

## **1. Einleitung**

### **1.1 Diabetes Mellitus**

#### **1.1.1 Die Geschichte des Krankheitsbildes Diabetes Mellitus**

Der Begründer der modernen Physiologie erkannte Mitte des 19. Jahrhunderts die Konstanz des „internen Milieus“ für den Menschen und dass hierbei die Blutglukosekonzentration eine zentrale Rolle spielt. Bis zum Beginn der Entdeckung des Insulin in den 20iger Jahren war die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes Mellitus das diabetische Koma. In der Insulinära spielt diese Todesursache nur noch eine untergeordnete Rolle. Renale und kardiovaskuläre Komplikationen führen nun am häufigsten zu Morbidität und Mortalität bei diabetischen Patienten. Heute befindet sich das Verständnis der Pathophysiologie des Diabetes Mellitus in einer rasanten Entwicklung.

#### **1.1.2 Definition des Diabetes Mellitus**

Der entscheidende Befund jeder Form von Diabetes Mellitus ist das Auftreten einer Hyperglykämie. Die Definitionen des Diabetes Mellitus der beiden weltweit maßgebenden Organisationen, die World Health Organisation (WHO) und die American Diabetes Association (ADA) sind nicht ganz identisch. Die WHO fordert seit 1994 eine Nüchternplasma-Glukosekonzentration im venösen Blut von mindestens 140 mg/dl und im Voll- oder Kapillarblut von mindestens 120 mg/dl um

die Diagnose Diabetes Mellitus stellen zu dürfen. Die ADA hat 1997 neue Kriterien aufgestellt. Sie gibt einen Nüchternplasma-Glukose Wert von mehr als 125 mg/dl, zweimalig bestimmt, an. Als nüchtern gilt ein Zeitraum von 8 Stunden ohne Nahrungsaufnahme. Dieser niedrigere Richtwert wurde gewählt, da die mikrovaskulären Augen- und Nierenveränderungen bereits bei diesen Glukosekonzentrationen beginnen. Alternativ muss die Diagnose Diabetes Mellitus auch bei einem Wert von mindestens 200 mg/dl nach 2 Stunden im oralen Glukosetoleranztest (oGT) oder als Gelegenheitsplasmaspiegel gestellt werden.

### **1.1.3 Die verschiedenen Formen des Diabetes Mellitus**

Das Krankheitsbild wird nach ätiologischen Kriterien in einen Diabetes Mellitus Typ 1 („*insulin dependent Diabetes Mellitus*“, IDDM) und in einen Typ 2 („*non insulin dependent diabetes mellitus*“, NIDDM). Der Typ-1-Diabetes ist als Insulinmangelsyndrom definiert, das aufgrund einer weitgehend selektiven Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas auftritt[1]. Die Krankheit entwickelt sich auf dem Boden einer genetischen Disposition im Zusammenwirken mit noch weitgehend unbekanntem Umweltfaktoren. Der Typ-2-Diabetes ist durch eine variable Kombination aus Insulinmangel und Insulinresistenz gekennzeichnet. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand führt aus pathophysiologischer Sicht das gleichzeitige Vorliegen einer peripheren Insulinresistenz und einer gestörten Sekretionskinetik[2] in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren wie Bewegungsmangel und Adipositas zur Entstehung eines manifesten Diabetes Mellitus Typ 2.

#### **1.1.4 Epidemiologie des Diabetes Mellitus**

Der Diabetes Mellitus ist einer der häufigsten Erkrankungen unserer Zeit. Weltweit leiden heute ca. 150 Millionen Patienten unter dieser Stoffwechselkrankheit. Nach epidemiologischen Berechnungen verdoppelt sich diese Zahl auf 300 Millionen Diabetespatienten bis zum Jahr 2025 [3].

