ist auch eine deutlich längere Behandlungsdauer, mindestens jedoch 6 Monate, mit einer antiatherogenen Substanz obligat.

## 6 Schlussfolgerung

---

Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko einer KHK. Sie haben häufiger generalisierte Formen der KHK mit Beteiligung multipler Gefäße und starken Verkalkungen. Dies spiegelte sich auch in der vorliegenden Studie wider. In dieser Studie konnte eine Verbesserung der metabolischen Stoffwechsellage bei Typ-II-Diabetikern durch Pioglitazon demonstriert werden. Auch ein günstiger Einfluss von Pioglitazon auf verschiedene Schlüsselzytokine, vor allem E-Selektin und Adiponektin, welche mit der Entstehung und Progression einer Arteriosklerose einhergehen, konnte bestätigt werden. Ein protektiver Effekt von Pioglitazon hinsichtlich des Auftretens koronarer Mikroembolien nach elektiver Stent-PCI und postinterventioneller TnI-Anstiege konnte nach einer zweiwöchigen Pioglitazon-Behandlung nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse unserer Studie konnten die HITS-Detektion mittels intrakoronaren Ultraschalls als valide Methode zur Beurteilung periinterventioneller Mikroembolien bei Hochrisiko-Patienten bestätigen. Es ist uns gelungen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der HITS-Anzahl und der Inzidenz postinterventioneller TnI-Anstiege aufzuzeigen. Das beweist, dass das Auftreten periinterventioneller koronarer Mikroembolien zu Myonekrosen führt. Trotz einer Studienpopulation mit Mehr-Gefäß-KHK, komplexen Zielläsionen und massiver Arteriosklerose und der Implementierung eines neuen Komplexitätsscore, gestützt auf den validen AHA/ACC-Score, konnten wir keine weiteren Prädiktoren für das Auftreten von periinterventionellen Mikroembolien bzw. postinterventionellen Myonekrosen finden. Überraschenderweise erhöhte in unsere Studie die angiografische Komplexität der Zielläsion und die damit verbundenen interventionellen Herausforderungen nicht das Risiko für periprozedurale myokardiale Schäden. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese von kürzlich veröffentlichten Studien, dass die Plaquemorphologie und besonders die Existenz dünnkappigen Fibroatheromen (TCFA), Risikofaktoren zu sein scheinen. Diese führen durch atheromatöse Brüche oder durch Plaquerupturen während des Stenting zu postprozeduralen Myonekrosen. (Yonetsu T 2010, Boese D 2008). Folglich könnte, nach Identifizierung von Hoch-Risiko-Zielläsionen mittels intravaskulärer Bildgebung, die Anwendung distaler Embolie-Protektions-Systeme während der PCI eine präventive Maßnahme sein, um Mikroembolien zu verhindern.

## Tabellenverzeichnis

---

TABELLE 1: PLASMAGLUKOSEKONZENTRATIONEN .....	10
TABELLE 2: UNTERTEILUNG UND WIRKUNG VON ANTIDIABETIKA .....	16
TABELLE 3: WIRKEINTRITT/WIRKDAUER DER VERSCHIEDENEN INSULINE .....	17
TABELLE 4: ENDPUNKTE DER STUDIE.....	28
TABELLE 5: KLINISCHE PARAMETER.....	30
TABELLE 6: IRIS-II-SCORE .....	31
TABELLE 7: LABORPARAMETER.....	32
TABELLE 8: SAFETY-LABORPARAMETER .....	32
TABELLE 9: ACC/AHA-KLASSIFIKATION VON STENOSEN .....	33
TABELLE 10: DEMOGRAFISCHE DATEN DER HAUPTSTUDIE (N=95).....	38
TABELLE 11: DEMOGRAFISCHE DATEN DER SUBSTUDIE JENA (N=48).....	39
TABELLE 12: VITALPARAMETER DER HAUPTSTUDIE (N=95).....	40
TABELLE 13: VITALPARAMETER DER SUBSTUDIE JENA (N=48) .....	40
TABELLE 14: BEGLEITERKRANKUNGEN DER HAUPTSTUDIE (N=95) .....	41
TABELLE 15: BEGLEITERKRANKUNGEN DER SUBSTUDIE JENA (N=48).....	42
TABELLE 16: VORMEDIKATION DER HAUPTSTUDIE (N=95) .....	43
TABELLE 17: BEGLEITMEDIKATION IN DER SUBSTUDIE JENA (N=48) .....	44
TABELLE 18: VITALPARAMETER IM VERLAUF DER STUDIE (N=95) .....	45
TABELLE 19: VERÄNDERUNGEN DER LABORPARAMETER DER HAUPTSTUDIE (N=77) .....	46
TABELLE 20: P-WERTE DER LABORVERÄNDERUNGEN DER HAUPTSTUDIE (N=95).....	47
TABELLE 21: ERGEBNISSE DES ROUTINE-LABORS IN DER HAUPTSTUDIE (N=95).....	48
TABELLE 22: VERÄNDERUNGEN DER WERTE DES ROUTINE-LABORS (N=95).....	49
TABELLE 23: TNİ-ANSTIEG IN DER HAUPTSTUDIE (N=77) .....	50
TABELLE 24: KARDIALE BIOMARKER DER HAUPTSTUDIE (N=77) .....	51
TABELLE 25: P-WERTE DER KARDIALEN BIOMARKER DER HAUPTSTUDIE (N=77) .....	51
TABELLE 26: KARDIALE BIOMARKER DER SUBSTUDIE JENA (N=43).....	52
TABELLE 27: TNİ-ERHÖHUNG NACH SUBGRUPPEN .....	53
TABELLE 28: LÄSIONSSCHARAKTERISTIK UND PROZEDURALE KOMPLIKATIONEN DER SUBSTUDIE JENA (N=48) .....	54
TABELLE 29: ANGIOGRAFISCHE UND PROZEDURALE DATEN DER SUBSTUDIE JENA .....	55
TABELLE 30: HITS-INZIDENZ IN VERSCHIEDENEN INTERVENTIONSPHASEN IN DER SUBSTUDIE JENA .....	56
TABELLE 31: MIKROEMBOLISATIONEN IN DER SUBSTUDIE JENA (N=43).....	56

## Abbildungsverzeichnis

---

ABBILDUNG 1: ÜBERSICHT: SCHLÜSSELFAKTOREN DES DIABETES MELLITUS TYP II .....	15
ABBILDUNG 2: CHEMISCHER AUFBAU VON PIOGLITAZON (LÜLLMANN ET AL. 2006) .....	18
ABBILDUNG 3: STUDIENABLAUF.....	30
ABBILDUNG 4: DARSTELLUNG VON HIGH INTENSITY TRANSIENT SIGNALS (HITS) .....	35
ABBILDUNG 5: ÜBERSICHT ÜBER DIE PATIENTENPOPULATION .....	37
ABBILDUNG 6: TNI ANSTIEGE PIOGLITAZON VS. PLAZEBO (N=77).....	50
ABBILDUNG 7: HITS-ANZAHL ZU VERSCHIEDENEN INTERVENTIONSZEITPUNKTEN.....	56
ABBILDUNG 8: ANZAHL DER MIKROEMBOLIEN JE BEHANDLUNGSGRUPPE (N=43) .....	57
ABBILDUNG 9: KORRELATION ZWISCHEN HITS-KLASSEN UND TNI-KLASSEN .....	58
ABBILDUNG 10: KORRELATION DER HITS-ANZAHL MIT TNI < 1 UND ≥ 1 NG/ML .....	58

## Literatur- und Quellenverzeichnis

---

1995. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. *Stroke*, 26 (6):1123.
- Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. 1996. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation*, 94 (7): 1528-1536.
- Alpert J, Thygesen K, Antman E, Bassand J. 2000. Myocardial infarction redefined-- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 36 (3):959-969.
- Antoniades C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T, Cunnington C, Tousoulis D, Pillai R, Ratnatunga C, Stefanadis C, Channon K. 2009. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J*, 30 (9):1142-1150.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. 1999. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 257 (1):79-83.
- Aronson D, Rayfield E, Chesebro J. 1997. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 126 (4):296-306.
- Baer F, Erdmann E. 2007. [Dual platelet aggregation inhibition in coronary artery stent implantation--what is evidence-based?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 (23):1275-1280.
- Bahrman P, Figulla H, Wagner M, Ferrari M, Voss A, Werner G. 2005. Detection of coronary microembolisation by Doppler ultrasound during percutaneous coronary interventions. *Heart*, 91 (9):1186-1192.
- Bahrman P, Werner G, Heusch G, Ferrari M, Poerner T, Voss A, Figulla H. 2007. Detection of coronary microembolization by Doppler ultrasound in patients with stable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circulation*, 115 (5):600-608.
- Barak M, Katz Y. 2005. Microbubbles: pathophysiology and clinical implications. *Chest*, 128 (4):2918-2932.
- Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. 2004. Abnormal glucose tolerance--a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med*, 256 (4):288-297.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo R. 2004. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (2):463-478.

