

Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Progression der linksventrikulären Masse
bei stagnierender Atherosklerose der Arteria carotis bei Patienten
mit Typ 2 Diabetes mellitus unter optimaler
medikamentöser Behandlung
– Ergebnisse einer Langzeit CMR Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tingting Xiong
aus Hamburg

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (deutsch).....	1
Abstract (englisch).....	3
1 Einleitung	5
1.1 Kardiovaskuläres Risiko bei Typ 2 Diabetes mellitus	5
1.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	5
1.1.2 Koronare Herzerkrankung.....	8
1.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie	9
1.3 Kardiovaskuläre Risikoscores	12
1.4 Intima-Media-Dicke der Arteria carotis	15
1.4.1 Prognostische Wertigkeit	15
1.5 Studienziel.....	17
2 Methodik.....	18
2.1 Studiendesign und Patientenauswahl.....	18
2.2 Klinische Untersuchung.....	19
2.3 CMR Durchführung.....	21
2.3.1 CMR Datenakquisition	21
2.3.2 CMR Bildanalyse	23
2.4 Gefäßsonographie.....	29
2.5 Statistik.....	30
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Hauptgruppenanalyse	31
3.1.1 Studienpopulation	31
3.1.2 Klinische Daten	31
3.1.3 CMR und Gefäßsonographie-Parameter	33
3.2 Subgruppenanalyse.....	39
3.2.1 Änderung der Intima-Media-Dicke	39
3.2.2 Änderung des linksventrikulären Massenindexes	40
3.2.3 Patienten ohne und mit koronarer Herzerkrankung	40
3.2.4 Patienten ohne und mit Ereignis	44
3.2.5 Geschlechteranalyse	47
3.3 Intra- und Interobserver-Variabilität	48

4	Diskussion.....	51
4.1	Hauptaussagen	51
4.2	LV Masse	51
4.3	LV Masse und LV Funktion	54
4.4	LV Masse und kardiovaskuläres Risiko.....	56
4.5	Intima-Media-Dicke und LV Masse.....	57
4.6	Intima-Media-Dicke und LV Funktion.....	60
4.7	Koronare Herzerkrankung	60
4.8	Limitationen	63
4.9	Schlussfolgerung.....	64
5	Verzeichnisse.....	65
5.1	Tabellenverzeichnis.....	65
5.2	Abbildungsverzeichnis	66
5.3	Abkürzungsverzeichnis.....	69
5.4	Literaturverzeichnis.....	71
6	Anhang.....	87
6.1	Eidesstattliche Versicherung	87
6.2	Lebenslauf	88
6.3	Publikationsliste	90
6.4	Danksagung	93

Abstrakt

Hintergrund:

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) sind einem hohen kardiovaskulären Risiko ausgesetzt. Die Intima-Media-Dicke der Arteria (A.) carotis (IMT) und linksventrikuläre (LV) Masse gelten als Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und sind häufig erhöht in dieser Patientengruppe. Der Zusammenhang zwischen diesen Parametern ist noch weitestgehend unverstanden. Das Ziel dieser Arbeit war es, diesen Zusammenhang zu untersuchen und den Stellenwert der IMT-Messung in der Risikoprädiktion bei T2DM zu evaluieren.

Methode:

Eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie wurde initial und nach 2 Jahren bei 88 Patienten mit insulinpflichtigem T2DM (52 Männer, mittleres Alter 61 ± 8 Jahre) durchgeführt. Der LV Massenindex (LVMI) wurde als Quotient von LV Masse und Körperoberfläche bestimmt. LV zirkumferentieller Strain (E_{cc}), systolische (SR_S) und frühdiastolische Strain Rate (SR_E) wurden mittels Feature Tracking an der midventrikulären Kurzachse erfasst. An der A. carotis wurden Lumenfläche und Gesamtgefäßfläche erfasst und anschließend Gefäßwandfläche und Gefäßwandratio ($VWR = \text{Gefäßwandfläche} / \text{Körperoberfläche}$) berechnet. Die Messung der IMT erfolgte sonographisch. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde erfasst.

Ergebnisse:

Alle Patienten waren unter optimaler medikamentöser Behandlung. Nach 2 Jahren zeigte sich eine signifikante Zunahme des LVMI ($61,2 \pm 13,7$ vs. $66,0 \pm 16,5$ g/m^2 , $p < 0,001$) und des E_{cc} ($-23,4 \pm 6,3$ vs. $-25,5 \pm 7,3\%$, $p = 0,01$), während SR_S und SR_E unverändert blieben. Ein kardiovaskuläres Ereignis wurde bei 17 Patienten dokumentiert. Das Risiko für ein Ereignis war bei bestehender LV Hypertrophie (LVH; $n=9$) im Vergleich zu Patienten ohne LVH um das 2,7-fache erhöht (RR 2,70; 95%-KI 1,12-6,53). In der logistischen Regressionsanalyse zeigte das Auftreten eines Ereignisses eine signifikante Abhängigkeit vom Vorhandensein einer zusätzlichen koronaren Herzerkrankung (KHE; $n=31$) ($\text{Exp}(B)=17,96$; 95%-KI 4,32-72,58; $p < 0,001$). Für die Einflussnahme einer LVMI-Zunahme auf das Auftreten eines Ereignisses wurde

ebenfalls ein positiver Zusammenhang bei Borderline-Signifikanz berechnet (Exp(B)=4,01; 95%-KI 0,91-18,12; p=0,067). Auf Höhe der A. carotis zeigten die VWR und IMT weder eine Veränderung noch Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne KHE, LVH oder LVMI-Zunahme.

Zusammenfassung:

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren zeigte sich eine starke Progression des LVMI und sowohl eine bestehende KHE, LVH als auch eine Zunahme des LVMI zeigten sich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Allerdings konnte anhand von IMT und VWR weder das kardiale Remodelling noch die Differenzierung der Risikogruppen abgebildet werden. Die IMT als alleiniger Risikomarker kann somit möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko in dieser Patientengruppe unterschätzen und eine kombinierte kardiale und vaskuläre Bildgebung die Risikoprädiktion verbessern.

Abstract

Background:

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at high cardiovascular risk. Both carotid intima-media thickness (IMT) and left ventricular (LV) mass are predictors for cardiovascular events and are commonly increased in these patients. However, the mechanism of association is poorly understood. This study sought to determine that relationship and to evaluate the position IMT has got in risk prediction in T2DM patients.

Methods:

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging was performed at baseline and at 2-year follow-up in 88 patients with insulin-dependent T2DM (52 men, mean age 61 ± 8 years). LV mass index (LVMI) was determined by indexing LV mass to body surface area. LV circumferential strain (E_{cc}), systolic (SR_S) and early diastolic strain rate (SR_E) were assessed at midventricular short axis by feature tracking. For carotid arteries lumen area and total vessel area were assessed and vessel wall area and vessel wall ratio ($VWR = \text{vessel wall area} / \text{body surface area}$) were calculated. IMT was measured by sonography. Cardiovascular events have been recorded.

Results:

All patients were under optimal medical treatment. After 2 years, LVMI was significantly higher (61.2 ± 13.7 vs. 66.0 ± 16.5 g/m², $p < 0.001$) and E_{cc} showed an increment (-23.4 ± 6.3 vs. $-25.5 \pm 7.3\%$, $p = 0.01$) while SR_S and SR_E remained unchanged. 17 patients experienced a cardiovascular event. Patients with a LV hypertrophy (LVH; $n = 9$) had a 2.7-fold higher risk of an event compared to patients without LVH (RR 2.70; 95%-CI 1.12-6.53). Logistic regression showed a positive relation between an additional coronary heart disease (CAD; $n = 31$) and the occurrence of an event (Exp(B)=17.96; 95%-CI 4.32-72.58; $p < 0.001$). The influence of LVMI-increment on an event was of borderline significance (Exp(B)=4.01; 95%-CI 0.91-18.12; $p = 0.067$). At carotid level, both IMT and VWR remained unchanged and showed no difference between patients with and without CAD, LVH or LVMI-increment.

Conclusion:

During a 2 year period LVMI showed a high increment and both additional CAD, LVH and LVMI increment were associated with a higher cardiovascular risk. However, IMT and VWR could neither depict the cardiac remodeling nor the distinction between the risk groups. Thus, IMT assessment for risk stratification may underestimate risk in this patient group and a combined cardiac and vascular imaging may improve risk prediction.

1 Einleitung

Diabetes mellitus ist eine der bedeutendsten Zivilisationserkrankungen insbesondere in Industrienationen. Weltweit sind mehr als 340 Millionen Menschen von dieser Erkrankung betroffen [1] und allein in Deutschland nimmt sie mit einer Prävalenz von 7,4 Mio. Patienten, einer jährlichen Inzidenz von 270.000 sowie einer hohen Dunkelziffer von etwa 7 Mio. Erkrankten einen hohen Stellenwert in Gesellschaft und Medizin ein [2]. Über 90% der Erkrankten sind dabei vom Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) betroffen. Die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Diabetespatienten stellen kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall dar, für die diese Patientengruppe ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko im Vergleich zu gleichaltrigen Nichtdiabetikern aufweist [3]. Für Patienten mit T2DM konnte eine ähnlich hohe Sterblichkeit wie für Patienten mit stattgehabten Myokardinfarkt innerhalb eines 7-jährigen Beobachtungszeitraumes festgestellt werden, sodass der T2DM mittlerweile als koronares Risikoäquivalent eingestuft wird, auch wenn noch keine klinisch manifeste koronare Herzerkrankung (KHE) vorliegt [4].

Eine präzise Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist somit wichtiger Bestandteil in der Behandlung von Diabetespatienten, um frühzeitig Präventions- und Therapie-maßnahmen einleiten zu können mit dem Ziel einer gesteigerten Lebenserwartung und Lebensqualität.

1.1 Kardiovaskuläres Risiko bei Typ 2 Diabetes mellitus

1.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit T2DM ist häufig durch das Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren gesteigert, die nahezu alle eine gegenseitige Einflussnahme ausüben. Die Behandlung von Diabetespatienten sollte deshalb eine Reduktion des globalen kardiovaskulären Risikos zum Ziel haben [5].

Zahlreiche epidemiologische Studien der Vergangenheit haben gezeigt, dass das kardiovaskuläre Risiko positiv mit der Höhe des Blutzucker- bzw. HbA1c-Spiegels korreliert ist [6,7]. Eine Metaanalyse zeigte, dass bereits im prädiabetischen Bereich (Nüchtern glukose 55-140 mg/dl) die Höhe des Blutzuckerspiegels positiv mit dem Risiko für eine KHE assoziiert ist [8]. Als hauptverantwortlich hierfür gelten die durch die

Hyperglykämie vermehrt entstehenden Advanced Glycation Endproducts (AGE), die über eine endotheliale Dysfunktion zu proinflammatorischen und prothrombotischen Gefäßveränderungen und somit zu einer vorzeitigen Atherosklerose und erhöhter Steifigkeit der Gefäßwände führen können [9].

Als häufige Komorbidität bei Diabetikern gilt auch die arterielle Hypertonie, die sowohl die Rate an mikro- als auch makrovaskulären Komplikationen erhöht. Als ursächlich gilt insbesondere die erhöhte Steifigkeit der Gefäßwände.

Ebenfalls oft einhergehend mit T2DM ist eine Lipidstoffwechselstörung. Ein Zusammenhang besteht unter anderem zwischen mangelhafter Blutzuckerkontrolle und Veränderungen in der Lipoproteinzusammensetzung [10]. Insbesondere ein erhöhter Spiegel an LDL-Cholesterin und Triglyzeriden vergesellschaftet mit einem erniedrigten HDL-Cholesterinspiegel ist mit einem erhöhten Risiko für vorzeitige Atherosklerose assoziiert. Desweiteren kann durch direkte Lipideinlagerung im Myokard das kardiale Remodelling gefördert werden. Eine lipidsenkende Therapie mit Statinen zeigte unter anderem in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten CARDS-Studie eine erhebliche Verringerung des kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos bei 2.838 Patienten mit Diabetes mellitus [11].

Alle bisher genannten Risikofaktoren stehen unter dem Begriff des metabolischen Syndroms in engem Zusammenhang und gelten als häufige Komorbiditäten bei Patienten mit T2DM. Als eine gemeinsame Ursache wird ein gesteigerter zentraler Sympathikotonus diskutiert [12]. Insbesondere die beim T2DM durch periphere Insulinresistenz hervorgerufene Hyperinsulinämie kann zu einem chronisch gesteigerten Sympathikotonus führen, welcher wiederum eine Insulinresistenz hervorrufen kann, sodass letztendlich ein Circulus vitiosus zwischen der Wirkung des Insulins und der Sympathoexzitation entsteht [12].

Bei der Entstehung von thrombotischen Komplikationen als Folge atherosklerotisch vorgeschädigter Gefäßwände spielen Gerinnung und Fibrinolyse eine entscheidende Rolle. Beim T2DM besteht in diesem Zusammenhang eine Hyperkoagulabilität mit gesteigerter Thrombozytenaktivierung. Die gesteigerte Thrombozytenaggregation gilt mitunter als verantwortlich für die erhöhte Rate an ischämischen Ereignissen bei Diabetikern.

1.1.1.1 Kardiale autonome Neuropathie

Im Rahmen von diabetischen Langzeitkomplikationen ist insbesondere die kardiale autonome Neuropathie für das gesteigerte kardiovaskuläre Risiko bei Diabetespatienten von bedeutender Relevanz. Als frühes Zeichen gilt eine verminderte Herzfrequenzvariabilität. Im fortgeschrittenen Stadium manifestiert sich die kardiale autonome Neuropathie außerdem durch Ruhetachykardie, Belastungsintoleranz, orthostatische Hypotonie sowie fehlenden nächtlichen Blutdruckabfall.

Von großer klinischer Bedeutung ist außerdem eine Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle einer Angina pectoris. Dies führt dazu, dass bei fehlenden Warnzeichen ausgeprägte Ischämieperioden toleriert werden. Das Vorhandensein einer kardialen autonomen Neuropathie gilt als assoziiert mit stummen Ischämien und Myokardinfarkten [13]. Eine Studie von Schelbert et al. mit 936 Patienten, darunter 337 Patienten mit Diabetes mellitus, zeigte mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit Diabetes im Vergleich zu Nichtdiabetikern eine wesentlich höhere Prävalenz an unerkannten Myokardinfarkten (21 vs. 14%, $p < 0,001$) [14].

Zusätzlich besteht eine erhöhte Gefährdung für ischämisch getriggerte ventrikuläre Arrhythmien und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

1.1.1.2 Diabetische Kardiomyopathie

Diabetes mellitus kann nicht nur Erkrankungen der Herzkranzgefäße fördern, sondern auch in Abwesenheit einer KHE oder arteriellen Hypertonie die Herzmuskulatur selber schädigen – ein Zustand der als diabetische Kardiomyopathie bezeichnet wird. Diese kann von einer starken Beeinträchtigung der linksventrikulären (LV) Funktion bis hin zu der Entstehung einer Herzinsuffizienz führen, welche mitunter für die erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Diabetespatienten verantwortlich ist.

Im Rahmen der diabetischen Kardiomyopathie kann sowohl die systolische als auch die diastolische LV Funktion beeinträchtigt sein, wobei im Allgemeinen die diastolische Funktion früher betroffen ist [15]. Neben zahlreichen Ursachen wie Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, mitochondrialer Dysfunktion und gesteigertem oxidativen Stress wird die Glykierung von interstitiellen Proteinen, wie Kollagen, als eine bedeutende Ursache angesehen [16]. Folgen sind eine myokardiale Versteifung sowie eingeschränkte Kontraktilität. Außerdem ist Diabetes mellitus mit einem veränderten

myokardialen Energiestoffwechsel sowie einer abnormen Gefäßsteifigkeit und Dehnbarkeit der Aorta assoziiert, die ebenfalls in engem Zusammenhang zu einer eingeschränkten diastolischen Funktion stehen [17]. Diese manifestiert sich in einem veränderten Muster der Ventrikelfüllung mit reduzierter frühdiastolischer und gesteigerter atrialer Füllung, einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation sowie einer erhöhten Anzahl an supraventrikulären Extrasystolen auch in Abwesenheit einer KHE [18]. Dopplerechokardiographische Untersuchungen zeigen eine Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion von über 20% bei Patienten mit Diabetes mellitus [19]. Auch die systolische LV Dysfunktion mit verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) bei Diabetes ist eng gekoppelt mit dem Ausmaß und der Dauer der Hyperglykämie [20]. Auch bei T2DM Patienten mit normaler LVEF konnten MRT Untersuchungen mit myokardialem Tagging eine Einschränkung des systolischen longitudinalen, zirkumferentiellen und 3D Principal Strains zeigen [21].

1.1.2 Koronare Herzerkrankung

Die KHE gilt als häufigste Todesursache bei Diabetes mellitus [3]. Im Vergleich zu Nichtdiabetikern zeigt die KHE bei Patienten mit Diabetes sowohl in epidemiologischer, pathophysiologischer, klinischer als auch prognostischer Hinsicht einige Besonderheiten.

Bereits die Framingham Herzstudie zeigte in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren, dass Diabetiker eine 2- bis 3-fach höhere Inzidenz an KHE im Vergleich zu Nichtdiabetikern aufweisen [22]. Nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren erhöhte sich das Risiko für die Entwicklung einer KHE um das 1,38-fache und für einen kardiovaskulären Tod um das 1,86-fache [23].

Ferner zeigen Diabetiker einen schlechteren Spontanverlauf während eines Akutereignisses mit erhöhter Mortalitätsrate nach dem ersten Myokardinfarkt [24] sowie auch ein erhöhtes Risiko für einen erneuten Myokardinfarkt und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [25]. Ebenso zeigt diese Patientengruppe hinsichtlich der Akut- und Langzeitergebnisse von Revaskularisationsverfahren wie perkutaner Koronarintervention oder chirurgischer Bypass-Operation einen ungünstigeren Verlauf im Vergleich zu Nichtdiabetikern [26].

1.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Seit der ersten Anwendung zur Untersuchung des menschlichen Körpers 1977 [27] hat die MRT eine rasante technische Entwicklung genommen und bietet neben hervorragender Bildqualität zur morphologischen Diagnostik auch die Möglichkeit zu gleichzeitiger funktioneller Untersuchung des kardiovaskulären Systems.

Das Funktionsprinzip der MRT beruht darauf, dass Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenanzahl einen kreiselähnlichen Eigendrehimpuls, den Kernspin, verfügen. Durch den hohen Anteil von Wasser im menschlichen Körper ist besonders das H^1 Isotop des Wasserstoffs für diese Methodik geeignet. In einem externen Magnetfeld richten sich die Kernspins parallel oder antiparallel zur Feldrichtung aus und vollführen eine Kreiselbewegung um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes, die Präzession. Durch das Einstrahlen eines kurzen Hochfrequenzimpulses ist eine Anregung der Protonen möglich, welche die Präzessionsbewegungen synchronisiert. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses kehren die Protonen wieder in ihren Grundzustand zurück. Durch diesen Vorgang der Kernrelaxation wird die zuvor aufgenommene Energie in Form eines magnetischen Impulses wieder abgegeben und in der MRT auf einer Empfängerspule aufgenommen. Eine wesentliche Grundlage für den Bildkontrast sind die unterschiedlichen Relaxationszeiten verschiedener Gewebearten. Daneben trägt auch der unterschiedliche Gehalt an Wasserstoffatomen in verschiedenen Geweben zum Bildkontrast bei. Bewegungsartefakte, die durch die Eigenbeweglichkeit und Atemverschieblichkeit des Herzens entstehen, können durch prospektive oder retrospektive Elektrokardiogramm (EKG)-Triggerung sowie gesteuerte Atemanhaltetechnik des Patienten während der Untersuchung minimiert werden.

