

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Rottbauer

**Untersuchung der Wirkung von Pioglitazon
auf die Gefäßwanddicke der Arteria carotis
bei nicht-diabetischen Patienten
mit gesicherter Arteriosklerose**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von Annika Kappert,
geb. in Ostercappeln

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Rasche

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kratzer

Tag der Promotion: 09.02.2018

Für Isabel.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Arteriosklerose	1
1.1.1 Karotisstenose	2
1.1.2 Prävention	2
1.2 Pioglitazone	3
1.2.1 Wirkung auf Arteriosklerose	4
1.3 Bildgebung	7
1.3.1 Digitale Subtraktionsangiographie	7
1.3.2 CT-Angiographie	8
1.3.3 Sonographie	8
1.3.4 Kernspintomographie	10
1.4 Fragestellung	17
2 Patienten und Methoden	18
2.1 Patienten und Studiendesign	18
2.1.1 Einschluss-, Ausschlusskriterien	18
2.1.2 Studienablauf	20
2.2 MRT	21
2.2.1 Anatomie	22
2.3 Messung der Gefäßwanddicken	23
2.4 QPlaque® MR	26
2.4.1 Ermittlung der Messwerte	27
2.5 Statistik und Berechnungen	29

3	Ergebnisse	30
3.1	Klinische Daten	30
3.1.1	Basisdaten	30
3.1.2	Stoffwechselfparameter im Verlauf	33
3.2	Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis im MRT	40
3.2.1	Fläche der Gefäßwand der Arteria carotis	40
3.2.2	Maximale Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis	48
3.2.3	Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis	56
4	Diskussion	70
4.1	Pioglitazon	70
4.1.1	Stoffwechselfparameter	70
4.1.2	Dicke der Gefäßwand	72
4.2	MRT	74
4.2.1	Allgemein	74
4.2.2	Bildgebung der Gefäßwand	74
4.3	Schlussfolgerung	77
5	Zusammenfassung	78
6	Literaturverzeichnis	80
	Danksagung	91
	Lebenslauf	92

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACC	Arteria carotis communis
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ACI	Arteria carotis interna
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
B₀	statistisches, magnetisches Feld
B-Scan	brightness modulated Scan
CE	contrast enhanced
CHICAGO-Studie	Carotid Intima-media Thickness in Atherosclerosis using Pioglitazone-Studie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine, Standard zur Speicherung und zum Austausch von Informationen im medizinischen Bilddatenmanagement
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
FoV	Field of View
γ-GT	γ-Glutamyltransferase
HbA1c	glykolysiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HF-Puls	Hochfrequenz-Puls
hs-CRP	high sensitivity C-reaktives Protein
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung

IL-6	Interleukin-6
IMT	Intima-Media-Thickness
IRIS-Studie	Insulin Resistance Intervention after Stroke-Studie
LDL	Low Density Lipoprotein
MHz	Megahertz
Mm.	Musculi
MR	Magnet-Resonanz
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomograph(ie)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
M	Magnetisierung
M_{xy}	transversale Magnetisierung
M_z	longitudinale Magnetisierung
N.	Nervus
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PD	Protonendichte
PDW	Protonendichte-gewichtet
Periscope-Studie	Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation-Studie
PIOace-Studie	Pioglitazon- und ACE-Hemmer-Studie
PIOSTAT-Studie	Pioglitazon- und Statin-Studie
PIOVASC-Studie	Pioglitazone and vascular function-Studie
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PROactive-Studie	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events-Studie
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RF	Resonanzfrequenz

RR	Blutdruck
SD	Schichtdicke
SNR	Signal to noise ratio, Signal-Rausch-Verhältnis
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TOF	Time-of-Flight
TR	Repetitionszeit
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
T1	longitudinale Relaxationszeit
T1W	T1-gewichtet
T2	transversale Relaxationszeit
T2W	T2-gewichtet
V.	Vena
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
WHO	World Health Organization
XML	Extensible Markup Language, Auszeichnungssprache zur Darstellung hierarchisch strukturierter Daten in Form von Textdateien
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional

1 Einleitung

1.1 Arteriosklerose

In Deutschland gehörten im Jahr 2014 Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 38,9 % zu den häufigsten Todesursachen [64]. Hauptverantwortlich hierfür ist unter anderem die Arteriosklerose. Diese ist laut Definition der WHO „eine variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima, die mit einer herdförmigen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, von Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, sowie mit Veränderungen der Media verbunden sein kann“ [77].

Die Frühform der Arteriosklerose zeigt sich als endotheliale Dysfunktion. Es kommt zu inflammatorischen Vorgängen innerhalb der Gefäßwand mit erhöhter Endothelpermeabilität. LDL-Cholesterin-Moleküle gelangen in die Schichten der Tunica intima. Dort kommt es zu oxidativen Vorgängen, Entzündungsreaktionen und zur Bildung von atherosklerotischen Plaques. Diese Vorgänge werden durch die Response-to-injury-Theorie nach dem amerikanischen Arterioskleroseforscher Russell Ross beschrieben [55, 56]. Durch die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques wird das betroffene Gefäß verschlossen. Folgeerkrankungen sind die chronisch-ischämische Herzkrankheit, ein akuter Myokardinfarkt, eine Herz- oder Niereninsuffizienz, ein Schlaganfall oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [26].

Als Risikofaktoren für eine Arteriosklerose werden Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypertonie, genetische Prädisposition, körperliche Inaktivität, Übergewicht, psychosozialer Stress, fettreiche, gemüse- und obstarme Ernährung sowie Östrogenmangel gesehen, wobei die Hypercholesterinämie der wichtigste unabhängige Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit ist.

Die Intima-Media-Dicke (IMT) einer Arterie ist bekannt als Marker für atherosklerotische Veränderungen [39] und damit ein Vorhersagewert für die erhöhte Häufigkeit von Herzinfarkt und Schlaganfall [3, 5, 48]. Verschiedene Studien zeigten, dass bei einer IMT

von 1 *mm* ein zwei- bis fünffach erhöhtes Risiko für ein koronares Ereignis innerhalb der nächsten vier bis sieben Jahre [7, 74] oder bei einem IMT-Anstieg um 0,16 *mm* ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für ein koronares Ereignis innerhalb der nächsten drei Jahre bestehe [26].

1.1.1 Karotisstenose

Hochgradige Karotisstenosen sind die häufigsten Ursachen für einen Schlaganfall [21]. Gut kollateralisierte Verschlüsse sind lange Zeit oft klinisch stumm. Durch Minderperfusion, Embolisation von Plauebestandteilen oder einen akuten thrombotischen Verschluss resultiert eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder im schlimmsten Fall ein Schlaganfall. Eine Therapie der Karotisstenose kann interventionell mittels perkutaner transluminaler Angioplastie und Stentimplantation oder operativ mittels Karotis-Endarteriektomie erfolgen [20]. Diese Verfahren bergen zum Teil hohe Komplikations- und Stenoseraten und werden in der Regel erst bei weit fortgeschrittenen Läsionen angewendet [58].

1.1.2 Prävention

Arteriosklerose kann der Einzelne vorbeugen, indem er alle bekannten Risikofaktoren, die er beeinflussen kann, meidet (Primärprävention). Vor der Diagnose der Arteriosklerose sind verschiedene Maßnahmen möglich: eine Änderung der Lebensgewohnheiten mit Sport und gesunder Ernährung, die Senkung des erhöhten Serumcholesterinspiegels und/oder eine optimierte Diabetes mellitus-Einstellung.

Eine Sekundärprävention ist definiert als Früherkennung der Erkrankung, Eindämmung der Progression und Verhinderung der Chronifizierung. Das frühzeitige Erkennen ist durch Messung der IMT z.B. mittels Ultraschall möglich [39].

Die Chronifizierung und auch die Folgeschäden bei einer Erkrankung (Tertiärprävention) mit einer Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zu verhindern, ist Gegenstand verschiedener Studien mit unterschiedlichsten medikamentösen Ansatzpunkten [2, 75].

1.2 Pioglitazone

Pioglitazon gehört zur Substanzklasse der Thiazolidindione (Synonym: Glitazone) und ist seit Oktober 2000 in der Europäischen Union als orales Antidiabetikum bei Typ 2 Diabetes mellitus zugelassen. Es ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Insulin-Sensitizer und wird als Zweit- oder Drittlinien Therapie angewendet, wenn Metformin nicht vertragen wird oder wenn trotz einer Therapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff in einer jeweils maximal verträglichen Dosierung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Indiziert ist es als Monotherapie, kann aber auch mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff kombiniert werden. Weiter kann man es in Kombinationen mit allen Insulinregimen für Typ 2 Diabetiker anwenden. [67]

Spezifische Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR) werden über Pioglitazon aktiviert. Es sind drei PPAR-Unterformen bekannt: PPAR-alpha, -gamma und -delta.

Als Ligand am PPAR-gamma in Körperzellen reguliert Pioglitazon den Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie die Adipogenese [69]. Es kommt zur Mobilisierung von Triglyceriden aus Muskel-, Leber- und Beta-Zellen des Pancreas, zur Steigerung der Adiponectinproduktion und zur Erholung der Insulinsekretionskapazität. [22, 60]

Außerdem ist Pioglitazon ein Agonist am PPAR-alpha, welcher auch ein Ligand für lipidsenkende Fibrate ist [30]. So wird ebenfalls die Genexpression im Lipidstoffwechsel beeinflusst. PPAR-alpha in vaskulären Zellen hemmt die Inflammation und die Atherogenese über Reduktion von CRP, IL-6 [65], Prostaglandine, VCAM-1 und Thrombogenität. [23, 61]

Pioglitazon wird oral als Tablette angewendet und sollte einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es bedarf keiner Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. [67]

Pioglitazon senkt den Blutzucker als Insulin-Sensitizer über eine Steigerung der peripheren und hepatischen Insulinsensitivität. Die Glukoseproduktion in der Leber wird reduziert und die periphere Glukoseverwertung gesteigert. Es senkt sich die Nüchtern- und postprandiale Plasma-Insulinkonzentration. Die Betazellfunktion im Pancreas wird verbessert und die Insulinsensitivität erhöht. [68]

Zusätzlich zur Senkung des Blutzuckers zeigt Pioglitazon pleiotrope Effekte: Es verbessert die diabetische Dyslipidämie über eine Reduktion von Triglyceriden und eine

Erhöhung der HDL-Cholesterin-Werte [62]. Parameter der endothelialen Dysfunktion wie Adhäsionsmoleküle und die endothelvermittelte Vasodilatation werden reduziert. Ebenfalls werden Parameter der subklinischen Inflammation wie CRP, IL-6 und TNF-alpha verringert. Weiter verkleinern Pioglitazone die IMT und reduzieren Restenoseraten koronarer Stentimplantationen. [33]

Bei Anwendung als Monotherapie von Pioglitazon kommt es häufig (1-10 %) zu Sehstörungen, Infektionen der oberen Atemwege, Gewichtszunahme (im Mittel 2-3 kg/Jahr), Hypästhesien und Knochenbrüche. Gelegentlich (0,1-1 %) treten vermehrt Sinusitiden, Blasenkarzinome und Schlaflosigkeit auf [67]. Nach der Markteinführung kam es in seltenen Fällen zu erhöhten Leberenzymwerten und hepatozellulärer Dysfunktion. Es besteht ein Risiko für das Auftreten oder die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz. In Frankreich wurde im Juni 2011 nach einer Studie, die ein tendenziell erhöhtes Blasenkrebsrisiko zeigte, die Marktrücknahme für pioglitazonhaltige Medikamente angeordnet. Die europäische Arzneimittelagentur sprach hingegen von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einem geringfügig erhöhten Risiko für die Entstehung eines Blasenkrebs [66]. Neueste epidemiologische Auswertungen zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Blasenkrebs [32].

Die 2016 veröffentlichte IRIS-Studie (Insulin Resistance Intervention after Stroke) bestätigte eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen [72].

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Diabetes mellitus Typ 1 und Herzinsuffizienz aller Stadien. Es darf bei eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden. Patienten mit Blasenkrebs in der Vorgeschichte oder mit einer ungeklärten Hämaturie dürfen Pioglitazon bei erhöhten Blasenkrebsrisiko nicht einnehmen. [67]

1.2.1 Wirkung auf Arteriosklerose

Pioglitazon ist der einzige Insulin-Sensitizer, der gleichzeitig den Blutzucker, die Triglyceride und das HDL-Cholesterin positiv beeinflusst und in Studien einen kardiovaskulären Nutzen zeigt.

Erste Studien zeigten 2001 in Japan bei 106 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, dass mit der zusätzlichen Einnahme von 30 mg Pioglitazon unter Sulfonylharnstoff die

IMT der ACC um $-0,084 \text{ mm}$ - gemessen mittels B-Mode Ultraschall - nach sechs Monaten statistisch signifikant reduziert werden kann. [33]

In der GLAI-Studie von 2005 wurden 735 Typ 2 Diabetiker mit diabetischer Dyslipidämie verglichen, die entweder Rosiglitazon oder Pioglitazon ohne lipidsenkende Begleitmedikation zusätzlich einnahmen. Hier zeigte sich nach sechs Monaten, dass Pioglitazon auf den Lipidstoffwechsel wirkt: Es kam zu einer Reduktion der Triglyceride und zu einer Erhöhung des HDL- und LDL-Cholesterins. [13, 19]

Die erste Studie, die atherosklerotische Effekte von Pioglitazon belegte, war 2008 die Periscope-Studie (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation). 543 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus erhielten Pioglitazon oder Glimperid. Nach 18 Monaten sah man im Pioglitazon-Arm der Studie, dass es zu einer signifikanten Reduktion der koronaren Arteriosklerose bei der Bestimmung der maximalen Atheromdicke um $-0,011 \text{ mm}$ ($p = 0,006$) gemessen mittels intravaskulären Ultraschall gekommen war. Weiter war ein Anstieg des HDL-Cholesterins und eine Reduktion der Triglyceride und des CRPs sichtbar. Die Patienten hatten bessere Blutdruck-Werte. [43, 45]

In der CHICAGO-Studie (Carotid Intima-media Thickness in Atherosclerosis using Pioglitazone) verglich man 462 Diabetiker im mittleren Alter von 60 Jahren bei der Anwendung von Pioglitazon bzw. Glimperid über 72 Wochen. Im Pioglitazon-Arm der Studie kam es zu einer Reduktion der mittleren IMT der ACC um $-0,001 \text{ mm}$ und nur eine Zunahme der maximalen IMT um $+0,002 \text{ mm}$ - gemessen mittels Ultraschall - im Vergleich zum Glimperid-Arm. Hier zeigte sich eine Zunahme der mittleren IMT um $+0,012 \text{ mm}$ und der maximalen IMT um $+0,026 \text{ mm}$. Weiter sah man eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes, der Triglyceride und eine signifikante Zunahme des HDL-Cholesterins [12]. Periphere Ödeme und eine Gewichtszunahme traten unter Pioglitazonen vermehrt auf. [9, 41]

Die PROactive-Studie (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events), in der 5238 Typ 2 Diabetiker in 19 europäischen Ländern mit fortgeschrittener Arteriosklerose Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zu Lipidsenkern erhielten, zeigte, dass Pioglitazon das Risiko von Herzinfarkten, Schlaganfällen und Tod signifikant reduziert. Die Triglyceride wurden gesenkt und das HDL-Cholesterin erhöht. Insgesamt kam es zur nicht-signifikanten Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse. Als Nebenwirkungen sah man vermehrt periphere Ödeme und Herzinsuffizienz. [8, 16]

Nakamura et al. zeigten 2004 in einer Studie mit 45 normotensiven Patienten mit diabetischer Nephropathie bei Typ 2 Diabetes mellitus, dass nach 12 Monaten die IMT der A. carotis communis gemessen mittels hochauflösenden Ultraschall in der Pioglitazon-Gruppe im Vergleich zur Glimperid- und Voglibose-Gruppe um $-0,08 \text{ mm}$ signifikant geringer war. [42]

In die Pioneer-Studie wurden 192 Typ 2 Diabetiker eingeschlossen, die über sechs Monate Pioglitazon oder Glimperid erhielten. In der Pioglitazon-Gruppe sah man unter anderem, dass das LDL-Cholesterin, das hs-CRP und die IMT der A. carotis signifikant abnahmen ($-0,054 \text{ mm}$, $p < 0,0001$) und dass das HDL-Cholesterin zunahm. Es bewies den anti-entzündlichen und anti-atherogenen Effekt von Pioglitazon, der abhängig von der Blutzuckerkontrolle ist. [51]

Die japanische PROFIT-J Studie zeigte, dass die Einnahme von 30 mg Pioglitazon für weibliche und 45 mg für männliche Patienten den HbA1c-Wert als Laborwert für Diabetes mellitus, den diastolischen Blutdruck, das LDL- und das HDL-Cholesterin signifikant verbesserte. In der prospektiven Multicenter-Studie nahmen 522 diabetischen Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder Dyslipidämie im Mittel zwei Jahre teil, die eine oder mehr Folgeerkrankungen der Arteriosklerose und ein erhöhtes Schlaganfallrisiko hatten. Eine signifikante Reduktion der primären kardiovaskulären Ereignisse zeigte sich nicht. [78]

In den aktuellen Ergebnissen der IRIS-Studie (Insulin Resistance Intervention after Stroke) sieht man, dass die zusätzliche Einnahme von Pioglitazon bei Patienten nach frischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke einen erneuten Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt absolut um $2,8 \%$ bzw. relativ um 24% ($p < 0,0001$) und das Risiko eines Diabetes mellitus reduziert. In die Studie wurden 3.895 Patienten aus sieben Ländern mit einer erhöhten Insulinresistenz, aber ohne Nachweis eines Diabetes mellitus eingeschlossen. Diese erhielten über fünf Jahre bis zu 45 mg Pioglitazon am Tag im Vergleich zu Placebo. Als Nebenwirkungen bestätigten sich vermehrt Knochenbrüche sowie neue oder zunehmende Ödeme [72]. Eine erhöhte Krebsinzidenz zeigte sich nicht. [28, 29]

1.3 Bildgebung

Vor der Therapie einer Karotisstenose muss das Ausmaß und der Schweregrad der Erkrankung sowie die Lokalisation von Stenosen und die Morphologie des Ein- und Ausstromsegmentes dargestellt werden. Aktuell sind vier Verfahren zur Darstellung der extrakraniellen A. carotis, die regelmäßig angewendet werden, in Deutschland bekannt.

1.3.1 Digitale Subtraktionsangiographie

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist seit Beginn der 80er Jahre eine Möglichkeit zur intraluminalen, intraarteriellen Gefäßdarstellung aus dem Bereich der Angiographie. Hierbei werden zu verschiedenen Zeitpunkten unter Anwendung eines Kontrastmittels Bilder der zu untersuchenden Region angefertigt. Zuerst wird ein Bild, das man Maske nennt, erzeugt, wenn noch kein Kontrastmittel im menschlichen Organismus ist. Dieses Maskenbild wird digital von den folgenden Füllungsbildern subtrahiert. Danach erfolgt mittels eines Katheters die intravasale Injektion eines Kontrastmittels, das sich über die Blutbahn bis in die Körperregion, die untersucht werden soll, verteilt. Ab dem Zeitpunkt der Kontrastmittel-Gabe folgen rasche Aufnahmen, die die zeitliche und räumliche Verteilung des Kontrastmittels zeigen [25, 37]. Hierdurch können Gefäßlumen, Stenosen, intraluminale Thrombosen und extrakranielle Gefäßverschlüsse mit einer hohen Ortsauflösung dargestellt werden. Während der Untersuchung ist auch eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) oder eine Stent-Einlage möglich. Regelmäßige Anwendung findet dieses Verfahren bei der Darstellung der Aa. carotides oder der Beinarterien im Rahmen einer arteriellen Verschlusskrankheit, aber auch bei intrakraniellen Aneurysmen, akuten Blutungen und anderem [50].

Nachteil dieser Untersuchung ist, dass es sich um ein invasives Verfahren handelt. Der Zugang des Katheters erfolgt meist transfemoral über eine Arterie, aber auch cubital oder radial mit dem Risiko von postinterventioneller arterieller Nachblutung, Thrombosen, Gefäßperforation oder -dissektion. Weiter bestehen eine Strahlenbelastung durch die Anwendung von Röntgenstrahlen und das Risiko einer allergischen Reaktion auf das Kontrastmittel. Das perivaskuläre Weichteilgewebe kann nicht beurteilt werden. Für Patienten mit einer Niereninsuffizienz besteht eine Kontraindikation. Eine prä- und

postinterventionelle Medikation ist bei der Einnahme von Metformin oder bei einer Hyperthyreose obligat. Außerdem trägt diese Untersuchung höhere Kosten im Vergleich zur Sonographie. [54]

1.3.2 CT-Angiographie

In der CT-Angiographie werden Gefäße mittels Mehrzeilen-Computertomographie dargestellt. Aus den Schichtbildern werden mithilfe von Computern die Gefäße segmentiert und in frei rotierbare 3D-Bilder wiedergegeben. Die intravenöse Gabe von jodhaltigen Kontrastmittel ist erforderlich, um die Blutgefäße gegenüber der Umgebung zu kontrastieren. Das Kontrastmittel wird hier in der Regel über eine Armvene gegeben. Mit Gabe des Kontrastmittels wird die Aufnahme der zu untersuchenden Gefäßregion gestartet, die nur wenige Sekunden dauert. Die Untersuchung ist technisch einfacher und risikoärmer als die digitale Subtraktionsangiographie. [54]

Nachteil ist vor allem, dass die Detailauflösung auch durch modernste Scanner noch zu gering ist. Therapeutische Eingriffe sind nicht möglich, sodass eine zweite Strahlenbelastung und eine erneute Kontrastmittel-Gabe bei einer Intervention folgen. Außerdem ist eine Beurteilung der Gefäßwand nicht möglich.