Dabei unterliegt die Prävalenz des Diabetes Mellitus erheblichen geographischen Unterschieden. Skandinavien hat beispielsweise die höchste Rate an Diabetes Mellitus Typ 1 (Inzidenz in Finnland 35/100.000/Jahr), während die Inzidenz im pazifischen Raum deutlich niedriger ist (in Japan und China 1-3/100.000/Jahr). Nordeuropa und die USA liegen mit 8-17/100.000/Jahr im Mittelfeld. In den USA erkranken jährlich etwa 800.000 Menschen an Diabetes Mellitus. 95 % davon an Diabetes Mellitus Typ 2. Aufgrund des Diabetesregisters der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR), einer repräsentativen Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund und der Ergebnisse der deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP) konnte bisher in Deutschland mit einer Diabeteshäufigkeit von über 5% mit mehr als 4 Millionen Diabetikern in der Erwachsenen-Bevölkerung (Alter 25-80 Jahre) der Bundesrepublik Deutschland gerechnet werden [4]. Da der Diabetes, insbesondere der Typ 2 Diabetes, in der Anfangsphase asymptomatisch verläuft, muss von einer beträchtlichen Zahl nicht-diagnostizierter Diabetesfälle ausgegangen werden. Neue Daten deuten auf eine steigende Zahl von vermutlich 7-8% Diabetiker in Deutschland hin. Der Diabetes ist vor Allem eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Nach dem 40. Lebensjahr verdoppelt sich die Häufigkeit in

jeder Altersdekade und erreicht zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr eine Prävalenz von 20% [5].

Der Anteil der Patienten mit Typ-1-Diabetes an allen Diabetespatienten wird derzeit auf mindestens 5-7% geschätzt. Neuere Studien lassen vermuten, dass in der Insulinmangeldiabetes in Deutschland weitaus häufiger vorkommt, als bisher angenommen und möglicherweise für 10-15% aller Diabetesmanifestationen im mittleren und höheren Lebensalter verantwortlich ist [5]. Auch das Vorkommen des jugendlichen Typ-1-Diabetes hat sich dramatisch erhöht. So lag die Inzidenz dieser Patientengruppe Ende der 80er Jahre in Deutschland bei 7,4/100.000/Jahr und wird für Kinder der Altersgruppe 0-14 Jahren im Jahre 2000 mit 14,0/100.000/Jahr angegeben. Als Gründe hierfür werden vor Allem Veränderungen des Geburtsgewichtes, schnelles postpartales Wachstum und perinatale Infektionen vermutet.

## **1.2 Die Chronische Herzinsuffizienz**

### **1.2.1 Die Definition der chronischen Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz ist eine Störung der Herzfunktion, bei der das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen nicht oder nur unter erhöhten Füllungsdrücken gefördert wird. Die chronische Herzinsuffizienz lässt sich nach verschiedenen Kriterien einteilen:

1. Nach der Lokalisation der Dysfunktion: Linksherz-, Rechtsherz-, oder Globalinsuffizienz.
2. Nach pathogenetischen Kriterien: Vorwärtsversagen bei vermindertem Herzzeitvolumen bzw. Rückwärtsversagen bei Rückstau vor der insuffizienten Kammer.
3. Nach der Funktionseinschränkung innerhalb einer Herzaktion: systolische bzw. diastolische Herzinsuffizienz.

### **1.2.2 Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz**

Die epidemiologische Relevanz der chronischen Herzinsuffizienz in Industriestaaten ist gut belegt [6]. 1-2% der Gesamtbevölkerung leiden an dieser Erkrankung, wobei es sich hierbei vorwiegend um eine Erkrankung der Älteren Bevölkerung handelt [7]. 6-10% aller Menschen über 65 Jahre haben in den Industriestaaten eine chronische Herzinsuffizienz [8]. Das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, liegt bei einer 40 jährigen Person bei 1 zu 5. Bemerkenswert ist hier, dass zwar die Alter-justierte Inzidenz in den letzten Jahren ein stabiles Niveau hat, die Prävalenz allerdings scheint sich zu erhöhen [6]. Jedes Jahr werden 2 von 1000 Menschen der Gesamtpopulation mit der Diagnose Herzinsuffizienz aus Krankenhäusern entlassen. Dies entspricht ca. 5% aller medizinischen und geriatrischen Krankenhausaufnahmen und ist damit der häufigste Aufnahmegrund [6].