- Berger J, Biswas C, Vicario P, Strout H, Saperstein R, Pilch P. 1989. Decreased expression of the insulin-responsive glucose transporter in diabetes and fasting. *Nature*, 340 (6228):70-72.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs J, Bonadonna R, Muggeo M. 2007. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care*, 30 (2):318-324.
- Böse D, von Birgelen C, Zhou X, Schmermund A, Philipp S, Sack S, Konorza T, Möhlenkamp S, Leineweber K, Kleinbongard P, Wijns W, Heusch G, Erbel R. 2008. Impact of atherosclerotic plaque composition on coronary microembolization during percutaneous coronary interventions. *Basic Res Cardiol*, 103 (6):587-597.
- Bretzel R, Voigt K, Schatz H. 1998. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106 (5):369-372.
- Burke A, Kolodgie F, Zieske A, Fowler D, Weber D, Varghese P, Farb A, Virmani R. 2004. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24 (7):1266-1271.
- Califf R, Abdelmeguid A, Kuntz R, Popma J, Davidson C, Cohen E, Kleiman N, Mahaffey K, Topol E, Pepine C, Lipicky R, Granger C, Harrington R, Tardiff B, Crenshaw B, Bauman R, Zuckerman B, Chaitman B, Bittl J, Ohman E. 1998. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*, 31 (2):241-251.
- Cao Z, Ye P, Long C, Chen K, Li X, Wang H. 2005. [The effect of pioglitazone on apoptotic cardiomyocytes for ischemia reperfusion]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 33 (7):648-652.
- Carlsson M, Wilson M, Martin A, Saeed M. 2009. Myocardial microinfarction after coronary microembolization in swine: MR imaging characterization. *Radiology*, 250 (3):703-713.
- Cavallini C, Rugolotto M, Savonitto S. 2005. Prognostic significance of creatine kinase release after percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J*, 6 (6): 522-529.
- Chang C, Shin S, Lee W, Horng N, Lee Y, Liu H. 1992. Influence of central obesity and obesity level on the prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 8 (12):647-655.
- Chang L, Huang K, Wu Y, Kao H, Chen C, Lai L, Hwang J, Yang W. 2009. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. *J Formos Med Assoc*, 108 (5):353-366.
- Chappuis B, Braun M, Stettler C, Allemann S, Diem P, Lumb P, Wierzbicki A, James R, Christ E. 2007. Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized crossover study. *Diabetes Metab Res Rev*, 23 (5):392-399.
- Chiasson J, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. 2004. Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations

- concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia*, 47 (6):969-975; discussion 976-967.
- Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. 2004. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 164 (19):2097-2104.
- Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. 1999. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 22 (2):233-240.
- Dahl T, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, Damås J, Tunheim S, Ueland T, Smith C, Bendz B, Tonstad S, Gullestad L, Frøland S, Krohg-Sørensen K, Russell D, Aukrust P, Halvorsen B. 2007. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 115 (8):972-980.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. 2004a. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*, 25 (1):4-7.
- Dandona P, Aljada A, O'donnell A, Dhindsa S, Garg R. 2004b. Insulin Is an Anti-inflammatory and Anti-atherosclerotic Hormone. *Metab Syndr Relat Disord*, 2 (2):137-142.
- Diamant M, Heine R. 2003. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs*, 63 (13):1373-1405.
- Dietz R, Rauch B. 2003. [Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology--Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Z Kardiol*, 92 (6):501-521.
- Donato A, Eskurza I, Silver A, Levy A, Pierce G, Gates P, Seals D. 2007. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB. *Circ Res*, 100 (11):1659-1666.
- Dörge H, Neumann T, Behrends M, Skyschally A, Schulz R, Kasper C, Erbel R, Heusch G. 2000. Perfusion-contraction mismatch with coronary microvascular obstruction: role of inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279 (6):H2587-2592.
- Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules I, Skene A, Tan M, Lefèbvre P, Murray G, Standl E, Wilcox R, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine R, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. 2005. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 366 (9493):1279-1289.
- Dorros G, Johnson W, Tector A, Schmahl T, Kalush S, Janke L. 1984. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with prior coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 87 (1):17-26.
- Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson P, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B. 2009. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight

- and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*, 52 (1):65-73.
- El-Maraghi N, Genton E. 1980. The relevance of platelet and fibrin thromboembolism of the coronary microcirculation, with special reference to sudden cardiac death. *Circulation*, 62 (5):936-944.
- Eriksson K, Lindgärde F. 1991. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, 34 (12):891-898.
- Fang J, Alderman M. 2000. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA*, 283 (18):2404-2410.
- Farmer J, Gotto AJ. 2002. Dyslipidemia and the vulnerable plaque. *Prog Cardiovasc Dis*, 44 (6):415-428.
- Finet G, Ohayon J, Rioufol G, Lefloch S, Tracqui P, Dubreuil O, Tabib A. 2007. Morphological and biomechanical aspects of vulnerable coronary plaque. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 100 (6-7):547-553.
- Fischman D, Leon M, Baim D, Schatz R, Savage M, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. 1994. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 331 (8):496-501.
- Francis G, Annicotte J, Auwerx J. 2003. PPAR agonists in the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol*, 3 (2):186-191.
- Frink R, Rooney PJ, Trowbridge J, Rose J. 1988. Coronary thrombosis and platelet/fibrin microemboli in death associated with acute myocardial infarction. *Br Heart J*, 59 (2):196-200.
- Fu Y, Luo N, Klein R, Garvey W. 2005. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*, 46 (7):1369-1379.
- Füllert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhop K, Lübben G, Usadel K, Konrad T. 2002. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (12):5503-5506.
- Gerber P, Lübben G, Heusler S, Dodo A. 2003. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*, 19 (6):532-539.
- Gordon T, Kannel W. 1982. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *Am Heart J*, 103 (6):1031-1039.
- Grund F, Sommerschild H, Lyberg T, Kirkeboen K, Ilebakk A. 1999. Microembolization in pigs: effects on coronary blood flow and myocardial ischemic tolerance. *Am J Physiol*, 277 (2 Pt 2):H533-542.
- Hanefeld M, Chiasson J, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. 2004a. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*, 35 (5):1073-1078.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. 2004b. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, 25 (1):10-16.



- Harrington R, Lincoff A, Califf R, Holmes DJ, Berdan L, O'Hanesian M, Keeler G, Garratt K, Ohman E, Mark D. 1995. Characteristics and consequences of myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). *J Am Coll Cardiol*, 25 (7):1693-1699.
- Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S. 2005. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*, 28 (5):1182-1186.
- Haskell W, Alderman E, Fair J, Maron D, Mackey S, Superko H, Williams P, Johnstone I, Champagne M, Krauss R. 1994. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*, 89 (3):975-990.
- Herrmann J. 2005. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*, 26 (23):2493-2519.
- Hettihewa LM, Jayasinghe SS, Imendra KG, Weerarathna TP. 2008. Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 28 (1):26-30.
- Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R, Erbel R. 2009. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation*, 120 (18):1822-1836.
- Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, Yano T, Kobayashi T, Sano K, Fujioka D, Saito Y, Kodama Y, Kawabata KI, Nakamura K, Obata JE, Kugiyama K. 2009. Rapid improvement of carotid plaque echogenicity within 1 month of pioglitazone treatment in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 203 (2): 483-488
- Holmes DJ, Garratt K, Topol E. 1992. Coronary angioplasty versus excisional atherectomy trial: CAVEAT. *Int J Cardiol*, 35 (2):143-146.
- Hong YJ, Mintz GS, Kim SW, Lee SY, Okabe T, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Kent KM, Suddath WO, Weissman NJ. 2009. Impact of plaque composition on cardiac troponin elevation after percutaneous coronary intervention: an ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2 (4):458-468.
- Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Koretsune Y, Iwai K, Tamai J, Ito H, Kitabatake A, Sato T, Kamada T. 1986. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol*, 250 (3 Pt 2):H509-518.
- Hori M, Tamai J, Kitakaze M, Iwakura K, Gotoh K, Iwai K, Koretsune Y, Kagiya T, Kitabatake A, Kamada T. 1989. Adenosine-induced hyperemia attenuates myocardial ischemia in coronary microembolization in dogs. *Am J Physiol*, 257 (1 Pt 2):H244-251.
- Horio T, Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Yoshimasa Y, Kawano Y. 2005. Pioglitazone-induced insulin sensitization improves vascular endothelial function in nondiabetic patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 18 (12 Pt 1):1626-1630.