1.3.3 Sonographie

Seit Ende der 80er Jahre ist es möglich mittels hochauflösender Ultraschallgeräte die Wand arterieller Gefäße darzustellen und ihre Intima-Media-Dicke zu messen. Physikalisch nutzt man Reflexionsphänomene an Grenzonen unterschiedlicher Schallimpedanzen, wo es zu einem so genannten Grenzzonenreflex kommt. Die Grenzzonen der Gefäße sind zwischen der Lumen-Intima- und der Media-Adventitia-Grenzschicht.

Ergänzend wird heutzutage die farbkodierte Duplexsonographie benutzt. Hier wird das zweidimensionale Schnittbild (B-Scan), bei dem Gefäßweite und -verlauf in Echtzeit dargestellt werden, mit der Doppler-Sonographie kombiniert. Bei der Dopplertechnik nutzt man die Frequenzverschiebungen an bewegten Reflektoren (hier: Erythrozyten in den Gefäßen). Strömungsgeschwindigkeiten und -richtungen können farblich kodiert dargestellt werden. Das axiale Auflösungsvermögen beträgt das 1- bis 1,5-fache der

Wellenlänge der Arbeitsfrequenz, d.h. 0,2 - 0,3 mm bei einem 7,5 MHz Schallkopf. [14, 31, 54]

Sonographische Zeichen einer Arteriosklerose können Wandverkalkungen, stenosierende Plaques, Ektasien oder Aneurysmen sein. Als prognostischer Marker der Arteriosklerose wird die Intima-Media-Dicke im Bereich der A. carotis communis gemessen. Durch diese Messung kann man Rückschlüsse auf eine Arteriosklerose an Gefäßen im restlichen Körper ziehen. [39]

Vorteil dieser Methode ist, dass sie nicht invasiv, schmerzfrei, schnell und einfach möglich ist und es standardisierte Protokolle, die Screening-Verfahren und Verlaufskontrollen ermöglichen, gibt. Eine Interpretation des Befundes und ggf. eine Einleitung einer Intervention sind sofort möglich. Ein Ultraschallgerät hat geringe Betriebs- und Anschaffungskosten und ist ubiquitär verfügbar.

Für diese Untersuchung braucht man einen Arzt mit Übung und Erfahrung sowie genauen anatomischen Kenntnissen. Schwierigkeiten bestehen bei adipösen Patienten sowie bei tiefer gelegenen oder intrakraniellen Strukturen. Bei Luft oder Knochen kommt es zu einer Totalreflexion und diese Methode ist damit nicht anwendbar. Auch führen kalzifizierte Plaques in den Gefäßen zu Schallschatten, wodurch an dieser Stelle keine diagnostische Aussage möglich ist. Echoarme Gefäßwandauflagerungen können im zweidimensionalen Bild unerkant bleiben [31]. Die Sonographie hat eine schlechtere Weichteilauflösung als das MRT und damit eine Limitation bei der Beurteilung der Gefäßwand.

In Deutschland ist aktuell das Screening der Arteriosklerose mittels IMT-Messung eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) für Patienten. Mittels Sonographie kann die hintere und die vordere Wand der IMT der A. carotis beurteilt werden. Man misst die Dicke der Intima und Media des Gefäßes ohne Berücksichtigung der Adventitia (Tab. 2).

1.3.4 Kernspintomographie

Die Kernspintomographie wird mittlerweile für verschiedenste Indikationen, wie Hirnerkrankungen, Tumoren des Abdomens und Beckens oder muskuloskelettale Tumoren und Traumata eingesetzt. Seit Mitte der 90er Jahre haben verschiedene Studien gezeigt, dass das MRT eine nicht-invasive Bildgebung des Arterienlumens und detaillierte Informationen über Charakteristika von Gefäßwänden ermöglicht. Heutzutage ist die MR-Gefäßwandbildgebung zur Detektion von subklinischer und fortgeschrittener Arteriosklerose einsetzbar [63, 70, 80, 81].

Das Phänomen der Kernspinresonanz basiert auf der Interaktion zwischen Radiowellen und Wasserstoffkernen in der Gegenwart eines statischen, magnetischen Feldes B_0 . Da die Wasserstoffkerne, die im gesamten menschlichen Körper reichlich vorkommen, ein einziges positiv geladenes Proton beinhalten und die Eigenschaft eines Eigendrehimpulses (Kernspin) besitzen, erzeugen sie ein kleines magnetisches Feld. Die Protonen richten sich in einem externen Magnetfeld parallel bzw. antiparallel aus. Durch die Magnetisierung der Protonen werden sie empfindlich für den Einfall einer Radiowelle mit einer bestimmten Frequenz (Hochfrequenz-Impuls, HF-Puls), zu der sie in Resonanz schwingen. Eine Energieübertragung auf die Protonen findet statt und eine transversale Magnetisierung M_{xy} wird erzeugt. Diese rotiert nach Abschaltung des Resonanzfrequenz-Pulses (RF-Puls) um die B_0 -Achse. So wird ein messbarer Strom erzeugt. Die räumliche Änderung des Magnetfeldes (Gradienten) erlaubt es M_{xy} räumlich zu kodieren und so tomographische Bilder zu erzeugen. [53]

Die Magnetisierung ist eine Vektorgröße, die anschaulich als zwei Komponenten dargestellt werden kann. Die Längskomponente, auch Z-Achse genannt, verläuft in Richtung der externen Magnetfeldlinien und wird als Longitudinalmagnetisierung M_z bezeichnet. Die zweite Komponente, die senkrecht zur Längskomponente steht, beschreibt die xy-Fläche und wird Transversalmagnetisierung M_{xy} genannt. Nur die Transversalmagnetisierung, die durch eine Rotation des Magnetvektors durch einen Hochfrequenz-Puls erzeugt werden kann, erzeugt ein messbares Signal. Die Longitudinalmagnetisierung ist nicht messbar, da sie die gleiche Richtung wie das externe Magnetfeld hat.

Beim Einstrahlen eines HF-Pulses entsteht eine transversale Magnetisierung und die Longitudinalmagnetisierung nimmt ab. Nach Abschalten des HF-Pulses kommt es zur Longitudinalrelaxation. Die Longitudinalmagnetisierung geht auf den Ursprungswert

zurück, indem die Energie der Protonen (= Spin) an die Umgebung (= Gitter) abgegeben wird (Spin-Gitter-Relaxation). Dabei bezeichnet die longitudinale Relaxationszeit $T1$ eine Zeitkonstante, die beschreibt, wie schnell die Erholung bis zum Ausgangswert der Longitudinalmagnetisierung ist. Gleichzeitig baut sich die neu erzeugte Transversalmagnetisierung ab (Spin-Spin-Relaxation). Die transversale Relaxationszeit $T2$ ist eine Zeitkonstante, die angibt, wie schnell die transversale Magnetisierung abklingt und zeigt dadurch indirekt die maximale mögliche Messzeit an. Abhängig vom Gewebetyp haben die Wasserstoffprotonen verschiedenen Relaxationseigenschaften. Diese Eigenschaften und die Protonendichte wirken spezifisch auf die transversale Magnetisierung ein und resultieren in verschiedene Gewebeintensitäten im Bild.

Der resultierende Gewebekontrast hängt von mehreren Faktoren ab. Insbesondere kann durch gezielte Wahl der Messsequenz (Spin-Echo vs. Gradienten-Echo) und der Bildgebungsparameter (Echozeit TE: Zeit zwischen Erzeugung und Messung von M_{xy} ; Repetitionszeit TR: Zeit zwischen aufeinanderfolgenden Anregungen; Anregungswinkel α : Rotationswinkel von M bei jeder Anregung) ein weites Spektrum von Kontrasten erzielt werden.

Relevante Kontraste umfassen:

- Proton Density (PD): Kontrast dominiert durch lokale Variation der Protonendichte (Magnetisierung)
- T1-weighted (T1W): Kontrast dominiert durch T1-Unterschied der Gewebe
- T2-weighted (T2W): Kontrast dominiert durch T2-Unterschied der Gewebe
- Angiographie: Kontrast dominiert von der Bewegung der Magnetisierung, d.h. vom Fluss

MR-Techniken

Schon 1994 entwickelten Yuan et al. Techniken für die hochauflösende Bildgebung von atherosklerotischen Plaques mittels MRT. Hier zeigte sich, dass MRT-Bilder von Carotis-Plaques mit 3D-Turbospinecho- und 2D-Gradientenecho-Sequenzen sowie speziellen Oberflächenspulen mit den histologischen Daten gut übereinstimmen. [79]

Yuan et al. entwickelten und testeten neue Sequenzen und Mess-Protokolle nach der Einführung eines 3-Tesla-MRTs [84]. Diese Techniken und Protokolle kamen bei dieser vorgestellten Studie zur Anwendung.

Methode der ersten Wahl zur Darstellung des intrakraniellen Gefäßsystems ist die Time-of-Flight (TOF)-Angiographie: Diese Technik nutzt aus, dass durch die magnetisch gesättigte Schicht ständig frisch einströmendes Blut fließt, das ein maximales Signal bei höherer Magnetisierung abgibt. Gleichzeitig wird die Magnetisierung des stationären Gewebes durch die repetitiven, schnellen Hochfrequenz-Pulse der MRT-Pulssequenz reduziert (gesättigt). So werden die Blutgefäßen mit fließendem Blut signalreich dargestellt. Insgesamt besteht ein hoher Kontrast zwischen Blutgefäß und stationären Gewebe. Es ist daher kein Kontrastmittel nötig. Gemessen wird das 3D-Volumen aus einzelnen Schichten senkrecht zum zu untersuchenden Gefäß. Das extra- und intrakranielle Gefäßsystem mit Stenosen oder Verschlüssen kann dargestellt werden. Nachteilig ist die relativ lange Messzeit. [27]

Eine Weiterentwicklung der MR-Technologie ist die kontrastverstärkte MR-Angiographie (CE-MRA). Sie wird häufig mit der TOF-MRA kombiniert. Hier wird das Blut und das Gewebe in der Messschicht durch schnelle T1-gewichtete Gradientenechosequenzen gesättigt, die vor und nach Kontrastmittelgabe an identischer Position durchgeführt werden. Gemessen werden kleine Schichtdicken quer zum Gefäß und das Messvolumen addiert. Durch die Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittelbolus erfolgt eine starke T1-Verkürzung und damit werden T1-gewichtete Aufnahmen signalreich dargestellt. Dadurch können Messzeiten von weniger als 25 Sekunden erreicht werden, sodass Untersuchungen in einer Atemanhaltephase möglich sind. Voraussetzung für eine hohe Auflösung und Bildqualität sind dementsprechende Computer mit Hardware und Hochfeldgeräte mit mindestens einem Tesla Feldstärke. Die Darstellung des gesamten arteriellen Systems im Bereich der A. carotis und von intrakraniellen Arterien ist möglich. [27, 54]

Eine weitere Methode zur MR-Blutgefäßdarstellung ist die Black-Blood-Technik. Hier erscheint das Lumen der Gefäße signalfrei und wird somit nicht dargestellt. Das umliegende Gewebe und die Gefäßwand werden im Multikontrast mit T1-, T2- oder PD-Gewichtung abgebildet. Flussartefakte werden vermieden. So werden neben Gefäßstenosen auch Gefäßplaques identifiziert, sodass diese Technik erste Anzeichen von Arteriosklerose erkennt. [47, 82]

Eine Übersicht von Gefäßplaques im MRT in verschiedenen Gewichtungen zeigen Tabelle 1 und Abbildung 1.

Tabelle 1: Charakteristika von Gefäßplaques im MRT abhängig von der MR-Gewichtung zu unterschiedlichen Geweben [15, 83]

o = isodens, + = hyperdens bzw. - = hypodens zum benachbarten Muskel
(MR = Magnet-Resonanz; MRT = Magnetresonanztomographie;
PD = Protonendichte; TOF = Time-of-Flight;
T1W/T2W = T1-/T2-gewichtet)

	TOF	T1W	T2W	PD
Bindegewebe	o	o	o	o
Kalzifizierung	-	-	-	-
Lipid-reicher/ nekrotischer Kern	o	o	-	-/o
Einblutung	+	+	-/+	-/+

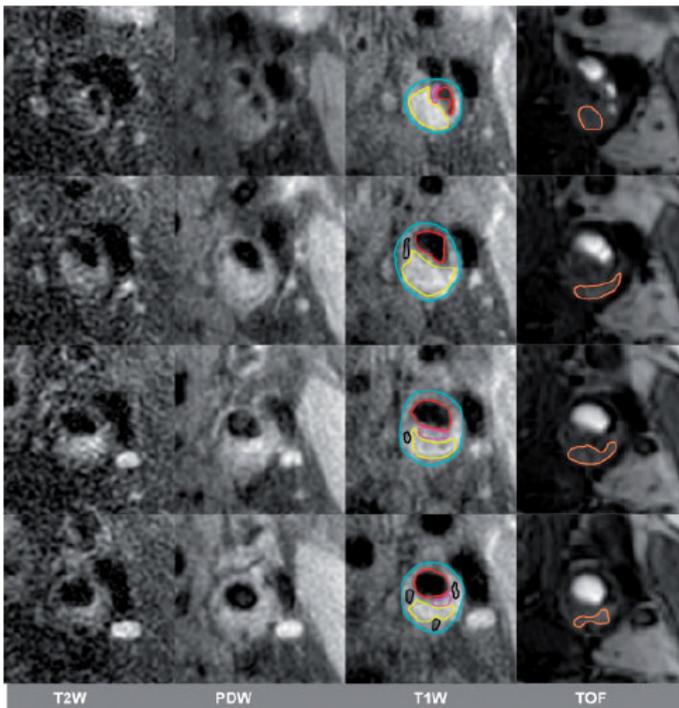


Abbildung 1: Plaque der Arteria carotis im MRT, dargestellt in unterschiedlichen MR-Gewichtungen [57]

rot = Lumen, blau = äußere Gefäßwand, gelb = Lipid-reicher/nekrotischer Kern, schwarz = Kalzifizierung, pink = lockeres Bindegewebe bzw. orange = Einblutung

(MR = Magnet-Resonanz; MRT = Magnetresonanztomographie;
PDW = Protonendichte-gewichtet; TOF = Time-of-Flight;
T1W/T2W = T1-/T2-gewichtet)

Gefäßwanddicke im MRT

Pan et al. [49] bewiesen 1995, dass mittels ex vivo MRT-Messungen die Stenose im Arterienlumen sehr nahe mit dem Plaque in der Atheromwand und dem Gefäßlumen nach Karotisendarteriektomie korreliert. Weiter zeigte diese Studie, dass die in vivo MRT-Messung mit den ex vivo MRT-Messungen stark übereinstimmt.

Im MRT sieht man neben dem Gefäßlumen die Gefäßwand mit Intima, Media und Adventitia. Frühveränderungen der Arteriosklerose sind in Form von Wandverdickungen und -veränderungen darstellbar. Weiter ist im MRT ein guter Kontrast des perivaskulären Weichteilgewebe und der Inhalt des atherosklerotischen Plaques mit Bindegewebe, Kalzifizierung, lipidreichem/nekrotischem Kern oder Einblutung sichtbar und analysierbar (Tab. 1). [84]

Im Gegensatz dazu ist mithilfe der Sonographie die Dicke der Intima-Media messbar. Eine Beurteilung der gesamten Gefäßwand oder des perivaskulären Weichteilgewebe ist nicht möglich (Tab. 2).

Eine Zusammenfassung der verschiedenen Bildgebungsverfahren der extrakraniellen A. carotis stellt Tabelle 3 dar.

Tabelle 2: Darstellung der Gefäßwand (Intima, Media und Adventitia) und des perivaskulären Weichteilgewebes in verschiedenen Bildgebungen
 + = darstellbar; - = nicht darstellbar
 (CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie)

	Sonographie	CT	MRT
Intima	+	+	+
Media	+	+	+
Adventitia	-	+	+
perivaskuläres Weichteilgewebe	-	-	+

Tabelle 3: Zusammenfassung der Bildgebung von Gefäßen

(CT = Computertomographie; DSA = digitale Subtraktionsangiographie;
MRT = Magnetresonanztomographie;
2D = zweidimensional; 3D = dreidimensional)

	DSA	CT	MRT	Sonographie
Dimension	2D	3D	3D	2D
Darstellung	Gefäßlumen mit Stenosen, Thrombosen oder Gefäßverschlüsse	Gefäßlumen mit Stenosen, Thrombosen oder Gefäßverschlüsse	Gefäßwand, Gefäßlumen, perivaskuläres Weichteilgewebe	Intima-Media des Gefäßes, Gefäßweite, -verlauf
Kontrastmittel	jodhaltig	jodhaltig	gadoliniumhaltig	—
Strahlenbelastung	ja	ja	nein	nein
Intervention möglich	ja	nein	nein	nein
Fehlende Darstellung	Gefäßwand, perivaskuläres Weichteilgewebe	Gefäßwand aufgrund geringer Auflösung		perivaskuläres Weichteilgewebe
Grenzen	Niereninsuffizienz, Schwangerschaft	Schwangerschaft	Herzschritmacher, Metallimplantate	Adipositas, Luft / Knochen

1.4 Fragestellung

Die Prävention der Arteriosklerose ist zur Vorbeugung von einem Apoplex oder einem Herzinfarkt wichtig. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Glitazone eine anti-atherogene Wirkung haben. Andere Studien haben gezeigt, dass die Messung der Gefäßwanddicke als Parameter der Arteriosklerose mittels MRT möglich ist.

Ziel dieser hier vorgestellten Studie war es, die Wirkung von Pioglitazon auf die Dicke der Gefäßwand bei nicht-diabetischen Patienten gemessen mittels MRT zu beurteilen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie der klinischen Phase II. Es ist eine monozentrische Studie mit Patienten der Abteilung Innere Medizin II der Universitätsklinik Ulm (Studiencode IMT-MRI-TRIAL-2006 mit Pioglitazon; EudraCT-Nr. 2006-000171-15). Die Studie erfolgte in Kooperation mit dem Pharmaunternehmen Takeda. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt (Antrag Nr. 186/06).

2.1.1 Einschluss-, Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten beider Geschlechter im Alter von 30 bis einschließlich 79 Jahren eingeschlossen. Vorausgesetzt wurde eine bestätigte und als Arteriosklerose definierte Gefäßerkrankung wie eine koronare Herzkrankheit, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Carotisplaques. Zusätzlich mussten die Patienten einen normalen HbA1c ($< 6\%$) und einen normalen Nüchternblutzucker ($< 80\text{ mg/dl}$) vor Randomisierung zum Ausschluss eines Diabetes mellitus nachweisen.

Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Studie (Universitätsklinikum Ulm, 2006)
(MR = Magnet-Resonanz; NYHA = New York Heart Association)

1.	Hämodynamisch instabiler Patient, instabiles akutes Koronarsyndrom oder Zustand nach akutem Myokardinfarkt vor weniger als vier Tagen
2.	Bekannter Diabetes mellitus Typ I oder Typ II
3.	Anamnese einer Herzinsuffizienz (NYHA I - IV) oder einer relevanten respiratorischen, renalen (Kreatinin $> 2,0 \text{ mg/dl}$), gastrointestinalen bzw. hämatologischen Erkrankung
4.	Anamnese eines Nierenversagens mit notwendiger Hämodialyse
5.	Inadäquate Leberfunktion
6.	Anamnese von schweren oder multiplen Allergien oder systemischen, inflammatorischen Erkrankungen
7.	Anamnese einer früheren Krebserkrankung oder einer Antikrebstherapie aus den letzten fünf Jahren
8.	Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Pioglitazon oder andere Thiazolidindione
9.	Vorbehandlung mit Thiazolidindionen innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn
10.	Schwere Klaustrophobie und/oder MR-inkompatible Implantate
11.	Drogen- oder Alkohol-Abusus bis vor fünf Jahren, Blutspende bis vor 30 Tagen
12.	Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption betreiben
13.	Jeder andere Zustand, der gemäß Prüfarzt zu einem unangemessen hohen Risiko für den Patienten bei Teilnahme an dieser Studie führt
14.	Der Studienpatient ist ein Mitarbeiter eines beteiligten Prüfarztes oder eines beteiligten Institutes, einschließlich des Sponsors der Studie
15.	Behandlung mit anderen Studienmedikamenten während dieser Studie oder während einer Zeit von 30 Tagen vor Beginn dieser Studie
16.	Parallele Teilnahme an einer anderen oder vormals an dieser Studie

2.1.2 Studienablauf

Die Patientenaufklärung zur Teilnahme an der Studie erfolgte in schriftlicher Form und nach einem persönlichen Gespräch mit einem Prüfarzt. Das Einverständnis des Patienten wurde schriftlich festgehalten. Die Randomisierung zu einer der beiden Behandlungsgruppen fand nach Studieneinschluss der Patienten statt, der das Einholen der Einwilligungserklärung sowie die erste Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien mit einschloss.