Vorteile der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR)) sind unter anderem der nichtinvasive Untersuchungsablauf ohne ionisierende Strahlung. Im Vergleich zur Sonographie ist die CMR deutlich weniger untersucherabhängig [28] und unempfindlicher gegenüber konstitutionellen Besonderheiten des Patienten wie Adipositas. Eine weitere Besonderheit der CMR ist zudem die freie Raumorientierung der Schnittführungsebenen, die es ermöglicht, die unterschiedlichen Herzachsen der Patienten im Verhältnis zu den Körperachsen präzise darzustellen.

Die CMR gilt derzeit als sogenannter Goldstandard in der Erfassung von LV Volumina, LV Masse sowie LV Funktion [29]. Die zahlreichen Indikationen reichen dabei von der Diagnostik einer bestehenden KHE über Kardiomyopathien und Myokarditiden bis hin zur Darstellung kardialer Tumore oder der Verlaufsbeobachtung angeborener und erworbener Herzfehler [29].

Bei Patienten mit Verdacht auf oder mit bekannter KHE ist die Dobutamin-Stress-MRT mittlerweile wichtiger Bestandteil der Ischämiediagnostik [30]. Durch Verabreichung des Katecholamins Dobutamin können stressinduzierte LV Wandbewegungsstörungen nachgewiesen und hämodynamisch relevante Stenosen der Koronararterien erfasst werden. In der Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen in Langzeitstudien zeigte die Dobutamin-Stress-MRT eine hohe prognostische Wertigkeit [31].

MRT myokardiales Tagging gilt als Goldstandard für die nichtinvasive präzise Erfassung der myokardialen Mechanik [32]. Durch Nachverfolgung der Myokardbewegung im dreidimensionalen Raum sind Aussagen über regionale myokardiale Gewebsdeformierungen (Strain), Verformungsrate (Strain Rate) sowie Torsionsmuster des Ventrikels möglich. Eine Erfassung von globalen und regionalen LV Dysfunktionen in frühen Stadien wird somit ermöglicht, was insbesondere bei Patienten mit T2DM eine wichtige Rolle spielt [33]. Eine neuartige Möglichkeit zur Bestimmung des myokardialen Strains stellt der Feature Tracking Algorithmus dar. Der Vorteil dieser Methodik liegt darin, dass die Quantifizierung des Strains anhand konventioneller Sequenzen retrospektiv möglich ist und somit die Durchführung zusätzlicher Sequenzen nicht mehr zwingend notwendig ist.

Auch Kontrastmittel spielen in der CMR eine wichtige Rolle. Mittels spezieller MRT-Aufnahmetechniken wie dem Late Gadolinium Enhancement (LGE) kann eine verbesserte Beurteilung von Organperfusion und pathologischen Strukturen am Herzen stattfinden. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass avitales Gewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe eine längere Zeit benötigt, bis die Kontrastmittelkonzentration wieder abtransportiert ist. Etwa 10 bis 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe (z.B. Gadolinium-DTPA) zeigt sich in avitalem Gewebe eine im Vergleich zur Umgebung erhöhte Konzentration an Kontrastmittel, sodass unter anderem durch Myokardinfarkte entstandenes Narbengewebe gut zu lokalisieren und quantifizieren ist.

Ebenso ermöglicht die CMR in der vaskulären Diagnostik eine hochwertige Visualisierung von Gefäßlumen und Gefäßwand sowie die Beurteilung der

Gefäßwandsteifigkeit und der Morphologie von atherosklerotischen Plaques. Anwendungsgebiete sind unter anderem die Evaluation des Gefäßstatus von Aorta und Arteria (A.) carotis [17,34].

Im Vergleich zur sonographisch erfassten Intima-Media-Dicke der A. carotis (IMT; siehe 1.4) bietet die CMR den Vorteil, dass Ungleichmäßigkeiten der Gefäßwanddicke entlang der gesamten Gefäßwandzirkumferenz erfasst werden [35]. Bei der IMT zeigen lediglich Messungen an der schallkopffernen Gefäßwand eine hohe Korrelation zur histologischen Messung am Karotisresektat [36], während Messungen an der schallkopfnahen Wand aufgrund der Maskierung der Adventitia-Media-Grenze durch die echoreiche Adventitia sowie Beeinflussung durch Verstärkungseinstellungen systematische Messfehler beinhalten [37]. Da sich die Arteriosklerose an unterschiedlichen Bereichen der Gefäßwand mit zirkumferentieller Heterogenität manifestiert, können vereinzelte Messungen an der schallkopffernen Gefäßwand eine verringerte Sensitivität für arteriosklerotische Umbauprozesse mit sich bringen. Eine Bildgebungsmodalität, die wie die CMR eine gleichmäßig gute Darstellbarkeit der gesamten Gefäßwand ermöglicht, ist hier von Vorteil.

Mehrere Studien zeigten eine hohe Korrelation des sonographisch ermittelten IMT-Wertes zu der im CMR erfassten mittleren Gefäßwanddicke, allerdings ergab sich eine Annäherung beider Messwerte vor allem bei Patienten mit hoher Gefäßwanddicke, während hingegen bei geringer Gefäßwanddicke die Messung mittels CMR einen signifikant höheren Wert aufwies [35,38]. Ein potentieller Erklärungsansatz hierfür ist, dass die CMR Messung im Gegensatz zur IMT die Adventitia mit einschließt und experimentelle Studien Hinweise darauf geben, dass es in frühen Stadien der Arteriosklerose zunächst zu einem Remodellingprozess innerhalb der Adventitia kommt [35,39].

Aufgrund der im Vergleich zur Gefäßsonographie geringeren Variabilität von CMR Messungen wird zudem in kardiovaskulären Präventionsstudien eine potentiell geringere Patientenzahl und damit oft auch kürzere Studiendauer ermöglicht [40,41].

1.3 Kardiovaskuläre Risikoscores

Das absolute kardiovaskuläre Risiko ist definiert als Wahrscheinlichkeit eines Patienten für ein kardiovaskuläres Ereignis in einem definierten Zeitraum und wird bestimmt durch die synergistischen Effekte aller vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren. Die weitläufig verwendeten Risikoprädiktionsmodelle versuchen die wichtigsten Risikofaktoren zu erfassen und das individuelle Risiko vorauszusagen.

Zu den bekanntesten Risikoscores zählt der Framingham Risikoscore [42]. Die Ergebnisse der großen prospektiven epidemiologischen Framingham Herzstudie dienten hier als Grundlage für das Punktesystem zur Beurteilung des 10-Jahres Risikos. Ebenfalls wie der im klinischen Gebrauch häufig angewendete PROCAM Risikoscore [43] basiert diese Risikoabschätzung auf traditionellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Blutdruck, Cholesterinspiegel, Raucherstatus, oder Erkrankung an Diabetes mellitus. Exemplarisch ist die Berechnung des kardiovaskulären Risikos bei Männern anhand der Punkteskala des Framingham Risikoscores in **Abbildung 1-1** dargestellt.

Step 1

Age			
Years	LDL Pts	Chol Pts	
30-34	-1	[-1]	
35-39	0	[0]	
40-44	1	[1]	
45-49	2	[2]	
50-54	3	[3]	
55-59	4	[4]	
60-64	5	[5]	
65-69	6	[6]	
70-74	7	[7]	

Step 2

LDL - C		
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts
<100	<2.59	-3
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-190	4.15-4.92	1
>190	>4.92	2

Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts
<160	<4.14	[-3]
160-199	4.15-5.17	[0]
200-239	5.18-6.21	[1]
240-279	6.22-7.24	[2]
>280	>7.25	[3]

Step 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
>60	>1.56	-1	[-2]

Step 4

Blood Pressure				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99
<120	0 [0] pts			
120-129		0 [0] pts		
130-139			1 [1] pts	
140-159				2 [2] pts
>160				3 [3] pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

Step 6

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

(sum from steps 1-6)

Step 7

Adding up the points	
Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

(determine CHD risk from point total)

Step 8

CHD Risk			
LDL Pts	10 Yr CHD Risk	Chol Pts	10 Yr CHD Risk
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	<[-1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[5%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[8%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[13%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[45%]
≥14	≥56%	≥[14]	≥[53%]

(compare to average person your age)

Step 9

Comparative Risk			
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	1%	2%
35-39	5%	4%	3%
40-44	7%	4%	4%
45-49	11%	8%	4%
50-54	14%	10%	6%
55-59	16%	13%	7%
60-64	21%	20%	9%
65-69	25%	22%	11%
70-74	30%	25%	14%

* Hard CHD events exclude angina pectoris

** Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dl, HDL-C 45 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

Color	Key Relative Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

Abbildung 1-1: Punkteskala des Framingham Risikoscores für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos bei Männern [42]. Die Gesamtpunktzahl und das entsprechende kardiovaskuläre 10-Jahresrisiko ergeben sich aus der einzelnen Punktevergabe für die Kategorien Alter, Gesamtcholesterin oder LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Diabetes und Raucherstatus. Das durchschnittliche geschätzte Risiko basiert auf Grundlage der Studienpopulation der Framingham Studie und das idealisierte Risiko auf optimalem Blutdruck, Gesamtcholesterin von 160 bis 199 mg/dl (oder LDL-Cholesterin von 100 bis 129 mg/dl), HDL-Cholesterin von 45 mg/dl bei nichtrauchenden Männern ohne Diabetes. Die Werte für LDL-Cholesterin sollten verwendet werden, wenn nüchtern LDL-Cholesterinmessungen vorhanden sind. Pts = Punkte.

Bei der Validierung des Framingham Risikoscores in verschiedenen Populationen konnte festgestellt werden, dass das Risiko in bestimmten Subgruppen wie z.B. Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) oder Diabetes mellitus möglicherweise unterschätzt werden kann [44,45], da diese Patienten in der Studienpopulation unterrepräsentiert waren.

Speziell für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit T2DM gibt es den United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risikoscore [46], der auf einer Kohortenanalyse der gemeinsamen Daten von 4.540 Patienten mit T2DM zwischen 25 und 65 Jahren basiert. Alle Patienten waren nicht insulinpflichtig und ohne bekannte KHE.

Alle weitläufig verwendeten Risikoscores zur kardiovaskulären Risikoprädiktion basieren auf den oben genannten traditionellen Risikofaktoren. Diese Ansätze können gut Personen mit sehr niedrigem oder sehr hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten zehn Jahren identifizieren [47]. Allerdings fällt die Mehrheit der Bevölkerung in die Gruppe mit intermediärem Risiko, in welcher die genannten Risikofaktoren eine eher geringere Voraussagekraft besitzen. Gerade in dieser Gruppe jedoch ist die Rate der Myokardinfarkte am höchsten [47].

Diese Limitation wurde auch von der American Heart Association (AHA), dem National Cholesterol Education Program (NCEP) und von der European Third Joint Task Force erkannt [5,48,49]. Aus diesem Grund wird die Anwendung von nichtinvasiven Screeningtests zur Erfassung von pathologischen arteriellen Gefäßveränderungen empfohlen. Neben der Bestimmung des koronaren Kalziumscores (CAC) mittels Computertomographie, Erfassung einer endothelialen Dysfunktion und des Knöchel-Arm-Index mittels Ultraschall wird auch die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis (IMT; siehe 1.4) empfohlen. Dies soll zu einer verbesserten Risikoklassifikation beitragen, insbesondere bei Patienten mit intermediärem Risiko.

1.4 Intima-Media-Dicke der Arteria carotis

Durch die veränderte Stoffwechsellage führt Diabetes mellitus langfristig zu einer arteriellen Dysfunktion. Zusammen mit dem beim Diabetes vorherrschenden hyperkoagulablen Zustand und veränderter Thrombozytenfunktion wird die Entstehung einer akzelerierten Atherosklerose begünstigt [50]. Diese gilt in Industrienationen als der bedeutendste ätiologische Faktor in der Entstehung einer Herzinsuffizienz [51]. Eine möglichst frühe Identifizierung von asymptomatischen Patienten mit Atherosklerose und erhöhtem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis mit folgender Herzinsuffizienz spielt insbesondere bei Diabetespatienten eine entscheidende Rolle bei der Umsetzung von Präventionsmaßnahmen.

Als ein weithin anerkannter Surrogatmarker für die subklinische Atherosklerose gilt die Messung der IMT. Hierbei wird nichtinvasiv mittels B-Mode Gefäßsonographie die Dicke der beiden inneren Schichten der Arterie ausgemessen, die sich histologisch aus drei verschiedenen Schichten zusammensetzt: Intima (Tunica interna), Media (Tunica media) und Adventitia (Tunica externa).

Als altersabhängiger kontinuierlicher Parameter nimmt die IMT jährlich um etwa 0,005 bis 0,010 mm/Jahr zu, wobei gesunde Erwachsene durchschnittlich eine IMT von 0,6-0,7 mm aufweisen [52]. Für die sonographische Messung des IMT-Wertes konnte eine hohe Übereinstimmung der schallkopffernen Gefäßwand mit dem histologischen Präparat festgestellt werden [36] und auch wiederholte Messungen desselben Untersuchers sowie von verschiedenen Untersuchern zeigten ein hohes Maß an Übereinstimmung [53].

1.4.1 Prognostische Wertigkeit

Der IMT-Wert weist nicht nur auf eine frühe Manifestation der Atherosklerose in der A. carotis hin, sondern ist auch mit zukünftigen kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen [54], asymptomatischer myokardialer Ischämie [55], atherosklerotischen Gefäßveränderungen in anderen Regionen des Gefäßsystems [56] sowie traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren [57] assoziiert. Mit steigender Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren kommt es zu einer schnelleren Progression der IMT und damit auch zu einem gesteigerten Risiko für eine entstehende Gefäßwandläsion [58]. Dies verdeutlicht auch den Gesichtspunkt, dass Atherosklerose eine

systemische Erkrankung darstellt. Eine Metaanalyse über 21 Studien mit Typ 2 Diabetikern (n=4.019) zeigte zudem, dass diese Patientengruppe eine signifikant höhere IMT aufweist als gesunde Kontrollgruppen [59]. Noch stärker erhöhte IMT-Werte wurden in der IRAS-Studie bei Patienten mit T2DM und zusätzlicher KHE festgestellt [60].

Basierend auf der Annahme, dass eine Veränderung der IMT direkt mit einer Veränderung des kardiovaskulären Risikos assoziiert ist, gilt der IMT-Wert mittlerweile auch als etablierter Surrogatendpunkt in epidemiologischen und klinischen Studien [61,62]. Er stellt einen kostengünstig und nichtinvasiv zu erfassenden Parameter dar, der im Gegensatz zu den klinischen Endpunkten wie Myokardinfarkt oder Mortalität auch bei jedem Patienten erhoben werden kann.

In Längsschnittstudien zeigten selbst geringfügige Veränderungen der IMT eine klinische Bedeutung. So zeigte eine Metaanalyse von Interventionsstudien mit Statinen, dass eine Reduktion der IMT um 0,012 mm pro Jahr kongruent ist mit einer signifikanten Odds Ratio von 0,48 für die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen [63]. Eine weitere Metaanalyse mit 37.197 Probanden und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren demonstrierte, dass eine absolute Differenz von 0,1 mm des IMT-Wertes mit einem relativen Risiko für einen Myokardinfarkt von 1,15 und einem relativen Risiko für einen Schlaganfall von 1,18 assoziiert ist [64]. Auch van den Oord et al. kamen in ihrer Metaanalyse zu einem ähnlichen Ergebnis bezüglich der Risikoprädiktion für zukünftige Myokardinfarkte und Schlaganfälle [65]. Allerdings konnten die Autoren in der Analyse von 6 Kohortenstudien mit insgesamt 32.299 Patienten keine signifikante Steigerung der Vorhersageleistung von Risikoprädiktionsmodellen mit traditionellen Risikofaktoren feststellen, nachdem eine Implementierung des IMT-Wertes erfolgt ist [65].

Es gilt demnach weiter zu erforschen, in welchem Ausmaß die Messung des IMT-Wertes als alleiniger Marker, in Kombination mit anderen Risikoprädiktionsmodellen oder mit weiterer Bildgebung eine tatsächliche klinische Relevanz besitzt. Ziel hierbei ist es, Patienten mit hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis im subklinischen Krankheitsstadium zu identifizieren noch bevor erste klinische Ereignisse auftreten.

1.5 Studienziel

Eine Erkrankung an T2DM verursacht langfristig sowohl kardiale als auch vaskuläre Veränderungen. Insbesondere bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie (Stufe 4 der medikamentösen Therapie des T2DM gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie) ist eine schnellere Progression der Endorganschäden an Herz und Gefäßen zu erwarten. Der Zusammenhang zwischen Langzeitveränderungen von LV morphologischen und funktionellen Parametern sowie makrovaskulären Veränderungen an der A. carotis bei Patienten mit insulinpflichtigem T2DM ist allerdings noch in weiten Teilen unverstanden. Insbesondere bei Patienten mit einer zusätzlichen KHE ist dieser Zusammenhang bisher wenig untersucht.

Vor dem geschilderten Hintergrund soll die vorliegende Arbeit als hypothesengenerierende Studie zur Klärung folgender Fragen anhand eines Patientenkollektivs mit T2DM und intensivierter Insulintherapie beitragen:

- Wie verhalten sich LV morphologische und funktionelle Parameter und makrovaskuläre Veränderungen der A. carotis in besagtem Kollektiv im MRT basierten Langzeit-Follow-up?
- Zeigen MRT und Gefäßsonographie einen Unterschied in der Erfassung der Gefäßparameter an der A. carotis?
- Bestehen Unterschiede bezüglich der oben genannten Zusammenhänge zwischen Patienten ohne und mit zusätzlicher KHE?
- Wie verhalten sich kardiale und vaskuläre Parameter bei Patienten ohne und mit klinischem Ereignis im Verlauf?
- Bestehen Unterschiede hinsichtlich des Geschlechtes?
- Wie lässt sich der Stellenwert der sonographischen IMT-Messung vor dem Hintergrund kardialer Veränderungen bei insulinpflichtigem T2DM einordnen?

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Die Studie wurde angelegt als prospektive Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten. Im Folgenden wird aus Übersichtsgründen die initiale Untersuchung als „Baseline“ und die zweite Untersuchung nach 2 Jahren als „Follow-up“ bezeichnet. Beteiligt waren die Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin und das Interdisziplinäre Stoffwechsel-Centrum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin. Zwischen 2006 und 2012 wurden konsekutiv 88 Patienten mit T2DM und intensivierter Insulintherapie im Alter von 30-80 Jahren eingeschlossen. Patienten galten als nicht geeignet für die Studie, wenn ein Typ 1 Diabetes mellitus oder häufige und schwere Hypoglykämien (Blutzucker < 40 mg/dl und fremde Hilfe notwendig) sowie eine bekannte Wahrnehmungsstörung bezüglich Hypoglykämien in der Anamnese bekannt waren. Als weitere Ausschlusskriterien galten eine proliferative Retinopathie, Schwangerschaft, komplexe Herzrhythmusstörungen, vorherige Organtransplantationen, schwere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren sowie Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (nicht kompatible Metallimplantate oder Klaustrophobie). Außerdem durfte kein Einschluss in weitere Studien erfolgen und auch keine psychische Erkrankung vorliegen, bei der die Einwilligungsfähigkeit des Patienten eingeschränkt ist.