- Hotamisligil G, Arner P, Caro J, Atkinson R, Spiegelman B. 1995. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 95 (5):2409-2415.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 (6):1595-1599.
- Igarashi M, Hirata A, Yamaguchi H, Jimbu Y, Tominaga M. 2008. Pioglitazone reduces atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*, 15 (1):34-40.
- Igarashi M, Hirata A, Yamaguchi H, Tsuchiya H, Ohnuma H, Tominaga M, Daimon M, Kato T. 2001. Characterization of an inhibitory effect of pioglitazone on balloon-injured vascular smooth muscle cell growth. *Metabolism*, 50 (8):955-962.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen M, Groop L. 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24 (4):683-689.
- Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. 2005. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation*, 111 (12):1551-1555.
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. 1999. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*, 99 (9):1165-1172.
- Kannel W, McGee D. 1979. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 241 (19):2035-2038.
- Katayama T, Ueba H, Tsuboi K, Kubo N, Yasu T, Kuroki M, Saito M, Momomura S, Kawakami M. 2007. Reduction of neointimal hyperplasia after coronary stenting by pioglitazone in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Am Heart J*, 153 (5):762.e761-767.
- Kato K, Satoh H, Endo Y, Yamada D, Midorikawa S, Sato W, Mizuno K, Fujita T, Tsukamoto K, Watanabe T. 1999. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: A possible role for PPAR $\gamma$  in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun*, 258 (2):431-435.
- Kawamoto T, Okura H, Koyama Y, Toda I, Taguchi H, Tamita K, Yamamuro A, Yoshimura Y, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K. 2007. The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 50 (17):1635-1640.
- Kelley D, Mokan M, Mandarino L. 1992. Intracellular defects in glucose metabolism in obese patients with NIDDM. *Diabetes*, 41 (6):698-706.
- Kojima S, Maruyoshi H, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, Sugiyama S, Funahashi T, Ogawa H. 2009. Hypercholesterolemia and hypo adiponectinemia are associated with necrotic core-rich coronary plaque. *Int J Cardiol*,
- Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Hokamaki J, Sakamoto T, Yoshimura M, Kitagawa A, Matsuzawa Y, Ogawa H. 2005. Levels of the adipocyte-derived plasma

- protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thromb Res*, 115 (6):483-490.
- Kolodgie F, Burke A, Farb A, Gold H, Yuan J, Narula J, Finn A, Virmani R. 2001. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*, 16 (5):285-292.
- Komajda M, Curtis P, Hanefeld M, Beck-Nielsen H, Pocock S, Zambanini A, Jones N, Gomis R, Home P, Group RS. 2008. Effect of the addition of rosiglitazone to metformin or sulfonylureas versus metformin/sulfonylurea combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial (the RECORD study). *Cardiovasc Diabetol*, 7:10.
- Kong T, Davidson C, Meyers S, Tauke J, Parker M, Bonow R. 1997. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA*, 277 (6):461-466.
- Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen J, Heinonen O, Frick M. 1992. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*, 15 (7):820-825.
- Krauss R. 2004. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27 (6):1496-1504.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. 2003. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23 (1):85-89.
- Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Ogasawara Y, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, Yoshida K. 2006. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*, 97 (12):1713-1717.
- Laakso M, Pyörälä K, Voutilainen E, Marniemi J. 1987. Plasma insulin and serum lipids and lipoproteins in middle-aged non-insulin-dependent diabetic and non-diabetic subjects. *Am J Epidemiol*, 125 (4):611-621.
- Laws A, Reaven G. 1993. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 7 (4):1063-1078.
- Leineweber K, Böse D, Vogelsang M, Haude M, Erbel R, Heusch G. 2006. Intense vasoconstriction in response to aspirate from stented saphenous vein aortocoronary bypass grafts. *J Am Coll Cardiol*, 47 (5):981-986.
- Lincoff A, Wolski K, Nicholls S, Nissen S. 2007. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 298 (10):1180-1188.
- Lund C, Nes R, Ugelstad T, Due-Tønnessen P, Andersen R, Hol P, Brucher R, Russell D. 2005. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J*, 26 (13):1269-1275.
- Mann J, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese A, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. 2004. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 14 (6):373-394.
- Markus H. 2000. Monitoring embolism in real time. *Circulation*, 102 (8):826-828.
- Markus H, Loh A, Brown M. 1993. Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound. *Stroke*, 24 (11):1667-1672.

- Markus H, Clifton A, Buckenham T, Brown M. 1994. Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke*, 25 (12):2403-2406.
- Marso S, House J, Klauss V, Lerman A, Margolis P, Leon M, VH-IVUS G. 2010. Diabetes mellitus is associated with plaque classified as thin cap fibroatheroma: an intravascular ultrasound study. *Diab Vasc Dis Res*, 7 (1):14-19.
- Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. 1998. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol*, 153 (1):17-23.
- Marx N, Wöhrle J, Nusser T, Walcher D, Rinker A, Hombach V, Koenig W, Höher M. 2005. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation*, 112 (18):2792-2798.
- Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Horikami K, Hirao K, Ueki Y, Miyake S. 2002. High serum concentrations of soluble E-selectin correlate with obesity but not fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 51 (7):932-934.
- Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H, Joost H, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F. 2009. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117 (9):522-557.
- Modan M, Halkin H, Lusky A, Segal P, Fuchs Z, Chetrit A. Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL, and HDL levels. A population-based study. *Arteriosclerosis*, 8 (3):227-236.
- Mohiuddin I, Chai H, Lin P, Lumsden A, Yao Q, Chen C. 2006. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system. *J Surg Res*, 133 (2):143-149.
- Nakayama T, Komiyama N, Yokoyama M, Namikawa S, Kuroda N, Kobayashi Y, Komuro I. 2008. Pioglitazone induces regression of coronary atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance: A randomized prospective study using intravascular ultrasound. *Int J Cardiol*.
- Nawa T, Nawa M, Cai Y, Zhang C, Uchimura I, Narumi S, Numano F, Kitajima S. 2000. Repression of TNF-alpha-induced E-selectin expression by PPAR activators: involvement of transcriptional repressor LRF-1/ATF3. *Biochem Biophys Res Commun*, 275 (2):406-411.
- Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, Shigemitsu M, Fukui T, Kawamura K, Itoh S, Konno N, Katagiri T. 2006. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29 (1):101-106.
- Nissen S, Wolski K. 2007. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 356 (24):2457-2471.
- Nissen S, Nicholls S, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larochelière R, Staniloae C, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff A, Tuzcu E. 2008. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of

- coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*, 299 (13):1561-1573.
- Ogasawara D, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Otake H, Tanino Y, Sawada T, Kawamori H, Kato H, Miyoshi N, Hirata K. 2009. Pioglitazone reduces the necrotic-core component in coronary plaque in association with enhanced plasma adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J*, 73 (2):343-351.
- Okamura A, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Inoue K, Maekawa Y, Ogihara T, Fujii K. 2005. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device. *J Am Coll Cardiol*, 45 (2):212-215.
- Olefsky J. 2000. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest*, 106 (4):467-472.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. 2003. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*, 14 (6):561-566.
- Pan W, Cedres L, Liu K, Dyer A, Schoenberger J, Shekelle R, Stamler R, Smith D, Collette P, Stamler J. 1986. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol*, 123 (3):504-516.
- Pauletto P, Piccolo D, Scannapieco G, Vescovo G, Zaninotto M, Corbara F, Cuman G, Chioin R, Casiglia E, Maddalena F. 1987. Changes in myoglobin, creatine kinase and creatine kinase-MB after percutaneous transluminal coronary angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 59 (9):999-1000.
- Peraldi P, Xu M, Spiegelman B. 1997. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest*, 100 (7):1863-1869.
- Pfützner A, Marx N, Lübken G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Forst T. 2005. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol*, 45 (12):1925-1931.
- Porto I, Selvanayagam J, Van Gaal W, Prati F, Cheng A, Channon K, Neubauer S, Banning A. 2006. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation*, 114 (7):662-669.
- Preisack M, Elsenberger R, Athanasiadis A, Karsch K. 1998. [The influence of coronary artery dissection on long-term outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty]. *Z Kardiol*, 87 (1):41-50.
- Prior J, Quiñones M, Hernandez-Pampaloni M, Facta A, Schindler T, Sayre J, Hsueh W, Schelbert H. 2005. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 111 (18):2291-2298.
- Rajappa M, Sharma A. 2005. Biomarkers of cardiac injury: an update. *Angiology*, 56 (6):677-691.
- Rajavashisth T, Andalibi A, Territo M, Berliner J, Navab M, Fogelman A, Lusis A. 1990. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature*, 344 (6263):254-257.

- Randle P. 1998. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev*, 14 (4):263-283.
- Rekhter M, Gordon D. 1994. Does platelet-derived growth factor-A chain stimulate proliferation of arterial mesenchymal cells in human atherosclerotic plaques? *Circ Res*, 75 (3):410-417.
- Ringelstein E, Droste D, Babikian V, Evans D, Grosset D, Kaps M, Markus H, Russell D, Siebler M. 1998. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*, 29 (3):725-729.
- Ríos-Vázquez R, Marzoa-Rivas R, Gil-Ortega I, Kaski J. 2006. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists for management and prevention of vascular disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*, 6 (4):231-242.
- Ross R. 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362 (6423):801-809.
- Ross R, Glomset J, Harker L. 1977. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*, 86 (3):675-684.
- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo R. 1990. Glucose toxicity. *Diabetes Care*, 13 (6):610-630.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori S, Blanc J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano J, Deckers J, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey J, Graham I, Monteiro P, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. 2007. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 28 (1):88-136.
- Saghizadeh M, Ong J, Garvey W, Henry R, Kern P. 1996. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest*, 97 (4):1111-1116.
- Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H, Sugiyama H, Sugawara A, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. 2003. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care*, 26 (9):2493-2499.
- Schoonjans K, Auwerx J. 2000. Thiazolidinediones: an update. *Lancet*, 355 (9208):1008-1010.
- Shiojiri T, Wada K, Nakajima A, Katayama K, Shibuya A, Kudo C, Kadowaki T, Mayumi T, Yura Y, Kamisaki Y. 2002. PPAR gamma ligands inhibit nitrotyrosine formation and inflammatory mediator expressions in adjuvant-induced rheumatoid arthritis mice. *Eur J Pharmacol*, 448 (2-3):231-238.
- Sidhu J, Kaski J. 2001. Peroxisome proliferator activated receptor gamma: a potential therapeutic target in the management of ischaemic heart disease. *Heart*, 86 (3):255-258.