### **1.3 Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz**

Die Erkrankung Diabetes Mellitus gilt heute als ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Sie ist nach einer Stellungnahme der American Heart Association (AHA) eine kardiovaskuläre Erkrankung [9].

Eine wesentliche Spätkomplikation dieser Stoffwechselkrankheit ist die Schädigung des Herzens. In einer großen Übersicht konnte festgestellt werden, dass die Todesrate bei Diabetikern durch das diabetische Koma in den Jahren 1895-1957 von 63,8% auf 1,1% sank, während sich die primär kardiale Todesrate im gleichen Zeitraum von 6,1% auf 50,2% erhöhte. Etwa zwei Drittel der Patienten mit langjährigem Diabetes Mellitus sterben infolge kardiovaskulärer Erkrankungen [10-12]. Wie Subgruppenanalysen großer randomisierter Studien zeigen, sind 15 bis 25% der Patienten mit HI an DM erkrankt [13-16]. In der SOLVD-Studie waren 26% der 2569 herzinsuffizienten Patienten aber nur 15% der 4228 Patienten ohne HI diabetisch [15]. In der Val-HeFT II Studie war der Anteil der diabetischen Patienten 20%, in der ATLAS Studie hatten 19% der Patienten klinisch einen DM [16]. Im Patientenregister zur SOLVD Studie wurden 23% der Patienten von den Untersuchern als diabetisch eingestuft [15]. In der EPICAL Studie wiesen 26% der Patienten in ihrer Vorgeschichte einen Typ I oder Typ II DM auf [13]. In insgesamt 14 Multicenterstudien zur Herzinsuffizienzbehandlung sowie in Datenregistern mit insgesamt 32.649 untersuchten Patienten rangierte die Prävalenz von Diabetes zwischen 14 und 28%, bei einer Gesamtprävalenz von 24%. Somit ist der Diabetes Mellitus zwar primär eine endokrine, letztlich aber eine kardiovaskuläre Erkrankung.

Diese kardiovaskulären Komplikationen umfassen neben der Mikro- und Makroangiopathie, die spezifische Kardiomyopathie und die chronische Herzinsuffizienz.

### **1.3.2 Die diabetische Kardiomyopathie**

Karlefors und Mitarbeiter entdeckten bereits in den 60er Jahren, dass die Herzleitung auch bei jungen Typ 1 Diabetikern trotz Ausschluss einer Atherosklerose deutlich vermindert sein kann [17]. 1972 wurde dann von Rubler der Begriff der diabetischen Kardiomyopathie geprägt, der heute eine pathologisch veränderte Herzleistung bei diabetischen Patienten ohne das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit oder einer arteriellen Hypertonie beschreibt [18, 19].

### **1.3.3 Klinische Symptome und pathogenetische Merkmale der diabetischen Kardiomyopathie**

Die subjektiven und objektiven Symptome der diabetischen Kardiomyopathie sind bei Typ1- und Typ2-Diabetikern vergleichbar. Bei Typ1-Diabetikern treten die ersten Zeichen dieser Erkrankung bereits wenige Jahre nach der Erstmanifestation der Zuckerkrankheit auf, während sich die Atherosklerose meist Jahrzehnte nach dem Krankheitsbeginn manifestiert. Computertomographische Untersuchungen haben gezeigt, dass nur 31% der Typ1-Diabetiker eine Koronargefäßverkalkung mit einer Krankheitsdauer von  $26 \pm 9$  Jahren aufweist [20]. Im Gegensatz hierzu sind die subjektiven und objektiven Beschwerden Zeichen der diabetischen Kardiomyopathie bei Typ2-Diabetikern meist schon bei der Diabetesdiagnose vorhanden. Zudem ist hier die Differenzierung zwischen einer diabetischen Herzmuskelschädigung und