Es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité Berlin vor und von allen Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

2.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung bei Studieneinschluss und nach 24 Monaten beinhaltete eine körperliche Untersuchung und Aufzeichnung der aktuellen Medikation. Körpergröße und Gewicht wurden erfasst und der Body Mass Index (BMI = Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)²) berechnet. Zusätzlich erfolgten Laboranalysen (HbA1c, Cholesterinprofil, Triglyzeridspiegel, Mikroalbuminurie) sowie eine 24h-Blutdruckmessung und ein Ruhe-EKG. Eine vorliegende arterielle Hypertonie wurde definiert durch Blutdruckwerte von $\geq 130/80$ mmHg bei mehrfacher Messung oder eine bestehende Behandlung mit antihypertensiver Medikation. Eine Dyslipidämie wurde festgelegt als Gesamtcholesterin ≥ 180 mg/dl oder LDL-Cholesterin ≥ 100 mg/dl oder HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern bzw. HDL-Cholesterin < 50 mg/dl bei Frauen oder auch bei Behandlung mit lipidsenkender Medikation. Das Vorhandensein einer KHE wurde definiert anhand eines in der Vergangenheit aufgetretenen Myokardinfarktes, einer durchgeführten Koronararterienbypass-Operation oder eines positiven Koronarangiogrammes, wobei jeweils eine Überprüfung anhand der Krankenakten erfolgte, oder bei pathologischen Q-Zacken im durchgeführten Ruhe-EKG. Während der Studie wurde vierteljährlich die aktuelle Medikation kontrolliert und, falls erforderlich, angepasst.

Außerdem wurde vierteljährlich das Auftreten folgender klinischer Endpunkte kardiovaskulärer Spätfolgen dokumentiert:

- Akuter Myokardinfarkt:

Die Diagnose erfolgte anhand der Definition der Myokardinfarkt-Task Force [66,67] bei Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls kardialer Biomarker zusammen mit dem Nachweis mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Symptome einer Ischämie
- EKG-Veränderungen, die eine Ischämie anzeigen (neu aufgetretene ST-Streckenveränderung oder Linksschenkelblock)
- Entstehung pathologischer Q-Zacken im EKG
- Koronararterielle Intervention bzw. nach Aktualisierung der Definition im Jahre 2007 der Nachweis neu aufgetretenen Verlusts von vitalem

Myokard oder neuen regionalen Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung.

- Koronararterienbypass-Operation
- Perkutane koronare Intervention
- Transitorische ischämische Attacke (TIA) mit vollständiger Rückbildung der neurologischen Ausfallserscheinungen innerhalb von 24 Stunden
- Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) mit einer Dauer zwischen 24 Stunden und 7 Tagen
- Ischämischer Hirninfarkt (completed stroke) mit permanentem neurologischem Defizit
- Stenose oder Verschluss der hirnversorgenden Gefäße
- Perkutane transluminale Intervention oder Operation an der A. carotis

2.3 CMR Durchführung

2.3.1 CMR Datenakquisition

Die CMR Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT-Scanner (Gyrosan ACS-NT/Intera, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) ausgestattet mit einer Fünfelement-Herzspule und ab 2008 an einem 3,0 Tesla MRT-Scanner (Achieva 3,0 T, Philips, Best, The Netherlands) mit Sechselement-Herzspule durchgeführt.

Die Aufnahmen erfolgten in Rückenlage des Patienten bei Atemstopps von etwa 8-15 Sekunden Dauer. Die Durchführung richtete sich nach dem standardisierten Protokoll der „Society of Cardiovascular Magnetic Resonance“ [68]. Es wurden jeweils drei Kurzachsenaufnahmen (basal, midventrikulär, apikal) sowie drei Längsachsenaufnahmen (4-Kammer, 2-Kammer und 3-Kammer) durchgeführt (**Abbildung 2-1**). Zur Darstellung der Wandbewegung (Cine-Aufnahmen) wurde eine EKG-getriggerte „Steady State Free Precession (SSFP)“-Sequenz angewendet, die sich durch einen starken Blut-Myokard-Kontrast auszeichnet somit eine kontrastreiche Abgrenzung des intraluminalen Raums vom Myokard ermöglicht.

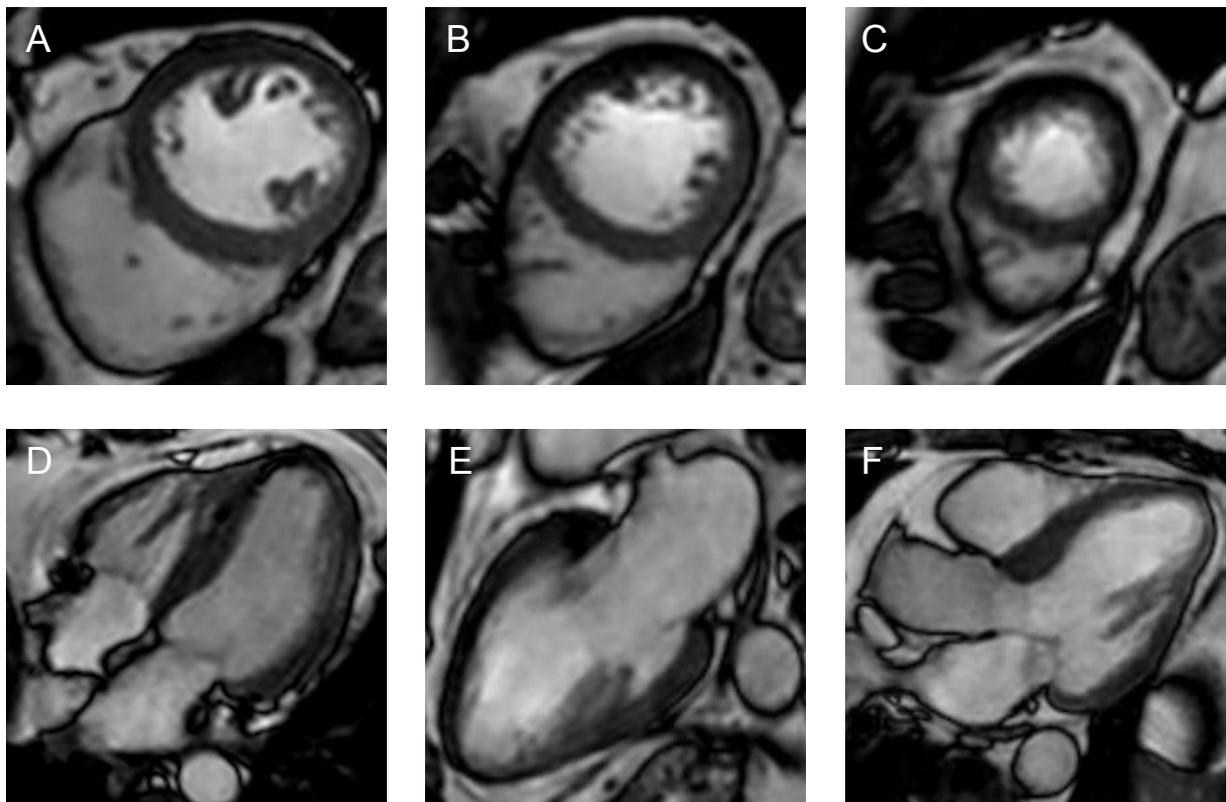


Abbildung 2-1: Darstellung der drei Kurzachsenaufnahmen (A: basal, B: midventrikulär, C: apikal) und der Längsachsenaufnahmen (D: 4-Kammer, E: 2-Kammer, F: 3-Kammer).

Mit den verwendeten MR-Tomographen konnten Cine-Aufnahmen mit einer zeitlichen Auflösung von 35 ms und einer räumlichen Auflösung von 1,5x2 mm innerhalb eines Atemanhaltenmanövers von 6-10 s erreicht werden. Die wichtigsten Sequenzparameter hierbei waren: Field of View (FOV) 400 x 400 mm², Matrix 256 x 256, Schichtdicke 8 mm, Flipwinkel 50°, Echozeit (TE) = 1,82 ms und Repetitionszeit (TR) = 3,65 ms.

Der Blutfluss durch die Aorta ascendens wurde an einer transversalen Ebene auf Höhe der Bifurkation des Truncus pulmonalis senkrecht zur Aorta ascendens mit EKG-getriggerten 2D-Phasenkontrast-Sequenzen gemessen.

Zur Darstellung von eventuell vorhandenem myokardialen Narbengewebes wurden LGE Aufnahmen etwa 10-15 Minuten nach Bolusinjektion des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA (Gadopentetat-Dimeglumin; Magnevist, Bayer-Schering, Berlin, Deutschland; 0,20 mmol/kg) mit einer 3D-inversion prepared Gradientenecho (GRE)-Sequenz akquiriert (**Abbildung 2-2**). Die wichtigsten Sequenzparameter waren: FOV 400 x 400 mm², Matrix 256 x 256, Schichtdicke 5 mm, Flipwinkel 15°, TE = 1,36 ms und TR = 4,53 ms.

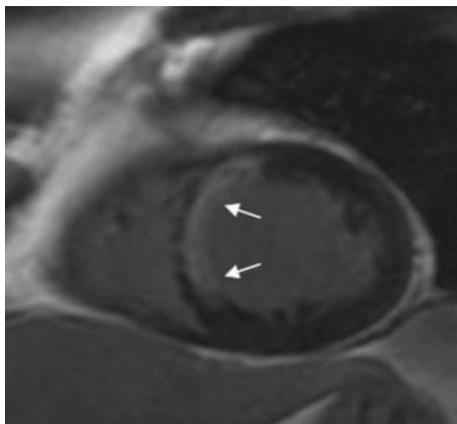


Abbildung 2-2: Exemplarische Darstellung des Late Gadolinium Enhancements (LGE) 15 Minuten nach Kontrastmittelinjektion [69]. Zu sehen ist ein transmurales septales Infarktareal in der apikalen Kurzachsenaufnahme (Pfeile).

Für die Bildgebung der A. carotis wurde eine Kopfspule verwendet. Nach der Lokalisation mit einer schnellen GRE-Sequenz wurden die Aufnahmen mit einer EKG-getriggerten Black-Blood Fast Spin Echo-Sequenz akquiriert. Um eine Vergleichbarkeit der Aufnahmen zu gewährleisten, wurde der Scan jeweils auf einen Bereich 10 mm proximal der Bifurkation der A. carotis communis zentriert (**Abbildung 2-3**). Typische

Sequenzparameter waren: FOV 170 mm, räumliche Auflösung 0,5 x 0,5 mm, Schichtdicke 4 mm, TR = 2 Heartbeats und TE = 30 ms.

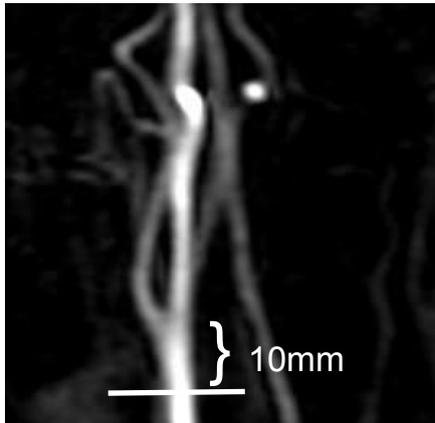


Abbildung 2-3: Um eine Vergleichbarkeit der Gefäßwanddarstellungen zu gewährleisten, erfolgte die Aufnahme jeweils auf einer Ebene 10mm proximal der Bifurkation der Arteria carotis communis.

Die durchschnittliche Dauer der gesamten MR-Untersuchung betrug etwa 50-60 Minuten.

2.3.2 CMR Bildanalyse

2.3.2.1 Globale LV Funktion

Die Bestimmung der globalen LV Funktion erfolgte manuell anhand der Aufnahmen in der Kurzachse mit validierter Software (ViewForum, Philips, The Netherlands). Papillarmuskeln und epikardiales Fettgewebe wurden hierbei nicht zur Ventrikelwand hinzugerechnet. Das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) wurden erfasst und darauf basierend die LVEF berechnet. Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) und die interventrikuläre Septumdicke (IVSTd) und Lateralwanddicke (LWTd) wurden quantitativ erfasst.

2.3.2.2 Linksventrikulärer Massenindex

Die LV Masse wurde anhand von Messungen im Zweikammerblick und der basalen Kurzachse gemäß Papavassiliu [70] bestimmt. Eine Übersicht der Bildauswertung ist in **Abbildung 2-4** dargestellt. Indiziert auf die Körperoberfläche des Patienten, berechnet nach Mosteller [71], wurde der LV Massen Index (LVMI) errechnet. Papillarmuskeln wurden von der Massenbestimmung ausgeschlossen. Eine LVH wurde als Überschreiten der Grenzwerte von 83 g/m^2 bei Männern und 67 g/m^2 bei Frauen definiert [72].

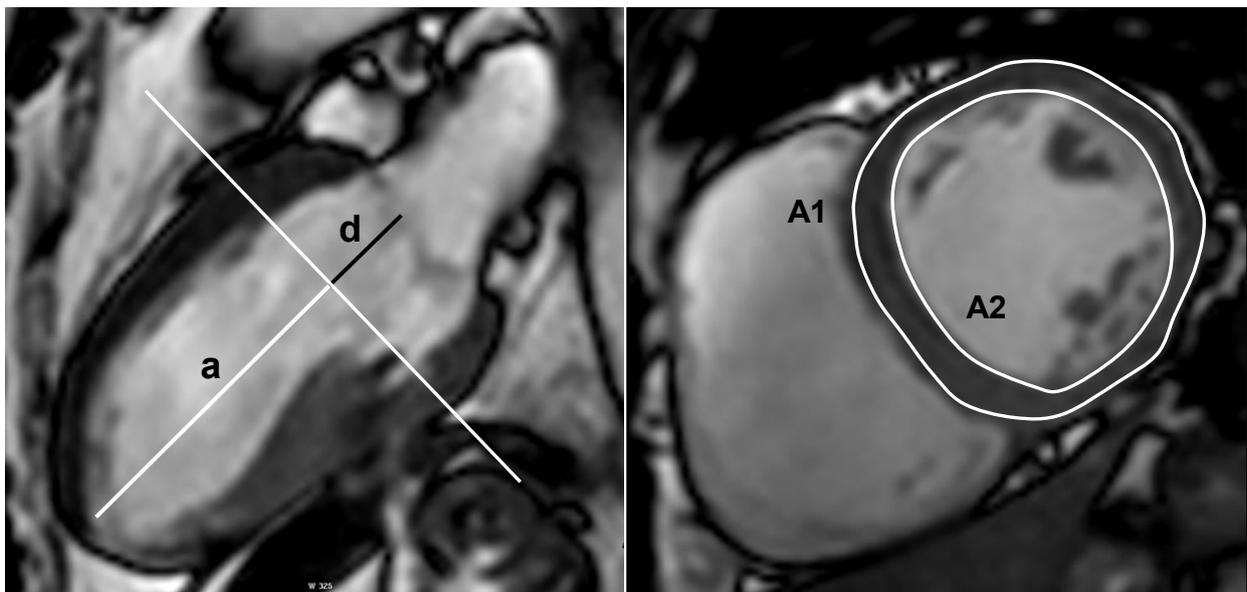


Abbildung 2-4: Bestimmung der linksventrikulären Masse durch Ausmessungen im Zweikammerblick und an der basalen Kurzachse nach Papavassiliu [70]. Die Achse zwischen apikalem Endokard und Anulus fibrosus der Mitralklappe wird durch die basale Kurzachse auf Höhe des Übergangs von Papillarmuskel zu Chordae tendineae in zwei Abschnitte geteilt (a und d); A1 = epikardial umgrenzte Fläche, A2 = endokardial umgrenzte Fläche.

2.3.2.3 Herzindex

Für die Analyse des Herzindex (HI) wurde die Aorta ascendens konturiert und der Fluss (ml/s) zum beliebigen Zeitpunkt wurde bestimmt als Produkt der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit (cm/s) und der Gefäßfläche (cm²) (**Abbildung 2-5**). Die Integration des Flusses über einen Herzzyklus ergibt das Schlagvolumen (SV), welches multipliziert mit der Herzfrequenz im Herzzeitvolumen (HZV) resultiert. Der HI wurde bestimmt als Quotient aus HZV und Körperoberfläche. Mittels des bestimmten SV wurde die Berechnung des totalen periphereren Widerstandes (TPR) durchgeführt: $80 \times \text{mittlerer Blutdruck} / (\text{SV} \times \text{Herzfrequenz})$ [73]. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der prozentualen aortalen Wandspannung (im Folgenden als aortaler Strain bezeichnet) innerhalb eines Herzzyklus durch manuelle Konturierung des Gefäßlumens der Aorta ascendens: $\text{aortaler Strain (\%)} = (\text{Lumen}_{\text{max}} - \text{Lumen}_{\text{min}}) / \text{Lumen}_{\text{min}} \times 100$ [74].



Abbildung 2-5: Bestimmung des Schlagvolumens mittels Konturierung der Aorta ascendens.

2.3.2.4 Feature Tracking: Strain und Strain Rate

Die Analyse des globalen myokardialen zirkumferentiellen Strains (Ecc) erfolgte anhand der midventrikulären Kurzachse in Offlineanalyse mit Hilfe der Software Image Arena 4.6 (TomTec) (**Abbildung 2-6**). Im Uhrzeigersinn erfolgte die endokardiale Konturierung mit jeweils 8 Konturpunkten beginnend am anterioren Septum. Ein Referenzpunkt wurde am anterioren interventrikulären Septum gesetzt, um eine Segmentation nach dem anerkannten 17-Segment-Modell zu ermöglichen [75]. Der Durchschnittswert aus den Ecc-Werten für die einzelnen Segmente wurde berechnet. Die peak systolische Strain Rate (SR_S) und peak frühdiastrische Strain Rate (SR_E) ergaben sich aus der Integration der Ecc-Messungen über die Zeit. Konventionell sind Ecc und SR_S negativ und eine Zunahme beider Parameter kennzeichnet eine verbesserte LV Funktion.

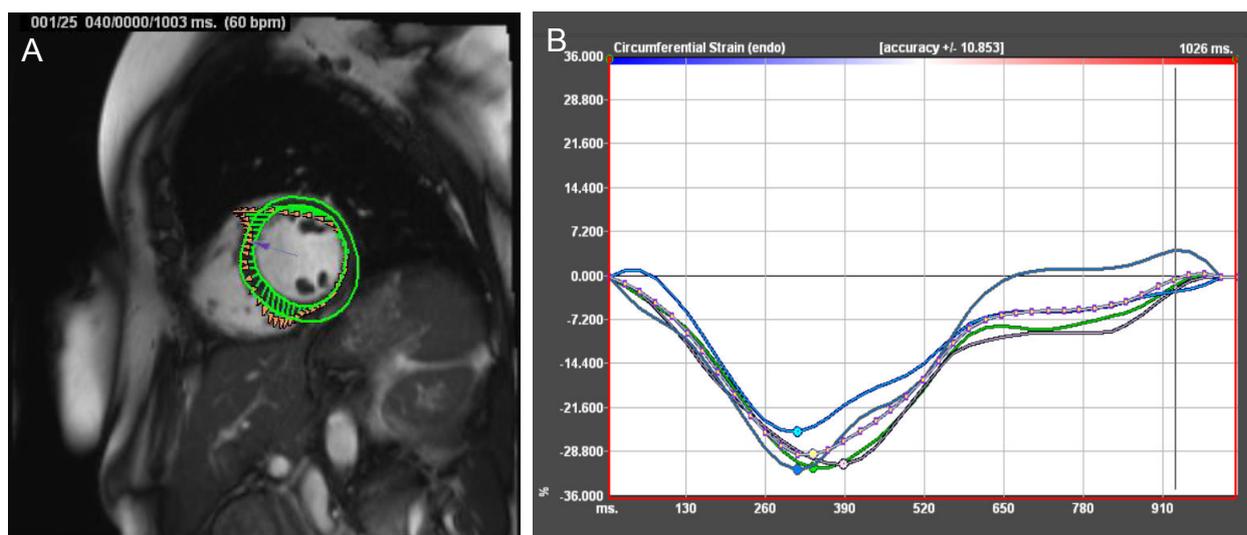


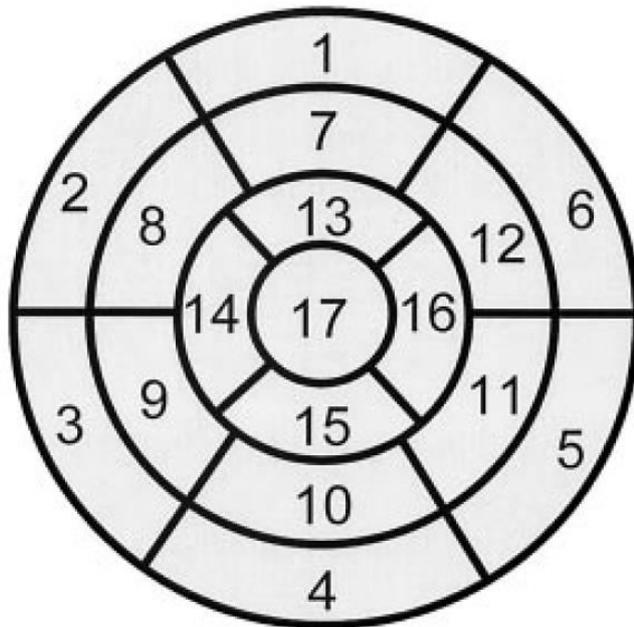
Abbildung 2-6: Beispiel für eine Analyse des zirkumferentiellen Strains (Ecc) mit der Software Image Arena 4.6 (TomTec). A: Konturierung der midventrikulären Kurzachse. B: Zirkumferentielle Strainkurve.