Die Teilnehmer wurden für 24 Monate mit 45 mg Pioglitazon oder einem nicht-unterscheidbaren Placebo behandelt. Die Medikation erfolgte einmal täglich als Add-on-Therapie zusätzlich zu dem routinemäßigen kardiovaskulären Medikationsschema (einschließlich ASS, ACE-Hemmer und Statine).

Bei der Aufnahmeuntersuchung am Tag 1 wurden die Vitalparameter Body-Mass-Index (BMI), Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck bestimmt. Zusätzlich wurden Sicherheitslaborparameter mit Lipidprofil erhoben. Die Sicherheitslaborparameter beinhalteten die Werte von Nüchtern glukose, HbA1c, Insulin, Creatinin, AST, ALT, γ -GT, Creatininkinase. Das Lipidprofil bestand aus Gesamtcholesterin-, HDL-, LDL-Cholesterin-, Triglycerid-Werten. Serielle MRT-Untersuchungen der Carotiden wurden durchgeführt, um die Dicke der Gefäßwände zu messen.

Die Bestimmung der Vitalparameter, der Sicherheitslaborparameter und die MRT-Untersuchungen der Carotiden wurden nach zwölf und 24 Monaten wiederholt. Die Laborparameter des Lipidprofils wurden nach 24 Monaten kontrolliert.

Das primäre Studienziel bestand darin, die mögliche Unterschiede im Effekt auf die Gefäßwand einer Add-on-Therapie mit 45 mg Pioglitazon im Vergleich zu einem Placebo zu erhalten. Die Auswertung der Parameter bezüglich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit mittels Messungen der Gefäßwanddicke und Laborparametern waren sekundäre Studienziele. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Mai 2007 bis September 2010.

2.2 MRT

Die Patienten wurden in liegender Position mittels hochauflösenden MRT (Philips-Intera 1,5-T-Ganzkörperscanner, Universitätsklinik Ulm) in einem Magnetfeld von 1,5 Tesla untersucht. Spezielle Carotiden-Empfangsspulen (Machnet) sorgten für ein höheres SNR (signal to noise ratio) und erlauben damit eine bessere räumliche Auflösung. Zur Darstellung des Verlaufs der Arterien wurde eine routinemäßige Time-of-flight-Angiographie verwendet (Abb. 2).

Mit Zentrierung auf den Carotisbulbus bzw. die Bifurkation der A. carotis erfolgten T1-, T2- und PD-gewichtete Black-Blood-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen in axialer Orientierung für die Gefäßwand-Darstellung der Arterien. Das Protokoll mit den Sequenzen ist in Tabelle 5 dargestellt. Die plantare Auflösung betrug $0,45 \times 0,45 \text{ mm}^2$ für die T1-, T2-, und PD-gewichteten Sequenzen. Die Messungen erfolgten mit einer Schichtdicke (SD) von 2 mm und mit einer Gefäßausdehnung von mindestens 1 cm über und unter der Carotis-Bifurkation (Abb. 4). Sie wurden zur Minimierung von Flussartefakten kardial mittels EKG getriggert. Mithilfe der Philips-View-Forum-Workstation wurden die MRT-Bilder bearbeitet, auf einer Festplatte gespeichert und auf DVD im DICOM-Format gesichert.

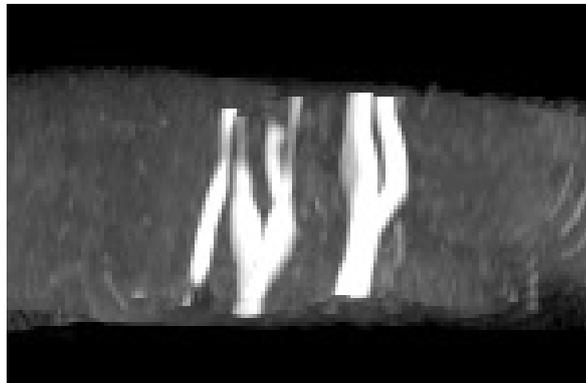


Abbildung 2: Time-of-flight-Angiographie der Bifurkationen der Arteria carotis beidseits in der Sagittal- bzw. Frontalebene

Tabelle 5: Protokoll der Sequenz-Parameter für das Multikontrast-MRT

(FoV = Field of View; MRT = Magnetresonanztomographie;

PDW = Protonendichte-gewichtet; SD = Schichtdicke; TE = Echozeit;

TOF = Time-of-Flight; TR = Repetitionszeit; T1W/T2W = T1-/T2-gewichtet)

	TE [ms]	TR [ms]	FoV [ms]	SD [mm]	Auflösung [mm ²]
T1W	36,0	750	150	2	0,45 x 0,45
T2W	52,0	1250	150	2	0,45 x 0,45
PDW	10,4	1250	150	2	0,45 x 0,45
TOF	4,0	30	150	2	0,30 x 0,30

2.2.1 Anatomie

Topographisch lässt sich der Hals in den vorderen und seitlichen Halsbereich sowie den dorsal gelegenen Nacken einteilen.

Der vordere Halsbereich wird beidseits von den Mm. sternocleidomastoidei eingerahmt. Am vorderen Rand des Muskels befindet sich im Trigonum caroticum die Gefäß-Nerven-Scheide mit der A. carotis interna, der V. jugularis interna und dem N. vagus, nachdem sich in diesem Bereich ungefähr auf Höhe des Halswirbels C4 die A. carotis communis an der Bifurkation in die A. carotis interna und externa geteilt hat. Zentral im vorderen Halsbereich befindet sich der Eingeweideschlauch mit dem Larynx, der Trachea, dem Ösophagus und der Schilddrüse. [4]

Im seitlichen Halsbereich findet man den Plexus brachialis und cervicalis, Gefäßverzweigungen der A. subclavia und der A. carotis externa, Lymphknoten und Muskulatur [4]. Der Hals, der zwischen Unterkiefer bzw. Schädelbasis und Sternum bzw. Clavicula liegt, beinhaltet auf kleinsten Raum neben großen Strukturen wie Ösophagus und Trachea viele Leitungsbahnen, die den Kopf mit dem Rumpf arteriell, venös, nerval, lymphatisch oder muskulär verbinden.

2.3 Messung der Gefäßwanddicken

Vor Bearbeitung der Gefäßwanddicken wurde die Qualität der Bilder in die Qualitäten I bis III kategorisiert. Bildqualität I entspricht einer exzellenten Qualität der MRT-Bilder in axialer Ebene von 0 bis 360° (Abb. 3 links). Bei der Bildqualität II sind nur bestimmte Gradzahlen eindeutig erkennbar und auch nur diese wurden ausgewertet (Bsp.: 270–180°, Abb. 3 mittig). Bilder mit der Qualität III wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da diese aufgrund unterschiedlicher Ursachen wie Artefakte, z.B. durch Bewegung des Patienten unbrauchbar waren (Abb. 3 rechts).



Abbildung 3: Bildqualitäten der MRT-Bilder bei der Darstellung der Arteria carotis
 links: Qualität I = 0–360° gut dargestellt,
 mittig: Qualität II = 270–180° gut dargestellt,
 rechts: Qualität III = keine gute Darstellung der Gefäßwand
 (MRT = Magnetresonanztomographie)

Die Dicke der Gefäßwand der Carotiden wurden an den drei definierten Stellen pro Körperseite in axialer Schnittebene auf den MRT-Bildern dargestellt. Zuerst wurde der Bulbus carotis mit dem größten Lumen unterhalb der Bifurkation definiert. Von dieser Stelle ausgehend 1 cm proximal und distal wurde die A. carotis communis und die A. carotis interna bestimmt (Abb. 4). Die Dicke der Gefäßwand wurde definiert als Abstand zwischen innerer und äußerer Gefäßwandgrenze (Abb. 5).

So erhielten wir im optimalen Fall sechs Einzelmessungen pro Patient zu drei verschiedenen Zeitpunkten.

Die zu untersuchenden Größen wie Fläche, maximale Dicke und mittlere Dicke der Gefäßwand wurden mithilfe des Softwareprogrammes QPlaque® MR (Medis, Leiden, The Netherlands) berechnet.

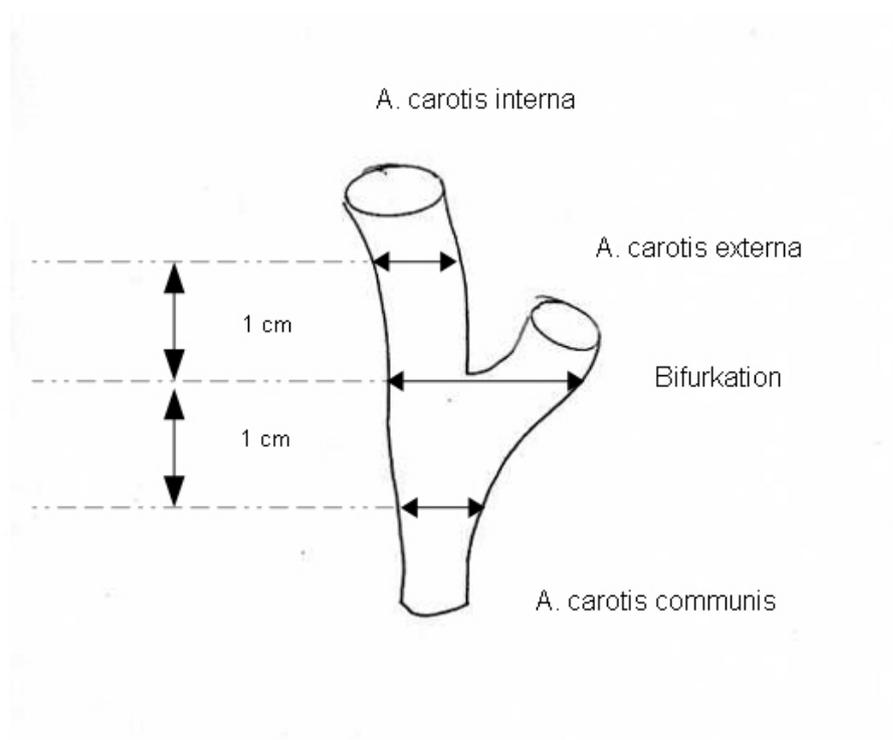


Abbildung 4: Carotis-Bifurkation mit den drei untersuchten Messstellen auf Höhe der Arteria carotis interna, der Bifurkation und der Arteria carotis communis (von oben nach unten)

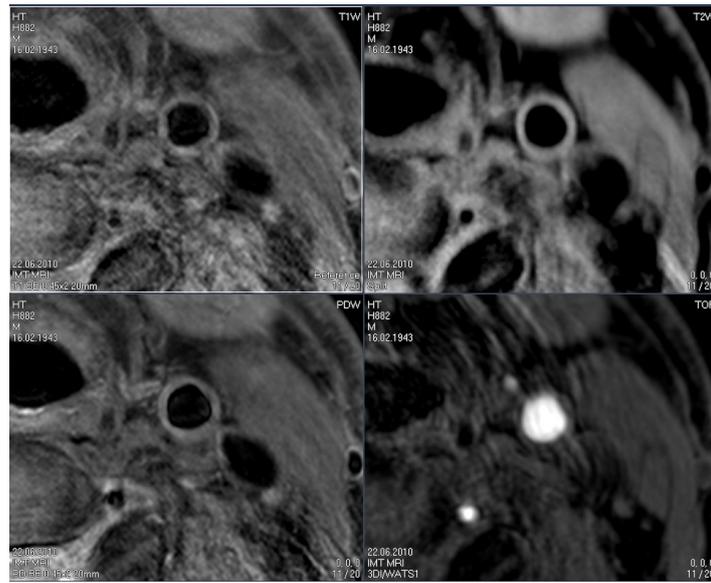


Abbildung 5: Darstellung der Gefäßwand der Arteria carotis im MRT-Bild in T1-, T2-, PD-Gewichtung und TOF-Angiographie in der Transversalebene (PD = Protonendichte; TOF = Time-of-flight)

2.4 QPlaque® MR

QPlaque® MR (Medis, Leiden, The Netherlands) ist eine Software zur Analyse von Gefäßwänden der Aa. carotides in MRT-Untersuchungen.

Zu Beginn wurde per Hand das obere (A. carotis interna) und das untere Ende (A. carotis communis) des zu untersuchenden Gefäßes markiert. Mithilfe des Programms wurden die inneren und äußeren Grenzen des Gefäßes in der axialen Schicht automatisch ermittelt und dann per Hand optimiert (Abb. 6, Abb. 7). Diese Bilder wurden im DICOM-Format gespeichert. Das Programm berechnete die Fläche sowie alle 3,6° die Dicke der Gefäßwand in jedem Schichtbild. Diese Daten wurden in eine XML-Dateien exportiert, aus der die Werte für die Fläche, maximale Dicke und die mittlere Dicke der Gefäßwand ausgelesen werden konnten.

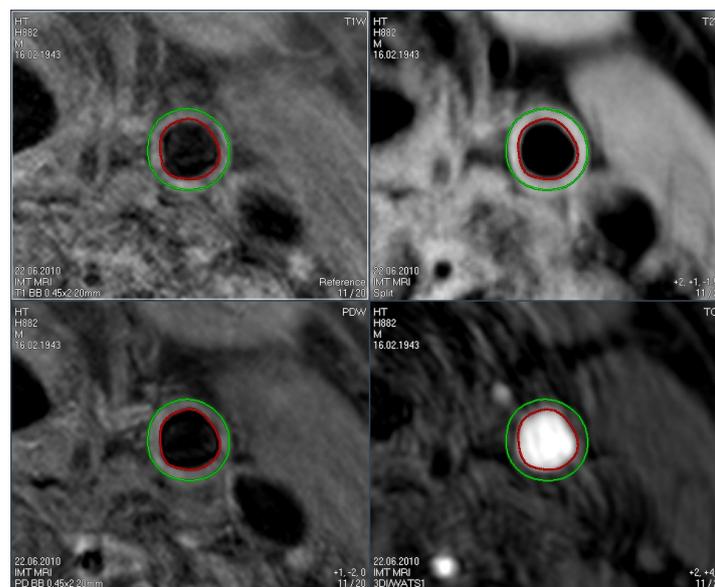


Abbildung 6: Kontur der Gefäßwand der Arteria carotis im MRT-Bild in T1-, T2-, PD-Gewichtung und TOF-Angiographie
grün= äußere Gefäßwand, rot = innere Gefäßwand
(MRT = Magnetresonanztomographie; PD = Protonendichte;
TOF = Time-of-flight)

2.4.1 Ermittlung der Messwerte

Die Fläche der Gefäßwand wurde durch das Programm QPlaque® MR als Fläche der gesamten äußeren Kontur (grüne Markierung) subtrahiert von der Fläche der inneren Kontur (rote Markierung) berechnet und als Wert in der XML-Datei gespeichert (Abb. 6, Abb. 7).

Zur Ermittlung der maximalen Dicke der Gefäßwand wurden die Dicken der Gefäßwand abhängig vom Winkel mit Hilfe eines Ausleseprogramms aus der XML-Datei ausgelesen und mittels eines Graphens visualisiert. Aus dieser Abbildung konnte man die maximale Dicke ablesen (Abb. 8). Gleichzeitig berechnete das Programm als Mittelwert aller Messwerte die mittlere Dicke.

Bei den MRT-Bildern mit Bildqualität II wurden nur bestimmte Winkelgrade ausgewertet, die eindeutig im MRT waren. Die Überschneidungswinkelgrade der zu vergleichenden Messungen wurden mit Hilfe eines anderen Ausleseprogramms ausgelesen und als Mittelwerte dieser Messwerte als mittlere Dicke verglichen.

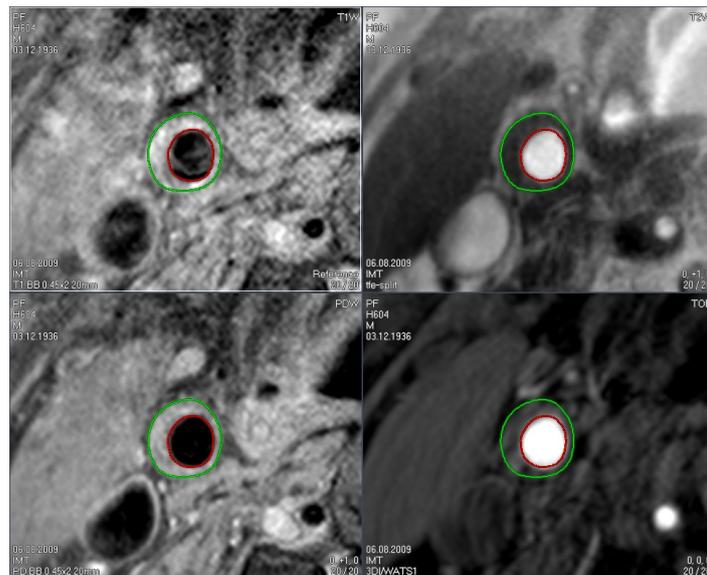


Abbildung 7: Arteria carotis communis dextra mit Plaque in T1-, T2-, PD-Gewichtung und TOF-Angiographie
grün= äußere Gefäßwand, rot = innere Gefäßwand
(PD = Protonendichte; TOF = Time-of-flight)

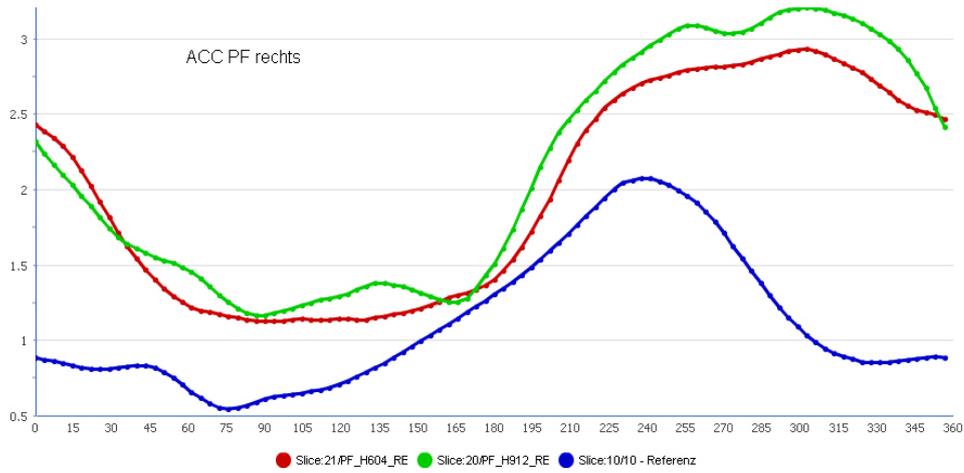


Abbildung 8: Dicke der Gefäßwand der rechten Arteria carotis communis in $[mm]$ abhängig vom Winkel in $[^\circ]$ bei einem Patienten mit Arteriosklerose (Universitätsklinikum Ulm, 2007) (ACC = Arteria carotis communis)

2.5 Statistik und Berechnungen

Für die statistische Auswertung wurden die Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Vergleiche der Mittelwerte der Gefäßwanddicke einer Gruppe wurden mit dem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede analysiert. Mittels t-Test für ungepaarte Stichproben wurden Vergleich zwischen Pioglitazon und dem Placebo untersucht.

Veränderungen wurden als statistisch signifikant bewertet, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

Insgesamt wurden 50 nicht-diabetische Patienten mit gesicherter Arteriosklerose in die Studie eingeschlossen, wobei 25 Patienten nach Randomisierung der Pioglitazon-Gruppe, 25 der Placebo-kontrollierten Gruppe angehörten.

Von allen Patienten beendeten fünf Patienten die Studie vorzeitig auf eigenen Wunsch ohne Angabe von Gründen. Fünf Patienten wurden nachträglich aufgrund eines Metallsplitters, beginnender Demenz, nachträglicher Stentimplantation in den Carotiden, Karzinomerkrankung oder Platzangst ausgeschlossen. Bei zwei Patienten musste die Studie vorzeitig entblindet werden: zum einem wegen Gewichtszunahme, zum anderen wegen neurologischer Doppelbilder. Zusätzlich nahmen vier Patienten nur ein Jahr an zwei Messungen teil.

Die Studie wurde mit drei Messungen von 14 Patienten in der Pioglitazon-Gruppe und 20 Patienten in der Placebo-Gruppe beendet (Abb. 9). Während des Studienzeitraums von zwei Jahren wurden keine ernsthaften unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet.

3.1.1 Basisdaten

Die beiden Gruppen waren hinsichtlich der klinischen Basisdaten Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), kardiovaskulären Risikofaktoren, Parameter des Glukose-, Cholesterinstoffwechsels, Leberwerte, systolischen und diastolischen Blutdruckwerte vergleichbar (Tab. 6).