- Sidhu J, Cowan D, Kaski J. 2004. Effects of rosiglitazone on endothelial function in men with coronary artery disease without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 94 (2):151-156.
- Silber S, Albertsson P, Avilés F, Camici P, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug J, Ruzyllo W, Urban P, Stone G, Wijns W. 2005. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 26 (8):804-847.
- Singer D, Nathan D, Anderson K, Wilson P, Evans J. 1992. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 41 (2):202-208.
- Skyschally A, Erbel R, Heusch G. 2003. Coronary microembolization. *Circ J*, 67 (4):279-286.
- Skyschally A, Schulz R, Erbel R, Heusch G. 2002. Reduced coronary and inotropic reserves with coronary microembolization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282 (2):H611-614.
- Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. 2006. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol*, 101 (5):373-382.
- Smith SJ, Dove J, Jacobs A, Kennedy J, Kereiakes D, Kern M, Kuntz R, Popma J, Schaff H, Williams D, Gibbons R, Alpert J, Eagle K, Faxon D, Fuster V, Gardner T, Gregoratos G, Russell R. 2001. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*, 103 (24):3019-3041.
- Spencer M, Thomas G, Nicholls S, Sauvage L. 1990. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*, 21 (3):415-423.
- Stafylas P, Sarafidis P, Lasaridis A. 2009. The controversial effects of thiazolidinediones on cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol*, 131 (3):298-304.
- Steinberg H, Baron A. 2002. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*, 45 (5):623-634.
- Szapary P, Bloedon L, Samaha F, Duffy D, Wolfe M, Soffer D, Reilly M, Chittams J, Rader D. 2006. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 (1):182-188.
- Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Mizoguchi S, Ibuki M, Tani T, Tanabe K, Nagai K, Shiratori K, Morioka S, Yoshikawa J. 2003. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J*, 146 (2):E5.
- Takahashi A, Kushiro T. 2008. [Pioglitazone effects on blood pressure in patients with metabolic syndrome]. *Nippon Rinsho*, 66 (8):1591-1595.
- Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. 2007. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 56 (4):451-458.

- Tardiff B, Califf R, Tcheng J, Lincoff A, Sigmon K, Harrington R, Mahaffey K, Ohman E, Teirstein P, Blankenship J, Kitt M, Topol E. 1999. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *J Am Coll Cardiol*, 33 (1):88-96.
- Thielmann M, Dörge H, Martin C, Belosjorow S, Schwanke U, van De Sand A, Konietzka I, Büchert A, Krüger A, Schulz R, Heusch G. 2002. Myocardial dysfunction with coronary microembolization: signal transduction through a sequence of nitric oxide, tumor necrosis factor-alpha, and sphingosine. *Circ Res*, 90 (7):807-813.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28: 2525-2538.
- Topol E, Yadav J. 2000. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*, 101 (5):570-580.
- Toutouzas K, Riga M, Stefanadi E, Stefanadis C. 2008. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitors as an important cause of vascular insulin resistance. *Horm Metab Res*, 40 (9):655-659.
- Trikalinos T, Alsheikh-Ali A, Tatsioni A, Nallamothu B, Kent D. 2009. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*, 373 (9667):911-918.
- Uetani T, Amano T, Ando H, Yokoi K, Arai K, Kato M, Marui N, Nanki M, Matsubara T, Ishii H, Izawa H, Murohara T. 2008. The correlation between lipid volume in the target lesion, measured by integrated backscatter intravascular ultrasound, and post-procedural myocardial infarction in patients with elective stent implantation. *Eur Heart J*, 29 (14):1714-1720.
- Unger R. 1985. Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances. *Diabetologia*, 28 (8):574-578.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. 1992. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 20 Suppl 12:S60-62.
- Vergès B. 1999. Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab*, 25 Suppl 3:32-40.
- Vinik A. 2005. The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. *Clin Cornerstone*, 7 (2-3):27-35.
- Virmani R, Burke A, Farb A, Kolodgie F. 2006. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*, 47 (8 Suppl):C13-18.
- Wakino S, Hayashi K, Tatematsu S, Hasegawa K, Takamatsu I, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Sugano N, Saruta T. 2005. Pioglitazone lowers systemic asymmetric dimethylarginine by inducing dimethylarginine dimethylaminohydrolase in rats. *Hypertens Res*, 28 (3):255-262.
- Wang N, Verna L, Chen N, Chen J, Li H, Forman B, Stemerman M. 2002. Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma suppresses pro-inflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 277 (37):34176-34181.



- Wannamethee S. 2005. Serum uric acid and risk of coronary heart disease. *Curr Pharm Des*, 11 (32):4125-4132.
- Waugh J, Keating G, Plosker G, Easthope S, Robinson D. 2006. Spotlight on pioglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*, 5 (3):189-191.
- Wellen K, Uysal K, Wiesbrock S, Yang Q, Chen H, Hotamisligil G. 2004. Interaction of tumor necrosis factor-alpha- and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology*, 145 (5):2214-2220.
- Weyer C, Bogardus C, Mott D, Pratley R. 1999. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104 (6):787-794.
- Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Mayr E. 1986. Transcranial Doppler CO2 test for the detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 236 (3):162-168.
- Wilensky R. 2008. Vulnerable plaque: scope of the problem. *J Interv Cardiol*, 21 (6):443-451.
- Willerson J, Ridker P. 2004. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 109 (21 Suppl 1):II2-10.
- Willson T, Lambert M, Kliewer S. 2001. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem*, 70:341-367.
- Winkler K, Konrad T, Füllert S, Friedrich I, Destani R, Baumstark M, Krebs K, Wieland H, März W. 2003. Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 26 (9):2588-2594.
- Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, Takahashi K, Yamamoto G, Iesaka Y, Fujiwara H, Isobe M. 2010. Impact of plaque morphology on creatine kinase-MB elevation in patients with elective stent implantation. *Int J Cardiol*,
- Zanni M, Stanley T, Makimura H, Chen C, Grinspoon S. 2009. Effects of TNF-alpha antagonism on E-selectin in obese subjects with metabolic dysregulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*,

### **Eigene Veröffentlichungen:**

- Otto S, Seeber M, Fujita B, Ferrari M, Goebel B, Figulla HR and Poerner TC. Predictors for Microembolization and Myonecrosis during elective percutaneous coronary interventions in diabetic patients: an intracoronary Doppler Ultrasound Study. *Eur Heart J* - **eingereicht**
- Poerner TC, Otto S, Seeber M, Appel KF, Bufe A, Winkelmann BR, Drexler M, Dietz U, Forst T. A multicentric randomized placebo-controlled double-blinded clinical trial studying the effects of Pioglitazone in patients with type II diabetes and insulin resistance undergoing elective PCI. – **in Vorbereitung**

## Anhang

---

### Patienteninformation und Einwilligungserklärung

**Studie:** ATS-K-021

EudraCT-Nr.: 2006-002237-20

**Titel:** Auswirkungen von Pioglitazon im Vergleich zu Placebo auf die Myokardiale Funktion und oxidative Stressparameter bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Insulinresistenz bei denen eine PTCA vorgesehen ist.

Diese klinische Prüfung wird nach den Prinzipien des Weltärztebundes, wie in der Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung von Edinburgh niedergelegt, durchgeführt. Darüber hinaus finden die Bestimmungen des Deutschen Arzneimittelgesetzes sowie die "Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln" von 1998 und die "Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien" Anwendung. Der Prüfplan wurde der zuständigen Ethikkommission vorgelegt und erhielt ein positives Votum (Genehmigung zur Durchführung der klinischen Prüfung).

**Prüfarzt:** PD Dr. Tudor Pörner

**Studienzentrum:** Friedrich-Schiller-Universität Jena

Klinik für Innere Medizin I

Erlanger Allee 101

07743 Jena

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,  
wir laden Sie ein, an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch. Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text ergänzend zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur,

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

#### **Ziele der klinischen Prüfung**

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine fortschreitende Stoffwechselerkrankung mit steigendem Risiko für Zweiterkrankungen wie Herz-Kreislauf-erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen oder Bluthochdruck.

Auch ohne festgestellte Diabeteserkrankung kann bereits eine Insulinresistenz, also ein vermindertes Ansprechen der Zellen des Körpers auf Insulin, vorliegen, in diesem Fall ist das Risiko der oben genannten Zweiterkrankungen ebenfalls erhöht.

In dieser klinischen Studie werden Typ 2 Diabetiker deren Blutzucker mit Tabletten und/oder Insulin eingestellt ist bzw. Patienten, bei denen eine beginnende Insulinresistenz festgestellt wurde, die an einer Verengung der Herzkranzgefäße leiden und bei denen ein Herzkathetereingriff mit geplanter Stentimplantation

unmittelbar bevorsteht, untersucht. Eine Herzkatheteruntersuchung ist eine invasive Untersuchung des Herzens mittels eines Katheters mit der Folge, dass Herzmuskelgewebe geschädigt werden kann. Neue Erkenntnisse in der klinischen Forschung haben ergeben, dass diese Schäden möglicherweise durch eine gezielte Medikamentengabe vor dem Eingriff reduziert werden können.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Belastungen des Herzkathetereingriffes auf den Herzmuskel festzustellen und den Einfluss einer gezielten Verabreichung eines bestimmten Medikamentes (Pioglitazon) vor dem Eingriff zu ermitteln. Die Auswirkungen des Eingriffes werden anhand verschiedener im Blut zu messender Laborparameter sowie einer im Rahmen der Stentimplantation durchgeführten Doppleruntersuchung bestimmt.