2.3.2.5 LGE

Die Beurteilung der LGE Aufnahmen erfolgte visuell durch erfahrene Untersucher mit mindestens fünf Jahren CMR-Erfahrung anhand des 17-Segment Modells (**Abbildung 2-7**) [75]. Für jedes Segment wurde hierbei die Transmuralität des Narbengewebes nach dem Grad der Kontrastmittelanreicherung anhand einer 5 Punkteskala (segmentaler Narbenscore) beurteilt mit 0, kein Hyperenhancement;

1, Hyperenhancement von 1% bis 25% der LV Wanddicke; 2, Hyperenhancement mit Ausmaßen von 26% bis 50%, 3, Hyperenhancement von 51% bis 75%; und 4, Hyperenhancement von 76% bis 100% [76].

Um das Ausmaß des Narbengewebes zu quantifizieren wurde der Gesamtnarbenscore bestimmt. Dieser ergibt sich aus der Summe der segmentalen Narbenscores geteilt durch 17 und reflektiert den myokardialen Schaden pro Patient [77].



- | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior | 7. mid anterior | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal | 8. mid anteroseptal | 14. apical septal |
| 3. basal inferoseptal | 9. mid inferoseptal | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior | 10. mid inferior | 16. apical lateral |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. apex |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral | |

Abbildung 2-7: Die 17 Segmente des linken Ventrikels mit zugehöriger Nomenklatur [75]. Die Einteilung des linken Ventrikels erfolgt entlang seiner Längsachse in eine basale und midventrikuläre Ebene mit jeweils 6 Segmenten sowie in eine apikale Ebene mit 5 Segmenten.

2.3.2.6 Gefäßparameter der A. carotis communis

Die Flächenbestimmung des Gefäßlumens und der Gesamtgefäßfläche der A. carotis communis wurde mittels einer Nachbearbeitungssoftware (ViewForum; Philips, The Netherlands) durchgeführt. Alle Messungen wurden auf einer Schnittebene 10 mm unterhalb der jeweiligen Bifurkation der linken und rechten A. carotis durchgeführt. Die lumenale Fläche wurde definiert als die Fläche, die von der inneren Begrenzung der Intima umgeben war. Die Gesamtgefäßfläche beinhaltete Lumen, Intima, Media und Adventitia. Die Gefäßwandfläche (Vessel Wall Area (VWA)) wurde als Differenz der Gesamtgefäßfläche und der Lumenfläche berechnet. Die Bestimmung der VWA ist in **Abbildung 2-8** dargestellt. Mit dem Ziel, eine Indizierung auf unterschiedliche Körperstaturen zu erreichen, wurde die Gefäßwandratio (Vessel Wall Ratio (VWR)) als Quotient aus VWA/Körperoberfläche berechnet [78]. Alle Gefäßparameter werden im Folgenden jeweils als Mittelwert beider Messungen an linker und rechter A. carotis communis angegeben.

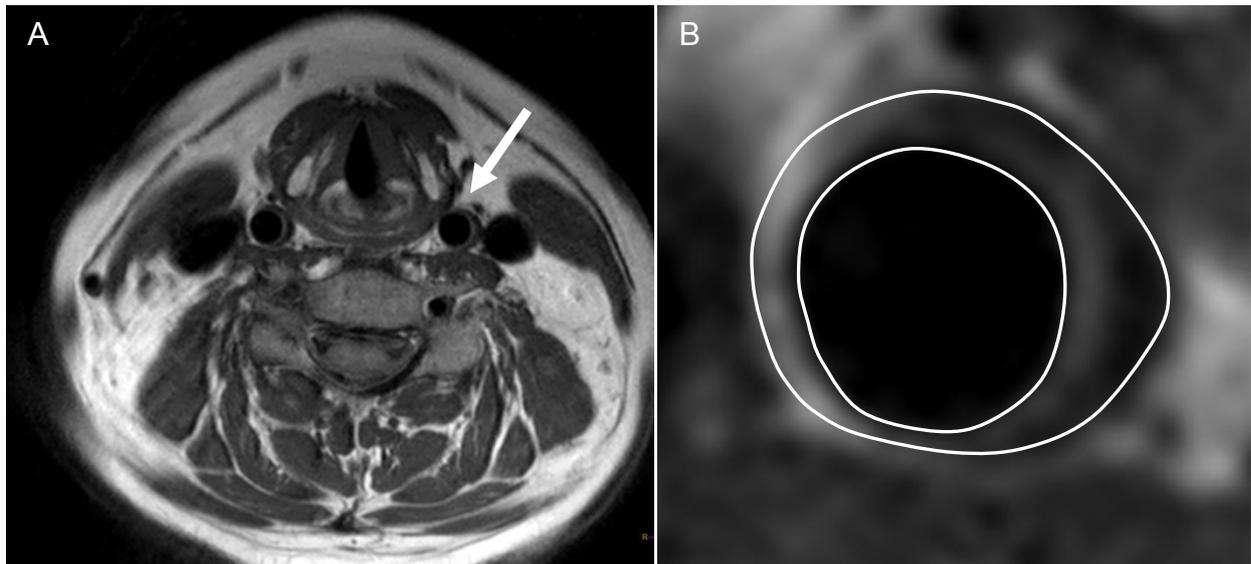


Abbildung 2-8: A: Bestimmung der Gefäßwandfläche (VWA) der Arteria carotis communis (Pfeil) anhand einer Ebene 10 mm proximal der Gefäßbifurkation. B: Die VWA errechnet sich aus der Differenz der Gesamtgefäßfläche (äußere Kontur) und der Fläche des Gefäßlumens (innere Kontur).

2.4 Gefäßsonographie

Die Messung der IMT richtete sich nach der von Pignoli et al. beschriebenen Methodik [36]. Durchgeführt wurde die Messung mit einem 10 MHz-Linearschallkopf der Firma GE Logiq 5. Während der Untersuchung befand sich der Patient in Rückenlage. Zunächst erfolgte die Untersuchung der Segmente um die Bifurkation der A. carotis communis im transversalen und longitudinalen Schnitt. Anschließend erfolgte die IMT-Messung an der A. carotis jeweils 10 mm unterhalb der Bifurkation an der schallkopffernen Gefäßwand. Die Intima-Media der Arterienwand stellt sich physiologisch im Ultraschallbild als schmale Doppelkontur dar, wobei ein echoarmer Spalt von zwei echoreichen Linien umsäumt wird (**Abbildung 2-9**). Bei einer Verdickung der Intima-Media zeigt sich eine Verbreiterung der sonographischen Doppelkontur. Aus den Messungen der linken und rechten IMT wurde jeweils ein Mittelwert pro Patient bestimmt. Ein IMT-Wert $> 0,8\text{mm}$ wurde als pathologisch gewertet.

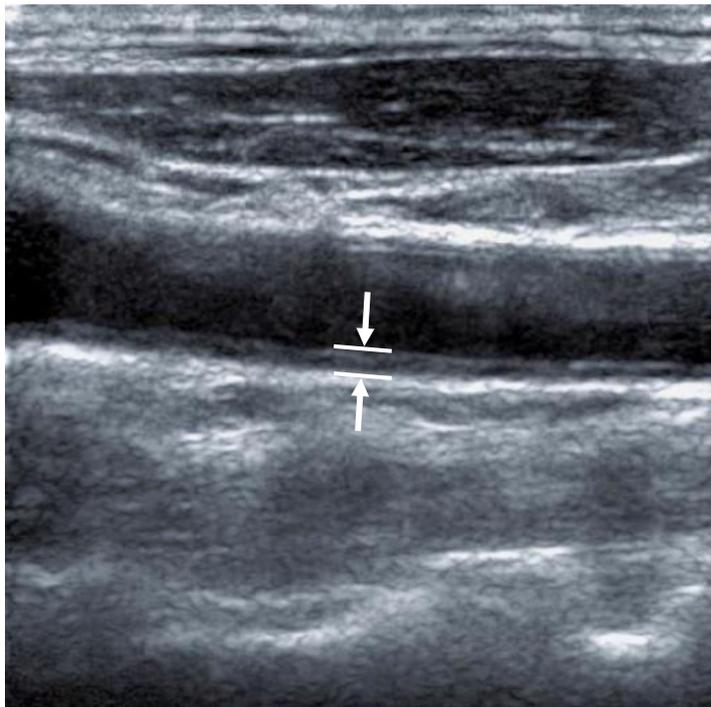


Abbildung 2-9: Sonographische Darstellung zur Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis. Die Doppellinien-Kontur der Gefäßwand stellt die Grenzfläche zwischen Gefäßlumen und der Intima bzw. zwischen der Media und Adventitia dar (Pfeilmarkierungen).

2.5 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 19.0; SPSS, Chicago, Ill, USA) verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm eine Standardabweichung (SD) angegeben. Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Veränderungen der Parameter im Verlauf des Follow-ups wurden bei normalverteilten Variablen mittels T-Test für verbundene Stichproben und bei nicht normalverteilten Variablen mittels Wilcoxon-Test evaluiert. Eine Normalverteilung wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests bestimmt. Die Signifikanz der Entwicklung von kategorialen Variablen wurde mittels Mc Nemar-Test beurteilt.

Statistische Unterschiede zwischen Männern und Frauen, Patienten ohne und mit zusätzlicher KHE, Patienten ohne und mit Ereignis sowie Patienten mit LVMI-Zunahme oder -Abnahme wurden für kategoriale Parameter mittels Chi-Quadrat-Test und für kontinuierliche Parameter mittels T-Test für unverbundene Stichproben untersucht. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-Test angewendet.

Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden angewendet um lineare Zusammenhänge zwischen den Studienvariablen zu erfassen.

Die Berechnung des Relativen Risikos (RR) erfolgte mittels Kreuztabellenanalyse.

Zur Untersuchung des Einflusses der unabhängigen Variablen KHE und LVMI-Zunahme auf das Auftreten eines klinischen Ereignisses wurde das Verfahren der logistischen Regression angewandt.

Die Inter- und Intraobservervariabilität wurde nach der von Bland und Altman beschriebenen Methode [79] ausgewertet und es erfolgte eine Bestimmung des Interklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC). Die Reproduzierbarkeit wurde anhand von wiederholter Auswertung derselben Aufnahmen von 20 zufällig ausgewählten Patienten bestimmt. Wir bezeichneten eine Variabilität von $>0,6$ als gut und von $>0,7$ als exzellent [80].

Alle Tests waren zweiseitig und ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Hauptgruppenanalyse

3.1.1 Studienpopulation

Von allen 88 eingeschlossenen Patienten konnte die CMR Untersuchung der globalen LV Funktion, des LVMI sowie der A. carotis zu beiden Untersuchungszeitpunkten durchgeführt werden. Die Bildqualität für die HI, Ecc, SR_S und SR_E Messungen waren bei 82 Patienten und für die aortale Strain Messung bei 81 Patienten auswertbar. 4 der 88 Patienten erhielten keine LGE-Untersuchung im Follow-up aufgrund einer progredienten Niereninsuffizienz oder Ablehnung durch den Patienten. Die IMT-Messung konnte bei 76 Patienten durchgeführt werden.

3.1.2 Klinische Daten

Die klinischen Daten bei Einschluss der Patienten und nach 2 Jahren sind in **Tabelle 3-1** dargestellt. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 61±8 Jahre. Von den 88 Patienten waren 52 (59%) Männer. Alle Patienten befanden sich unter engmaschiger medikamentöser Kontrolle. Der durchschnittliche BMI war zu Studieneinschluss erhöht und entwickelte sich nach zwei Jahren zur Adipositas Grad I (29,93±3,67 vs. 30,95±3,56 kg/m², p<0,001). Der 24h-Blutdruck war zu beiden Untersuchungszeitpunkten normotensiv, wobei eine signifikante Abnahme des 24h-DBD verzeichnet wurde. Auch die Ruheherzfrequenz war normofrequent und änderte sich nicht in der Nachbeobachtung nach 2 Jahren. Der HbA1c-Wert war zu beiden Untersuchungszeitpunkten erhöht, zeigte jedoch eine signifikante Verbesserung nach 24 Monaten (7,9±1,7 vs. 6,9±0,8%, p<0,001). Gesamtcholesterin- und Triglyzeridspiegel lagen zu Beginn der Studie im Normbereich und während des Follow-ups zeigte der LDL-Cholesterinspiegel sogar eine signifikante Verbesserung (p=0,003). 31(35%) Patienten wiesen bei Studieneinschluss eine bekannte KHE auf.

Im Verlauf der zweijährigen Nachbeobachtungsphase wurde bei 17 der 88 Patienten das Auftreten eines klinischen Endpunktes verzeichnet. Ein Patient unterzog sich einer Koronararterienbypass-Operation und ein weiterer erlitt zwei Myokardinfarkte. Bei den übrigen 15 Patienten wurden insgesamt 24 perkutane koronare Interventionen innerhalb

des Beobachtungszeitraumes durchgeführt. Unter diesen befanden sich 3 Patienten ohne vorher bekannte KHE.

Tabelle 3-1: Vergleich der klinischen Daten zu Baseline und nach 2 Jahren

Klinische Daten	Baseline	2 Jahre	p-Wert
Alter (Jahre)	61 ± 8	63 ± 8	-
männliches Geschlecht	52 (59%)	-	-
Gewicht (kg)	84,6 ± 12,4	87,5 ± 12,4	<0,001
BMI (kg/m ²)	29,93 ± 3,67	30,95 ± 3,56	<0,001
Ruheherzfrequenz (min ⁻¹)	67 ± 11	66 ± 11	0,216
Hypertonie	85 (97%)	85 (97%)	-
24h-SBD (n=74; mmHg)	130 ± 13	128 ± 12	0,135
24h-DBD (n=74; mmHg)	73 ± 9	70 ± 9	0,001
Diabetesdauer (Jahre)	10,89 ± 7,78	12,89 ± 7,78	-
HbA1c (%)	7,9 ± 1,7	6,9 ± 0,8	<0,001
Dyslipidämie	78 (89%)	78 (89%)	-
Gesamtcholesterin (n=83;mg/dl)	178,3 ± 38,5	170 ± 33,5	0,075
HDL-Cholesterin (n=79;mg/dl)	51,53 ± 15,1	49,6 ± 14,4	0,169
LDL-Cholesterin (n=83; mg/dl)	109,7 ± 36,4	96,7 ± 26,8	0,003
Triglyzeride (n=83; mg/dl)	148,3 ± 91,9	146,6 ± 159,6	0,912
MA (n=86;mg/l)	53,14 ± 88,94	51,76 ± 87,27	0,369
KHE	31 (35%)	34 (39%)	0,250
TIA	0	0	-
PRIND	0	0	-
Ischämischer Hirninfarkt	0	0	-
Stenose oder Verschluss hirnversorgender Gefäße	0	0	-
PTA/Operation A. carotis	0	0	-

Kontinuierliche Daten wurden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung. Kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. BMI = Body Mass Index; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; MA = Mikroalbuminurie; KHE = koronare Herzerkrankung; TIA = transischämische Attacke; PRIND = prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit; PTA = perkutane transluminale Intervention; A. = Arteria.

3.1.3 CMR und Gefäßsonographie-Parameter

Die CMR Daten und IMT-Werte zum Baseline Zeitpunkt sowie nach 2 Jahren sind in **Tabelle 3-2** dargestellt.

Im 2-Jahres-Follow-up konnte eine signifikante Vergrößerung der Fläche des linken Atriums (LA) sowie der IVSTd beobachtet werden, während die restlichen globalen LV Funktionsparameter einschließlich der LWTd unverändert blieben.

Innerhalb von zwei Jahren konnte eine signifikante Zunahme des LVMI festgestellt werden (**Abbildung 3-1**) mit einer durchschnittlichen absoluten Zunahme von $4,82 \pm 11,24 \text{ g/m}^2$ (Median: $3,62 \text{ g/m}^2$) bzw. einer relativen Zunahme von $8,97 \pm 19,65\%$ (Median: $5,23\%$). Insgesamt 9 (10%) der Patienten zeigten eine LVH zum Einschlusszeitpunkt. 7 weitere Patienten entwickelten nach 2 Jahren eine LVH, während 4 Patienten durch abnehmenden LVMI unter den festgelegten Grenzwert für eine LVH fielen, so dass insgesamt 12 Patienten (14%) im Follow-up eine LVH aufwiesen. Die Zunahme der Anzahl an Patienten mit einer LVH erwies sich als nicht signifikant ($p=0,549$). Insgesamt 4 der Patienten mit einer LVH zum Einschlusszeitpunkt sowie ein Patient mit neu entwickelter LVH nach 24 Monaten wiesen ein klinisches Ereignis im Verlauf der Studie auf.

Tabelle 3-2: Vergleich der kardialen und vaskulären Parameter erfasst mittels CMR und Gefäßsonographie zum Baseline Zeitpunkt und nach 2 Jahren.

LV Parameter	Baseline	2 Jahre	p-Wert
LVEF (%)	58,3 ± 6,8	58,5 ± 8	0,675
LVEDD (mm)	48,6 ± 4,9	48,1 ± 5,9	0,402
LVESV (ml)	55,3 ± 22	55,3 ± 24,9	0,984
LVEDV (ml)	130,1 ± 33,7	130,5 ± 34,8	0,861
LA (mm ²)	21,8 ± 4	22,8 ± 4,5	0,032
IVSTd (mm)	10,7 ± 2,1	11,5 ± 1,8	<0,001
LWTd (mm)	8,5 ± 1,5	8,7 ± 1,5	0,728
LV Masse (g)	121,6 ± 31,26	133,87 ± 38,64	<0,001
LVMI (g/m ²)	61,16 ± 13,73	65,98 ± 16,53	<0,001
SV (n=82; ml)	76,63 ± 16,35	74,04 ± 16,98	0,126
HZV (n=82; l/min)	5,17 ± 1,17	4,87 ± 1,18	0,026
HI (n=82; l/(min*m ²))	2,62 ± 0,5	2,4 ± 0,5	0,005
Ecc (n=82; %)	-23,41 ± 6,25	-25,45 ± 7,30	0,010
SR _S (n=82; s ⁻¹)	-1,65 ± 1,76	-1,62 ± 0,58	0,902
SR _E (n=82; s ⁻¹)	1,30 ± 0,46	1,37 ± 0,53	0,160
Vaskuläre Parameter			
Aortaler Strain (n=81; %)	21,35 ± 11,4	19,05 ± 8,75	0,229
TPR (n=68; mmHg*min/ml)	1,49 ± 0,35	1,52 ± 0,38	0,491
A. carotis			
VWR (mm ² /m ²)	20,18 ± 6,39	20,21 ± 6,3	0,958
IMT (n=76; mm)	0,78 ± 0,19	0,79 ± 0,19	0,771

Kontinuierliche Daten wurden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung. Kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt.