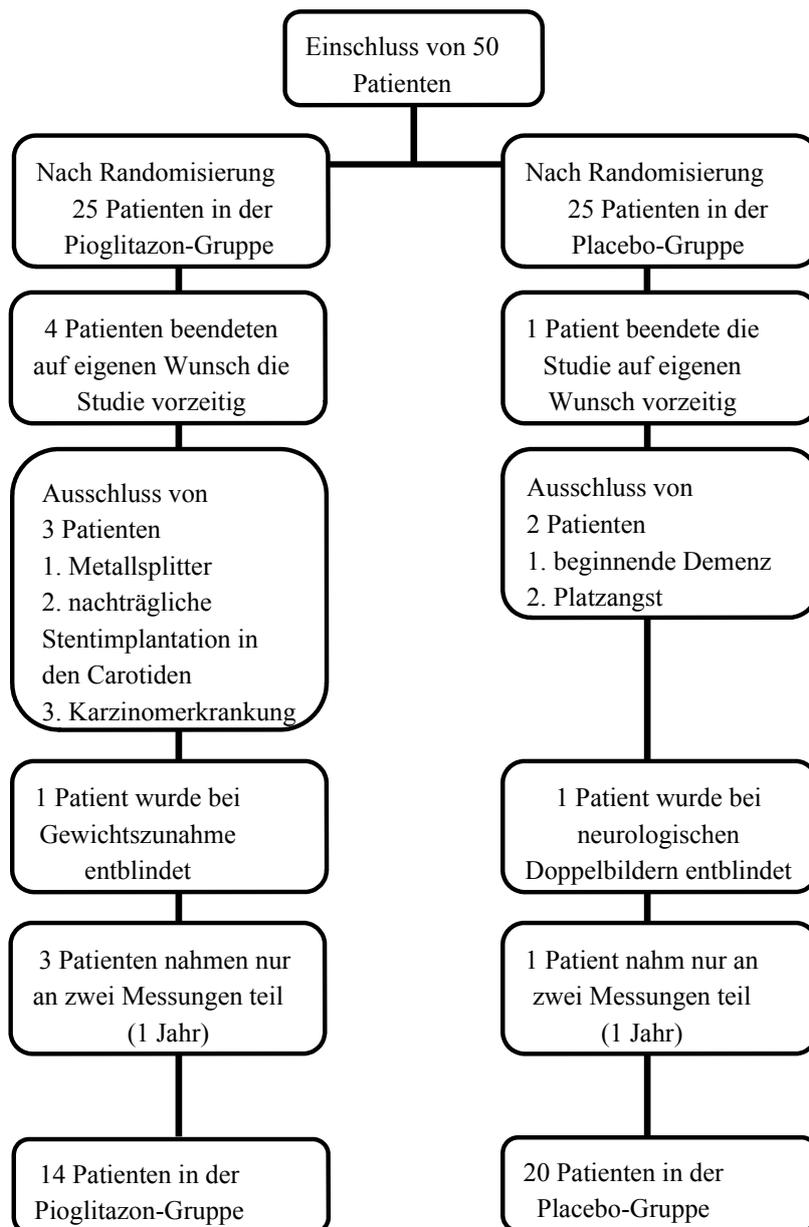


Abbildung 9: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung (Universitätsklinikum Ulm, 2006-2012)

3 Ergebnisse

Tabelle 6: Basisdaten der 50 Studienpatienten mit Arteriosklerose
(Universitätsklinikum Ulm, 2007-2009)

	Placebo	Pioglitazon	p-Wert
Patientenanzahl	25	25	
Alter [Jahre]	$57,68 \pm 9,49$	$55,00 \pm 12,14$	0,39
Geschlecht (weiblich/männlich)	(2 / 23)	(2 / 23)	
Größe [cm]	$178,16 \pm 5,75$	$174,40 \pm 9,18$	0,09
Körpergewicht [kg]	$84,04 \pm 7,68$	$82,92 \pm 12,70$	0,71
Body-Mass-Index [kg/m^2]	$26,51 \pm 2,46$	$27,21 \pm 3,10$	0,38
Blutdruck, systolisch [mmHg]	$119,60 \pm 13,12$	$129,17 \pm 16,99$	0,03
Blutdruck, diastolisch [mmHg]	$75,64 \pm 11,21$	$76,78 \pm 10,00$	0,71
Ruheherzfrequenz [1/min]	$64,60 \pm 9,18$	$68,88 \pm 11,31$	0,15
Patienten mit folgenden Risikofaktoren:			
Arterielle Hypertonie	14	13	
Hyperlipoproteinämie	15	13	
Funktionelle Dyspepsie	11	12	
Diabetes mellitus	0	0	
Regelmäßiger Alkoholkonsum	4	7	
Raucher	7	6	
Ehemalige Raucher	6	8	
Nichtraucher	12	11	
Laborparameter			
Nüchtern glukose [mg/dl]	$97,98 \pm 9,95$	$97,74 \pm 15,67$	0,95
HbA1c, glykolisiertes Hämoglobin [%]	$5,60 \pm 0,40$	$5,70 \pm 0,32$	0,38
Creatinin [mg/dl]	$1,01 \pm 0,13$	$0,97 \pm 0,13$	0,27
Aspartat-Aminotransferase [U/l]	$38,70 \pm 21,80$	$33,91 \pm 19,24$	0,45
Alanin-Aminotransferase [U/l]	$36,68 \pm 23,04$	$34,44 \pm 20,39$	0,75
γ -Glutamyltransferase [U/l]	$39,13 \pm 36,62$	$49,72 \pm 38,58$	0,34
Creatinkinase-Gesamt [U/l]	$150,68 \pm 92,88$	$118,08 \pm 68,10$	0,16
Gesamtcholesterin [mmol/l]	$4,51 \pm 0,76$	$4,43 \pm 1,13$	0,76
HDL, High Density Lipoprotein [mmol/l]	$1,16 \pm 0,24$	$1,18 \pm 0,35$	0,82
LDL, Low Density Lipoprotein [mmol/l]	$2,50 \pm 0,61$	$2,56 \pm 0,97$	0,82
Triglyceride [mmol/l]	$1,95 \pm 1,39$	$1,50 \pm 0,86$	0,18
Studie vorzeitig beendet	4	8	

3.1.2 Stoffwechselfparameter im Verlauf

Bei den Patienten beider Gruppen wurden initial, nach zwölf Monaten und nach 24 Monaten verschiedene Stoffwechselfparameter, auf die Pioglitazon einen Einfluss haben könnte, bestimmt und im Verlauf kontrolliert (Tab. 7 – 14). Die Analyse erfolgte im Routinelabor des Universitätsklinikums Ulm. Pioglitazon verursachte im Verlauf keine signifikanten Veränderungen bei den Vitalparametern (Body-Mass-Index, Ruheherzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck), im Glukosestoffwechsel (HbA1c, Nüchtern glukose, Nüchterninsulin), im Lipidstoffwechsel (Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride) oder anderen Laborparametern wie Creatinin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), γ -Glutamyltransferase (γ -GT), Gesamt-Creatinkinase.

Vitalparameter

Es zeigte sich, dass die Ruheherzfrequenz in der Pioglitazon-Gruppe im Gegensatz zur Placebo-Gruppe zunahm (5,3 % vgl. -0,1 % in 24 Monaten). Der systolische und diastolische Blutdruck stiegen in der Placebo-Gruppe im Vergleich mit der Pioglitazon-Gruppe innerhalb der 24 Monate stärker an (RR systolisch: 5,7 % vgl. 1,6 %; RR diastolisch: 9,0 % vgl. 4,4 %). Jedoch waren alle Unterschiede weder in der Pioglitazon- noch in der Placebo-Gruppe statistisch signifikant. (Tab. 7, Tab. 8)

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Vitalparameter bei Patienten mit Arteriosklerose am Tag 0, nach Monat 12 und Monat 24 (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (BMI = Body-Mass-Index; RR = Blutdruck)

	Placebo			Pioglitazon		
	Tag 0	Monat 12	Monat 24	Tag 0	Monat 12	Monat 24
BMI [<i>kg/m²</i>]	26,43 ±2,45	26,91 ±3,11	26,80 ±2,76	27,14 ±3,14	27,29 ±3,41	27,09 ±3,15
Herz- frequenz [<i>1/min</i>]	66,17 ±10,74	64,78 ±8,65	64,95 ±10,97	63,17 ±8,44	64,63 ±9,04	65,64 ±9,20
RR systolisch [<i>mmHg</i>]	120,80 ±12,02	123,96 ±11,68	126,50 ±11,71	123,46 ±9,90	126,21 ±11,11	125,71 ±11,74
RR diastolisch [<i>mmHg</i>]	76,12 ±9,51	80,70 ±7,91	80,85 ±7,44	77,96 ±7,46	80,32 ±6,16	82,43 ±10,74

Tabelle 8: Vitalparameter bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (BMI = Body-Mass-Index; n.s. = nicht signifikant; RR = Blutdruck)

	Placebo		Pioglitazon		p-Wert
	Messung III – I	Änderung in %	Messung III – I	Änderung in %	
BMI [<i>kg/m²</i>]	0,37 ±1,36	1,4	0,54 ±1,35	2,0	n.s.
Herzfrequenz [<i>1/min</i>]	-0,05 ±12,96	-0,1	3,36 ±4,33	5,3	n.s.
RR systolisch [<i>mmHg</i>]	6,90 ±17,23	5,7	1,93 ±13,58	1,6	n.s.
RR diastolisch [<i>mmHg</i>]	6,85 ±8,42	9,0	3,43 ±10,54	4,4	n.s.

Parameter des Glukosestoffwechsel

In beiden Gruppen war weder in der Progression der Werte von HbA1c, Nüchtern-glukose und Nüchterninsulin, noch zwischen den beiden Gruppen selbst ein signifikanter Unterschied zu vermerken. (Tab. 9, Tab. 10)

Tabelle 9: Parameter des Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Arteriosklerose am Tag 0, nach Monat 12 und Monat 24 (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (HbA1c = glykolisiertes Hämoglobin)

	Placebo			Pioglitazon		
	Tag 0	Monat 12	Monat 24	Tag 0	Monat 12	Monat 24
HbA1c [%]	5,58 ±0,40	5,77 ±0,37	5,78 ±0,37	5,68 ±0,36	5,80 ±0,23	5,82 ±0,34
Nüchtern-glukose [mg/dl]	95,04 ±9,53	95,68 ±12,83	99,26 ±12,72	94,22 ±10,39	95,95 ±8,14	97,46 ±13,04
Insulin [µU/ml]	12,80 ±8,25	13,53 ±19,18	11,21 ±6,28	10,81 ±4,76	8,90 ±6,41	9,48 ±5,51

Tabelle 10: Parameter des Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (HbA1c = glykolisiertes Hämoglobin; n.s. = nicht signifikant)

	Placebo		Pioglitazon		p-Wert
	Messung III – I	Änderung in %	Messung III – I	Änderung in %	
HbA1c [%]	0,25 ±0,22	4,5	0,19 ±0,29	3,3	n.s.
Nüchtern-glukose [mg/dl]	4,33 ±16,45	4,6	2,25 ±13,14	2,4	n.s.
Insulin [µU/ml]	-0,24 ±7,50	-1,9	-0,34 ±5,68	-3,1	n.s.

Parameter des Lipidstoffwechsels

Die Triglyceride in der Placebo-Gruppe nahmen ab ($-17,9\%$ in 24 Monaten), während sie in der Pioglitazon-Gruppe leicht stiegen ($8,7\%$ in 24 Monaten). Die Werte für Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin nahmen im Verlauf in beiden Gruppen leicht zu, doch waren die gesamten Veränderungen nicht signifikant. (Tab. 11, Tab. 12) Die Parameter des Lipidstoffwechsels wurden aufgrund des Studienprotokolls nicht nach zwölf Monaten kontrolliert.

Tabelle 11: Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Arteriosklerose am Tag 0 und nach Monat 24 (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein)

	Placebo		Pioglitazon	
	Tag 0	Monat 24	Tag 0	Monat 24
Cholesterin [<i>mmol/l</i>]	4,51 $\pm 0,76$	4,69 $\pm 0,70$	4,43 $\pm 1,13$	4,92 $\pm 1,44$
HDL-Cholesterin [<i>mmol/l</i>]	1,16 $\pm 0,24$	1,34 $\pm 0,24$	1,18 $\pm 0,35$	1,28 $\pm 0,30$
LDL-Cholesterin [<i>mmol/l</i>]	2,50 $\pm 0,61$	2,56 $\pm 0,62$	2,56 $\pm 0,97$	2,68 $\pm 0,74$
Triglyceride [<i>mmol/l</i>]	1,95 $\pm 1,39$	1,76 $\pm 1,05$	1,50 $\pm 0,86$	1,53 $\pm 1,32$

Tabelle 12: Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein; n.s. = nicht signifikant)

	Placebo		Pioglitazon		p-Wert
	Messung III – I	Änderung in %	Messung III – I	Änderung in %	
Cholesterin [mmol/l]	0,12 ±1,05	2,7	0,57 ±1,02	1,3	n.s.
HDL-Cholesterin [mmol/l]	0,19 ±0,19	16,4	0,12 ±0,32	10,2	n.s.
LDL-Cholesterin [mmol/l]	0,06 ±0,85	2,4	0,38 ±0,81	14,8	n.s.
Triglyceride [mmol/l]	-0,35 ±1,29	-17,9	0,13 ±1,32	8,7	n.s.

Andere Parameter

Es war zu sehen, dass sowohl die Leberwerte (AST, ALT) in der Pioglitazon-Gruppe nach 24 Monaten vermehrt abnahmen (AST: $-29,2\%$ vgl. $-19,1\%$; ALT: $-25,1\%$ vgl. $-11,0\%$), als auch die γ -GT in der Pioglitazon-Gruppe nach 24 Monaten reduziertere Werte zeigte ($-36,9\%$ vgl. $-11,1\%$). Die Placebo-Gruppe hatte nur bei der Gesamt-Creatinkinase nach zwei Jahren eine kleinere Erhöhung des Parameters ($7,1\%$ vgl. $14,2\%$). Letztendlich waren alle Veränderungen nicht signifikant. (Tab. 13, Tab. 14)

Tabelle 13: Andere Parameter bei Patienten mit Arteriosklerose am Tag 0, nach Monat 12 und Monat 24 (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012)
(ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase;
 γ -GT = γ -Glutamyltransferase)

	Placebo			Pioglitazon		
	Tag 0	Monat 12	Monat 24	Tag 0	Monat 12	Monat 24
Creatinin [mg/dl]	91,42 $\pm 11,20$	90,15 $\pm 24,16$	93,26 $\pm 18,54$	84,64 $\pm 10,75$	90,33 $\pm 12,48$	87,54 $\pm 11,59$
AST [U/l]	30,96 $\pm 21,27$	30,74 $\pm 18,11$	26,45 $\pm 7,88$	29,54 $\pm 12,49$	25,68 $\pm 12,68$	23,07 $\pm 6,67$
ALT [U/l]	35,83 $\pm 29,44$	29,70 $\pm 11,97$	29,80 $\pm 8,44$	38,12 $\pm 19,73$	24,26 $\pm 7,77$	29,29 $\pm 12,39$
γ -GT [U/l]	39,13 $\pm 36,62$	37,74 $\pm 24,63$	39,35 $\pm 29,79$	49,72 $\pm 38,58$	33,58 $\pm 22,74$	47,21 $\pm 33,06$
Creatin- kinase [U/l]	150,68 $\pm 92,88$	167,43 $\pm 90,73$	161,45 $\pm 68,20$	118,08 $\pm 68,10$	148,58 $\pm 68,38$	135,21 $\pm 48,83$

Tabelle 14: Andere Parameter bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; γ -GT = γ -Glutamyltransferase; n.s. = nicht signifikant)

	Placebo		Pioglitazon		p-Wert
	Messung III – I	Änderung in %	Messung III – I	Änderung in %	
Creatinin [mg/dl]	0,89 ±12,42	1,0	2,00 ±9,79	2,4	n.s.
AST [U/l]	-5,90 ±18,51	-19,1	-8,64 ±15,34	-29,2	n.s.
ALT [U/l]	-3,95 ±26,09	-11,0	-9,57 ±22,00	-25,1	n.s.
γ -GT [U/l]	-4,33 ±32,85	-11,1	-18,36 ±40,27	-36,9	n.s.
Creatinkinase [U/l]	10,75 ±94,82	7,1	16,71 ±48,08	14,2	n.s.

3.2 Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis im MRT

Bei den Patienten beider Gruppen wurde initial, nach zwölf Monaten und nach 24 Monaten eine hochauflösende Magnetresonanztomographie der Halsgefäße durchgeführt, um beidseitig die Gefäßwand der Aa. carotides darzustellen. Dabei wurde der Bulbus carotis als die Schicht definiert, die das größte Lumen unterhalb der Bifurkation hatte. Ausgehend von dieser Schicht wurde die A. carotis communis 1 cm unterhalb und die A. carotis interna 1 cm oberhalb des Bulbus carotis analysiert.

3.2.1 Fläche der Gefäßwand der Arteria carotis

Die Fläche der Gefäßwand war als gesamte Fläche definiert, die in den oben besprochenen Schichten im MRT zu sehen war.

Nach den ersten zwölf Monaten war unter Einbezug aller Messwerte in die Auswertung zu sehen, dass in der Pioglitazon-Gruppe der Fläche der Gefäßwand bei der rechten A. carotis interna, dem rechten Bulbus carotis, der rechten A. carotis communis sowie bei der linken A. carotis communis abnahm, im Gegensatz dazu aber bei der linken A. carotis interna und beim linken Bulbus carotis zunahm.

In der Placebo-Gruppe nahm die Fläche der Gefäßwand bei der linken A. carotis interna und der rechten A. carotis communis zu; im Bereich der rechten A. carotis interna, der linken A. carotis communis und beider Bulbi der A. carotis communis ab. (Abb. 10)

Nach weiteren zwölf Monaten kehrten sich die Vorzeichen der Fläche der Gefäßwand um. Die Flächen der Gefäßwand, die in den ersten zwölf Monaten zugenommen hatten, nahmen in den weiteren zwölf Monaten wieder ab und umgekehrt. Die einzige Ausnahme war die Fläche der linken A. carotis communis in der Placebo-Gruppe, die über beide Zeitintervalle zunahm. (Abb. 11)

Zusammenfassend nahm nach 24 Monaten bei der Auswertung aller Messwerte in der Pioglitazon-Gruppe die Fläche der Gefäßwand bei der rechten A. carotis interna, beim linken Bulbus carotis und der linken A. carotis communis ab, während sie an der linken A. carotis interna, am rechten Bulbus carotis und an der rechten A. carotis communis zunahm. In der Placebo-Gruppe nahm die Fläche der Gefäßwand am rechten Bulbus

carotis, an der rechten sowie linken A. carotis communis zu und am linken Bulbus carotis, an der linken sowie rechten A. carotis interna dagegen ab. (Abb. 12, Tab. 15)

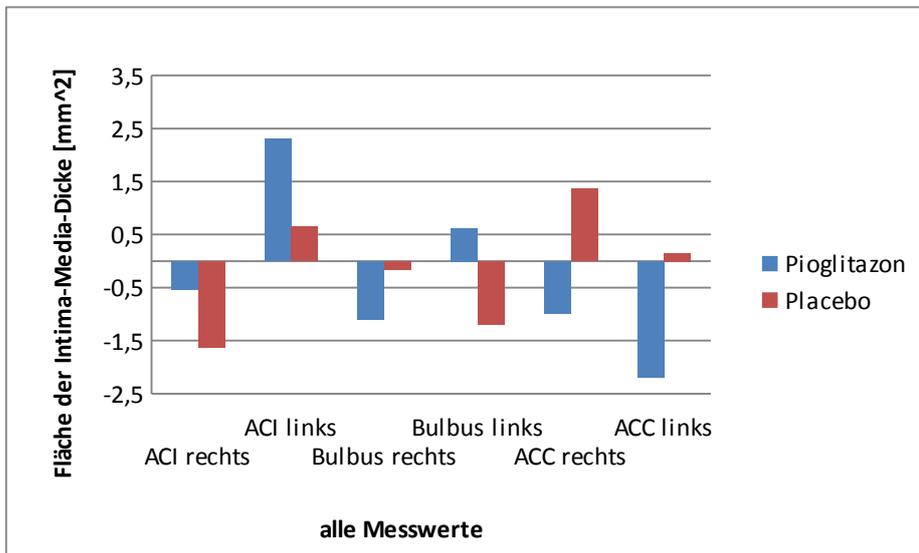


Abbildung 10: Fläche der Gefäßwand der Arteria carotis in $[mm^2]$ bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den ersten zwölf Monaten (Monat 0–12) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

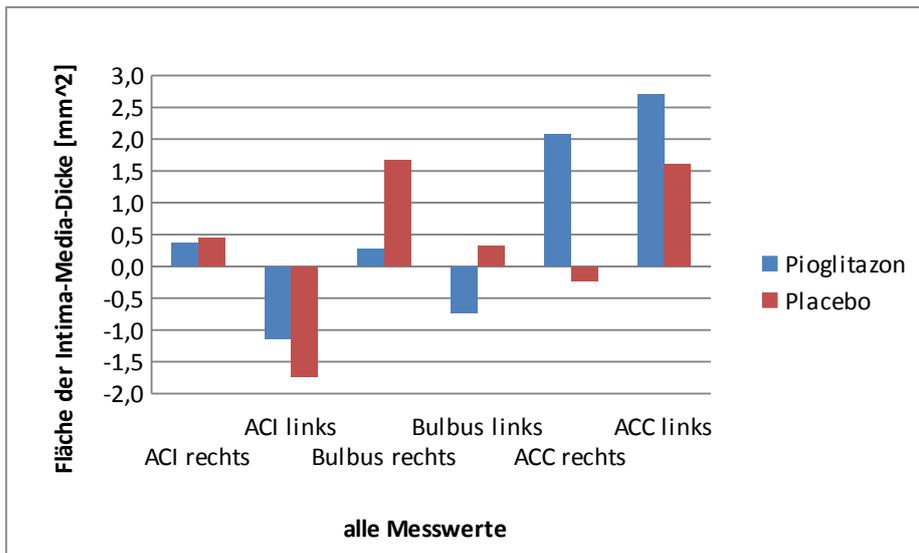


Abbildung 11: Fläche der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm^2] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den zweiten zwölf Monaten (Monat 13–24) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