Als Studienmedikation wird ein bereits zugelassenes Präparat verwendet, welches jedoch noch keine Zulassung für dieses spezielle Indikationsgebiet hat. Pioglitazon ist ein Medikament, welches zur Behandlung von Diabetes mellitus entwickelt wurde und schon geraume Zeit in Deutschland zur Therapie von Typ 2 Diabetes Patienten erfolgreich eingesetzt wird. Pioglitazon erhöht die Empfindlichkeit der Körperzellen gegenüber Insulin und erniedrigt somit die Insulinresistenz. Dieser Effekt führt wiederum zur Senkung Ihres Blutzuckerspiegels. Da Pioglitazon bei Diabetes Patienten ebenfalls Herzkreislauferkrankungen günstig beeinflusst, wird angenommen, dass dies auch für die besondere Situation des Herzkathetereingriffes und seiner Folgeerscheinungen zutreffen könnte.

#### **Ablauf der klinischen Prüfung**

Die Studie besteht aus einer Einschlussuntersuchung (V1) einer Randomisierungsvisite (V2, bei dieser Visite werden Sie einem der 2 Behandlungsarmen zugeteilt), einer Titrationsvisite (V3; Dosisanpassung), der geplanten Herzkatheteruntersuchung Visite (V4) mit begleitender Doppleruntersuchung des Herzgefäßes), drei Überwachungsvisiten (V5, V6, V7) und einer Abschlussvisite (V8).

Für Patienten der Cardioclinic Mainz oder der DKD Wiesbaden werden die Visiten 1-3 im ikfe (Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz) durchgeführt. Die Herzkatheteruntersuchung (Visite 4) sowie die Visite 5 werden in einer der jeweiligen kardiologischen Einrichtungen durchgeführt. Alle übrigen Visiten werden je nach Situation im ikfe oder in einer der kardiologischen Einrichtungen stattfinden. Dies kann entweder die Cardioclinic Mainz (Dr. M. Drexler) oder die Deutsche Klinik für Diagnostik (PD. Dr. U. Dietz) sein.

Für Patienten anderer kardiologischer Praxen finden alle Visiten in dem jeweiligen Zentrum statt.

Die Adressen der Zentren werden im Folgenden aufgeführt:

- ikfe, Institut für klinische Forschung und Entwicklung GmbH, Prof. Dt. T. Forst, Parcusstrasse 8, 55116 Mainz, Telefonnummer: 061315763640
- Cardioclinic Mainz, Dr. M Drexler, Bahnhofplatz 2, 55116 Mainz, Telefonnummer: 06131 6292615 Faxnummer: 06131 6292620
- DKD, Deutsche Klinik für Diagnostik, Prof. Dr. U. Dietz, Aukammallee 33, 65191 Wiesbaden, Telefonnummer: 0611577624 / Faxnummer: 0611 577630
- Ambulantes Herzzentrum Kassel, Dr. Karl-Friedrich Appel, Bergmannstr. 28, 34121 Kassel, Telefonnummer: 0561 937690, Faxnummer: 0561 93769 251
- Helios Klinik Wuppertal, Herzzentrum, Med. Klinik 3 – Kardiologie, Dr. med. Alexander Bufe, Arrenberger Str.20, 42117 Wuppertal, Telefonnummer: 0202-8969, Faxnummer: 0202-8965707

- Kario-Fit GmbH & Co. KG, Studienzentrum Frankfurt, Prof. Dr. B. R. Winkelmann, Walter-Kolb-Str. 9-11, 60594 Frankfurt, Telefonnummer: 069-6109-200, Faxnummer: 069-616761

- Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin I, PD Dr. Tudor Pörner, Erlanger Allee 101, D-07743 Jena, Germany, Telefonnummer: 03641 9324113, Faxnummer: 03641 932 4102

Die Studiendauer für teilnehmende Patienten beträgt zwischen 22 und 30 Tagen. Die teilnehmenden Patienten werden innerhalb der Studie in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. Es ist geplant, insgesamt maximal 300 Patienten in die Studie aufzunehmen um am Ende eine Anzahl von 56 Patienten mit erfolgter Stentimplantation für die Studiauswertung zu erhalten. Die Aufteilung erfolgt nach einem Zufallsprinzip (= Randomisierung). Die eine Behandlungsgruppe erhält das Prüfmedikament Pioglitazon, die andere Behandlungsgruppe erhält ein Placebo (wirkstofffreie Tabletten).

Die Medikation wird so verpackt sein, dass weder der Prüfteilnehmer, noch der behandelnde Prüfarzt wissen, ob der Patient Prüfmedikation oder Placebo erhält. Weder Sie noch Ihr Arzt werden Einfluss darauf haben, welcher der beiden Gruppen Sie zugeteilt werden.

Ihre Standard-Therapie, auf die Sie von Ihrem Hausarzt bzw. Kardiologen eingestellt waren, erhalten Sie weiterhin, egal welcher der beiden Behandlungsgruppen Sie in dieser Studie zugeordnet werden.

#### **Visite 1 (Einschlussuntersuchung)**

Nachdem Sie über die Studie aufgeklärt wurden und Sie der Teilnahme schriftlich zugestimmt haben, findet die Einschlussuntersuchung statt. Bei dieser Untersuchung wird überprüft, ob Sie alle Voraussetzungen für eine Teilnahme an der Studie erfüllen. Hierzu wird Ihre Krankengeschichte aufgenommen und Sie werden über Ihre derzeit bestehenden Begleiterkrankungen und Begleitmedikamente befragt.

Es wird eine körperliche Untersuchung vorgenommen und Ihre Körpergröße, Gewicht, Ihr Taillen- und Hüftumfang sowie Ihr Blutdruck gemessen. Zusätzlich wird bei Ihnen ein Elektrokardiogramm (EKG; Ableitung der Herzaktionen von der Hautoberfläche) abgeleitet.

Weiterhin werden Ihnen im Rahmen der Einschlussuntersuchungen nach einer achtstündigen Fastenzeit ca. 10 mL Blut aus einer Armvene in der Ellenbeuge entnommen. Diese Blutentnahme dient zur Bestimmung verschiedener Laborparameter (Herz-, Leber- und Nierenwerte, HbA1C, Blutfette, Blutzucker). Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

#### **Visite 2 ( Randomisierungsvisite)**

Die Visite 2 findet innerhalb von 2 bis 16 Tagen nach der Einschlussuntersuchung statt. Zu der Visite 2 müssen Sie nüchtern erscheinen, d.h. seit 8 Stunden keine Nahrung und Ihre Medikation noch nicht eingenommen haben. Nach den Untersuchungen erhalten Sie Gelegenheit Ihre Medikamente einzunehmen.

Im Rahmen dieser Visite werden Ihnen zur Bestimmung weiterer Laborparameter (verschiedene Herzparameter, Leber- und Nierenwerte) ca. 27 mL Blut aus einer Armbeugenvene entnommen. Zusätzlich erfolgt eine Blutabnahme aus der Fingerbeere zur Bestimmung des Blutzuckers. Ihr Gewicht und Blutdruck wird aufgenommen. Des Weiteren wird bei Ihnen ein EKG abgeleitet.

Ihr Prüfarzt wird Sie durch Randomisierung (Zufallsverfahren) einer der zwei möglichen Behandlungen zuordnen:

- 1) Täglich eine Tablette Pioglitazon (30 mg), morgens vor dem Frühstück
  - 2) Täglich ein wirkstofffreies Placebo-Präparat, am Morgen vor dem Frühstück
- Nachdem Sie einem der zwei Behandlungsarme zugeteilt wurden, nehmen Sie das Prüfmedikament nach Maßgabe des Prüfarztes ein. Sie erhalten eine Packung der Prüfmedikation und nehmen morgens vor dem Frühstück je eine Tablette der Prüfmedikation ein. Ihr Prüfarzt wird Ihnen die Medikamenteneinnahme genau erklären. Die Medikamente, die Sie bisher eingenommen haben, werden Sie wie gewohnt weiterhin einnehmen.

Bitte bewahren Sie die gesamte, auch die leere Verpackung der Studienmedikation auf und bringen Sie diese zur Visite 3 mit.

Am Ende des Besuches werden Sie von Ihrem Prüfarzt einen Studienaussweis erhalten, den Sie bitte während der gesamten Studiendauer bei sich tragen. Auf diesem Ausweis finden Sie auch eine Telefonnummer, falls Sie Fragen oder Probleme während der Studie haben sollten. Nachdem sich Ihr Prüfarzt versichert hat, dass es Ihnen gut geht, können Sie nach Hause gehen.