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LA = linkes Atrium; IVSTd = enddiastolische interventrikuläre Septumdicke; LWTd = enddiastolische Lateralwanddicke; LVMI = linksventrikulärer Massenindex; SV = Schlagvolumen; HZV = Herzzeitvolumen; HI = Herzindex; Ecc = zirkumferentieller Strain; SR_S = systolische Strain Rate; SR_E = frühdiastolische Strain Rate; TPR = total peripherer Widerstand; A. = Arteria; VWR = Vessel Wall Ratio; IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.

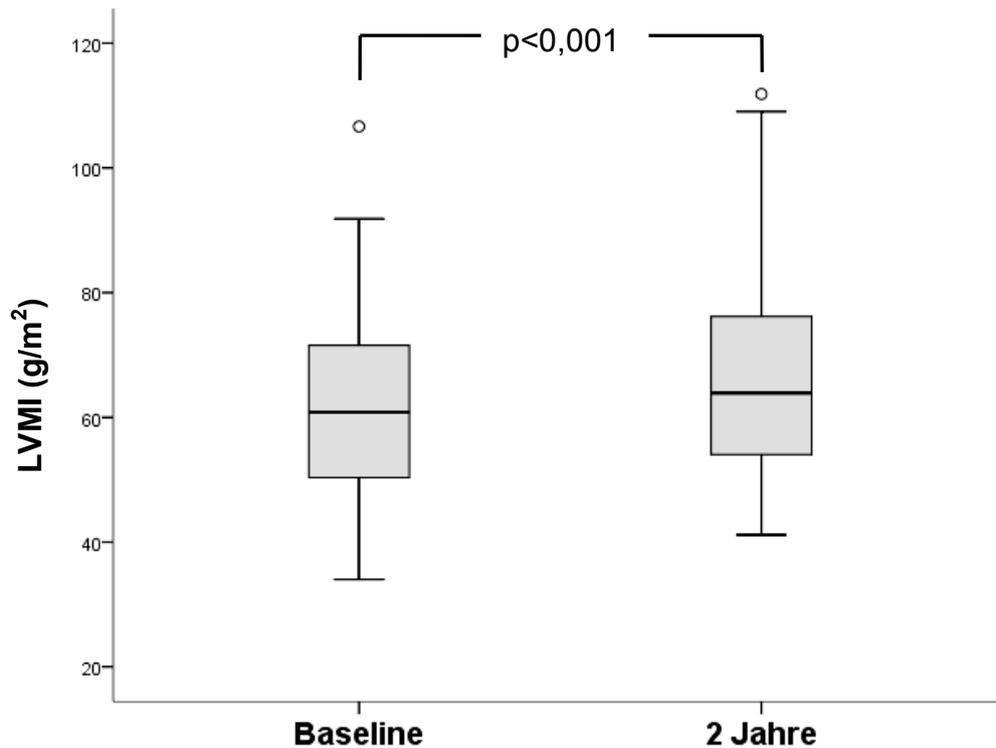


Abbildung 3-1: Boxplot für den LVMI zum Einschlusszeitpunkt und nach 2 Jahren. Innerhalb der 24 Monate konnte eine signifikante Zunahme des LVMI verzeichnet werden. LVMI = linksventrikulärer Massenindex.

Die IVSTd und der LVMI zeigten zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Korrelation (Baseline: $r=0,667$, $p<0,001$; Follow-up: $0,624$, $p<0,001$) und auch die absolute Änderung beider Parameter war signifikant miteinander korreliert ($r=0,275$, $p=0,010$).

Klinische Daten, die signifikant mit dem LVMI korreliert waren, sind in **Tabelle 3-3** aufgeführt. Der BMI zeigte zum Zeitpunkt Baseline eine signifikante inverse Korrelation zum LVMI und auch die absolute Änderung beider Parameter war negativ miteinander korreliert ($r=-0,256$, $p=0,016$). Sowohl zum Baseline Zeitpunkt als auch im Follow-up konnte eine signifikante Korrelation des systolischen Blutdrucks mit der Höhe des LVMI festgestellt werden. Als einziger Laborparameter war die Mikroalbuminurie signifikant mit der Höhe des LVMI korreliert.

Tabelle 3-3: Korrelationen der klinischen Parameter mit dem LVMI zum Baseline Zeitpunkt und nach 2 Jahren.

	Baseline	2 Jahre
BMI	-0,223*	-0,120
24h-SBD	0,257*	0,324*
MA	0,022*	0,334**

Angegeben ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r; *p<0,05, **p<0,001

BMI = Body Mass Index, SBD = systolischer Blutdruck, MA = Mikroalbuminurie.

Innerhalb von 24 Monaten konnte keine Veränderung des SV, allerdings eine signifikante Abnahme des HZV und des HI verzeichnet werden. Der TPR zeigte eine leichte Zunahme und der aortale Strain eine leichte Abnahme, allerdings waren beide Veränderungen nicht signifikant. Ebenso ließ sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern feststellen und auch die Veränderung der Parameter war nicht miteinander korreliert.

Die Ergebnisse für die globale zirkumferentielle Funktion sind in **Tabelle 3-2** dargestellt. Beim Ecc konnte nach 2 Jahren eine signifikante Zunahme konstatiert werden (**Abbildung 3-2**). Die Anzahl der Patienten mit einer erhaltenen LVEF > 55% und einem Ecc von <-20% sank im Verlauf der 2 Jahre von 13 auf 6 (p=0,118). Bei der Untersuchung der SR_S und SR_E für die midventrikuläre Ebene ließ sich keine signifikante Veränderung nach 2 Jahren feststellen.

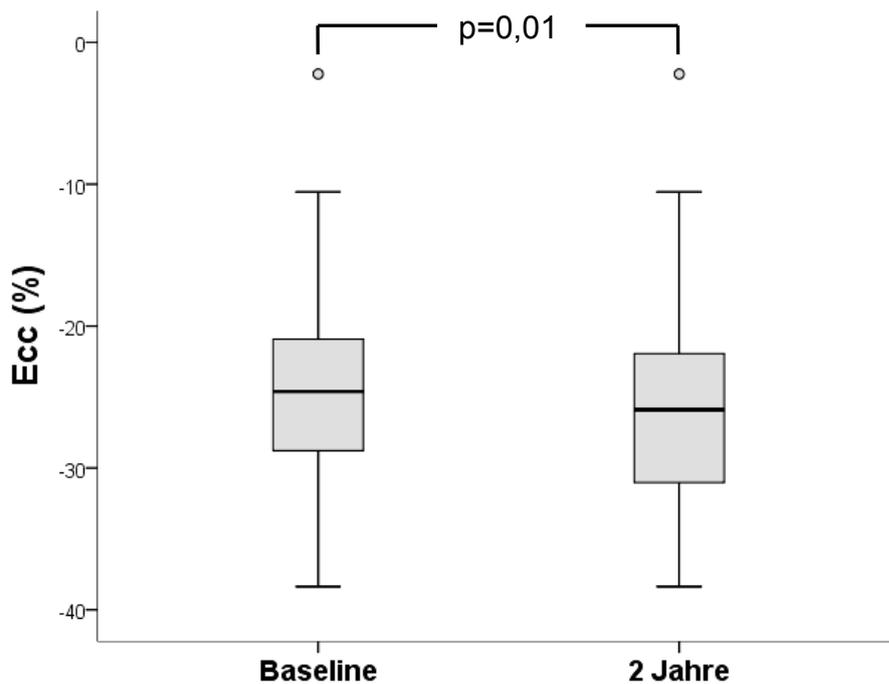


Abbildung 3-2: Boxplot für den globalen zirkumferentiellen Strain (Ecc) der midventrikulären Ebene zu Baseline und nach 2 Jahren. Innerhalb der 24 Monate konnte eine signifikante Zunahme verzeichnet werden.

In der LGE Untersuchung konnte bei 13/88 (15%) Patienten zum Baseline Zeitpunkt myokardiales Narbengewebe detektiert werden. Zusätzlich trat bei zwei Patienten ohne Narbengewebe in der initialen Untersuchung ein Hyperenhancement im Follow-up auf. Insgesamt konnte eine signifikante Steigerung des Gesamtnarbenscores verzeichnet werden ($0,55 \pm 0,53$ vs. $0,63 \pm 0,5$, $p=0,048$). Zu erwähnen ist, dass bei 3 Patienten, davon einer mit und 2 ohne bekannte KHE zum Einschlusszeitpunkt, eine Zunahme des myokardialen Narbengewebes erfasst werden konnte, obwohl während der Beobachtungsphase kein klinisches Ereignis dokumentiert wurde.

Auf Höhe der A. carotis konnte mittels MRT keine Veränderung der VWR registriert werden. Die sonographisch erfassten IMT-Werte lagen zum Einschlusszeitpunkt im Normbereich und blieben auch nach zwei Jahren unverändert. Weder VWR noch IMT waren zum Baseline Zeitpunkt signifikant mit dem Alter der Patienten korreliert ($r=0,175$, $p=0,102$ und $r=0,216$, $p=0,056$) und zeigten auch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne LVH ($19,48 \pm 4,59$ vs. $20,33 \pm 6,55$, $p=0,587$ und $0,82 \pm 0,17$ vs. $0,78 \pm 0,19$, $p=0,450$).

Zum Baseline Zeitpunkt war die mittels MRT bestimmte VWR stärker mit dem LVMI korreliert ($r=0,329$, $p=0,002$) als der sonographisch erfasste IMT-Wert ($r=0,254$, $p=0,024$). Zum Zeitpunkt des Follow-ups war allerdings keiner der an der A. carotis erfassten Gefäßparameter mehr signifikant mit dem LVMI korreliert.

Der IMT-Wert zum Baseline Zeitpunkt zeigte eine inverse Korrelation zu der Änderung des LVMI im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren ($r=-0,307$, $p=0,006$) (**Abbildung 3-3**).

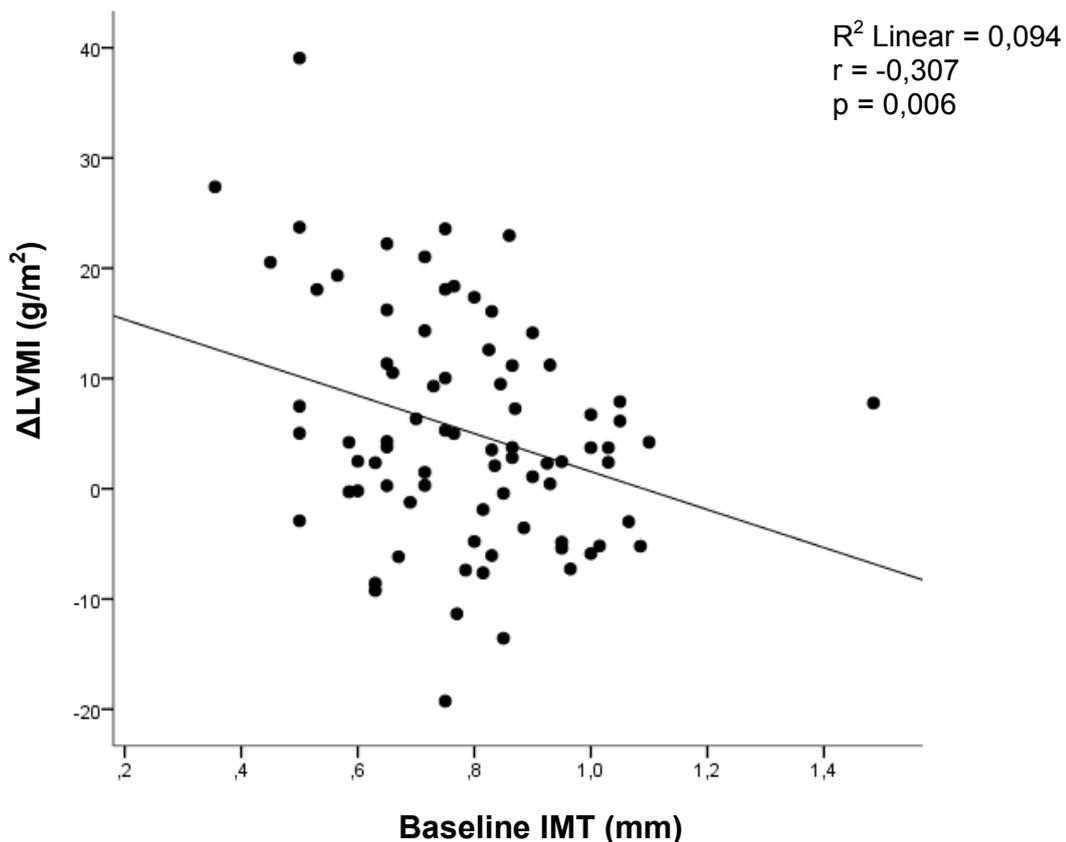


Abbildung 3-3: Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation des IMT-Wertes zum Baseline Zeitpunkt und der absoluten Änderung des LVMI. Es zeigte sich eine negative Korrelation des Baseline IMT-Wertes mit der Änderung des LVMI nach 2 Jahren. $n=79$ Patienten; Δ = Änderung über 2 Jahre; IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis; LVMI = linksventrikulärer Massenindex.

Korrelationen der Änderung der kardialen und vaskulären Parameter sind in **Tabelle 3-4** dargestellt. Die Änderung des IMT-Wertes erwies sich hier als signifikant korreliert zu der Änderung des LVMI. Außerdem bestand eine positive Korrelation zwischen der Änderung der VWR und der SR_S . Desweiteren war die Änderung des HI stark invers mit einer Änderung des TPR sowie positiv mit einer Änderung des aortalen Strains

korreliert. Die restlichen kardialen und vaskulären Parameter korrelierten nicht miteinander.

Tabelle 3-4: Korrelation der Änderung der kardialen und vaskulären Parameter.

	Δ LVMI	Δ HI	Δ Ecc	Δ SR _S	Δ SR _E
Δ VWR	-0,134	0,051	-0,155	0,239*	0,126
Δ IMT	0,286*	-0,064	0,175	-0,028	-0,191
Δ TPR	0,071	-0,836**	0,141	-0,073	-0,218
Δ aortaler Strain	-0,086	0,286*	-0,063	0,033	0,08

Angegeben ist der jeweilige Korrelationskoeffizient r; *p<0,05, **p<0,001

Δ = Änderung über 2 Jahre; VWR = Vessel Wall Ratio; IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis; TPR = total peripherer Widerstand; LVMI = linksventrikulärer Massenindex; HI = Herzindex; Ecc = zirkumferentieller Strain; SR_S = systolische Strain Rate; SR_E = frühdiastolische Strain Rate.

3.2 Subgruppenanalyse

3.2.1 Änderung der Intima-Media-Dicke

Unter den 76 Patienten, die zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine IMT-Messung erhalten haben, wurde bei insgesamt 38 (50%) Patienten eine Zunahme des IMT-Wertes und bei 38 Patienten ein konstanter oder abnehmender IMT-Wert erfasst.

Die beiden Subgruppen unterschieden sich zu Studienbeginn weder in den klinischen Daten noch in den CMR Parametern. Im Follow-up konnte bei Patienten mit IMT-Zunahme ein signifikant höherer TPR im Vergleich zu den Patienten mit konstantem oder abnehmendem IMT-Wert verzeichnet werden ($1,42 \pm 0,26$ vs. $1,72 \pm 0,71$ mmHg*min/ml, p=0,026), allerdings unterschied sich die Änderung des TPR nicht signifikant voneinander.

Zwischen beiden Subgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der absoluten Änderung des LVMI, der in beiden Subgruppen eine Zunahme zeigte. Auch ließ sich kein Unterschied in der Änderung der globalen zirkumferentiellen Funktion (Ecc, SR_S, SR_E) sowie der übrigen CMR Parameter feststellen.

3.2.2 Änderung des linksventrikulären Massenindex

Insgesamt zeigten 59 (67%) Patienten eine LVMI-Zunahme, darunter 20 Patienten mit bekannter KHE, während 29 (33%) Patienten einen konstanten oder abnehmenden LVMI aufwiesen.

Beide Subgruppen unterschieden sich zum Baseline Zeitpunkt weder in den klinischen Daten noch in den CMR Parametern. Im Follow-up hatten Patienten mit einer LVMI-Zunahme eine signifikant geringere LVEF im Vergleich zu Patienten mit gleichbleibendem oder abnehmendem LVMI ($56,88 \pm 8,7$ vs. $61,79 \pm 5,07$ %, $p=0,006$).

In der getrennten Analyse für beide Subgruppen war für Patienten mit einer LVMI-Zunahme keine Veränderung des Ecc festzustellen, während bei Patienten mit konstantem oder abnehmendem LVMI eine signifikante Zunahme des Ecc dokumentiert wurde ($-23,64 \pm 5,69$ vs. $-27,78 \pm 6,22$ %, $p=0,010$). Letztere zeigten im Follow-up einen signifikant höheren Ecc im Vergleich zur Subgruppe mit LVMI-Zunahme ($-27,78 \pm 6,22$ vs. $-24,24 \pm 7,57$ %, $p=0,036$).

Auch die Entwicklung der SR_E erwies sich als signifikant unterschiedlich in beiden Subgruppen. Patienten mit einer LVMI-Zunahme zeigten eine leichte nicht signifikante Abnahme, während bei Patienten mit konstantem oder abnehmendem LVMI eine Zunahme der SR_E nach 2 Jahren registriert werden konnte ($1,31 \pm 0,42$ vs. $1,56 \pm 0,5$ s^{-1} , $p=0,007$). In der Subgruppe mit LVMI-Zunahme konnte somit nach 2 Jahren eine signifikant geringere SR_E dokumentiert werden als in der Subgruppe mit gleichbleibendem oder abnehmendem LVMI ($1,28 \pm 0,53$ vs. $1,56 \pm 0,5$ s^{-1} , $p=0,022$).

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des TPR und des aortalen Strains. Auf Höhe der A. carotis gab es keine Unterschiede im IMT-Wert, lediglich der CMR Parameter VWR war zum Follow-up-Zeitpunkt in der Subgruppe mit LVMI-Zunahme signifikant geringer ($18,55 \pm 5,3$ vs. $23,59 \pm 6,9$ mm^2/m^2 , $p<0,001$).

3.2.3 Patienten ohne und mit koronarer Herzerkrankung

Alter, Geschlecht, BMI sowie die Dauer der Diabeteserkrankung unterschieden sich zum Einschlusszeitpunkt nicht zwischen den Patienten ohne und mit zusätzlicher KHE. Beide Subgruppen zeigten keine Unterschiede bezüglich Ruheherzfrequenz, 24h-Blutdruck und Laborparameter zum Ausgangszeitpunkt. Lediglich die Mikroalbuminurie war bei Patienten mit KHE signifikant höher als bei Patienten ohne KHE, allerdings mit

einer großen SD. Klinische Daten sowie die erfassten Werte mittels CMR und Gefäßsonographie zum Baseline Zeitpunkt sind in **Tabelle 3-5** dargestellt.

Tabelle 3-5: Vergleich der klinischen Daten, kardialen und vaskulären Parameter bei Patienten ohne und mit zusätzlicher KHE zum Baseline Zeitpunkt.