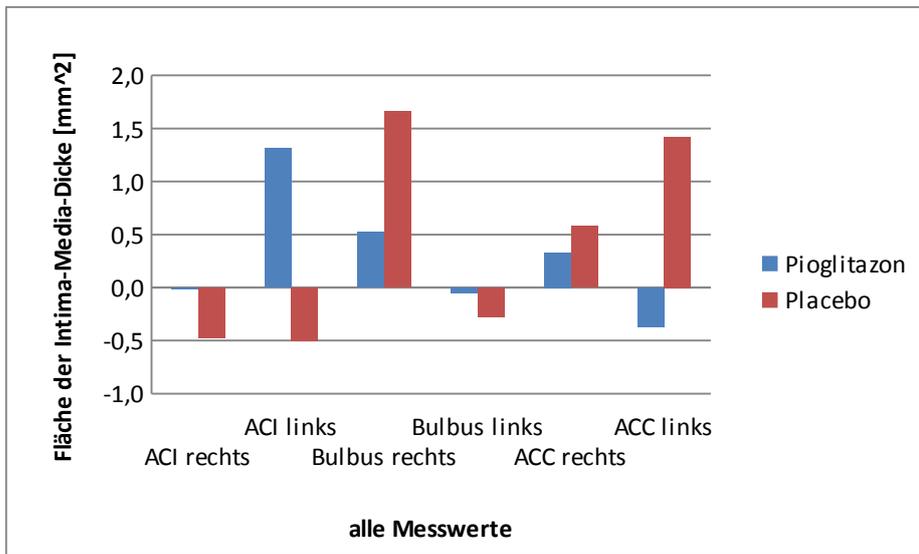


Abbildung 12: Fläche der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm²] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach insgesamt 24 Monaten (Monat 0–24) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

In der Pioglitazon-Gruppe zeigte sich bei der Auswertung der Patienten, die nach dem Studienprotokoll dreimal gemessen wurden, dass nach den ersten zwölf Monaten die Fläche der Gefäßwand an der linken A. carotis interna sowie am Bulbus carotis beidseits zunahm und an der rechten A. carotis interna sowie an der A. carotis communis beidseits abnahm. Nach weiteren zwölf Monaten war außer am rechten Bulbus carotis an allen Stellen ein Vorzeichenwechsel zu sehen. Die Fläche, die die ersten zwölf Monate zugenommen hatte, nahm in den weiteren zwölf Monaten ab und umgekehrt. Über 24 Monate gesehen nahm die Fläche der Gefäßwand in der Pioglitazon-Gruppe an allen Stellen mit Ausnahme der linken A. carotis communis zu. (Abb. 13)

Die Auswertung der Placebo-Gruppe von den Patienten mit drei Messungen ergab, dass nach den ersten zwölf Monaten die Fläche der Gefäßwand an der linken A. carotis interna sowie an der A. carotis communis beidseits zunahm sowie an der rechten A. carotis interna sowie am Bulbus carotis beidseits abnahm. Ebenfalls gab es ein Vorzeichenwechsel im Vergleich mit den ersten zwölf Monaten mit den Ergebnissen der weiteren zwölf Monate außer im Bereich der linken A. carotis communis. Nach insgesamt 24 Monaten hatte die Fläche der Gefäßwand am linken Bulbus carotis sowie an der A. carotis interna beidseits abgenommen und am rechten Bulbus carotis sowie an der A. carotis communis beidseits zugenommen. (Abb. 14)

Zusammenfassend war nach 24 Monaten höchstens leichte Tendenz in der Pioglitazon-Gruppe zu sehen, in der die Fläche der Gefäßwand an fünf von sechs Stellen zunahm. In der Placebo-Gruppe nahm sie an drei Stellen zu und an drei Stellen ab. Alle Ergebnisse waren nicht signifikant. (Tab. 15)

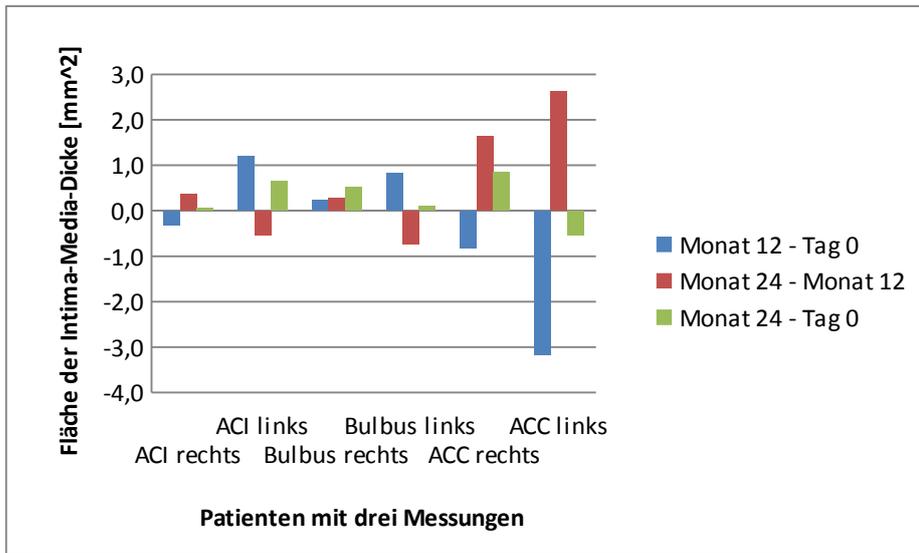


Abbildung 13: Änderung der Fläche der Arteria carotis in [mm^2] bei Patienten mit Arteriosklerose in der Pioglitazon-Gruppe (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

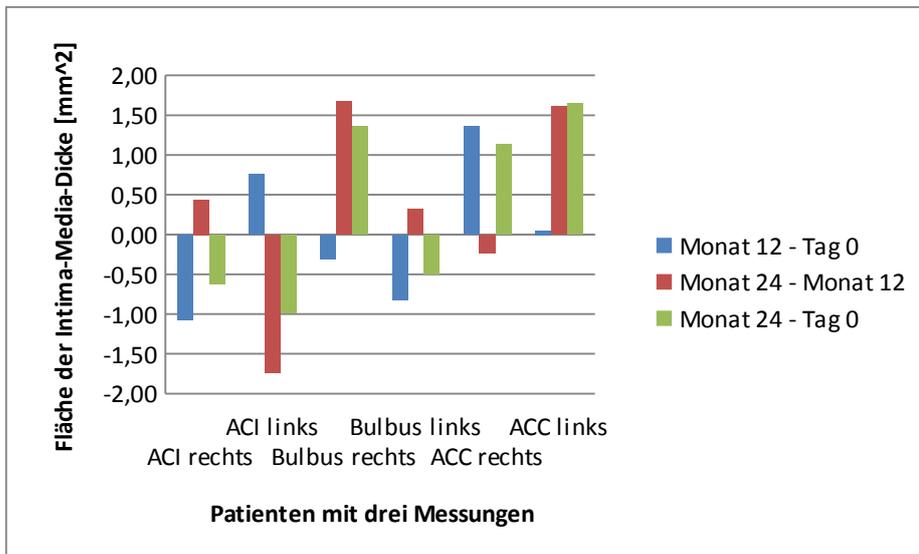


Abbildung 14: Änderung der Fläche der Arteria carotis in $[mm^2]$ bei Patienten mit Arteriosklerose in der Placebo-Gruppe (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

Tabelle 15: Fläche der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm^2] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna, n.s. = nicht signifikant)

	Pioglitazon		Placebo		p-Wert
	Monat 24 – Tag 0	Änderung in %	Monat 24 – Tag 0	Änderung in %	
ACI rechts	0,05 ±4,12	0,21	–0,62 ±5,62	–2,50	n.s.
ACI links	0,65 ±1,40	2,54	–0,98 ±4,44	–3,82	n.s.
Bulbus rechts	0,51 ±7,02	1,31	1,36 ±3,43	3,42	n.s.
Bulbus links	0,10 ±8,14	0,25	–0,50 ±6,48	–1,19	n.s.
ACC rechts	0,84 ±7,88	2,61	1,13 ±2,98	3,70	n.s.
ACC links	–0,53 ±5,21	–1,70	1,65 ±4,29	5,04	n.s.

3.2.2 Maximale Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis

Die maximale Dicke der Gefäßwand wurde in den drei definierten Schichten (A. carotis interna, Bulbus der A. carotis communis und A. carotis communis) sowohl in der Placebo-, als auch in der Pioglitazon-Gruppe bestimmt.

Bei Auswertung aller Messwerte war nach den ersten zwölf Monaten in der Pioglitazon-Gruppe eine Abnahme des Maximums der Gefäßwanddicke auf Höhe der rechten A. carotis interna, des rechten Bulbus carotis sowie der linken A. carotis communis zu beobachten und auf Höhe der linken A. carotis interna, des linken Bulbus carotis sowie der rechten A. carotis communis wurde eine Zunahme sichtbar. In der Placebo-Gruppe nahm das Maximum der Gefäßwanddicke an der rechten A. carotis interna sowie an der rechten A. carotis communis ab und an der linken A. carotis interna, an der linken A. carotis communis sowie an den Bulbi der A. carotis communis beidseits zu. (Abb. 15) In den weiteren zwölf Monate zeigte sich, dass die maximale Dicke der Gefäßwand in der Pioglitazon-Gruppe bei der linken A. carotis interna und beim rechten Bulbus carotis abnahm; an der rechten A. carotis interna, am linken Bulbus carotis und an der A. carotis communis beidseits zunahm. In der Placebo-Gruppe nahm die maximale Dicke der Gefäßwand an der rechten A. carotis interna, der rechten A. carotis communis sowie am linken Bulbus carotis ab und an der linken A. carotis interna, an der linken A. carotis communis sowie am rechten Bulbus carotis zu. (Abb. 16)

Die Auswertung aller Messwerte nach 24 Monaten zeigte, dass die maximale Dicke der Gefäßwand an allen Stellen in beiden Gruppen mit Ausnahme vom linken Bulbus carotis, von der rechten A. carotis interna und rechter A. carotis communis in der Placebo-Gruppe zunahm. (Abb. 17, Tab. 16)

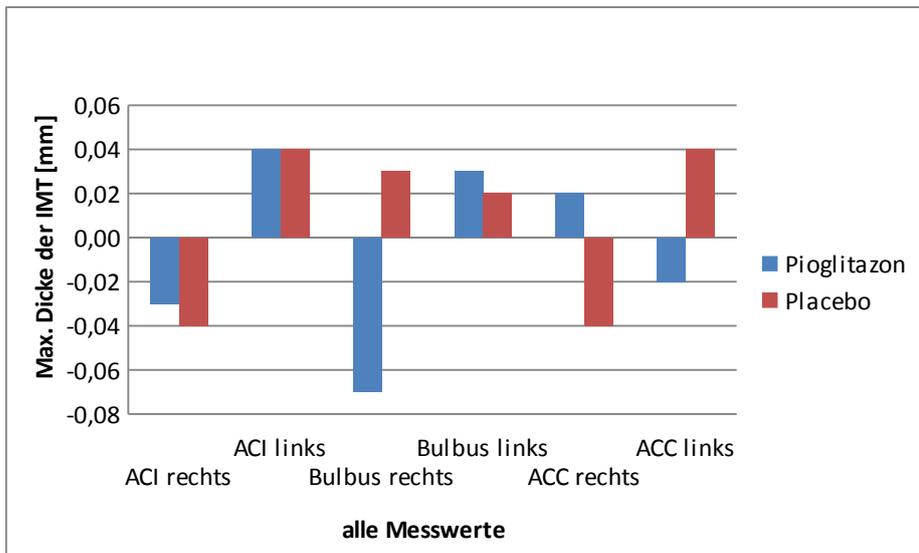


Abbildung 15: Maximale Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den ersten zwölf Monaten (Monat 0–12) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

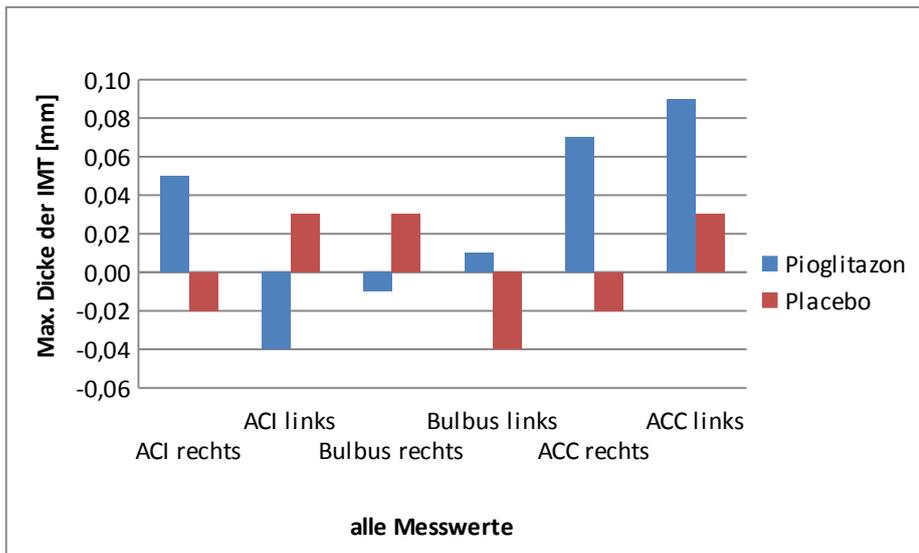


Abbildung 16: Maximale Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den zweiten zwölf Monaten (Monat 13–24) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

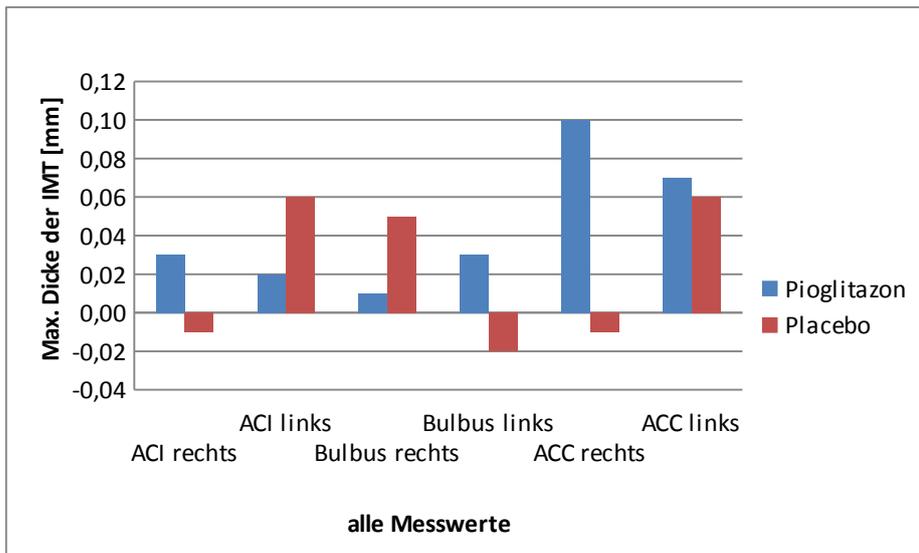


Abbildung 17: Maximale Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach insgesamt 24 Monaten (Monat 0–24) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

Bei Betrachtung der Patienten, die nach Studienprotokoll im Zeitraum von 24 Monaten dreimal gemessen wurden, war in der Pioglitazon-Gruppe nach den ersten zwölf Monaten eine Abnahme der maximalen Gefäßwanddicke an der rechten A. carotis interna, am rechten Bulbus carotis sowie an der A. carotis communis beidseits zu sehen und eine Zunahme an der linken A. carotis interna sowie am linken Bulbus carotis. Nach weiteren zwölf Monaten stellte sich an allen Messstellen ein Vorzeichenwechsel ein. Eine Ausnahme war der linke Bulbus carotis: Hier nahm die maximale Dicke der Gefäßwand weiter zu. Über 24 Monate betrachtet nahm das Maximum der Gefäßwanddicke an allen Stellen mit Ausnahme des Bulbus carotis auf der rechten Seite zu. Hier betrug die Zu-/Abnahme ± 0 mm. (Abb. 18)

In der Placebo-Gruppe zeigte sich bei der Auswertung aller Patienten mit drei Messungen, dass nach den ersten zwölf Monaten die maximale Gefäßwanddicke an der linken A. carotis interna, am Bulbus carotis beidseits sowie an der linken A. carotis communis zunahm und an der rechten A. carotis interna sowie an der rechten A. carotis communis abnahm. Nach weiteren zwölf Monaten fand eine Progression der Werte statt: an den Stellen, an denen in den ersten zwölf Monaten die Werte zugenommen hatten, nahmen sie in den zweiten zwölf Monaten weiterhin zu und umgekehrt. Einzige Ausnahme war der Bulbus carotis auf der linken Seite, hier nahm die maximale Gefäßwanddicke nach weiteren zwölf Monaten wieder ab. Nach insgesamt 24 Monaten hatte die maximale Gefäßwanddicke auf Höhe der linken A. carotis interna, des rechten Bulbus carotis sowie der linken A. carotis communis zugenommen und auf Höhe der rechten A. carotis interna, des linken Bulbus carotis sowie der rechten A. carotis communis abgenommen. (Abb. 19)

Zusammenfassend deutete sich bei Betrachtung der Patienten mit drei Messungen ein Trend in der Pioglitazon-Gruppe an: Nach 24 Monaten nahm die maximale Dicke der Gefäßwand an fünf Stellen zu, an der sechsten Stelle betrug sie ± 0 mm. In der Placebo-Gruppe wiederum nahm die maximale Dicke an drei Stellen zu und an drei Stellen ab. Insgesamt waren aber alle Unterschiede nicht signifikant. (Tab. 16)

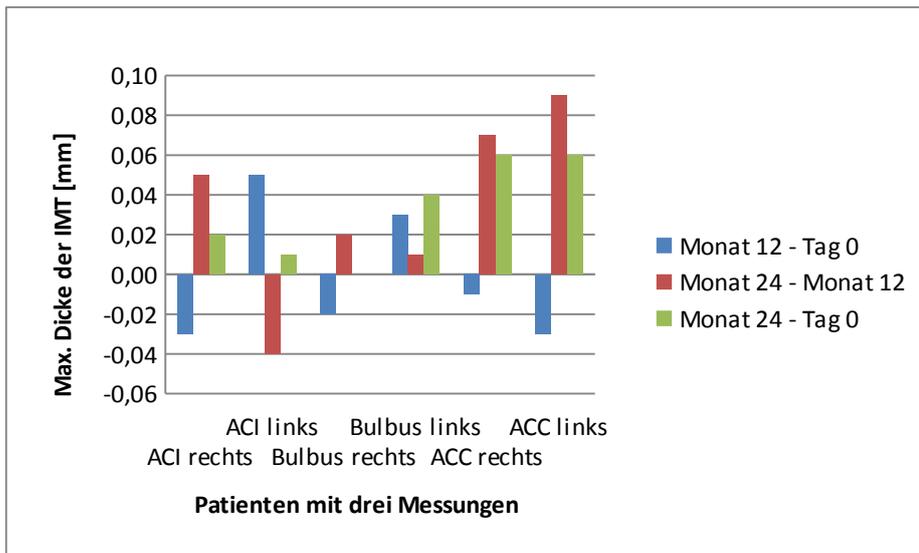


Abbildung 18: Änderung der maximalen Dicke der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose in der Pioglitazon-Gruppe (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

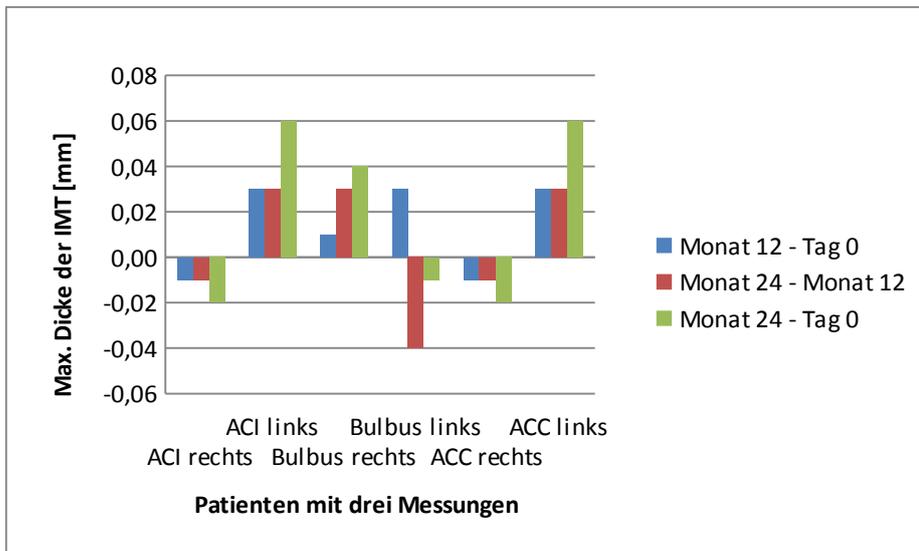


Abbildung 19: Änderung der maximalen Dicke der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose in der Placebo-Gruppe (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

Tabelle 16: Maximale Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna, n.s. = nicht signifikant)

	Pioglitazon		Placebo		p-Wert
	Messung III – I	Änderung in %	Messung III – I	Änderung in %	
ACI rechts	0,02 ±0,17	1,55	-0,02 ±0,25	-1,71	n.s.
ACI links	0,01 ±0,14	0,82	0,06 ±0,23	4,20	n.s.
Bulbus rechts	0,00 ±0,20	0,00	0,04 ±0,17	2,78	n.s.
Bulbus links	0,04 ±0,29	2,61	-0,01 ±0,24	-0,67	n.s.
ACC rechts	0,06 ±0,23	4,08	-0,02 ±0,25	-1,71	n.s.
ACC links	0,06 ±0,08	4,29	0,06 ±0,23	4,20	n.s.