### **Visite 3 (Überwachungsvisite und Dosiserhöhung)**

Die Visite 3 wird etwa eine Woche nach Visite 2 stattfinden und dient unter anderem der Überprüfung Ihres Befindens und der Dosiserhöhung des Prüfmedikamentes. Ihr Blutdruck wird gemessen sowie ein EKG abgeleitet. Außerdem wird Ihnen Blut (ca. 9 mL) aus einer Armvene der Ellenbeuge zur weiteren Bestimmung verschiedener Laborparameter (Leber- und Nierenwerte) entnommen. Zur Blutzuckerbestimmung erfolgt eine Blutabnahme aus dem Finger. Bitte beachten Sie zu dieser Visite ebenfalls nüchtern erscheinen, d.h. Sie dürfen seit 8 Stunden keine Nahrung und auch Ihre Medikation noch nicht eingenommen haben. Nach den Untersuchungen erhalten Sie Gelegenheit Ihre Medikamente sowie ein Frühstück einzunehmen.

Die Dosis Ihres Prüfmedikamentes Pioglitazon wird bei dieser Visite von 30 mg auf 45 mg erhöht. Wie bei jeder Visite wird Ihr Prüfarzt Sie nach etwaigen unerwünschten medizinischen Ereignissen befragen und falls nötig Ihre Begleitmedikation anpassen. Außerdem wird Ihre bei der Visite 2 empfangene Studienmedikation eingesammelt, bzw. Ihnen neue Prüfmedikation ausgegeben.

Bitte bewahren Sie die gesamte, auch die leere Verpackung der Studienmedikation auf und bringen Sie diese zu jeder Visite mit.

### **Visite 4 (Stent-PCI Visite)**

Diese Visite findet 1 Woche nach Visite 3 in dem jeweiligen Zentrum statt.

Bei dieser Visite wird Ihr Blutdruck gemessen sowie ein EKG abgeleitet. Zwischenzeitliche unerwünschte medizinische Ereignisse und Veränderungen Ihrer Begleitmedikationen werden dokumentiert.

Bitte beachten Sie, dass Sie zu dieser Visite ebenfalls nüchtern erscheinen, d.h. Sie dürfen seit 8 Stunden keine Nahrung und auch Ihre Medikation noch nicht eingenommen haben.

Über den für Sie geplanten Herzkathetereingriff werden Sie von dem Sie behandelnden Herzspezialisten umfangreich und auf Ihre persönliche Situation angepasst separat aufgeklärt. In dieser Patienteninformation wird Ihnen das Verfahren zunächst nur allgemein erklärt.

Die perkutane koronare Intervention mit Stent-Implantation (Stent-PCI) ist ein Verfahren zur Erweiterung verengter Herzkranzgefäße, der sogenannten Koronar-Arterien. Durch einen von der Leistenarterie (Arteria femoralis) oder über die Unterarmarterie (Arteria radialis) eingeführten speziellen Führungskatheter wird ein

Ballonkatheter an die Engstelle im Gefäß gebracht. Ein Ballonkatheter ist ein dünner, biegsamer Schlauch, an dessen Ende sich ein aufblasbarer Ballon, ähnlich einem länglichen Luftballon, befindet. Über den Katheter spritzt der Arzt Röntgenkontrastmittel und kontrolliert so die Position des Ballons am Röntgenbildschirm. Mit einem Gemisch aus Kochsalz und Röntgenkontrastmittel wird der Ballon nun bis zu 60 Sekunden lang, wenn nötig auch länger, aufgebläht. Die Gefäßverengung wird dadurch erweitert und ein ungestörterer Blutfluss ermöglicht. Zur Stabilisierung des betreffenden Gefäßabschnitts wird ein Metallröhrchen (Stent) an diese Stelle geschoben um eine erneute Verengung des Gefäßes zu verhindern. Das Ergebnis wird wiederum mittels Röntgendurchleuchtung kontrolliert. Im Rahmen dieses Eingriffs wird über eine Dopplermessung (spezielle, nicht-intravasale Ultraschalluntersuchung zur Darstellung des Blutflusses) im inneren der Herzgefäße die Bildung von sogenannten Mikroembolien (sehr kleinen Blutpfropfen) untersucht. Der einzige Unterschied zu dem Ablauf einer herkömmlichen Koronarintervention besteht in der Verwendung eines speziellen Führungsdrahtes, welcher an ein Gerät zur Messung der Mikroembolien angeschlossen ist. Diese Messungen benötigen keinen Wechseldes Führungskatheters und die Ballondilatation sowie die Stentimplantation verlaufen wie gewohnt. Der Herzkathetereingriff verlängert sich um ca. 5-10 Minuten. Es entsteht keine zusätzliche Strahlenbelastung und ebenfalls keine Erhöhung des Risikos.

Um Ihnen die notwendigen Blutabnahmen so angenehm wie möglich zu gestalten, wird Ihnen gleich zu Beginn des Herz-Kathetereingriffs eine Venenverweilkanüle in eine Armvene, im Bereich eines Unterarmes gelegt. Zu festgelegten Zeitpunkten werden Ihnen dann die benötigten 4 Blutproben (direkt vor dem Eingriff, 2, 6 und 12 Stunden nach dem Eingriff) aus der Kanüle entnommen. Insgesamt werden Ihnen an diesem Versuchstag ca. 72 mL Blut entnommen. Diese Blutentnahme dient zur Bestimmung verschiedener Laborparameter welche vorrangig die Herzbelastung messen. Zusätzlich erfolgt vor dem Eingriff einmal eine Blutabnahme aus der Fingerbeere zur Blutzuckerbestimmung.

Falls im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung festgestellt wird, dass die Notwendigkeit einer Stent-Implantation nicht besteht, wird die Studienteilnahme nach dem Kathetereingriff für Sie beendet und eine Abschlussuntersuchung durchgeführt. Sie bekommen dann auch keine weitere Studienmedikation, Ihr Arzt wird darüber entscheiden, welche Medikamente Sie weiterhin verschrieben bekommen.

#### **Visite 5 (Überwachungsvisite)**

Die Visite 5 wird einen Tag nach der Visite 4 durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Visite müssen Sie bereits 8 Stunden nüchtern sein und dürfen Ihre Medikamente nicht eingenommen haben. Nachdem die Untersuchungen durchgeführt sind, haben Sie Gelegenheit Ihre Medikamente einzunehmen und erhalten ein Frühstück. Zwischenzeitliche unerwünschte medizinische Ereignisse und Veränderungen Ihrer Begleitmedikationen werden dokumentiert.

Ihr Blutdruck wird bei dieser Visite erneut gemessen. Ebenso wird ein EKG durchgeführt, es erfolgt eine Blutabnahme aus der Fingerbeere und ca. 19 mL Blut werden aus einer Armbeugenvene zur Bestimmung verschiedener Laborparameter entnommen (u.a. Leber- und Nierenwerte, Herzparameter, Blutzucker und Insulin).

#### **Visite 6 (Überwachungsvisite)**

Die Visite 6 wird einen Tag nach der Visite 5 durchgeführt. Bei Eintreffen im Studienzentrum müssen Sie bereits 8 Stunden nüchtern sein und dürfen Ihre

Medikamente nicht eingenommen haben. Zwischenzeitliche unerwünschte Ereignisse und Veränderungen Ihrer Begleitmedikationen werden dokumentiert. Ihr Blutdruck wird erneut gemessen. Ebenso wird ein EKG durchgeführt. Außerdem wird Ihnen Blut aus einer Fingerbeere und ca. 13 mL Blut aus einer Armbeugenvene entnommen, bevor Sie Ihre Medikation und ein Frühstück zu sich nehmen können.

#### **Visite 7 (Überwachungsvisite)**

Die Visite 7 wird einen Tag nach der Visite 6 durchgeführt. Bei Eintreffen im Studienzentrum müssen Sie bereits 8 Stunden nüchtern sein und dürfen Ihr Medikamente nicht eingenommen haben. Zwischenzeitliche unerwünschte Ereignisse und Veränderungen Ihrer Begleitmedikationen werden dokumentiert. Ihr Blutdruck wird bei dieser Visite gemessen und ein EKG abgeleitet. Es wird eine Blutentnahme (ca. 13 mL) aus einer Armbeugenvene und aus der Fingerbeere zur erneuten Bestimmung verschiedener Laborparameter durchgeführt (Leber- und Nierenwerte, Herzparameter, Blutzucker u. ä).

#### **Visite 8 (Abschlussvisite)**

Die Abschlussvisite findet eine Woche nach der Herzkatheteruntersuchung bzw. 4 Tage nach Visite 7 statt. Bei dieser Visite wird eine abschließende körperliche Untersuchung durchgeführt. Ihr Gewicht, Ihr Taillen- und Hüftumfang sowie Ihr Blutdruck werden gemessen und ein EKG abgeleitet. Bitte beachten Sie, dass Sie zu dieser Visite ebenfalls nüchtern erscheinen müssen, d.h. seit 8 Stunden keine Nahrung und keine Medikamente zu sich genommen haben. Außerdem wird Ihnen Blut aus einer Armvene in der Ellenbeuge und aus der Fingerbeere entnommen. Diese Blutentnahme dient zur Bestimmung verschiedener Laborparameter (Leber und Nierenwerte, Herzparameter und Blutzucker). Bei dieser Visite werden Ihnen ca. 27 mL Blut abgenommen. Außerdem wird die Ihnen bei der Herzkatheteruntersuchung (Visite 4) ausgegebene Studienmedikation und alle Umverpackungen eingesammelt. Unerwünschte Ereignisse und Veränderungen Ihrer Begleitmedikation werden dokumentiert. Ihre tägliche Medikation wird von Ihrem Prüfarzt überprüft und ggf. angepasst. Mit diesem Besuch endet Ihre Studienteilnahme. Nach der Visite erhalten Sie ein abschließendes Frühstück nachdem Sie Ihre Medikation eingenommen haben.