atherosklerotisch bedingten Einschränkungen der Herzleistung viel schwieriger, da sich atherosklerotische Veränderungen oft meist vor der Diabetesmanifestation entwickelt haben. Erste subjektive Symptome bei der diabetischen Kardiomyopathie sind meist Herzklopfen oder Herzrasen. Diese Symptome werden zumeist abends in Ruhe wahrgenommen. Weitere Zeichen, wie eine verminderte Leistungsfähigkeit, eine während körperlicher Belastung auftretende Luftnot oder eine über die Belastung hinausgehende, anhaltende Tachykardie treten meistens wesentlich später auf. Eine diabetische Kardiomyopathie kann auch, gerade im Anfangsstadium, asymptomatisch verlaufen. Daher ist eine regelmäßige kardiologische Untersuchung von Diabetikern wichtig, auch wenn noch keine Zeichen einer Herzinsuffizienz vorhanden sind. Objektive Zeichen der diabetischen Kardiomyopathie sind: eine erhöhte Steifigkeit der Ventrikelwand, eine endotheliale Dysfunktion und Mikroangiopathie des kardialen Gefäßsystems, eine Denervation des diabetischen Herzens sowie eine übermäßige Abhängigkeit des Energiestoffwechsels von der Fettsäureoxidation. Diese Zeichen werden im Verlauf noch näher erörtert.

#### **1.3.4 Pathophysiologie der diabetischen Kardiomyopathie**

Eine diabetische Stoffwechsellage kann im Rahmen der diabetischen Kardiomyopathie in vier Kompartimenten des Herzens pathophysiologische Veränderungen induzieren: in Myozyten, in der extrazellulären Matrix, in Nervenzellen sowie in vaskulären Endothelzellen [18, 19].

### **1.3.5 Diagnostik der Ventrikelfunktion bei der diabetischen Kardiomyopathie**

Die Herzfunktion kann auf unterschiedliche Weise evaluiert werden. Neben der nicht-invasiven Echokardiographie ist vor allem die invasive Messung wesentlich. Hierbei wird heutzutage routinemäßig sowohl der Druck, als auch die Ejektionsfraktion bestimmt. Die Herzfunktion ist jedoch nicht nur vom intraventrikulären Druck, sondern auch maßgeblich vom intraventrikulären Volumen abhängig. Ernest Starling und Otto Frank beschrieben den Herzzyklus erstmalig als Druck-Volumen-Beziehung und erfassten mit der Beschreibung des so genannten Frank-Starling-Mechanismus wesentliche physiologische Aspekte der Herzfunktion, die heute noch Geltung haben [21]. Seit den 80er Jahren ist es möglich, dieses theoretische Konstrukt *in vivo* im Menschen als Druck-Volumen-Kurve aufzuzeichnen [22]. Daher ist die gleichzeitige Druck-Volumen-Messung der Goldstandard der Hämodynamikmessung, der allerdings in der Klinik wegen des hohen technischen Aufwands nur bei wenigen wissenschaftlichen Fragestellungen angewandt wird. Im Kleintiermodell steht diese Methode erst seit kurzem zur Verfügung und gilt auch hier trotz des technischen Aufwands als Goldstandard [23, 24].

## **1.4 Die linksventrikulären Herzfunktion**

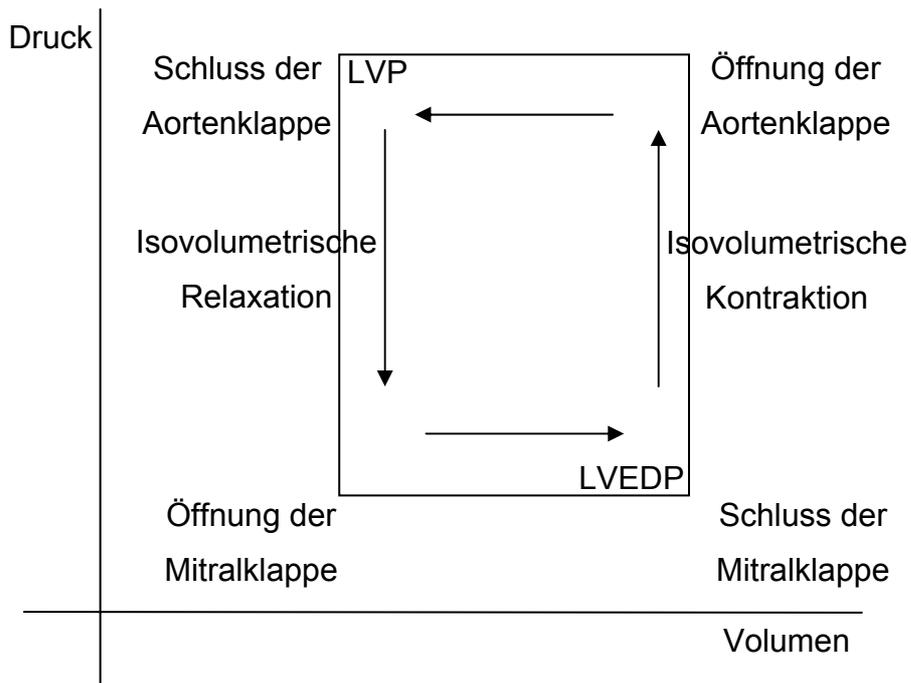
### **1.4.1 Das Arbeitsdiagramm des Herzens**