3.2.3 Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis

Die mittlere Dicke der Gefäßwand wurde definiert als Durchschnittswert aller Gefäßwand-Werte, die in der definierten Schicht (A. carotis interna, Bulbus carotis und A. carotis communis) in der Pioglitazon- und Placebo-Gruppe gemessen wurden.

Diese Werte wurden unterteilt in eine winkelunabhängige und winkelabhängige Auswertung. Bei der winkelunabhängigen Auswertung wurden alle mittleren Gefäßwanddicken zur Bildung des Durchschnittswerts berücksichtigt; bei der winkelabhängigen Auswertung wurden nur mittlere Gefäßwanddicken von einem bestimmten Winkelbereich, der sich besonders gut im MRT darstellte (s. Kap. Patienten und Methoden), herangezogen.

Winkelunabhängige Auswertung

Unter Betrachtung aller Messwerte bei der winkelunabhängigen Auswertung nahm in der Pioglitazon-Gruppe die mittlere Gefäßwanddicke nach den ersten zwölf Monaten im Bereich der rechten A. carotis interna, des rechten Bulbus carotis und der A. carotis communis beidseits ab; im Bereich der linken A. carotis interna und des linken Bulbus carotis nahm sie zu. In der Placebo-Gruppe nahm die mittleren Gefäßwanddicke an der linken A. carotis interna, am rechten Bulbus carotis und an der rechten A. carotis interna zu. An der rechten A. carotis interna sowie am linken Bulbus carotis nahm sie ab und im Bereich der linken A. carotis communis betrug die Veränderung ± 0 mm. (Abb. 20)

Nach weiteren zwölf Monaten nahm die mittlere Gefäßwanddicke in der Pioglitazon-Gruppe an der rechten A. carotis interna, am rechten Bulbus carotis sowie an der A. carotis communis beidseits zu, im Bereich der linken A. carotis interna ab und betrug am linken Bulbus carotis ± 0 mm.

In der Placebo-Gruppe zeigte sich nach weiteren zwölf Monaten, dass die mittlere Dicke am rechten Bulbus carotis, an der rechten und linken A. carotis interna zunahm und am linken Bulbus carotis, an der rechten und linken A. carotis communis keine Veränderung sichtbar war. (Abb. 21)

Nach insgesamt 24 Monaten nahm die mittlere Gefäßwanddicke größtenteils zu. Nur in der Placebo-Gruppe nahm sie auf Höhe der rechten A. carotis interna und des linken

Bulbus carotis ab. Außerdem betrug in der Pioglitazon-Gruppe die Zu-/Abnahme an der rechten A. carotis interna und am rechten Bulbus carotis jeweils $\pm 0 \text{ mm}$. Bis auf Höhe des rechten Bulbus carotis nahm die mittlere Gefäßwanddicke in der Pioglitazon-Gruppe mehr zu als in der Placebo-Gruppe. (Abb. 22, Tab. 17)

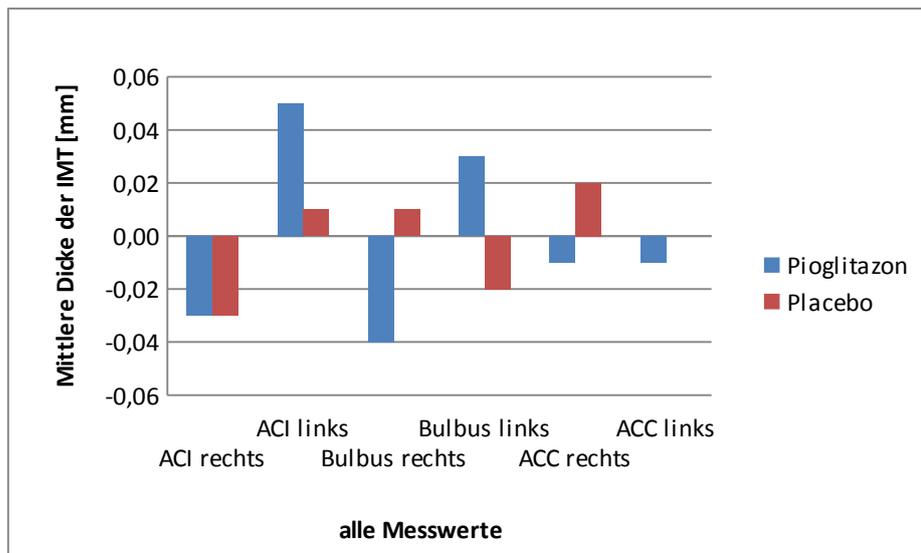


Abbildung 20: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den ersten zwölf Monaten (Monat 0–12) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

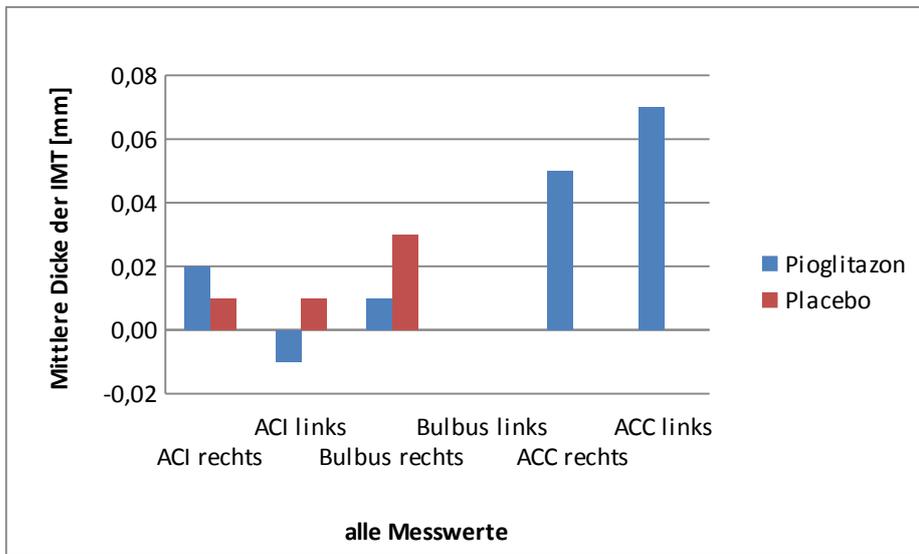


Abbildung 21: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den zweiten zwölf Monaten (Monat 13–24) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

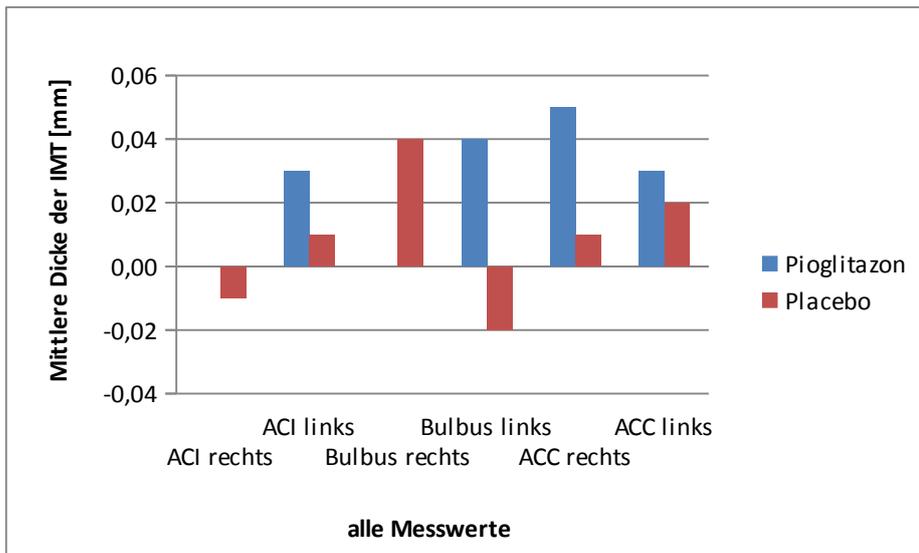


Abbildung 22: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach insgesamt 24 Monaten (Monat 0–24) (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

Bei der Auswertung der Patienten, die wie im Studienprotokoll vereinbart dreimal gemessen wurden, war in der Pioglitazon-Gruppe nach den ersten zwölf Monaten eine Abnahme der mittleren Gefäßwanddicke zu sehen. Ausnahme waren die linke A. carotis interna und der linke Bulbus carotis; hier nahm sie zu. Nach weiteren zwölf Monaten kam es in der Pioglitazon-Gruppe zu einem Vorzeichenwechsel bei der Veränderung der mittleren Gefäßwanddicke im Vergleich zu den ersten zwölf Monaten: Die Stellen, die in den ersten zwölf Monaten abgenommen hatten, nahmen in den zweiten zwölf Monaten zu und anders herum. Einzige Ausnahme war der linke Bulbus carotis: Hier betrug die Veränderung der mittleren Gefäßwanddicke ± 0 mm. Somit nahm nach 24 Monaten die mittlere Gefäßwanddicke an fast allen Messstellen außer an der rechten A. carotis interna und am rechten Bulbus carotis zu. An den beiden Stellen fand keine Veränderung zum Studienbeginn statt. (Abb. 23)

In der Placebo-Gruppe nahm die mittlere Gefäßwanddicke nach den ersten zwölf Monaten bei der Betrachtung aller Patienten mit drei Messungen auf Höhe des rechten Bulbus carotis und der A. carotis communis beidseits zu und auf Höhe des linken Bulbus carotis und der A. carotis interna beidseits ab. Nach weiteren zwölf Monaten trat an vier von sechs Messstellen keine Veränderung ein, während die mittlere Gefäßwanddicke im Bereich der linken A. carotis interna und des rechten Bulbus carotis zunahm. Verglichen mit dem Studienbeginn nahm nach 24 Monaten die mittlere Gefäßwanddicke im Bereich des rechten Bulbus carotis und der A. carotis communis beidseits zu, im Bereich der rechten A. carotis interna und des linken Bulbus carotis ab und im Bereich der linken A. carotis interna fand keine Veränderung statt. (Abb. 24)

Nach 24 Monaten zeigte sich folgende Tendenz: In der Pioglitazon- und in der Placebo-Gruppe nahm die mittlere Gefäßwanddicke größtenteils zu. Zusätzlich waren in der Pioglitazon-Gruppe im Bereich der rechten A. carotis interna und des rechten Bulbus carotis sowie in der Placebo-Gruppe im Bereich der linken A. carotis interna keine Veränderung zu Studienbeginn zu verzeichnen. Alle Ergebnisse waren aber nicht signifikant. (Tab. 17)

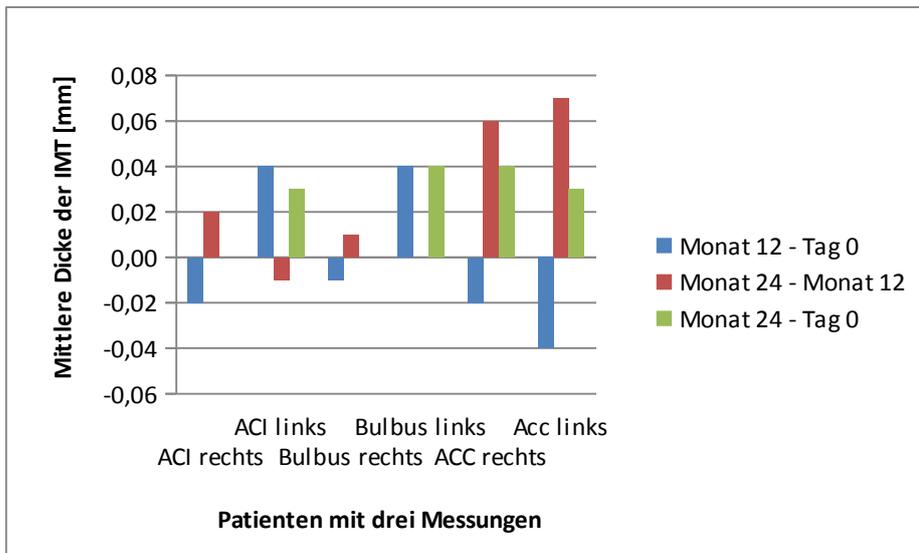


Abbildung 23: Änderung der mittleren Dicke der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose in der Pioglitazon-Gruppe (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

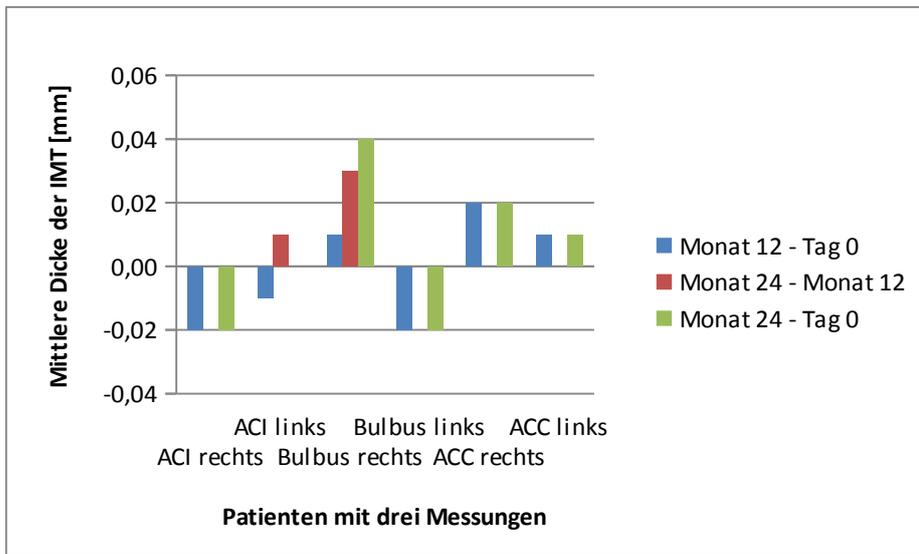


Abbildung 24: Änderung der mittleren Dicke der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose in der Placebo-Gruppe (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

Tabelle 17: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna n.s. = nicht signifikant)

	Pioglitazon		Placebo		p-Wert
	Messung III – I	Änderung in %	Messung III – I	Änderung in %	
ACI rechts	0,0 ±0,13	0,0	-0,02 ±0,18	-0,02	n.s.
ACI links	0,03 ±0,13	0,03	0,0 ±0,10	0,0	n.s.
Bulbus rechts	0,0 ±0,15	0,0	0,04 ±0,08	0,04	n.s.
Bulbus links	0,04 ±0,18	0,03	-0,02 ±0,15	-0,02	n.s.
ACC rechts	0,04 ±0,17	0,04	0,02 ±0,06	0,02	n.s.
ACC links	0,03 ±0,09	0,03	0,01 ±0,10	0,01	n.s.

Winkelabhängige Auswertung

Die winkelabhängige Auswertung schloss nur mittlere Gefäßwanddicken ein, bei denen sich im MRT gleiche Winkelbereiche von mindestens zwei Messungen besonders gut darstellten.

Nach den ersten zwölf Monaten zeigte sich bei der Auswertung der Messwerte, dass die mittlere Gefäßwanddicke in der Pioglitazon-Gruppe an vier von sechs Stellen abnahm, im Bereich des rechten Bulbus carotis ± 0 mm betrug und im Bereich der linken A. carotis interna zunahm. In der Placebo-Gruppe betrug die Veränderung der mittleren Gefäßwanddicke an der rechten A. carotis interna, am rechten Bulbus carotis sowie an der linken A. carotis communis ± 0 mm, nahm an der linken A. carotis interna sowie am linken Bulbus carotis ab und im Bereich der rechten A. carotis communis zu. (Abb. 25) Innerhalb der zweiten zwölf Monaten nahm die mittlere Gefäßwanddicke in der Pioglitazon-Gruppe an der rechten A. carotis interna sowie an der A. carotis communis beidseits zu und im Bereich des rechten Bulbus carotis sowie der linken A. carotis interna ab. Die mittlere Gefäßwanddicke am linken Bulbus carotis veränderte sich nicht. In der Placebo-Gruppe veränderten sich die Werte auf Höhe der rechten A. carotis interna sowie der linken A. carotis communis nicht. Die mittlere Gefäßwanddicke nahm im Bereich des rechten Bulbus carotis sowie der rechten A. carotis communis ab und am linken Bulbus carotis sowie an der linken A. carotis interna zu. (Abb. 26)

Nach insgesamt 24 Monaten nahm die mittlere Gefäßwanddicke in der Pioglitazon-Gruppe an vier von sechs Stellen ab und an der A. carotis interna beidseits zunahm. In der Placebo-Gruppe nahm sie an der linken A. carotis interna zu, veränderte sich im Bereich der linken A. carotis communis nicht und nahm an den anderen vier Stellen ab. Im Vergleich der Messwerte vom Studienbeginn zu denen nach 24 Monaten war der Trend erkennbar, dass die mittlere Gefäßwanddicke in der Pioglitazon-Gruppe an vier von sechs Stellen abnahm. Die Änderungen dieser Messstellen waren sogar größer als die in der Placebo-Gruppe, die an fünf von sechs Messstellen abnahm. Alle Unterschiede waren nicht signifikant. (Abb. 27, Tab. 18)

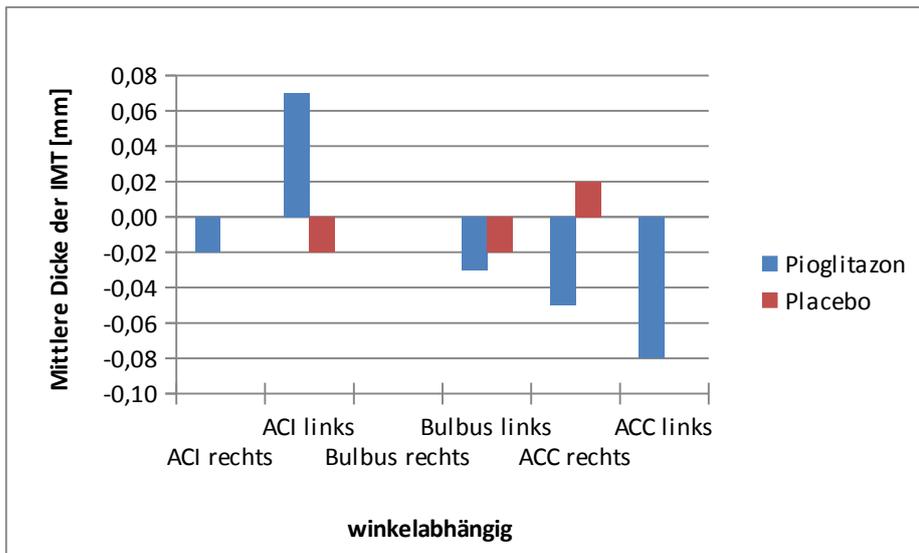


Abbildung 25: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den ersten zwölf Monaten (Monat 0–12), winkelabhängig (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

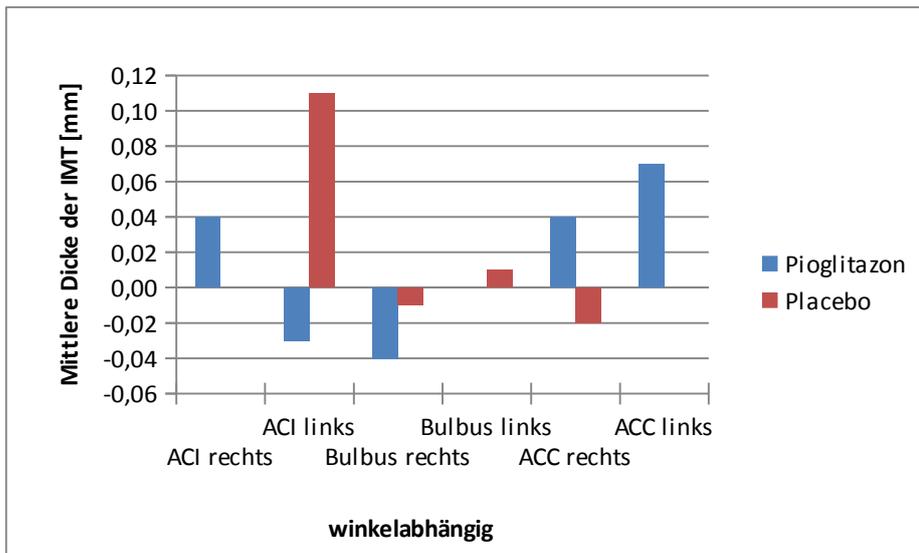


Abbildung 26: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach den zweiten zwölf Monaten (Monat 13–24), winkelabhängig (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

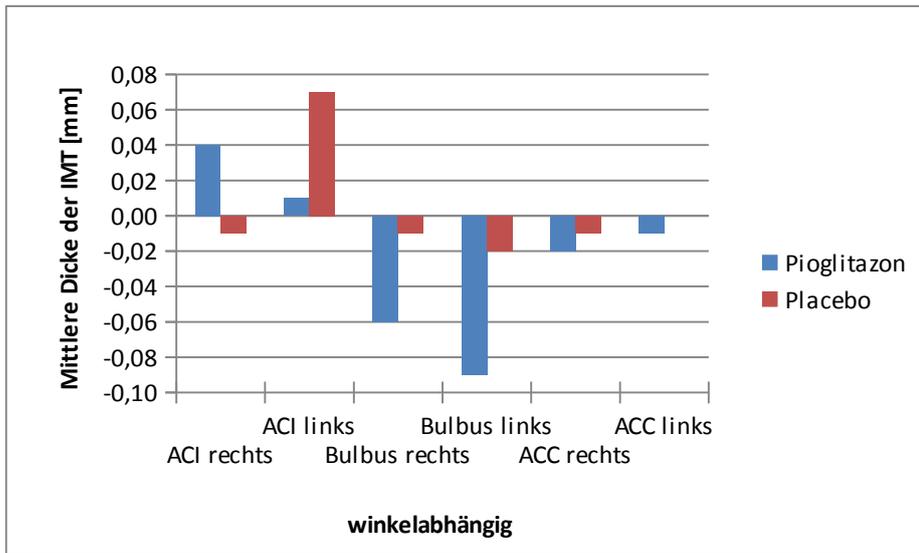


Abbildung 27: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach insgesamt 24 Monaten (Monat 0–24), winkelabhängig (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012) (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna)

Tabelle 18: Mittlere Dicke der Gefäßwand der Arteria carotis in [mm] bei Patienten mit Arteriosklerose, Änderung nach 24 Monaten, winkelabhängig (Universitätsklinikum Ulm, 2007-2012)
(ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna
n.s. = nicht signifikant)

	Pioglitazon		Placebo		p-Wert
	Messung III – I	Änderung in %	Messung III – I	Änderung in %	
ACI rechts	0,04 ±0,11	0,04	-0,01 ±0,13	-0,01	n.s.
ACI links	0,01 ±0,18	0,01	0,07 ±0,16	0,06	n.s.
Bulbus rechts	-0,06 ±0,14	-0,06	-0,01 ±0,09	-0,01	n.s.
Bulbus links	-0,09 ±0,24	-0,08	-0,02 ±0,15	-0,02	n.s.
ACC rechts	-0,02 ±0,13	-0,02	-0,01 ±0,09	-0,01	n.s.
ACC links	-0,01 ±0,10	-0,01	0,0 ±0,07	0,0	n.s.