Baseline	KHE		p-Wert
	ja (n=31)	nein (n=57)	
Klinische Daten			
Alter (Jahre)	62 ± 8	60 ± 9	0,288
Männliches Geschlecht	22 (71%)	30 (53%)	0,095
BMI (kg/m ²)	30,29 ± 4,13	29,74 ± 3,43	0,501
Diabetesdauer (Jahre)	12,58 ± 7,23	9,96 ± 7,98	0,133
Ruheherzfrequenz (min ⁻¹)	66 ± 11	68 ± 11	0,273
Hypertonie	31 (100%)	54 (95%)	0,194
24h-SBD (n=74; mmHg)	128 ± 13	130 ± 13	0,677
24h-DBD (n=74; mmHg)	71 ± 9	74 ± 9	0,154
HbA1c (%)	7,88 ± 1,39	7,92 ± 1,91	0,543
Dyslipidämie	30 (97%)	48 (84%)	0,076
Gesamtcholesterin (n=83; mg/dl)	166,55 ± 40,27	183,76 ± 36,52	0,051
HDL-Cholesterin (n=79; mg/dl)	48,86 ± 14,2	52,47 ± 15,18	0,298
LDL-Cholesterin (n=83; mg/dl)	101,66 ± 34,69	113,58 ± 36,76	0,153
Triglyzeride (n=83; mg/dl)	133,45 ± 50,33	154,58 ± 107,09	0,318
MA (n=86;mg/l)	80,49 ± 113,08	39,22 ± 70,91	0,214
LV Parameter			
LVEF (%)	54 ± 8,12	60,63 ± 4,58	<0,001
LVEDD (mm)	50,45 ± 5,78	47,6 ± 4,12	0,009
LVESV (ml)	66,13 ± 29	49,39 ± 14,12	0,004
LVEDV (ml)	140,06 ± 38,39	124,6 ± 29,8	0,039
LA (mm ²)	21,9 ± 3,74	21,79 ± 4,12	0,899
IVSTd (mm)	10,84 ± 2,34	10,63 ± 1,89	0,653
LWTd (mm)	8,74 ± 1,69	8,49 ± 1,45	0,468
LV Masse (g)	133,25 ± 30,17	115,27 ± 30,25	0,009

LVMI (g/m ²)	67,42 ± 13,21	57,75 ± 12,87	0,001
SV	74,93 ± 17,61	78,36 ± 15,82	0,365
HZV	4,87 ± 1,22	5,3 ± 1,12	0,114
HI (n=82; l/(min*m ²))	2,48 ± 0,59	2,67 ± 0,51	0,131
Ecc (n=82; %)	-20,52 ± 7,29	-25,09 ± 4,76	<0,001
SR _S (n=82; s ⁻¹)	-1,23 ± 0,51	-1,90 ± 2,17	0,096
SR _E (n=82; s ⁻¹)	1,08 ± 0,48	1,43 ± 0,40	<0,001
Vaskuläre Parameter			
TPR (mmHg*min/ml)	1,57 ± 0,36	1,46 ± 0,36	0,215
aortaler Strain (n=81; %)	19,66 ± 8,6	22,28 ± 12,68	0,574
A. carotis			
VWR (mm ² /m ²)	22,07 ± 7,36	19,15 ± 5,61	0,040
IMT (n=76; mm)	0,8 ± 0,16	0,78 ± 0,2	0,533

Kontinuierliche Daten wurden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung. Kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt.

BMI = Body Mass Index; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; MA = Mikroalbuminurie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LA = linkes Atrium; IVSTd = enddiastolische interventrikuläre Septumdicke; LWTd = enddiastolische Lateralwanddicke; LVMI = linksventrikulärer Massenindex; SV = Schlagvolumen; HZV = Herzzeitvolumen; HI = Herzindex; Ecc = zirkumferentieller Strain; SR_S = systolische Strain Rate; SR_E = frühdiastolische Strain Rate; TPR = total peripherer Widerstand; A. = Arteria; VWR = Vessel Wall Ratio; IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.

Im Vergleich zu Patienten ohne KHE wiesen Patienten mit zusätzlicher KHE zum Baseline Zeitpunkt eine signifikant geringere LVEF sowie höhere Werte für LVEDD, LVESV und LVEDV auf. Patienten mit zusätzlicher KHE besaßen im Vergleich zu Patienten ohne KHE einen signifikant höheren LVMI zu Studienbeginn (67,42±13,21 vs. 57,75±12,87 g/m², p=0,001) sowie auch im Follow-up (72,43±17,27 vs. 62,47±15,14 g/m², p=0,006). Beide Patientengruppen zeigten einen signifikanten Anstieg des LVMI (KHE: p=0,031 vs. keine KHE: p=0,002), allerdings gab es keinen Unterschied in der absoluten Zunahme des LVMI (5±12,28 vs. 4,7±10,75 g/m², p=0,908). Die Entwicklung des LVMI für beide Subgruppen ist in **Abbildung 3-4** dargestellt. Während Patienten mit einer KHE zu Beginn der Studie kein signifikant

erhöhtes Risiko für eine LVH aufwiesen (RR 1,47; 95%-KI 0,43-5,00), war das Risiko im Follow-up eine LVH zu entwickeln im Vergleich zu Patienten ohne KHE um das 3,7-fache erhöht (RR 3,68; 95%-KI 1,20-11,25).

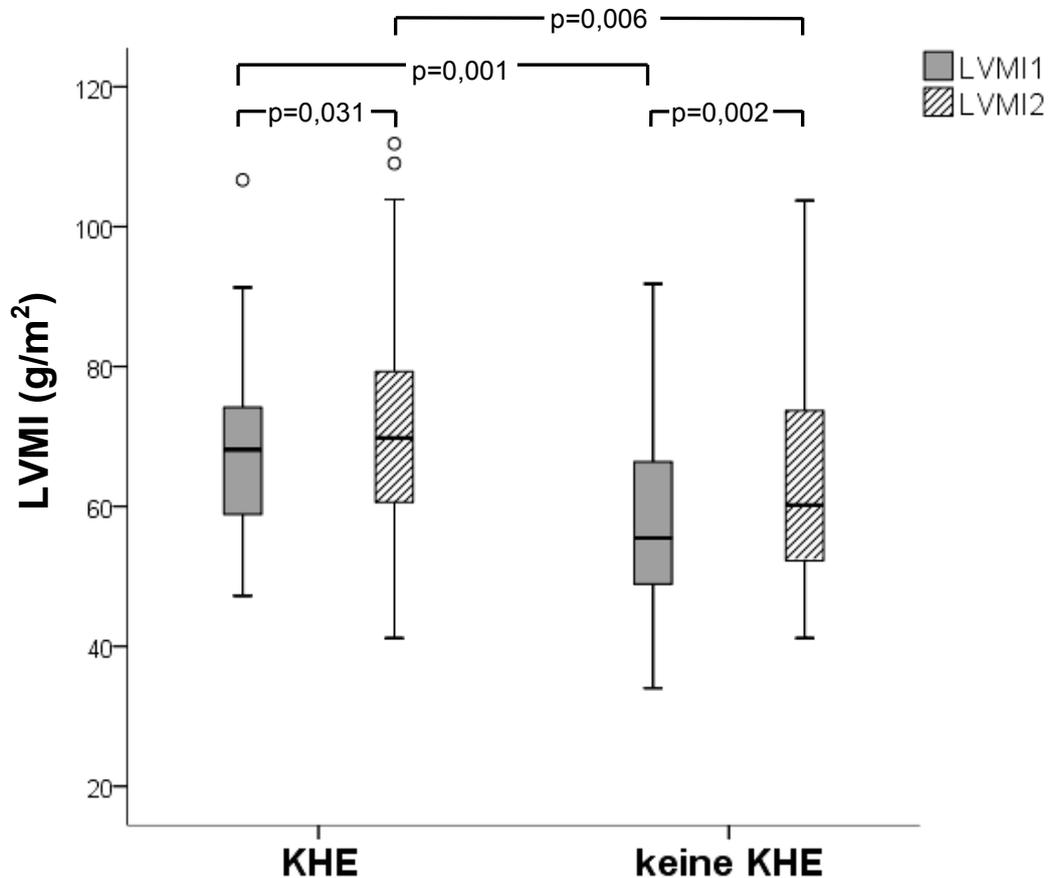


Abbildung 3-4: Boxplot zur Darstellung der Entwicklung des LVMI für Patienten mit und ohne KHE. Beide Gruppen zeigten eine signifikante Zunahme, wobei Patienten mit KHE zu beiden Untersuchungszeitpunkten einen höheren LVMI aufwiesen. LVMI = linksventrikulärer Massenindex, KHE = koronare Herzerkrankung.

Der Ecc zum Baseline Zeitpunkt war signifikant größer in der Subgruppe ohne KHE. Allerdings zeigte sich hier keine Veränderung, während in der Subgruppe mit KHE eine Zunahme nach 2 Jahren festgestellt werden konnte ($-20,52 \pm 7,29$ vs. $-24 \pm 7,37\%$, $p=0,003$). Auch die SR_E war zum Baseline Zeitpunkt bei Patienten mit einer KHE signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe ($1,08 \pm 0,48$ vs. $1,43 \pm 0,40 \text{ s}^{-1}$, $p=0,001$). Die SR_S unterschied sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht innerhalb der Subgruppen, jedoch konnte in der Subgruppe mit KHE eine signifikante Zunahme nach 2 Jahren verzeichnet werden ($-1,23 \pm 0,51$ vs. $-1,47 \pm 0,60 \text{ s}^{-1}$, $p=0,009$).

Auf Höhe der A. carotis wurden bei Patienten mit KHE höhere Ausgangswerte der VWR, nicht jedoch der IMT-Werte dokumentiert. In keiner der beiden Gruppen konnte eine signifikante Veränderung der vaskulären Parameter nach 2 Jahren erfasst werden. Die relative Änderung weder von LVMI, VWR noch IMT unterschied sich zwischen beiden Subgruppen (**Abbildung 3-5**).

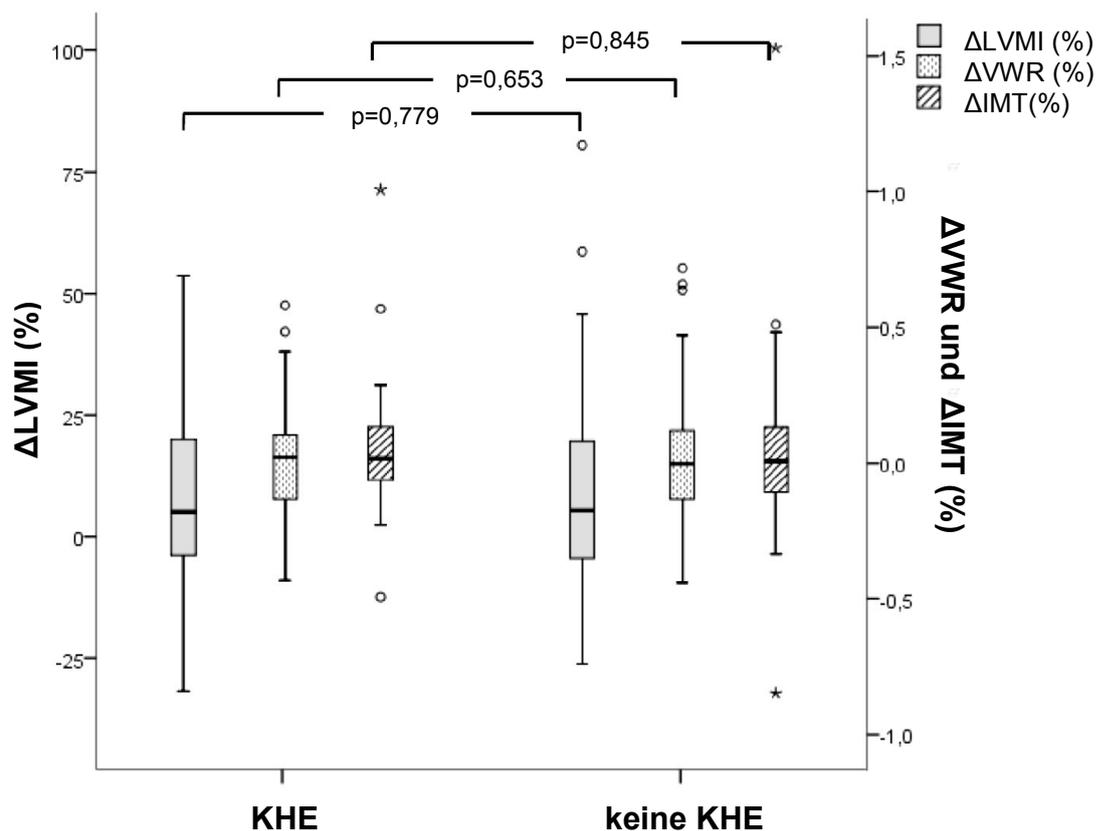


Abbildung 3-5: Boxplot zum Vergleich der relativen Änderung von LVMI, VWR und IMT über 2 Jahre bei Patienten mit und ohne KHE. Keiner der drei Parameter war signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Subgruppen. Δ = Änderung über 2 Jahre, LVMI = linksventrikulärer Massenindex, VWR = Vessel Wall Ratio, IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, KHE = koronare Herzerkrankung.

3.2.4 Patienten ohne und mit Ereignis

Die klinischen Daten sowie die erfassten Werte mittels CMR und Gefäßsonographie zum Baseline Zeitpunkt bei Patienten ohne und mit Ereignis innerhalb von 2 Jahren sind in **Tabelle 3-6** dargestellt. Zum Einschlusszeitpunkt ließen sich keine Unterschiede in den klinischen Daten zwischen den Patienten mit und ohne Ereignis feststellen. Bei den kardialen Parametern zeigten Patienten mit Ereignis im Verlauf signifikant

geringere Werte für die LVEF sowie Ecc. Auf Höhe der A. carotis wiesen Patienten mit Ereignis einen pathologisch erhöhten IMT-Wert auf, der sich allerdings nicht signifikant von dem der Patienten ohne Ereignis unterschied.

Tabelle 3-6: Vergleich der klinischen Daten, kardialen und vaskulären Parameter zum Einschlusszeitpunkt bei Patienten ohne und mit Ereignis im Verlauf von 2 Jahren.

Baseline	Ereignis		p-Wert
	ja (n=17)	nein (n=71)	
Klinische Daten			
Alter (Jahre)	61 ± 8	60 ± 8	0,628
Männliches Geschlecht	10 (59%)	42 (59%)	0,980
BMI (kg/m ²)	29,83 ± 3,70	29,96 ± 3,70	0,901
Diabetesdauer (Jahre)	13,94 ± 7,03	10,15 ± 7,82	0,071
Ruheherzfrequenz (min ⁻¹)	65 ± 9	68 ± 11	0,345
Hypertonie	17 (100%)	68 (96%)	0,388
24h-SBD (n=74; mmHg)	128 ± 13	129 ± 13	0,838
24h-DBD (n=74; mmHg)	70 ± 9	73 ± 9	0,147
HbA1c (%)	7,74 ± 1,28	7,94 ± 1,84	0,767
Dyslipidämie	16 (94%)	62 (87%)	0,428
Gesamtcholesterin (n=83; mg/dl)	178,87 ± 41,35	177,57 ± 38,12	0,904
HDL-Cholesterin (n=79; mg/dl)	55,37 ± 15,84	50,27 ± 14,58	0,219
LDL-Cholesterin (n=83; mg/dl)	105,50 ± 37,34	110,40 ± 36,27	0,630
Triglyzeride (n=83; mg/dl)	119,13 ± 42,68	153,91 ± 98,93	0,174
MA (n=86;mg/l)	96,06 ± 125,07	43,33 ± 76,28	0,137
LV Parameter			
LVEF (%)	53,53 ± 8,16	59,44 ± 5,97	0,011
LVEDD (mm)	50,06 ± 6,04	48,25 ± 4,61	0,177
LVESV (ml)	65,00 ± 29,60	52,96 ± 19,29	0,126
LVEDV (ml)	136,12 ± 43,13	128,59 ± 31,23	0,411
LA (mm ²)	22,41 ± 3,41	21,69 ± 4,10	0,504

IVSTd (mm)	10,65 ± 3,12	10,72 ± 1,73	0,929
LWTd (mm)	8,06 ± 1,75	8,70 ± 1,47	0,120
LV Masse (g)	127,74 ± 39,32	120,14 ± 29,16	0,371
LVMI (g/m ²)	64,17 ± 17,86	60,44 ± 12,59	0,317
SV	73,60 ± 19,67	77,96 ± 15,7	0,354
HZV	4,81 ± 1,44	5,23 ± 1,10	0,214
HI (n=82; l/(min*m ²))	2,43 ± 0,68	2,64 ± 0,51	0,180
Ecc (n=82; %)	-20,07 ± 7,77	-24,25 ± 5,48	0,049
SR _S (n=82; s ⁻¹)	-1,19 ± 0,57	-1,76 ± 1,95	0,237
SR _E (n=82; s ⁻¹)	1,14 ± 0,63	1,34 ± 0,40	0,120
Vaskuläre Parameter			
TPR (mmHg*min/ml)	1,58 ± 0,40	1,47 ± 0,35	0,269
aortaler Strain (n=81; %)	23,09 ± 13,59	20,95 ± 10,93	0,644
A. carotis			
VWR (mm ² /m ²)	18,61 ± 5,43	20,56 ± 6,59	0,263
IMT (n=76; mm)	0,86 ± 0,18	0,77 ± 0,18	0,096

Kontinuierliche Daten wurden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung. Kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt.

BMI = Body Mass Index; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck; MA = Mikroalbuminurie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LA = linkes Atrium; IVSTd = enddiastolische interventrikuläre Septumdicke; LWTd = enddiastolische Lateralwanddicke; LVMI = linksventrikulärer Massenindex; SV = Schlagvolumen; HZV = Herzzeitvolumen; HI = Herzindex; Ecc = zirkumferentieller Strain; SR_S = systolische Strain Rate; SR_E = frühdiastolische Strain Rate; TPR = total peripherer Widerstand; A. = Arteria; VWR = Vessel Wall Ratio; IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.

Die absoluten Veränderungen der oben aufgeführten Parameter unterschieden sich bis auf die Zunahme der LWTd nicht signifikant zwischen beiden Subgruppen. Patienten mit einem Ereignis im Verlauf zeigten eine größere Zunahme der LWTd als Patienten ohne Ereignis (0,94±1,82 vs. -0,17±1,78, p=0,024). Weder die absolute Änderung von LVMI und IVSTd noch von IMT und VWR differierte zwischen beiden Gruppen.

Das Risiko für das Auftreten eines klinischen Ereignisses war bei bestehender LVH sowohl zum Einschlusszeitpunkt als auch im Follow-up um das 2,7- bzw. 2,6-fache

erhöht im Vergleich zu Patienten ohne LVH (RR 2,70; 95%-KI 1,12-6,53 bzw. RR 2,64; 95%-KI 1,13-6,16).

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte das Auftreten eines klinischen Ereignisses eine signifikante Abhängigkeit vom Vorhandensein einer KHE mit einem Effekt-Koeffizienten (Exp(B)) von 17,96 (95%-KI 4,32-72,58; $p < 0,001$). Für die Einflussnahme einer LVMI-Zunahme auf das Auftreten eines klinischen Ereignisses wurde ebenfalls ein positiver Zusammenhang bei Borderline-Signifikanz berechnet (Exp(B)=4,01; 95%-KI 0,91-18,12; $p = 0,067$).

3.2.5 Geschlechteranalyse

In **Tabelle 3-7** sind die klinischen Daten sowie CMR und gefäßsonographischen Parameter für Männer und Frauen zum Baseline Zeitpunkt dargestellt. Es werden nur signifikant unterschiedliche Daten aufgeführt.

Tabelle 3-7: Signifikante Unterschiede der Baseline Parameter zwischen Männern und Frauen.