Es ist möglich, dass Sie gebeten werden, nach Ihrer Studienteilnahme noch einmal in die Klinik zu kommen. Dies könnte der Fall sein, sollten Sie bei der Abschlussvisite noch eventuelle Nebenwirkungen oder ungeklärte Blutwerte aufweisen. Mit diesem zusätzlichen Besuch soll dann sichergestellt werden, dass entweder die Nebenwirkungen abgeklungen sind oder sich Ihre Blutwerte wieder normalisiert haben.

In der *gesamten* Studie werden Ihnen ca. 190 mL venöses Blut entnommen, dies entspricht etwa der Menge in einem Kaffeebecher. Die Blutabnahmen aus der Fingerbeere (jeweils ein großer Tropfen) summieren sich auf insgesamt etwa 3 mL.

#### **Risiken und persönliche Einschränkungen während der Studie**

Mit der Teilnahme an dieser Studie können Risiken verbunden sein.

##### *Blutentnahme:*

Die Blutabnahme aus der Ellenbogenvene birgt das Risiko von Hautirritationen, Entzündungen und/oder Hämatomen (blaue Flecken) an den Einstichstellen.

##### *Herzkatheteruntersuchung:*

Über die Herzkatheteruntersuchung (Stent-PCI) und die Risiken des geplanten Eingriffs wurden Sie von Ihrem Kardiologen bereits in einem Vorgespräch separat

aufgeklärt. Sie haben eine separate schriftliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung für diese Untersuchung erhalten. Wenn Sie hierzu weitere Fragen haben, so besprechen Sie diese bitte mit Ihrem Kardiologen. Vor der Durchführung der geplanten Stent-PCI (am Tag der Visite 4 im Rahmen dieser Studie) bestätigen Sie durch Ihre Unterschrift Ihr Einverständnis zur Durchführung der PCI.

*Prüfmedikation:*

Pioglitazon ist ein zugelassenes und erfolgreich bei Diabetes mellitus angewendetes Medikament. Dennoch kann jede Einnahme mit möglichen Nebenwirkungen verbunden sein. Folgende Nebenwirkungen können bei Patienten unter der Behandlung mit Pioglitazon auftreten:

Örtlich beschränkte Gewebeschwellung (Ödeme; 6-9% der Patienten); Gewichtszunahme (häufig); vermehrter Appetit (gelegentlich); Kopfschmerz (häufig); Nasennebenhöhlenentzündung (gelegentlich); Atemwegsinfektion (häufig); Benommenheit (häufig); Schwindel (gelegentlich); Vermindertes Empfindungsvermögen der Haut (häufig); Sehstörungen (häufig); Flatulenz (gelegentlich); Gelenkschmerzen (häufig); Impotenz (häufig); Schwitzen (gelegentlich); Müdigkeit (gelegentlich); Schlaflosigkeit (gelegentlich); Verminderter Blutzuckerspiegel (Hypoglykämien, gelegentlich); Zucker im Harn (gelegentlich); Eiweiß im Harn (gelegentlich); Blut im Harn (häufig); Geringfügige Abnahme der Anzahl roter Blutkörperchen (häufig). In seltenen Fällen eingeschränkte Leberfunktion.

Nach der Markteinführung wurde über ein Auftreten oder über eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems (Schwellung des Augenhintergrunds) mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Bei vielen dieser Patienten traten gleichzeitig örtlich beschränkte Gewebeschwellungen (Ödeme) auf. Wenn Sie Störungen der Sehschärfe feststellen sollten Sie Ihren Prüfarzt informieren.

In Hinblick auf mögliche Wassereinlagerungen kann eine Herzmuskelschwäche begünstigt oder ausgelöst werden. Bitte kontaktieren Sie bei Symptomen wie z.B. Luftnot, Gewichtszunahme oder Wassereinlagerungen sofort Ihren Prüfarzt.

In einer zusammenfassenden Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Studien mit Pioglitazon zeigte sich bei Frauen (aber nicht bei Männern) ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche. Demnach treten bei Frauen in 100 Jahren unter Behandlung mit Pioglitazon 1,9 Knochenbrüche auf im Vergleich zu 1,1 Knochenbrüchen ohne Behandlung mit Pioglitazon.

*Einteilung der Häufigkeit*

*Häufig: bei weniger als einem unter 100 Patienten*

*Gelegentlich: bei weniger als einem unter 1000 Patienten*

Falls im Verlauf der Studie eine der genannten oder auch eine andere unerwünschte Veränderung auftritt, so wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Prüfarzt bzw. kontaktieren die 24 – Stunden Notfallnummer.

**Bitte beachten Sie:**

**Bei Pioglitazon handelt es sich um ein blutzuckersenkendes Medikament. In Verbindung mit Ihren bisherigen blutzuckersenkenden Medikamenten kann dies zu Unterzuckerungen führen. Dies ist besonders bei Patienten mit Insulintherapie zu beachten, die aus diesem Grund öfter Ihren Blutzucker kontrollieren sollten und gegebenenfalls ihre Insulindosis anpassen müssen.**

**Typische Anzeichen einer Unterzuckerung sind Herzklopfen, Gereiztheit, Konzentrationsschwäche, Benommenheit, Sprach- oder Sehstörungen, Kopfschmerz, Heißhunger, Schwitzen, Zittern, innerer Unruhe, psychische**



**Enthemmung, abnorme Schläfrigkeit bis Bewusstlosigkeit oder Krampfanfälle. Im Fall einer Unterzuckerung sollten Sie Kohlenhydrate in Form von Traubenzucker, Haushaltszucker oder gesüßten Getränken wie normale Cola oder Fruchtsäfte zu sich nehmen. Bitte setzen Sie sich anschließend mit Ihrem Prüfarzt in Verbindung um das weitere Vorgehen abzusprechen. Ihre Blutzuckerwerte werden bei jeder Visite im Rahmen der Untersuchung kontrolliert. Sollte es dennoch zum Auftreten von Unterzuckerungen kommen, sollte in Rücksprache mit dem Prüfarzt die Dosis der blutzuckersenkenden Medikamente überprüft werden.**

**Durch die Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten kann es bei folgenden Risikofaktoren zu Unterzuckerungen kommen:**

- **unregelmäßige Ernährung, Unterernährung**
- **Änderung der Diät**
- **starke körperliche Belastung**
- **eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion**
- **Überdosierung sowie Langzeitbehandlung mit zu hohen Dosen von Pioglitazon**
- **körpereigene (endogene) Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, z. B. durch Erkrankungen der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens oder der Nebennierenrinde**
- **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**
- **Alkoholkonsum**

**Unterzuckerungen können auch während der Nacht auftreten.**

Eine Schädigung ungeborener Kinder ist nicht sicher auszuschließen. Deshalb dürfen Frauen im gebärfähigen Alter nicht an der Studie teilnehmen, wenn Sie schwanger sind oder keine sichere Verhütungsmethode gewährleistet ist. Sichere Methoden der Verhütung (Kontrazeption) sind: Unterbindung der Eileiter durch einen vorangegangenen operativen Eingriff, Spiralen und die vorschriftsmäßige Einnahme einer vom Arzt verschriebenen Antibabypille (hormonelle Kontrazeption). Eine hormonelle Kontrazeption kann evtl. unzureichend sein, bitte fragen Sie hierzu Ihren Prüfarzt. Im Falle einer Schwangerschaft müssen Sie umgehend Ihren Prüfarzt informieren. Dieser wird dann unmittelbar Ihre Studienteilnahme beenden, wobei Ihre Schwangerschaft bis zur Niederkunft medizinisch beobachtet werden muss. Da nicht bekannt ist, ob Pioglitazon mit der Muttermilch ausgeschieden wird, dürfen stillende Mütter nicht an der Studie teilnehmen.

### **Neue Informationen**

Manchmal werden neue Informationen zu den Studienmedikamenten bekannt, während die Studie läuft. Wenn dies zutrifft, erklärt Ihr Prüfarzt Ihnen die neue Lage und bespricht mit Ihnen, ob Sie weiterhin an der Studie teilnehmen wollen. Wenn Sie sich entschließen, aus der Studie auszuschließen, trifft Ihr Arzt Vorkehrungen für Ihre weitere Behandlung. Wenn Sie weiterhin teilnehmen möchten, müssen Sie eine neue, ergänzte Einverständniserklärung unterzeichnen.

### **Versicherung**

Für alle Patienten besteht zum Ausgleich eines Vermögensschadens infolge einer studienbedingten Gesundheitsschädigung ein Versicherungsschutz. Während der Dauer der klinischen Prüfung sollte eine andere medizinische Behandlung mit Ausnahme von Notfallsituationen nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt erfolgen. Der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden sind Sie

verpflichtet, dies der Versicherung unverzüglich anzuzeigen. Es besteht andernfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verloren geht. Sie müssen den Versicherer entweder selbst benachrichtigen oder können sich zur Vereinfachung an den Prüfarzt wenden, der dann in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert. Der Prüfarzt wird Ihnen eine Kopie dieser Anzeige aushändigen.