Abschließend lässt sich sagen, dass Pioglitazon auf die Laborparameter und die Gefäßwanddicke innerhalb von 24 Monaten keine signifikanten Veränderungen hatte. In der Pioglitazon-Gruppe zeigte sich die Tendenz, dass die Fläche der Gefäßwand, die maximale Gefäßwanddicke und die mittlere Gefäßwanddicke in der winkelunabhängigen Auswertungen über 24 Monate eher zunahmen. Nur die mittlere Gefäßwanddicke in der winkelabhängigen Auswertung nahm ab. Alle Unterschiede waren nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Pioglitazon

4.1.1 Stoffwechselfparameter

Innerhalb von 24 Monaten traten bei der täglichen Add-on-Therapie mit 45 mg Pioglitazon keine signifikanten Veränderungen und Unterschiede zwischen Placebo- und Pioglitazon-Gruppe auf. Gleichzeitig zeigte sich eine gute Verträglichkeit.

In unserer Studie zeigte sich eine Abnahme der Leber-Werte (AST, ALT und γ -GT) in beiden Gruppen. Seit der Markteinführung von Pioglitazon sind seltene Fälle erhöhter Leberwerte mit hepatozellulärer Dysfunktion bekannt, die sich hier nicht zeigten. [67] Das Creatinin (2,4 % vgl. 1,0 %) sowie die Creatinin-Kinase (14,2 % vgl. 7,1 %) nahmen in beiden Gruppen leicht zu, aber ohne Signifikanz.

Es zeigte sich eine geringere Zunahme des systolischen und diastolischen Blutdruckes in der Pioglitazon-Gruppe (systolisch: 1,6 % vgl. 5,7 %; diastolisch: 4,4 % vgl. 9,0 %). Studien hatten gezeigt, dass Pioglitazon den Blutdruck bei diabetischen Patienten [6, 78] oder bei Patienten mit Nebennierenhyperplasie [34] signifikant verbessern kann. Trotz der Indikation von Pioglitazon zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus sah man in unserer Studie mit nicht-diabetischen Patienten unter der Einnahme von Pioglitazon eine geringe Zunahme des HbA1c-Wertes (3,3 % vgl. 4,5 %) und der Nüchtern glukose (2,4 % vgl. 4,6 %) sowie eine stärkere Abnahme des Nüchterninsulins (−3,1 % vgl. −1,9 %).

Die Pioglitazon-Anwender hatten eine geringe Zunahme des Gesamtcholesterinwertes (1,3 % vgl. 2,7 %), sonst zeigten sich gegenteilige Veränderungen im Lipidstoffwechsel als in bisherigen Studien. Das HDL-Cholesterin nahm in der Pioglitazon-Gruppe weniger stark als in der Placebogruppe zu (10,2 % vgl. 16,4 %). Das LDL-Cholesterin nahm zu (14,8 % vgl. 2,4 %). Die Triglyceride waren im Verlauf unter der Einnahme von

Pioglitazon steigend, während sie in der Placebo-Gruppe abnahmen (8,7 % vgl. –17,9 %). Studien hatten gezeigt, dass Pioglitazon den Lipidstoffwechsel bei Typ 2 Diabetikern verbessert, indem es das HDL-Cholesterin steigert sowie das LDL-Cholesterin und die Triglyceride senkt. Nach aktueller Studienlage ist eine Wirkung nur bei diabetischer Dyslipidämie nachgewiesen. [13, 19]

Momentan gibt es wenige Studien, die Pioglitazon bei Patienten ohne Typ 2 Diabetes mellitus untersuchen:

Szapary et al. untersuchten 2006 60 Nicht-Diabetiker mit metabolischem Syndrom über zwölf Wochen, wobei das metabolische Syndrom definiert ist als Vorstufe des Diabetes mellitus mit Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und abdomineller Adipositas. Unter der Einnahme von Pioglitazon erhöhte sich das HDL-Cholesterin in der Studie signifikant. Man sah keine Veränderung bezüglich der Triglyceride, des LDL-Cholesterins oder des Gewichts. Zusätzlich senkte Pioglitazon das CRP. [65]

In der Studie von 2003 von Winkler et al. erhielten 54 Patienten mit arterieller Hypertonie und Normolipidämie ohne Diabetes mellitus über 16 Wochen Pioglitazon. Es zeigte sich keine signifikante Änderung der Triglyceride, des LDL-, des HDL- oder des Gesamtcholesterins. Die LDL-Cholesterin-Dichte reduzierte sich. [76]

In der PIOSTAT-Studie erhielten 135 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und erhöhtem hs-CRP Pioglitazon und/oder Simvastatin in drei verschiedenen Studienarmen. Hanefeld et al. zeigten 2007, dass Pioglitazon einen additiven anti-inflammatorischen Effekt zu Simvastatin durch Reduktion des hs-CRP hat. [23]

Eine Reduktion des hs-CRP zeigten auch die PIOVASC-Studie bei Nicht-Diabetikern mit der Einnahme von Pioglitazon und Atorvastatin sowie die PIOace Studie mit der Einnahme von Pioglitazon und/oder Ramipril. [18, 52]

Auf der anderen Seite zeigten Nissen et al. 2007, dass Rosiglitazon, ein PPAR- γ -Aktivator, ebenfalls das LDL-Cholesterin steigert und sich weniger günstig auf das HDL-Cholesterin und die Triglyceride auswirkt. Zusätzlich erhöht es das Herzinfarktrisiko. [44]

Im Gegensatz dazu konnten Lincoff et al. 2007 ein signifikant geringeres kardiovaskuläres Risiko bei Typ 2 Diabetikern unter Pioglitazon nachweisen [38].

Ähnliche Ergebnisse sah man bei 192 Typ 2 Diabetikern in der Pioneer-Studie: Unter Pioglitazon verbesserten sich die kardiovaskulären Risikomarker unabhängig von der Glukose-Kontrolle [51].

Die IRIS-Studie zeigte, dass Pioglitazon nach frischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke einen erneuten Schlaganfall oder Myokardinfarkt als Sekundärprävention bei insulinresistenten Patienten verhindert [28, 29].

Ergänzend ist zu erwähnen, dass die Parameter des Lipidstoffwechsels aufgrund des Studienprotokolls nur zweimal (Tag 0, Monat 24) gemessen wurden. Zufällige Fehler konnten so durch wiederholte Messung nicht reduziert werden.

4.1.2 Dicke der Gefäßwand

In der Pioglitazon-Gruppe unserer Studie zeigten die MRT-Messungen die Tendenz, dass die Fläche, die maximale Dicke und die mittlere Dicke der Gefäßwand in der winkelunabhängigen Auswertung über 24 Monate eher zunahm. Die Zunahme betrug im Maximum $+0,84 \text{ mm}^2$ bei der Fläche, $+0,06 \text{ mm}$ bei der maximalen Dicke und $+0,04 \text{ mm}$ bei der mittleren Dicke in der winkelunabhängigen Auswertung. Nur die mittlere Dicke der Gefäßwand in der winkelabhängigen Auswertung nahm ab (Maximum $-0,09 \text{ mm}$). Alle Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Messung der IMT im Ultraschall ist nicht gleich zu setzen mit der Messung der Dicke der Gefäßwand im MRT (s. Kap. 4.2.1). Bislang gibt es nur eine Studie, die die Wirkung von Pioglitazon auf atherosklerotische Plaques bei Ratten mittels MRT untersucht. Hier zeigte sich, dass Pioglitazone keinen Einfluss auf die Fläche der Gefäßwand im Multikontrast-MRT hat, während das dynamische Kontrast-verstärkte MRT eine reduzierte Entzündung in den Plaques zeigte. [73]

Sonst gibt es nur Studien, die die Wirkung von Pioglitazon auf die Gefäßwand beurteilen, die mittels Ultraschall gemessen wurden. Hier nimmt die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis unter Pioglitazon um $-0,001$ bis $-0,084 \text{ mm}$ bei Typ 2 Diabetikern ab:

Koshiyama et al. zeigten erstmals 2001 in Japan bei 106 Typ 2 Diabetikern die signifikante Abnahme der IMT der ACC um $-0,084 \text{ mm}$ nach sechs Monaten unter Pioglitazon und Sulfonylharnstoff [33]. Die Periscope-Studie belegte 2008 an 543 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, dass sich nach 18 Monaten Einnahme von Pioglitazon die maximale Atheromdicke um $-0,011 \text{ mm}$ signifikant reduzierte [43, 45]. In der CHICAGO-Studie

wurden 462 Typ 2 Diabetiker unter der Einnahme von Pioglitazon bzw. Glimperid verglichen. Hier nahm die mittlere IMT der ACC um $-0,001\text{ mm}$ ab, während die maximale IMT um $+0,002\text{ mm}$ im Pioglitazon-Arm zunahm. Im Vergleich nahm die mittlere IMT im Glimperid-Arm um $+0,012\text{ mm}$ und die maximale IMT um $+0,026\text{ mm}$ zu [41] [9]. Die Pioneer-Studie zeigte eine signifikante Abnahme der IMT um $-0,054\text{ mm}$ bei 192 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus [51]. Auch Lee et al. zeigten 2013 in einer Studie mit 121 Patienten mit Diabetes mellitus und Koronararterienerkrankung, dass eine zusätzliche Einnahme von 15 mg Pioglitazon weder die Rate von In-Stent Stenosen, das neointimale Volumen noch das Atheromvolumen reduzierte [36].

Aktuell gibt es wenige Studien, die die Veränderungen der IMT mittels Ultraschall unter Pioglitazon bei Nicht-Diabetikern untersucht haben. Das könnte unter anderem daran liegen, dass die Abnahme der IMT der A. carotis abhängig von einer verbesserten Glukose-Kontrolle bei Typ 2 Diabetikern unter Pioglitazon ist. Dieses zeigten Langenfeld et al. 2005 in einer Studie mit 192 Typ 2 Diabetikern, die Pioglitazon oder Glimperid erhielten [35]. Ähnliche Ergebnisse hatten auch andere Studien mit diabetischen Patienten. [46, 59]

In einer deutschen Studie mit 54 nicht-diabetischen Patienten, die Pioglitazon über neun Monate erhielten, verbesserte sich weder die Funktion der großen noch der kleinen Gefäße. Gemessen wurde dieses mittels IMT der A. carotis, retinaler Gefäßfunktion und arterieller Pulswellenanalyse. [10]

Des Weiteren muss man die absoluten Zahlenwerte unserer Ergebnisse und der Literatur im Bereich von $0,001$ bis $0,084\text{ mm}$ kritisch hinterfragen, da die Sonographie ein axiales Auflösungsvermögen vom 1- bis 1,5-fachen der Wellenlänge der Arbeitsfrequenz, d.h. $0,2 - 0,3\text{ mm}$ bei einem $7,5\text{ MHz}$ Schallkopf hat [14, 31, 54]. Die Auflösung des MRT in unserer Studie betrug $0,45 \times 0,45 \times 2\text{ mm}^3$.

4.2 MRT

4.2.1 Allgemein

Für die reproduzierbare MRT-Bildgebung der Aa. carotides wendeten wir in unserer Studie die Techniken und etablierten Protokolle für die Bildgebung von atherosklerotischen Plaques von Yuan et al. an [84].

Im MRT-Bild kann es zu verschiedenen Artefakten kommen:

Methodenbedingt sind Fluss-, Bewegungs- oder Abbruchartefakte sowie Suszeptibilitätsartefakte durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten möglich. Bedienerabhängig kann es auch zu Bewegungsartefakten durch Patientenbewegung, Atmung oder Herzbewegung und zu Flussartefakten kommen. Kompensieren kann man Bewegungsartefakte, indem der Patient still liegt und den Atem anhält. Auch ist eine EKG-Triggerung und eine bequeme Lagerung des Patienten sinnvoll. In dieser Studie muss man bedenken, dass viele der teilnehmenden Patienten mit Arteriosklerose im Alter von 30 bis einschließlich 79 Jahren multimorbide waren und es häufig zu Bewegungsartefakten während der lange Aufnahmezeiten kam. Zipper-Artefakte durch RF-Einbruch von außen, parasitäre Anregungen oder Informationsverlust bei Transformation in ein zweidimensionales MR-Bild sind systembedingt möglich.

Bei der Auswertung wurden nur Bilder mit guter Qualität ausgewertet, was zu einem Selektionsfehler mit zu wenig Daten führen kann. Außerdem wurden die Bilder per Hand von einem Untersucher analysiert (Betrachterfehler).

4.2.2 Bildgebung der Gefäßwand

Verschiedene Studien zeigten bei der Messung der Gefäßwanddicke mittels MRT oder Ultraschall eine Differenz:

Crowe et al. zeigten 2005 bei zehn gesunden und fünf hypertensiven Patienten, dass die Dicke der Gefäßwand im 1,5 Tesla MRT größer war als im Ultraschall. Der Unterschied lag bei 1,2 % ($\pm 5,1$ %), da im MRT neben der Intima und der Media auch die Adventitia dargestellt wird. Zusätzlich hatten die hypertensiven Patienten eine dickere Gefäßwand. [11]

Eine Studie von Mani et al. untersuchte 2006 17 Patienten mit einem erhöhtem Score

für kardiovaskuläres Risiko mittels einem 1,5 Tesla MRT und Ultraschall. Man sah eine gute Korrelation zwischen Messung der Dicke der Gefäßwand im MRT und der IMT im Ultraschall, die aber bei Intima-Media-Dicken über 1,2 *mm* nicht mehr proportional war. Umso größer die IMT im Ultraschall war, desto dicker war die Gefäßwand mit der Adventitia im MRT. [40]

Ähnliche Ergebnisse zeigten Underhill et al. 2006 an 43 Patienten mit Arteriosklerose, bei denen er die ACC mit einem 1,5 Tesla MRT und per Ultraschall untersuchte. Zwischen Gefäßwanddicke im MRT und IMT im Ultraschall ergab sich ein hoher Pearson Korrelationskoeffizient von $r = 0,93$. Die größere Wanddicke im MRT begründete er auch durch die Adventitia des Gefäßes. [71]

Harloff et al. verglichen 2009 32 gesunde und 20 Patienten mit einer hochgradigen Stenose der A. carotis communis mittels 3 Tesla MRT und Ultraschall, das eine räumliche Auflösung von 0,30 *mm* bei einem 7–12 MHz Schallkopf hatte. Hier zeigten sich höhere Werte aufgrund der Adventitia für die Gefäßdicke bei der MRT-Messung. Mit steigender Wanddicke reduzierte sich die Proportionalität zwischen MRT- und Ultraschall-Messung. [24]

Im Ultraschall wird als IMT die Grenzschicht vom Lumen zur Intima und die Grenzschicht von der Adventitia zur Media gemessen. In der Literatur zeigt sich kein internationales Protokoll zur Messung der IMT. Bei Studienbedingungen empfiehlt man 2 *cm* unterhalb der Bifurkation der A. carotis zu messen. Diese Bildgebung ist im Gegensatz zum MR-Bild zweidimensional und gibt keine Informationen über Plaque-Aufbau oder Plaque-Funktion. Es kann nur die Vorder- oder Hinterwand der A. carotis communis dargestellt werden, aber weder der Bulbus carotis noch die A. carotis interna oder die gesamte Gefäßwand. In der B-Bild-Untersuchung können verschiedene Fehlerquellen entstehen: Gefäßverschlüsse haben eine geringe Echodichte oder sind echofrei. Plaques mit Kalzifizierungen können Schallschatten haben. Plaquestrukturen geringer Echodichte können übersehen werden und kurzstreckige membranartige Stenosen können sich dem Nachweis entziehen. [1]

Das MR-Bild ermöglicht hingegen die Darstellung der kompletten Gefäßwand und Informationen über Plaque-Volumen und -Aufbau sowie Differenzierung der Plaque-Bestandteile zur kardiovaskulären Risiko-Abschätzung. Diese Bildgebung ist besser reproduzierbar. Im MR-Bild entspricht die Gefäßdicke der Intima, der Media sowie

der Adventitia. Mittlerweile ist bekannt, dass erste Zeichen der Arteriosklerose und Gefäßwandveränderungen in der Adventitia entstehen. [17]

Grenzen der MRT-Untersuchung sind, dass die Untersuchung mit der Anschaffung der Geräte mehr als zehnmals teurer als ein Ultraschall-Gerät ist. Auch ist es weniger verfügbar und man braucht längere Untersuchungszeiten. Die Untersuchung ist anfälliger für Artefakte durch Bewegung. Patienten mit Metallimplantaten, Herzschrittmachern, Cochlea-Implantaten oder Klaustrophobie dürfen oder können nicht untersucht werden.

4.3 Schlussfolgerung

In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie zeigte Pioglitazon bei nicht-diabetischen Patienten keine signifikanten positiven Veränderungen auf den Glukose- oder Lipidstoffwechsel, die in Studien bei Typ 2 Diabetikern beschrieben wurden. Es ist also nicht eindeutig zu sagen, ob Pioglitazon eine diabetische Dyslipidämie braucht, um den Lipidstoffwechsel bzw. eine diabetische Stoffwechsellage, um den Glukosestoffwechsel positiv zu beeinflussen.

Abschließend lässt sich nicht beurteilen, ob Pioglitazon eine Wirkung auf die Dicke der Gefäßwand bei nicht-diabetischen Patienten haben muss. Um dieses objektiv beurteilen zu können, müssten weitere Studien mit nicht-diabetischen Patienten in einer höheren Patientenanzahl folgen. Die Prävention der Arteriosklerose, die als Risikofaktoren unter anderem den Diabetes mellitus Typ 2 hat, durch das Antidiabetikum Pioglitazon konnte bei nicht-diabetischen Patienten nicht gezeigt werden.

Eine Bildgebung der Arteriosklerose ist mittels MRT mit einer Auflösung von $0,45 \times 0,45 \times 2 \text{ mm}^3$ aktuell möglich. Zum Screening von asymptomatischen Patienten sollten die Bildgebungstechniken Ultraschall und MRT der A. carotis nach Verfügbarkeit, Auflösung, Untersuchungszeit und gewünschte Darstellung der Strukturen im klinischen Alltag kombiniert werden.

5 Zusammenfassung

In Deutschland gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit über 38 % zu den häufigsten Todesursachen. Hauptverantwortlich hierfür ist unter anderem die Arteriosklerose. Die Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis ist bekannt als Marker für atherosklerotische Veränderungen. Die Chronifizierung und auch Folgeschäden bei Erkrankung zu verhindern, ist einer der medikamentösen Ansatzpunkte von Pioglitazon.