Der Herzzyklus wird in zwei Phasen unterteilt. In der so genannten Diastole füllt sich der linke Ventrikel während der Relaxation mit Blut, welches über den linken Vorhof durch die geöffnete Mitralklappe aufgenommen wird (Abb. 1). In der Systole wird das

zuvor aufgenommene Blut durch eine Kontraktion des linken Ventrikel durch die Aortenklappe in die Peripherie abgegeben (Abb. 1). Die Systole beginnt mit einer isometrischen Kontraktion des Herzens und dem Anstieg des Drucks im linken Ventrikel. Der intraventrikuläre Druck steigt an bis er den Druck in der Aorta übersteigt. Dann öffnet sich aufgrund der hydrostatischen Veränderungen die Aortenklappe. Ist diese geöffnet, dann beginnt die Ejektionsphase der Systole, in der der linke Ventrikel durch Kontraktion das Blut in die Aorta pumpt. In der Folge sinkt der intraventrikuläre Druck wieder unter den Aortendruck. Es folgen der Schluss der Aortenklappe und damit das Ende der Systole. Die Diastole beginnt mit einer isovolumetrischen Relaxation des linken Ventrikel. Sinkt der intraventrikuläre Druck unter das Niveau des Druckes im linken Vorhof, so öffnet sich die Mitralklappe und es beginnt die Füllungsphase. Man unterscheidet eine frühe und eine späte diastolische Füllung: die frühe diastolische Füllung beginnt kurz vor dem Ende der isovolumetrischen Relaxation, wobei das Blut ohne wesentliche Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) in den linken Ventrikel fließt. Zum Ende der Relaxation, wenn durch den Druckgradienten zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel während der frühen Diastole  $\frac{2}{3}$  des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) eingeflossen sind, kontrahiert sich der linke Vorhof und die späte Füllung beginnt. Erst jetzt, nach dem Einfluss des letzten Drittels des LVEDV kann man physiologischerweise einen Anstieg des LVEDP auf etwa bis zu 10 mmHg messen. Aus dem so aufgezeichneten Herzzyklus kann man nun wesentliche Parameter analysieren. So kann neben konventionellen Druckparametern auch direkt das kardiale Volumen gemessen werden und eine

genaue Aussage über zum Beispiel das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen und die Ejektionsfraktion gemacht werden.

Abbildung 1: Schematische Druck-Volumen-Kurve während eines Herzzyklus



### **1.5 Fragestellung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem Einfluss der systolischen, diastolischen und globalen linksventrikulären Funktion unter basalen Bedingungen und unter pharmakologischem Stress unter diabetischen Bedingungen. Dies wurde im Streptozotizin (STZ)-induzierten Diabetes-Modell der Ratte untersucht.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ab welchem Zeitpunkt kommt es zu einer Ausbildung einer linksventrikulären Dysfunktion?
2. Kommt es hierbei zu einer diastolischen Dysfunktion mit einer erhöhten ventrikulären Steifigkeit?
3. Welche hämodynamischen Auswirkungen hat ein beta-selektiver pharmakologischer Stress auf die Herzfunktion?
4. Wie verhält sich die Herzfunktion unter maximalem pharmakologischem Stress?