Baseline Parameter	Männer (n=52)	Frauen (n=36)	p-Wert
Alter	60 ± 8	62 ± 9	0,216
BMI (kg/m ²)	29,22 ± 3,14	30,96 ± 4,17	0,028
HDL-Cholesterin (n=79; mg/dl)	46,63 ± 11,36	57,6 ± 16,83	0,001
MA (n=86;mg/l)	71,10 ± 102,79	25,66 ± 52,52	0,009
LVEF (%)	57 ± 6,1	60,17 ± 7,43	0,031
LVEDD (mm)	49,58 ± 4,19	47,19 ± 4,68	0,025
LVESV (ml)	61,06 ± 21,9	46,94 ± 19,51	0,003
LVEDV (ml)	139,9 ± 33,54	115,81 ± 28,83	0,001
IVSTd (mm)	11,5 ± 1,98	9,56 ± 1,54	<0,001
LWTd (mm)	9,21 ± 1,35	7,67 ± 1,33	<0,001
LV Masse (g)	137,64 ± 28,33	98,45 ± 18,07	<0,001
LVMI (g/m ²)	67,25 ± 12,57	52,36 ± 10,17	<0,001
SV (ml)	80,14 ± 15,74	72,97 ± 16,7	0,047

Kontinuierliche Daten wurden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung. BMI = Body Mass Index; MA = Mikroalbuminurie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESV = linksventrikuläres

endsystolisches Volumen; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; IVSTd = enddiastolische interventrikuläre Septumdicke; LWTd = enddiastolische Lateralwanddicke; LVMI = linksventrikulärer Massenindex; SV = Schlagvolumen.

Im Vergleich zu Frauen konnte bei Männern ein geringerer BMI sowie ein niedrigerer HDL-Cholesterinspiegel und eine höhere Mikroalbuminurie festgestellt werden. Außerdem zeigten sie eine geringere LVEF, jedoch höhere Werte für die LVEDD, LVESV, LVEDV, IVSTd und LWTd sowie das SV.

Männer wiesen zu beiden Untersuchungszeitpunkten einen höheren LVMI als Frauen auf. Bei beiden Geschlechtern wurde eine Zunahme des LVMI dokumentiert, allerdings war diese in der getrennten Analyse nach Geschlecht nur bei Männern signifikant ($67,25 \pm 12,57$ vs. $73,9 \pm 16,07$ g/m², $p < 0,001$). Die absolute und relative Änderung des LVMI unterschied sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen (Männer vs. Frauen: $6,66 \pm 11,80$ vs. $2,17 \pm 9,96$ g/m², $p = 0,065$ und $10,64 \pm 18,66$ vs. $6,57 \pm 21,03$ %, $p = 0,343$).

Weder der IMT-Wert noch die VWR der A. carotis war unterschiedlich und auch in der Änderung beider Parameter konnte kein signifikanter Unterschied konstatiert werden.

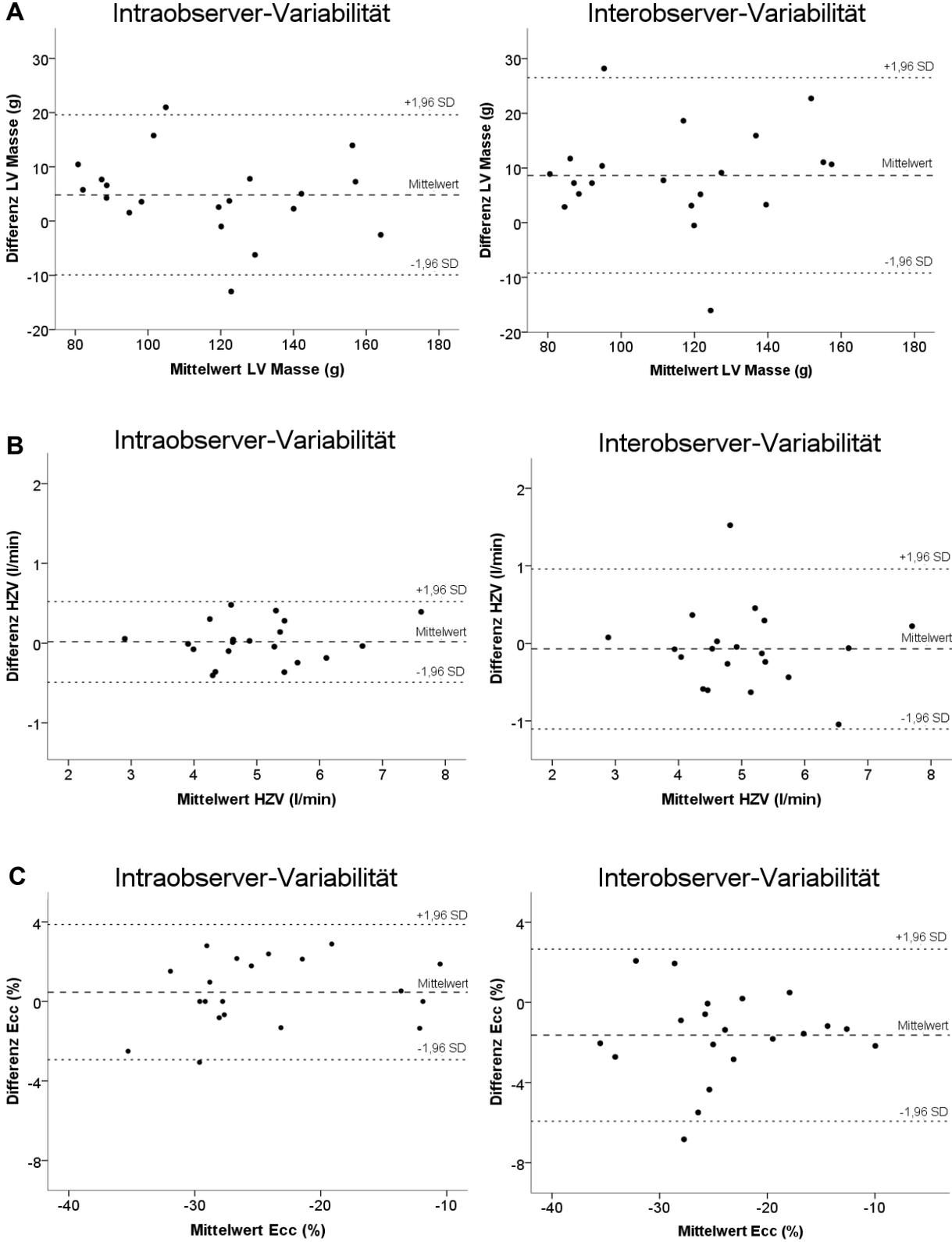
3.3 Intra- und Interobserver-Variabilität

Die Intra- und Interobserver-Messungen für LV Masse, HZV, Ecc und VWA der A. carotis zeigten eine exzellente Übereinstimmungsrate. Die entsprechenden ICC-Werte sind in **Tabelle 3-8** aufgeführt. Die Bland-Altman-Analysen für die jeweiligen Messungen sind in **Abbildung 3-6** dargestellt.

Tabelle 3-8: ICC-Werte der Intra- und Interobserver-Messungen für LV Masse, HZV, Ecc und VWA.

	Intraobserver-Konkordanz	Interobserver-Konkordanz
LV Masse	0,97 (0,90-0,99)	0,94 (0,61-0,98)
HZV	0,98 (0,96-0,99)	0,94 (0,85-0,98)
Ecc	0,98 (0,96-0,99)	0,96 (0,83-0,99)
VWA	0,97 (0,86-0,99)	0,92 (0,66-0,97)

ICC = Interclass Correlation Coefficient; LV = linksventrikulär; HZV = Herzzeitvolumen; Ecc = zirkumferentieller Strain; VWA = Vessel Wall Area; KI = Konfidenzintervall.



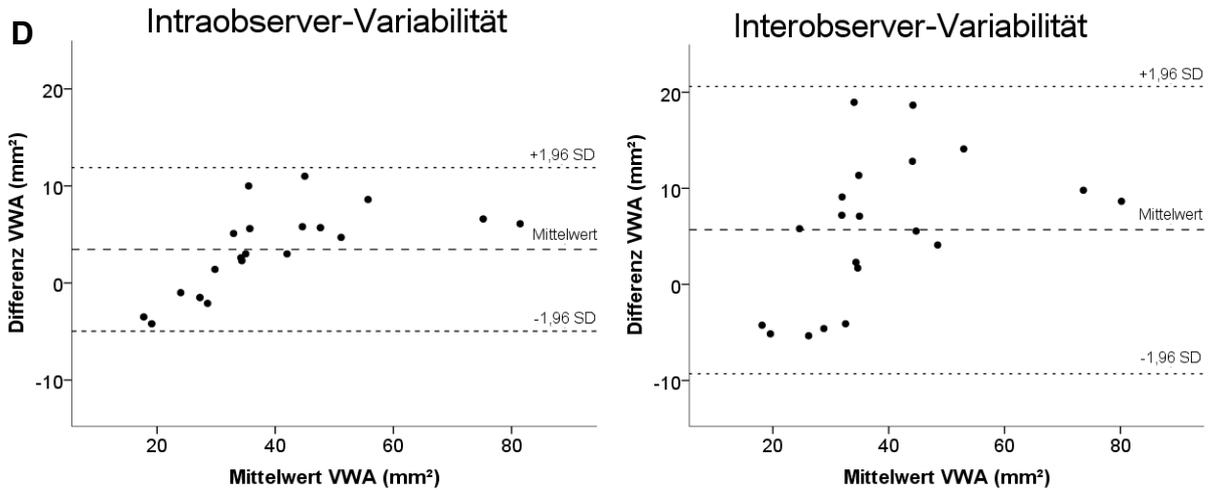


Abbildung 3-6: Analyse nach Bland-Altman für die Intra- und Interobserver-Variabilität der Messungen für A: linksventrikuläre (LV) Masse, B: Herzzeitvolumen (HZV), C: zirkumferentieller Strain (Ecc) und D: Vessel Wall Area (VWA). Die gestrichelten Linien geben den Mittelwert der Differenzen sowie den Mittelwert \pm 1,96 Standardabweichung (SD) an.

4 Diskussion

4.1 Hauptaussagen

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei Patienten mit insulinpflichtigem T2DM trotz optimaler medikamentöser Behandlung eine signifikante Zunahme des LVMI sowie des Gesamtnarbenscores innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren, während weder mittels MRT noch Sonographie eine Progression der vaskulären Parameter VWR und IMT an der A. carotis verzeichnet werden konnte. Patienten mit einer LVH wiesen ein erhöhtes Risiko für ein klinisches Ereignis auf und auch eine LVMI-Zunahme zeigte einen tendenziell positiven Zusammenhang zum Auftreten eines klinischen Ereignisses. Das Vorhandensein einer KHE zeigte in der logistischen Regression einen positiven Zusammenhang zum Auftreten eines klinischen Ereignisses. Durch die im Vergleich zu Patienten ohne KHE erhöhte LMVI bestand zudem ein gesteigertes Risiko eine LVH im Verlauf zu entwickeln. Der HI, nicht jedoch das SV, sank innerhalb der 2 Jahre. Der Ecc nahm signifikant zu, während SR_S und SR_E unverändert blieben. Anhand der Messung von IMT und VWR konnte allerdings zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine Differenzierung der genannten Risikogruppen vorgenommen werden und auch im Verlauf konnte das kardiale Remodelling nicht durch die vaskulären Parameter abgebildet werden.

4.2 LV Masse

In der zweijährigen Follow-up-Studie konnte bei Patienten mit insulinpflichtigem T2DM unter optimaler medikamentöser Behandlung ein signifikanter Anstieg des LVMI um durchschnittlich $8,97 \pm 19,65\%$ (Median: 5,23%) verzeichnet werden. Die Anzahl der Patienten mit einer LVH stieg von 9 auf 12. Eine positive Korrelation des systolischen 24h-Blutdrucks mit dem LVMI war zu beiden Untersuchungszeitpunkten vorhanden, während keine signifikante Korrelation der Cholesterin-, Triglyzerid- und HbA1c-Spiegel mit dem LVMI festgestellt werden konnte.

Bereits die HyperGEN-Studie [81] untersuchte echokardiographisch die LV Struktur bei 1.950 Patienten mit Hypertonie, darunter 20% (n=386) T2DM Patienten, und zeigte, dass Diabetes mit einer höheren IVSTd, LV Masse sowie einer konzentrischen LV

Geometrie assoziiert ist. Die Häufigkeit einer LVH war bei Patienten mit Diabetes deutlich erhöht (38 vs. 26%, $p=0,03$).

Die arterielle Hypertonie wird als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer erhöhten LV Masse angesehen, indem sie als hämodynamischer Einflussfaktor durch gesteigerte Nachlast zu einer Progression der LV Masse beiträgt.

Als weiterer Risikofaktor gilt zudem das Bestehen einer Dyslipidämie [82], welche durch direkte Fetteinlagerung im Myokard und Fibrosierung das kardiale Remodelling fördern kann.

Zur vorliegenden Studie ist zu betonen, dass trotz optimaler medikamentöser Einstellung mit darunter resultierenden konstant bleibenden (24h-SBD, Gesamt- und HDL-Cholesterin- sowie Triglyzerid-Spiegel) und teilweise sogar verbesserten Laborparametern (HbA1c, LDL-Cholesterinspiegel) sowie 24h-DBD die beachtliche Zunahme des LVMI zu beobachten war. Die Patienten unserer Studie waren bereits zu Studieneinschluss übergewichtig und zeigten im Verlauf sogar eine Zunahme des BMI auf über 30 kg/m^2 , was einer Adipositas Grad I entspricht. Allerdings korrelierten die Ausgangswerte von BMI und LVMI invers zueinander, ebenso die Änderung beider Parameter. Im Follow-up bestand jedoch keine signifikante Korrelation mehr.

Körpergewicht zeigte sich bereits in früheren Studien als ein entscheidender Faktor bei der Entwicklung einer LVH [83] und eine Gewichtsreduktion konnte mit einer Reduktion der LV Masse in Verbindung gebracht werden [84]. T2DM selbst ist auch als unabhängiger Risikofaktor mit einer LVH assoziiert und steigert das Risiko für die Entwicklung einer solchen auf das 1,5-fache [85]. Die Prävalenz von LVH bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist im Vergleich zu Patienten ohne metabolischem Syndrom signifikant erhöht [86]. Eine Analyse des Zusammenhangs zwischen LV Masse, Adipositas, Diabetes und Hypercholesterinämie im Rahmen der HyperGEN Studie stellte heraus, dass eine positive Korrelation zwischen der LV Masse und der Anzahl an metabolischen Risikofaktoren besteht [87]. Als eine gemeinsame Ursache wird ein gesteigerter zentraler Sympathikotonus diskutiert [12], wobei eine gesteigerte kardiale sympathische Innervation auch auf direktem Wege zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels führen kann [88]. Die interventionelle Behandlung eines gesteigerten Sympathikotonus, bei der sympathische Nervenfasern an den Nierenarterien ablatiert werden, konnte eine Reduktion des LVMI auch bei Patienten ohne Blutdruckreduktion erzielen [89]. Eine direkte Messung des Sympathikotonus wurde in unserer Studie nicht durchgeführt.

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten konnte in unserer Studienpopulation eine positive Korrelation des LVMI mit der Höhe der Mikroalbuminurie verzeichnet werden. Ähnliche Zusammenhänge wurden bereits von Wachtell et al. [90] in ihrer Studie mit 833 hypertensiven Patienten, darunter 23% mit Mikroalbuminurie, berichtet. Patienten mit einer LVH (n=594) hatten eine höhere Prävalenz an Mikroalbuminurie (26-30 vs. 9%, $p<0,001$) und auch der Urin Albumin-Kreatinin-Quotient war positiv mit der LV Masse korreliert.

In der vorliegenden Studie war der LVMI weder mit dem aortalen Strain noch mit dem TPR signifikant korreliert. Obwohl es keine Änderung des aortalen Strains und des TPR gab, zeigte sich dennoch eine starke Zunahme des LVMI in unserem Patientenkollektiv. Mahfouz et al. [91] untersuchten in ihrer Studie den aortalen Strain und die aortale Gefäßdistensibilität bei Typ 2 Diabetikern (n=90, Kontrollgruppe n=20) und konnten darlegen, dass beide Parameter bei T2DM gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt waren ($p<0,01$). Beide Parameter waren zudem negativ mit der Diabetesdauer korreliert [91]. Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit der Aorta kann über die gesteigerte Nachlast eine Massenzunahme des linken Ventrikels induzieren.

In einer weiteren echokardiographischen Studie mit 96 Patienten konnte eine inverse Korrelation zwischen dem aortalen Strain und dem LVMI festgestellt werden ($r=-0,493$, $p=0,007$). Der signifikante Zusammenhang verschwand allerdings in der multiplen linearen Regressionsanalyse [92].

Zusammen mit den Ergebnissen unserer Studie könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass eine Zunahme der LV Masse bei T2DM nicht primär eine reaktive Hypertrophie auf der Grundlage einer veränderten Gefäßsteifigkeit darstellen muss, sondern in erster Linie durch direkte Einwirkung des diabetischen Stoffwechsels auf das Myokard bedingt sein kann.

Trotz engmaschiger medikamentöser Behandlung der Patienten unserer Studie, die in normotensiven Blutdrücken sowie einer signifikanten Senkung des HbA1c- und LDL-Cholesterinspiegels resultierten, gibt es dennoch Risikofaktoren, die nicht abgedeckt oder durch die Therapie sogar weiter gefördert wurden. Insulin selbst, das alle unsere Patienten im Rahmen der intensivierten Insulintherapie erhalten haben, gilt als trophisches Hormon, das die Entwicklung einer LVH auf direktem Wege durch

Stimulation der Zellproliferation und Lipidablagerung oder auch auf indirektem Weg über Aktivierung des sympathischen Nervensystems induzieren kann [12].

Die Framingham Offspring Studie [93] untersuchte über 16 Jahre die Entwicklung der LV Masse bei 4.217 Patienten, darunter 3,3% Diabetes Patienten, und stellte fest, dass Patienten mit Diabetes im Beobachtungszeitraum eine stärkere Zunahme der LV Masse zeigten im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Die stärkere prozentuale LV Massenzunahme zeigte sich sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Diabetespatienten (LV Massenveränderung in 10 Jahres-Einheit bei Männern: 2,87 vs. -0,55%; Frauen: 5,6 vs. 2,09%). Im Vergleich zu unserer Studie mit einer LVMI-Zunahme von 9% innerhalb von 2 Jahren war die LVMI-Zunahme allerdings wesentlich geringer. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass in unserer Studie ausschließlich Patienten mit intensivierter Insulintherapie und einer durchschnittlichen Dauer der Diabetesbehandlung von etwa 11 Jahren zum Einschlusszeitpunkt eingeschlossen wurden.

Desweiteren konnten wir in unserer Studie eine inverse, allerdings nicht signifikante Korrelation des Baseline LVMI zur Änderung des LVMI feststellen ($r=-0,135$, $p=0,211$). Auch die Framingham Offspring Studie [93] zeigte in einem zusätzlichen Follow-up einer Population mit 2.605 Patienten über 4 Jahre, dass die LV Masse zum Baseline Zeitpunkt invers mit der Änderung der LV Masse korreliert. Höhere Ausgangswerte der LV Masse sind demnach mit einer geringeren Zunahme assoziiert und vice versa, was als Regression zum Mittelwert gedeutet werden kann [94]. Da die Patienten unserer Studie eine wesentlich geringere LV Masse zu Studienbeginn aufwiesen als die Patienten der Framingham Offspring Studie mit der Beobachtungsphase von 16 Jahren (Framingham: Männer: 188 ± 35 g; Frauen: 145 ± 29 g; unser Kollektiv: Männer: 138 ± 28 ; Frauen: 98 ± 18 g) kann dies eine weitere Erklärungsmöglichkeit für den stärkeren Anstieg der LV Masse bei unseren Patienten darstellen.