Pioglitazon ist ein orales Antidiabetikum bei Typ 2 Diabetes mellitus. Es ist ein Insulin-Sensitizer zur Zweit- oder Drittlinien-Therapie. Spezifische Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR) werden über Pioglitazon aktiviert. Als Ligand am PPAR-gamma reguliert es den Glukose- und Lipidstoffwechsel. Als Agonist am PPAR-alpha beeinflusst es die Genexpression des Lipidstoffwechsels und hemmt so die Inflammation sowie die Atherogenese. Es verbessert die diabetische Dyslipidämie über eine Reduktion der Triglyceride sowie eine Erhöhung der HDL-(High Density Lipoprotein) Cholesterin-Werte und verkleinert die IMT.

Die A. carotis kann mittels digitaler Subtraktionsangiographie, CT-Angiographie, Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden. In unserer Studie erfolgten nach einer routinemäßigen Time-of-Flight Angiographie zur Darstellung des Gefäßverlaufs mit Zentrierung auf den Carotisbulbus T1-, T2- und PD-gewichtete Black-Blood-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen mit einem 1,5 Tesla MRT für die Darstellung der Gefäßwand. Untersucht wurden die Größen Fläche, maximale Dicke und mittlere Dicke der Gefäßwand. Die MRT-Bilder wurden winkelabhängig in drei verschiedene Qualitäten eingeteilt: bei der sich die Gefäßwand über 360 Grad komplett gut, sich nur bestimmte Winkelbereiche oder sich keine Winkelbereiche darstellten.

In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurden 50 Patienten mit einer als Arteriosklerose definierten Gefäßerkrankung eingeschlossen. Es wurde ein Diabetes mellitus und deren Vorformen ausgeschlossen. Die Patienten erhielten über 24 Monate 45 mg Pioglitazon als Add-on-Therapie. Initial, nach zwölf Monaten und nach 24 Monaten folgten Bildgebungen mittels MRT der A. carotis an drei definierten

Stellen auf jeder Körperseite sowie klinische Untersuchungen und Blutentnahmen mit Stoffwechselfparametern, auf die Pioglitazon einen Einfluss haben kann. Pioglitazon verursachte im Verlauf keine signifikanten Veränderungen bei den Vitalparametern, im Glukosestoffwechsel, im Lipidstoffwechsel oder bei anderen Laborparametern wie Nieren-, Leberwerte oder Gesamt-Creatinkinase.

In der Pioglitazon-Gruppe zeigten die MRT-Messungen die Tendenz, dass die Fläche, die maximale Dicke und die mittlere Dicke der Gefäßwand in der winkelunabhängigen Auswertungen über 24 Monate eher zunahm. Die Zunahme betrug im Maximum $+0,84 \text{ mm}^2$ bei der Fläche, $+0,06 \text{ mm}$ bei der maximalen Dicke und $+0,04 \text{ mm}$ bei der mittleren Dicke. Nur die mittlere Dicke der Gefäßwand in der winkelabhängigen Auswertung nahm ab (Maximum $-0,09 \text{ mm}$). Alle Unterschiede waren nicht signifikant. In Studien mit diabetischen Patienten zeigte Pioglitazon eine Verbesserung der diabetischen Dyslipidämie über eine Reduktion der Triglyceride sowie Erhöhung der HDL-Cholesterin-Werte. In unserer Studie mit nicht-diabetischen Patienten zeigten sich keine signifikanten positiven Veränderungen auf den Glukose- oder Lipidstoffwechsel. Es ist also nicht eindeutig zu sagen, ob Pioglitazon eine diabetische Dyslipidämie braucht, um den Lipidstoffwechsel bzw. eine diabetische Stoffwechsellaage, um den Glukosestoffwechsel positiv zu beeinflussen.

Andere Studien mit diabetischen Patienten zeigen die Reduktion der IMT der A. carotis communis unter Pioglitazon um $-0,001$ bis $-0,084 \text{ mm}$. Gemessen wurde in diesen Studien mittels Ultraschall. Die Gefäßdicke im MRT ist nicht mit der IMT im Ultraschall gleich zu setzen. Während man im Ultraschall die Dicke der Intima und Media misst, beinhaltet die Gefäßdicke im MRT zusätzlich die Adventitia. In unserer Studie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Gefäßwand. Andere Studien zeigten, dass unter anderem die Abnahme der IMT der A. carotis abhängig von einer verbesserten Glukose-Kontrolle bei Typ 2 Diabetikern unter Pioglitazon ist. Es lässt sich nicht beurteilen, ob Pioglitazon eine Wirkung auf die Dicke der Gefäßwand bei nicht-diabetischen Patienten haben muss.

Eine Bildgebung der Arteriosklerose ist mittels MRT mit einer Auflösung von $0,45 \times 0,45 \times 2 \text{ mm}^3$ aktuell möglich. Zum Screening von asymptomatischen Patienten sollten Ultraschall- und MRT-Messungen der A. carotis im klinischen Alltag kombiniert werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Amann-Vesti B, Thalhammer C und Huck K. *Dopplersonographie*. In: Amann-Vesti B, Thalhammer C (Hrsg) *Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie: 98 Tabellen*, 3. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 1-34. (2012).
- [2] Arsenault BJ, Kritikou EA und Tardif JC. *Regression of atherosclerosis*. *Curr Cardiol Rep* 14: 443-449. (2012).
- [3] Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit A, Giral P, Kurl S, Rauramaa R, Mannarino E, Grossi E, Paoletti R und Tremoli E. *Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study*. *J Am Coll Cardiol* 60: 1489-1499. (2012).
- [4] Berghaus A, Rettinger G und Böhme G. *Hals, Anatomie*. In: Bob A, Bob K (Hrsg) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, 1. Aufl, Hippokrates, Stuttgart, S. 578-586. (1996).
- [5] Bots M und Groobe D. *Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis*. *Cardiovasc Drugs Ther* 16: 341-351. (2002).
- [6] Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, Yang D, Chan TM, Nadler JL, Scott S, Rude RK und Hsueh WA. *Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect*. *J Clin Invest* 96: 354-360. (1995).
- [7] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR und Clegg LX. *Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993*. *Am J Epidemiol* 146: 483-494. (1997).

- [8] Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M und Skene A. *The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care 27: 1647-1653.* (2004).
- [9] Chiquette E, Ramirez G und DeFronzo R. *A meta-analysis comparing the effect of thiazolidindiones on cardiovascular risk factors. Arch Intern Med 164: 2097-2104.* (2004).
- [10] Christoph M, Herold J, Berg-Holldack A, Rauwolf T, Ziemssen T, Schmeisser A, Weinert S, Ebner B, Ibrahim K, Strasser RH und Braun-Dullaeus RC. *Effects of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Agonist Pioglitazone on Peripheral Vessel Function and Clinical Parameters in Nondiabetic Patients: A Double-Center, Randomized Controlled Pilot Trial. Cardiology 131: 165-171.* (2015).
- [11] Crowe LA, Ariff B, Keegan J, Mohiaddin RH, Yang GZ, Hughes AD, McG Thom SA und Firmin DN. *Comparison between three-dimensional volume-selective turbo spin-echo imaging and two-dimensional ultrasound for assessing carotid artery structure and function. J Magn Reson Imaging 21: 282-289.* (2005).
- [12] Davidson M, Meyer PM, Haffner S, Feinstein S, D'Agostino R, Kondos GT, Perez A, Chen Z und Mazzone T. *Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 117: 2123-2130.* (2008).
- [13] Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, Kendall DM, Zagar AJ, Jacober SJ, Khan MA, Perez AT und Tan MH. *Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 30: 2458-2464.* (2007).
- [14] Delorme S, Debus J und Jenderka KV. *Doppler-Sonographie. In: Bob A, Bob K (Hrsg) Sonografie: 105 Tabellen, 3. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 218-227.* (2012).
- [15] Dong L, Kerwin WS, Ferguson MS, Li R, Wang J, Chen H, Canton G, Hatsukami TS und Yuan C. *Cardiovascular magnetic resonance in carotid atherosclerotic disease. J Cardiovasc Magn Reson 11: 53.* (2009).

- [16] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U und Taton J. *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: 1279-1289.* (2005).
- [17] Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R und Biedermann BC. *Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. Circulation 110: 2843-2850.* (2004).
- [18] Forst T, Wilhelm B, Pfützner A, Fuchs W, Lehmann U, Schaper F, Weber M, Müller J, Konrad T und Hanefeld M. *Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk. Diab Vasc Dis Res 5: 298-303.* (2008).
- [19] Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT und Jacober SJ. *A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 28: 1547-1554.* (2005).
- [20] Gray WA. *Carotid stenting or carotid surgery in average surgical-risk patients: interpreting the conflicting clinical trial data. Prog Cardiovasc Dis 54: 14-21.* (2011).
- [21] Gupta A, Chazen JL, Hartmann M, Delgado D, Anumula N, Shao H, Mazumdar M, Segal AZ, Kamel H, Leifer D und Sanelli PC. *Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. Stroke 43: 2884-2891.* (2012).
- [22] Hammarstedt A, Andersson CX, Rotter-Sopasakis V und Smith U. *The effect of PPAR gamma ligands on the adipose tissue in insulin resistance. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 73: 65-75.* (2005).

- [23] Hanefeld M, Marx N, Pfützner A, Baurecht W, Lübber G, Karagiannis E, Stier U und Forst T. *Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. J Am Coll Cardiol 49: 290-297. (2007).*
- [24] Harloff A, Zech T, Frydrychowicz A, Schumacher M, Schöllhorn J, Hennig J, Weiller C und Markl M. *Carotid intima-media thickness and distensibility measured by MRI at 3 T versus high-resolution ultrasound. Eur Radiol 19: 1470-1479. (2009).*
- [25] Harrington DP, Boxt LM und Murray PD. *Digital subtraction angiography: overview of technical principles. AJR Am J Roentgenol 139: 781-786. (1982).*
- [26] Hollander M, Hak A, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Wittteman JC und Breteler MM. *Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. Stroke 34: 2367-2372. (2003).*
- [27] Hombach V und Barkhausen JJ. *MR-Angiographie. In: Hahn PH, Maaß-Stoll M (Hrsg) Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Kursbuch und Repetitorium, 1. Aufl, Schattauer, Stuttgart, S. 44-52. (2006).*
- [28] Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Furie KL, Gorman M, Lovejoy AM, Dagogo-Jack S, Ismail-Beiorlytkowski MT, Pratley RE, Schwartz GG und Kernan WN. *Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. Diabetes Care 39: 1684-1692. (2016).*
- [29] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D und Winder TR. *Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 374: 1321-1331. (2016).*
- [30] Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, Devchand P, Wahli W, Willson TM, Lenhard JM und Lehmann JM. *Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. Proc Natl Acad Sci U S A 94: 4318-4323. (1997).*

- [31] Kopp H und Ludwig M. *Technische Grundlagen und apparative Voraussetzungen. In: Largiader F, Sturm A, Wick O (Hrsg) Checkliste Doppler- und Duplexsonographie: 31 Tabellen, 4. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 1-34.* (2012).
- [32] Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, Kool-Houweling L, Strongman H, Linder M, Dolin P und Bahmanyar S. *Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. BMJ 354: i3903.* (2016).
- [33] Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J und Nakamura Y. *Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 86: 3452-3456.* (2001).
- [34] Kroese JM, Mooij CF, Graaf M, Hermus RM und Tack CJ. *Pioglitazone improves insulin resistance and decreased blood pressure in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 161: 887-894.* (2009).
- [35] Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübben G, Konrad T, Füllert SD, Sachara C und Pfützner A. *Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. Circulation 111: 2525-2531.* (2005).
- [36] Lee HW, Lee HC, Kim BW, Yang MJ, Park JS, Oh JH, Choi JH, Cha KS, Hong TJ, Kim S, Song R und Park JH. *Effects of low dose pioglitazone on restenosis and coronary atherosclerosis in diabetic patients undergoing drug eluting stent implantation. Yonsei Med J 54: 1313-1320.* (2013).
- [37] Liermann D, Kirchner J und Donnerstag F. *Digitale Subtraktionsangiographie. In: Liermann D, Kirchner J (Hrsg) Angiographische Diagnostik und Therapie: 33 Tabellen, 1. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 6-11.* (1997).
- [38] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ und Nissen SE. *Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 298: 1180-1188.* (2007).
- [39] Lisowska A, Knapp M, Bolinska S, Lisowski P, Krajewska A, Sobkowicz B und Musial WJ. *The importance of intima-media thickness (IMT) measurements in monitoring of atherosclerosis progress after myocardial infarction. Adv Med Sci 57: 112-117.* (2012).

- [40] Mani V, Aguiar SH, Itskovich VV, Weinshelbaum KB, Postley JE, Wasenda EJ, Aguinaldo JG, Samber DD und Fayad ZA. *Carotid black blood MRI burden of atherosclerotic disease assessment correlates with ultrasound intima-media thickness. J Cardiovasc Magn Reson* 8: 529-534. (2006).
- [41] Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, Perez A, Provost JC und Haffner SM. *Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. JAMA* 296: 2572-2581. (2006).
- [42] Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K und Koide H. *Effect of pioglitazone on carotid-intima media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. Metabolism* 53: 1384-1386. (2004).
- [43] Nicholls S, Tuzcu EM, Wolski K, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, Kupfer S, Perez A, Nesto R und Nissen SE. *Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) study. J Am Coll Cardiol* 57: 153-159. (2011).
- [44] Nissen SE und Wolski K. *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med* 356: 2457-2471. (2007).
- [45] Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, Larochelliere R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM und Tuzcu EM. *Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with typ 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA* 299: 1561-1573. (2008).
- [46] Nitta Y, Tahara N, Tahara A, Honda A, Kodama N, Mizoguchi M, Kaida H, Ishibashi M, Hayabuchi N, Ikeda H, Yamagishi S und Imaizumi T. *Pioglitazone decreases coronary artery inflammation in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus: evaluation by FDG-PET/CT imaging. JACC Cardiovasc Imaging* 6: 1172-1182. (2013).

- [47] Okuchi S, Okada T, Ihara M, Gotoh K, Kido A, Fujimoto K, Yamamoto A, Kanagaki M, Tanaka S, Takahashi R und Togashi K. *Visualization of lenticulostriate arteries by flow-sensitive black-blood MR angiography on a 1.5 T MRI system: a comparative study between subjects with and without stroke. AJNR Am J Neuroradiol 34: 780-784. (2013).*
- [48] O'Leary D und Polak J. *Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. Am J Cardiol 90: 18L-21L. (2002).*
- [49] Pan XM, Saloner D, Reilly LM, Bowersox JC, Murray SP, Anderson CM, Gooding GA und Rapp JH. *Assessment of carotid artery stenosis by ultrasonography, conventional angiography, and magnetic resonance angiography: correlation with ex vivo measurement of plaque stenosis. J Vasc Surg 21: 82-88. (1995).*
- [50] Pelz DM, Fox AJ und Vinuela F. *Digital subtraction angiography: current clinical applications. Stroke 16: 528-536. (1985).*
- [51] Pfützner A, Marx N, Lübben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T und Forst T. *Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. J Am Coll Cardiol 45: 1925-1931. (2005).*
- [52] Pfützner A, Hanefeld M, Dekordi LA, Müller J, Kleine I, Fuchs W und Forst T. *Effect of pioglitazone and ramipril on biomarkers of low-grade inflammation and vascular function in nondiabetic patients with increased cardiovascular risk and an activated inflammation: results from the PIOace study. J Diabetes Sci Technol 5: 989-998. (2011).*
- [53] Reiser M, Kuhn FP, Debus J und Bartenstein P. *Magnetresonanztomographie. In: Bob A, Bob K (Hrsg) Radiologie: 110 Tabellen, 3. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 79-83. (2011 a).*
- [54] Reiser M, Kuhn FP, Debus J und Bartenstein P. *Gefäßsystem und interventionelle Radiologie. In: Bob A, Bob K (Hrsg) Radiologie: 110 Tabellen, 3. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 385-411. (2011 b).*
- [55] Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis - an update. N Engl J Med 314: 488-500. (1986).*

- [56] Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature* 362: 801-809. (1993).
- [57] Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, Hatsukami TS und Yuan C. *Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 234-239. (2005).
- [58] Safian RD. *Treatment strategies for carotid stenosis in patients at increased risk for surgery. Prog Cardiovasc Dis* 54: 22-28. (2011).
- [59] Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, Hodis HN, Mack WJ, Banerji M, Bray GA, Clement SC, Henry RR, Kitabchi AE, Mudaliar S, Ratner RE, Stentz FB, Musi N, Tripathy D, DeFronzo RA und Reaven PD. *Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33: 393-399. (2013).
- [60] Schoonjans K, Staels B und Auwers J. *The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochim Biophys Acta* 1302: 93-109. (1996 a).
- [61] Schoonjans K, Staels B und Auwers J. *Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res* 37: 907-925. (1996 b).
- [62] Schoonjans K und Auwerx J. *Thiazolidinediones: an update. Lancet* 355: 1008-1010. (2000).
- [63] Skinner MP, Yuan C, Mitsumori L, Hayes CE, Raines EW, Nelson JA und Ross R. *Serial magnetic resonance imaging of experimental atherosclerosis detects lesion fine structure, progression and complications in vivo. Nat Med* 1: 69-73. (1995).
- [64] Statistisches Bundesamt. *Todesursachen in Deutschland 2014. Fachserie 12 Reihe 4, destatis, Wiesbaden, S. 3.* (2016).
- [65] Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, Duffy DD, Wolfe ML, Doffer D, Reilly MP, Chittams J und Rader DJ. *Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 182-188. (2006).

- [66] Takeda Pharma GmbH. *Leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln (actos, Competact und Tandemact)*. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg), Rote Hand Brief, Berlin, S. 1-4. (28.07.2011).
- [67] Takeda Pharma GmbH. *Actos 15 mg/30 mg/45 mg Tabletten*. Rote Liste Service GmbH (Hrsg), Fachinfo-Service, Frankfurt, S. 1-7. (2013).
- [68] Tan MH, Glazer NB, Johns D, Widel M und Gilmore KJ. *Pioglitazone as monotherapy or in combination with sulfonylurea or metformin enhances insulin sensitivity (HOMA-S or QUICKI) in patients with type 2 diabetes*. *Curr Med Res Opin* 20: 723-728. (2004).
- [69] Tontonoz P, Hu E und Spiegelman BM. *Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor*. *Cell* 79: 1147-1156. (1994).
- [70] Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V und Kantor HL. *Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo*. *Circulation* 94: 932-938. (1996).
- [71] Underhill HR, Kerwin WS, Hatsukami TS und Yuan C. *Automated measurement of mean wall thickness in the common carotid artery by MRI: a comparison to intima-media thickness by B-mode ultrasound*. *J Magn Reson Imaging* 24: 379-387. (2006).
- [72] Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, Gorman M, Kelly MA, Lovejoy AM und Kernan WN. *Pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial*. *J Clin Endocrinol Metab*: jc20163237. (2016).
- [73] Vucic E, Dickson SD, Calcagno C, Rudd JH, Moshier E, Hayashi K, Mounessa JS, Roytman M, Moon MJ, Lin J, Tsimikas S, Fisher EA, Nicolay K, Fuster V und Fayad ZA. *Pioglitazone modulates vascular inflammation in atherosclerotic rabbits noninvasive assessment with FDG-PET-CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging*. *JACC Cardiovasc Imaging* 4: 1100-1109. (2011).

- [74] Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE und Nieto FJ. *Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J 149: 606-612. (2005).*
- [75] Williams KJ, Feig JE und Fisher EA. *Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 5: 91-102. (2008).*
- [76] Winkler K, Konrad T, Füllert S, Friedrich I, Destani R, Baumstark MW, Krebs K, Wieland H und März W. *Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 26: 2588-2594. (2003).*
- [77] World Health Organization. *Classification of atherosclerosis lesions. Report of a study group. World Health Organ Tech Rep Ser 57: 1-20. (1958).*
- [78] Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, Watada H, Matsuhisa M, Matsumoto M, Kitagawa K, Kitakaze M, Yamasaki Y und Kawamori R. *Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. J Atheroscler Thromb 21: 563-573. (2014).*
- [79] Yuan C, Tsuruda J, Beach K, Hayes CE, Ferguson MS, Alpers CE, Foo TK und Strandness DE. *Techniques for high-resolution MR imaging of atherosclerotic plaque. J Magn Reson Imaging 4: 43-49. (1994).*
- [80] Yuan C, Murakami JW, Hayes CE, Tsuruda JS, Hatsukami TS, Wildy KS, Ferguson MS und Strandness DE. *Phased-array magnetic resonance imaging of the carotid artery bifurcation: preliminary results in healthy volunteers and a patient with atherosclerotic disease. J Magn Reson Imaging 5: 561-565. (1995).*
- [81] Yuan C, Beach KW, Smith LH und Hatsukami T. *Measurement of atherosclerotic carotid plaque size in vivo using high resolution magnetic resonance imaging. Circulation 98: 2666-2671. (1998).*
- [82] Yuan C, Miller ZE, Cai J und Hatsukami T. *Carotid atherosclerotic wall imaging by MRI. Neuroimaging Clin N Am 12: 391-401. (2002).*
- [83] Yuan C und Kerwin WS. *MRI of atherosclerosis. J Magn Reson Imaging 19: 710-719. (2004).*

- [84] Yuan C, Oikawa M, Miller Z und Hatsukami T. *MRI of carotid atherosclerosis. J Nucl Cardiol* 15: 266-275. (2008).

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