Die Versicherung wurde bei der AXA Versicherung AG, Niederlassung Düsseldorf, Rolandstraße 44, 40476 Düsseldorf; Tel.: 0211 / 945 01, Fax: 0211 / 945 29204 abgeschlossen. Die Deckungssumme beträgt bis zu 500.000.- € je geschädigter Person (Versicherungsschein-Nummer: 40 22 40 01033).

Die „Allgemeinen Versicherungsbedingungen“ werden Ihnen vom Prüfarzt ausgehändigt. Auf .. 6 (Versicherungsleistung) und 14 Abschnitt II (Obliegenheiten des Versicherten) der Versicherungsbedingungen wird besonders hingewiesen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass Wegeunfälle innerhalb der Probandenversicherung nicht versichert sind.

### **Freiwilligkeit**

Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können *jederzeit ohne Angaben von Gründen* und ohne dass Ihnen dadurch persönliche Nachteile entstehen Ihre Teilnahme an dieser Studie widerrufen.

In jedem Fall möchten wir Sie darum bitten, Ihren Prüfarzt von Ihrem Entschluss in Kenntnis zu setzen und nach Möglichkeit an der Abschlussuntersuchung (Körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung) teilzunehmen.

### **Obliegenheiten des Patienten während der Studie**

Wenn Sie sich zur Teilnahme entscheiden, müssen Sie bereit sein, insgesamt acht Mal zu den mit dem Prüfarzt vereinbarten Terminen an den Studienzentren zu erscheinen. Bei der Visite 2 erhalten Sie eine Packung mit 10 Tabletten und bei der Visite 3 erhalten Sie eine Packung mit 4 mal 10 Tabletten (inkl. 2xmal 10 Reserve-Tabletten). Die unverbrauchten Tabletten sowie die leeren Umverpackungen müssen Sie unbedingt zu allen Visiten mitbringen.

Befolgen Sie bitte die Anweisungen Ihres Prüfarztes, unterlassen Sie bitte die Einnahme von im Handel rezeptfrei erhältlichen Medikamenten während der gesamten klinischen Prüfung, oder fragen Sie zuvor Ihren Studienarzt. Bitte teilen Sie unbedingt jede Änderung Ihrer sonstigen Medikation dem Prüfarzt mit, da unerwünschte Wechselwirkungen auftreten können.

### **Unterrichtung des Hausarztes**

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, wird der Prüfarzt Ihren Hausarzt informieren, dass Sie an dieser Studie teilnehmen. Wenn Sie das möchten, geben Sie hier bitte Name und Anschrift des Hausarztes an:

---

Wenn Sie dies nicht möchten, teilen Sie bitte selbst Ihrem Hausarzt mit, dass Sie an einer klinischen Prüfung teilnehmen, und bitten Sie jeden anderen Arzt, der Ihre Medikation ändert, um vorherige Rücksprache mit dem Prüfarzt.

### **Aufwandsentschädigung**

Für den zusätzlichen Aufwand im Rahmen der Herzkatheter-Visite (V4) erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 100,- €. Für alle anderen Visiten erhalten Sie eine Fahrkostenerstattung von jeweils 40,- €, falls nicht ein Fahrdienst in Anspruch genommen wird.

**Abbruch der Studie**

Wenn sich aufgrund neuer medizinischer Erkenntnisse eine wesentliche Veränderung im Nutzen-Risiko Verhältnis der Untersuchung oder Medikamentenanwendung/-therapie ergibt und Sie nach diesen Erkenntnissen einem medizinisch nicht vertretbaren Risiko ausgesetzt sind, können die an dieser klinischen Prüfung beteiligten Ärzte oder die Auftraggeber die gesamte Studie oder Ihre Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Ihre Zustimmung vorzeitig beenden. Dies gilt auch für den Fall, dass Sie vereinbarte Visitermine nicht einhalten können.

**Nutzen der Studie**

Die Ergebnisse dieser Studie müssen sich nicht in einem unmittelbaren Vorteil für Sie in Ihrer medizinischen Versorgung niederschlagen. Wie bei vielen anderen medizinischen Forschungsprojekten auch ist ein Großteil des Nutzens für die Patienten in der Zukunft zu erwarten. Allerdings erhalten Sie auf jeden Fall eine überdurchschnittliche medizinische Versorgung, da die Studie für Sie zahlreiche Untersuchungen vorsieht. Falls Sie wünschen, können die Ergebnisse dieser Untersuchung Ihrem Hausarzt zur Verfügung gestellt werden. Sprechen Sie Ihren Prüfarzt darauf an.

**Vertraulichkeit der Unterlagen**

Während der Behandlung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen über Sie erhoben und niedergeschrieben. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten erfolgt zunächst in Ihrer Krankenakte, in welcher Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Ihre im Rahmen der Studie anfallenden Gesundheitsdaten werden über die üblichen Krankenunterlagen hinaus aufgezeichnet und zur Überprüfung und Auswertung an Takeda Pharma oder weitere durch Takeda Pharma beauftragte Unternehmen, Monitore, Auditoren (ggf. auch außerhalb Deutschlands), an die zuständige Überwachungsbehörde und Bundesoberbehörde oder zum Beispiel an die Arzneimittelbehörden der EU oder anderer Staaten weitergegeben. Eine Nennung Ihres Namens oder Ihrer Anschrift erfolgt dabei nicht. Anstatt Ihrer Personalien werden die in Rahmen der Studie anfallenden Aufzeichnungen von Gesundheitsdaten mit einer Patientennummer, ggf. auch einem Patientencode, Größe und Geschlecht versehen und so pseudonymisiert.

**Falls Sie noch Fragen zu dieser Studie haben, scheuen Sie sich bitte nicht, diese Ihrem Prüfarzt zu stellen. Er wird Ihnen bereitwillig Auskunft geben.**

**24 - Stunden Notfallnummer: 061 31 / 57 63 640**

**Wenn Sie Fragen zur Durchführung klinischer Studien haben, können sich ebenfalls an die folgende Kontaktstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wenden:**

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Kontaktstelle „Klinische Prüfungen“ / Fachgebiet 61  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn  
Telefon-Nr.: 01888-307-4320  
e-mail: klinpruefung@bfarm.de**

## **Einwilligungserklärung des Patienten zur Teilnahme an der klinischen Prüfung** (nachfolgend auch Studie genannt)

*Auswirkungen von Pioglitazon im Vergleich zu Placebo auf die myokardiale Funktion und oxidative Stressparameter bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Insulinresistenz bei denen eine PTCA vorgesehen ist*

Ort der klinischen Prüfung: *Klinikum Friedrich-Schiller-Universität Jena, Erlanger Allee 101, 07743 Jena*

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Screeningnummer: \_\_\_\_\_

Ich wurde heute von Herrn/Frau Dr. med. \_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Es bestand für mich die Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte der klinischen Studie verstanden hatte. Ich hatte ausreichend Zeit, meine Entscheidung über die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu treffen. Dabei wurde ich nicht von meinem Prüfarzt oder anderen Instituts-/Klinikangehörigen beeinflusst. Die schriftliche Patienteninformation wurde mir ausgehändigt. Ich habe sie gelesen und verstanden.

Über das Bestehen einer speziell für mich abgeschlossenen Patientenversicherung und meiner Obliegenheiten im Rahmen dieser Versicherung wurde ich aufgeklärt. Die Durchführung der klinischen Prüfung setzt gemäß § 40 AMG meine Einwilligung voraus. Demgemäß erkläre ich:

Ich bin mit der Teilnahme an der klinischen Studie einverstanden und weiß, dass ich diese Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne dass mir dadurch persönliche Nachteile entstehen widerrufen kann.

Ich bin damit einverstanden, dass ich während der Dauer der klinischen Prüfung (gerechnet vom Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studie) im Falle einer anderweitigen ärztlichen Behandlung verpflichtet bin, vorher Rücksprache mit meinem Prüfarzt zu nehmen, ausgenommen in Notfällen. Weiterhin bin ich damit einverstanden, dass ich während meiner Teilnahme an dieser klinischen Prüfung an keiner anderen klinischen Prüfung teilnehme. Unerwünschte Wirkungen oder Gesundheitsschädigungen, die als Folge der klinischen Prüfung aufgetreten sein könnten, muss ich unverzüglich meinem Prüfarzt melden.

Für weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter:

Ich verpflichte mich, für die Dauer meiner Teilnahme an der Studie eine anerkannte Verhütungsmethode (z.B. Antikonzeptiva) anzuwenden.

Datum  
Handschriftlich vom Patienten

Unterschrift des Patienten

Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

---

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung Manuskripts unterstützt haben Privatdozent Dr. med. Tudor-Constantin Pörner und Dr. med. Silvia Otto

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistung von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wirtschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnlich oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

## **Danksagung**

---

Ich danke allen, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben:

Privatdozent Dr. med. Tudor-Constantin Pörner, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die Überlassung des Themas, für die nachhaltige Förderung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit. Seine Betreuung und Hilfe beim Auswerten der Ergebnisse und beim Erstellen dieser Arbeit haben sehr viel zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen.

Dr. med. Sylvia Otto, Fachärztin der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für ihre stetige Hilfe und dass sie mir bei jeglichen Problemen stets mit Rat zur Seite stand. Weiterhin danke ich ihr für die jederzeit gewährte hilfreiche Unterstützung bei Planung, Durchführung und Diskussion dieser Studie.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern, Schwestern und Pflegern der Abteilung für Kardiologie für ihre freundliche Unterstützung.