4.3 LV Masse und LV Funktion

In unserer Studie gab es trotz der starken Zunahme des LVMI bis auf eine Vergrößerung des linken Atriums keine Veränderungen der globalen LV Funktionsparameter. Sowohl die LVEF als auch das SV waren zum Baseline Zeitpunkt normwertig und zeigten auch keine Veränderung nach 2 Jahren. Der HI war nach 2 Jahren signifikant erniedrigt. Da jedoch weder das SV noch die Ruheherzfrequenz eine

Veränderung zeigten, ist dieser Effekt wohl eher auf die Zunahme des BMI zurückzuführen als auf eine kardiale Funktionseinschränkung.

Wider Erwarten zeigte der Ecc in der Hauptgruppenanalyse mit allen 88 Patienten eine signifikante Zunahme und damit Verbesserung. Allerdings ließ sich in der Subgruppenanalyse nach Veränderung des LVMI die Zunahme nur bei den Patienten mit gleichbleibendem oder abnehmendem LVMI feststellen, während bei den Patienten mit LVMI-Zunahme keine Veränderung dokumentiert werden konnte. In erst genannter Gruppe wurde eine Verbesserung der SR_E verzeichnet, wobei allerdings Patienten mit LVMI-Zunahme keine Verschlechterung zeigten.

Unabhängig von einer Diabeteserkrankung kann eine gesteigerte LV Masse die kardiale Funktion beeinträchtigen. Insbesondere die konzentrische Hypertrophie, ist mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie einer gesteigerten Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [95]. Initial geht eine LVH dabei oft mit einer eingeschränkten diastolischen LV Funktion einher bei gleichzeitig noch erhaltener systolischer Funktion. Edvardsen et al. [96] untersuchten mittels CMR die regionale LV diastolische und systolische Funktion bei Patienten der MESA-Studie ohne und mit einer LVH (n=218, davon n=30 mit LVH). Die myokardiale Tagging-Analyse an der midventrikulären Ebene zeigte, dass der Ecc und die SR_S bei Patienten mit LVH sich nicht von den Patienten ohne LVH unterschieden, während hingegen ähnlich zu den Ergebnissen unserer Studie die SR_E bei Patienten mit LVH signifikant niedriger war als bei Patienten ohne LVH ($1,5 \pm 1,1$ vs. $2,2 \pm 1,1 \text{ s}^{-1}$, $p < 0,001$). Die Regressionsanalyse demonstrierte, dass die Höhe der SR_E invers mit dem LVMI korreliert war ($p < 0,001$).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung neigen Patienten mit LVH dazu, auch eine globale systolische Dysfunktion mit eingeschränkter LVEF zu entwickeln [97]. Palmieri et al. [98] unterteilten in der LIFE-Study 659 Patienten in zwei Gruppen nach einem Quotienten aus echokardiographisch gemessener LV Masse und vorausgesagter LV Masse, die anhand einer Formel mit Geschlecht, SV, Blutdruck und Körperhöhe berechnet wurde. Patienten mit einem Quotienten von über 128% wurden der Gruppe mit erhöhter LV Masse zugeteilt (n=305). Verglichen mit der Gruppe mit normwertiger LV Masse (Quotient zwischen 73-128%; n=354) zeigten diese Patienten eine signifikant geringere LVEF sowie einen niedrigeren HI ($p < 0,001$ und $p < 0,01$). Zusätzlich konnten Rosen et al. bei Probanden ohne KHE zeigen, dass eine erhöhte LV Masse mit einer verspäteten regionalen LV Kontraktion sowie einer myokardialen Dyssynchronität in Zusammenhang steht [99].

Die Patienten in den oben genannten Studien besaßen durchschnittlich eine wesentlich höhere LV Masse als der Großteil unserer Patienten zum Einschlusszeitpunkt. Da in unserer Studie trotz starker LVMI-Zunahme nur 12 Patienten nach 2 Jahren eine LVH aufwiesen, könnte dies eine potentielle Erklärung darstellen, weshalb unsere Patienten keine Verschlechterung der LV Funktion zeigten. Eine signifikante Verschlechterung der LV Funktion manifestiert sich möglicherweise erst bei Überschreiten einer bestimmten LV Masse.

Einen weiteren möglichen Erklärungsansatz liefern die Studienergebnisse von Ng et al. [33]. In ihrer echokardiographischen Studie an 47 asymptomatischen Typ 2 Diabetikern und 50 Kontrollpersonen konnten die Autoren demonstrieren, dass bei den Patienten mit T2DM lediglich die Werte von longitudinaler systolischer und diastolischer Strain und Strain Rate reduziert waren, während die zirkumferentielle und radiale Funktion erhalten blieben. Fang et al. [100] fanden in ihrer echokardiographischen Studie an 53 Diabetespatienten und 53 Kontrollpersonen einen reduzierten longitudinalen Strain und Strain Rate, während die radialen Parameter gesteigert waren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die radiale Kontraktilität scheinbar eine Kompensation einer reduzierten longitudinalen Kontraktilität darstellt. Eine Betrachtung der zirkumferentiellen Kontraktilität fand allerdings nicht statt.

4.4 LV Masse und kardiovaskuläres Risiko

Die LGE Untersuchungen an unserem Patientenkollektiv zeigten eine signifikante Zunahme des Gesamtnarbenscores. Zusätzlich wurde für Patienten mit einer LVH im Vergleich zu Patienten ohne LVH ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines klinischen Ereignisses festgestellt. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen einer LVMI-Zunahme und dem Auftreten eines klinischen Ereignisses bei Borderline-Signifikanz.

Eine LVH gilt als gut untersuchter unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und allgemeine Sterblichkeit [101] sowie als Prädiktor für die frühzeitige Entstehung einer KHE [102]. Allerdings auch unterhalb der konventionell festgelegten Grenzwerte für echokardiographisch diagnostizierte LVH konnten Shillaci et al. in ihrer Studie an 1.925 Hypertonikern darlegen, dass zwischen der LV Masse und dem kardiovaskulären Risiko ein kontinuierlicher Zusammenhang besteht [103]. Die Cardiovascular Health Study stellte zudem einen Anstieg des Risikos für die

Entwicklung einer Herzinsuffizienz um 3 % für jeden zusätzlichen $\text{g/m}^{2.7}$ der LVMI unabhängig von vorausgegangenen Myokardinfarkten fest [104]. Im Gegenzug konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass sich eine Regression der LV Masse als prognoseverbessernd auswirkt und sowohl zu einer Abnahme der Myokardinfarktrate, der kardiovaskulären als auch der allgemeinen Mortalitätsrate unabhängig vom Blutdruck führt [105,106].

Der komplexe Pathomechanismus hinter dem Zusammenhang von gesteigerter LV Masse und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wird vor allem zurückgeführt auf eine verringerte myokardiale Perfusion [107], ein gesteigertes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien [108] sowie eine größere Suszeptibilität des hypertrophierten Ventrikels gegenüber ischämischer Schädigung [109].

Insbesondere für Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhter LV Masse, auch ohne manifeste LVH, entsteht hierdurch ein wesentlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Da aufgrund der kardialen autonomen Neuropathie eine herabgesetzte Wahrnehmung einer vorhandenen Angina pectoris besteht [13], ist diese Patientengruppe oft von stummen Myokardischämien betroffen [14].

Vor dem geschilderten Hintergrund der stummen Myokardischämien ist zu betonen, dass sich in unserer Studie unter den 15 Patienten mit detektiertem Narbengewebe im Follow-up auch 3 Patienten befanden, die eine Zunahme des Narbengewebes zeigten, obwohl kein klinisches Ereignis dokumentiert wurde.

Die klinische Bedeutung von selbst kleinsten myokardialen Narben (<2% der mittleren LV Masse) belegten Kwong et al. in ihrer Studie [110]. Das Vorhandensein derselben war mit einem mehr als 7-fach erhöhten Risiko für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis assoziiert [110]. Auch speziell bei Diabetespatienten erweist die Detektion stummer Ischämien mittels LGE eine hohe prognostische Wertigkeit für das Auftreten von Myokardinfarkten, zerebrovaskulären Ereignissen sowie für eine gesteigerte Gesamtmortalität [111].

4.5 Intima-Media-Dicke und LV Masse

In unserer Studie konnten wir bei Patienten mit insulinpflichtigem T2DM über einen Zeitraum von 2 Jahren eine starke LVMI-Zunahme beobachten, während hingegen an der A. carotis weder eine Veränderung der IMT noch des VWR erfasst werden konnte.

Zum Einschlusszeitpunkt zeigte sich eine positive Korrelation zwischen IMT und LVMI ($r=0,254$, $p=0,024$), die sich allerdings zum Follow-up-Zeitpunkt als nicht mehr signifikant erwies.

Sowohl eine erhöhte LV Masse als auch atherosklerotische Gefäßveränderungen teilen gemeinsame Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie oder gesteigerter Sympathikotonus, die zu ihrer Entstehung und Progression beitragen. Eine zunehmende LV Masse geht mit einer progredienten, anfangs noch asymptomatischen LV Dysfunktion einher, die wiederum als subklinischer Marker für eine Herzinsuffizienz gilt [112]. Eine IMT abhängige Veränderung der LV Masse könnte somit die frühesten Zeichen einer kardialen Funktionseinschränkung auf dem Kontinuum der Herzinsuffizienz aufzeigen.

Mehrere Querschnittsstudien wurden bislang durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen LV Masse und IMT zu untersuchen. Betrachtet wurden dabei Studienpopulationen aus der Allgemeinbevölkerung [113] und ältere Bevölkerungsgruppen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren [114], Patienten mit unbehandelter essentieller Hypertonie [115], sowie Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus [116,117]. Als Konsens der Studien ergab sich übereinstimmend mit dem Ergebnis unserer Studie jeweils eine signifikante, wenn auch geringgradige Korrelation zwischen den beiden Parametern mit Korrelationskoeffizienten (r), die von 0,17 bis 0,34 rangierten.

Eine im Verlauf schwächer werdende Beziehung zwischen LVMI und IMT konnte bereits in der EDIC-Studie bei Typ 1 Diabetikern ($n=889$) festgestellt werden [117]. Die Assoziation zwischen diesen beiden Parametern war stärker bei Patienten, die erst vor Kurzem an Diabetes erkrankt waren als bei Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es im späteren Verlauf der Diabeteserkrankung zu einer Dissoziation der Entwicklung von LVMI und IMT kommt [117].

Interessanterweise zeigte sich in unserer Studie der Baseline IMT-Wert als negativ korreliert mit der Änderung des LVMI. Somit hatten Patienten mit einem geringeren Ausgangswert der IMT eine größere LVMI-Zunahme und vice versa. Vor dem Hintergrund der Risikoprädiktion würde dies eine Unterschätzung der kardiovaskulären Risikozunahme bei Patienten mit niedrigem IMT-Wert und im Umkehrschluss eine

Überschätzung bei Patienten mit hohem IMT-Wert bedeuten. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass bei T2DM Patienten Strukturveränderungen des linken Ventrikels nicht obligatorisch mit Gefäßveränderungen der A. carotis einhergehen und umgekehrt. Folglich ist eine mögliche Annahme, dass IMT und LV Masse unterschiedliche Aspekte des Risikoprofils bei Diabetes mellitus repräsentieren oder aber auch unterschiedliche Stadien im Krankheitsverlauf darstellen. Somit lassen sich über den IMT-Wert nicht zwangsläufig Rückschlüsse auf die LV Masse ziehen und vice versa.

Auch die Analyse von Patienten mit klinischem Ereignis im Verlauf der Studie ergab lediglich eine signifikante Verringerung der kardialen Parameter EF und Ecc im Vergleich zu Patienten ohne Ereignis. Zwar war der IMT-Wert bei Patienten mit Ereignis pathologisch erhöht, unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Vergleichsgruppe. Ebenso differierte die absolute Veränderung der IMT nicht zwischen beiden Subgruppen, während hingegen die Zunahme der LWTd bei Patienten mit Ereignis signifikant größer war.

In diesem Zusammenhang stellten Poppe et al. [116] in ihrer Studie über kardiovaskuläre Risikoeinstufung bei asymptomatischen Patienten mit T2DM (n=298) fest, dass von den Patienten mit entweder pathologisch erhöhten IMT-Werten oder einer LVH weniger als ein Viertel beide Anomalitäten aufwies. Aufgrund der schwachen Korrelation zwischen IMT und der LV Masse ($r=0,22$, $p<0,001$) sowie des weiten 95% Prädiktionsintervalls für die LV Masse schlussfolgerten die Autoren, dass kein klinisch signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern existiert und sie somit unterschiedliche Aspekte der subklinischen Erkrankung widerspiegeln.

Unterstützt wird diese These auch von der Multicenterstudie von Cuspidi et al. [118] an 1.074 Patienten mit arterieller Hypertonie. Die Autoren zeigten, dass die Messung des IMT-Wertes und die zusätzliche echokardiographische Untersuchung zur Bestimmung einer vorhandenen LVH eine wesentlich präzisere Identifikation von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko erlaubt als die alleinige Messung des IMT-Wertes oder die echokardiographische Untersuchung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen somit nahe, dass kardiale und vaskuläre Veränderungen bei Patienten mit T2DM nicht immer einen parallelen Verlauf einnehmen. Sie unterstützen das Konzept, dass eine kombinierte Bildgebung von Herz

und Gefäßen möglicherweise dazu beitragen kann, eine validere Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei T2DM Patienten zu erhalten.

4.6 Intima-Media-Dicke und LV Funktion

Bis auf eine positive Korrelation des IMT-Wertes mit der SR_E zum Baseline Zeitpunkt, zeigten sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten weder der Ecc noch SR_S oder SR_E mit dem IMT-Wert signifikant korreliert. Auch konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der IMT und der Änderung der genannten drei Parameter verzeichnet werden.

Einen Zusammenhang zwischen subklinischer Atherosklerose und beginnender myokardialer Dysfunktion konnten Fernandes et al. in ihrer MR-Tagging Studie mit 500 asymptomatischen Patienten ohne bekannte KHE feststellen [119]. Ein höherer IMT-Wert war hier mit einem reduzierten Ecc sowie einer reduzierten SR_E assoziiert.

Einen Hinweis darauf, dass die Messung des IMT-Wertes möglicherweise kein Marker erster Wahl ist für das Monitoring von LV Dysfunktionen, lieferte die echokardiographische Studie von Chahal et al. bei 2.279 asymptomatischen Patienten [120]. An der A. carotis erfolgte sonographisch sowohl eine Messung des IMT-Wertes als auch eine Erfassung der Anzahl an Gefäßplaques. Letztere wurden definiert als fokale Strukturen, die $\geq 0,5\text{mm}$ in das Gefäßlumen hineinragen, umschriebene Stellen der IMT $\geq 50\%$ dicker als die angrenzende Gefäßwand oder $>1,5\text{mm}$ an Dicke überschreitend. In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Plaquelast, und nicht die IMT, mit einer reduzierten LV systolischen und diastolischen Funktion sowie mit einem gesteigerten LV Füllungsdruck assoziiert ist. Ein gesteigerter IMT-Wert war lediglich mit einer frühdiastolischen myokardialen Dysfunktion assoziiert. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass das Ausmaß der Gefäßplaques den Schweregrad der Atherosklerose besser widerspiegelt, während der IMT-Wert stark bestimmt wird durch das Alter und die reaktive Hypertrophie der Media-Gefäßwandschicht bei Vorhandensein eines Hypertonus [115,121].

4.7 Koronare Herzerkrankung

In unserem Diabeteskollektiv, davon 97% mit einer arteriellen Hypertonie, wiesen KHE Patienten eine geringere LVEF, höhere Werte für LVEDD, LVESV und LVEDV sowie

einen höheren LVMI im Vergleich zu Patienten ohne KHE auf. Das Vorhandensein einer KHE zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse als hochsignifikanter Einflussfaktor für das Auftreten eines klinischen Ereignisses. Aufgrund des höheren LVMI bei Patienten mit einer KHE und der signifikanten LVMI-Zunahme nach 2 Jahren, zeigten Patienten mit KHE zum Follow-up Zeitpunkt ein 3,7-fach erhöhtes Risiko für eine LVH. Für den TPR konnten wir keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Life Study [122], die mittels Echokardiographie LV strukturelle und funktionelle Anomalitäten bei 963 Patienten mit arterieller Hypertonie, davon 149 Patienten mit bekannter KHE, untersuchte. Patienten mit einer KHE wiesen einen größeren ventrikulären Diameter, eine geringere LVEF, eine höhere endsystolische Wandspannung sowie LV Masse und Prävalenz einer LVH auf als Patienten ohne KHE. Allerdings zeigte sich ein höherer TPR bei Patienten mit KHE. Die bei KHE Patienten bis zu 80% höhere LV Masse und 20% höhere Wandspannung resultierte in einem 2,15-fach höheren geschätzten myokardialen Sauerstoffbedarfsindex im Vergleich zu gesunden Erwachsenen.

Bezüglich des aortalen Strains zwischen Patienten ohne und mit KHE bildete sich in unserer Studie kein Unterschied ab. Obwohl auch keine Abnahme des aortalen Strains oder Zunahme des TPR zu verzeichnen war, kam es dennoch in beiden Subgruppen zu einer starken LVMI-Zunahme.

Yildiz et al. [92] untersuchten echokardiographisch die aortale Distensibilität und den aortalen Strain bei Patienten mit (n=56) und ohne eine KHE (n=40). Beide Parameter waren im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei Patienten mit KHE signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (jeweils $p < 0,001$).

Zum Einschlusszeitpunkt konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne KHE weder in den klinischen Daten noch bezüglich der vaskulären Parameter IMT und VWR festgestellt werden. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Vorhandensein einer KHE, eines erhöhten LVMI oder einer LVMI-Zunahme im Verlauf spiegelte sich nicht in den IMT-Werten wider, die sich weder zwischen Patienten mit und ohne KHE unterschieden noch eine Veränderung innerhalb der 2-jährigen Beobachtungsphase zeigten.

Die Assoziation zwischen der IMT und einer KHE wurde unter anderem in der ARIC-Studie mit einer Studienpopulation von 13.870 Patienten untersucht [123]. Bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt, Angina pectoris, zerebrovaskulärer sowie peripher vaskulärer Erkrankung konnten hierbei erhöhte IMT-Werte dokumentiert werden.

Haffner et al. verglichen in der IRAS-Studie [60] die IMT-Werte bei 43 Patienten mit Diabetes und KHE, 446 Patienten mit Diabetes ohne KHE, 47 Patienten ohne Diabetes mit KHE und 975 Patienten ohne Diabetes und ohne KHE im Alter von 40-70 Jahren. Die erfassten IMT-Werte befanden sich in absteigender Größenordnung mit den höchsten Werten bei Patienten mit Diabetes und KHE und den niedrigsten Werten bei Patienten ohne Diabetes und ohne KHE. Patienten mit einer KHE zeigten höhere IMT-Werte als Patienten ohne KHE. Allerdings wiesen die Patienten mit KHE im Gegensatz zur vorliegenden Studie ein höheres Alter, einen höheren Anteil an männlichen Patienten, häufiger eine arterielle Hypertonie sowie höhere Triglyzerid- und geringere HDL-Cholesterinspiegel auf und in der Analyse nach Korrektur für diese kardiovaskulären Risikofaktoren verschwand der signifikante Unterschied.

Bernard et al. schlussfolgerten aus ihrer 5-jährigen Follow-up-Studie (n=229), dass der IMT-Wert auch bei asymptomatischen Patienten mit T2DM ohne klinische KHE eine prädiktive Aussagekraft für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse besitzt [124]. Weitergehende Untersuchungen unternahm die MESA-Studie, die bei 6.698 asymptomatischen Patienten die prädiktive Wertigkeit von dem sonographisch bestimmten IMT-Wert und computertomographisch bestimmten CAC Score für eine neuauftretende KHE untersuchte [125]. Im Vergleich zur IMT erwies sich die CAC Messung als stärker assoziiert mit einer neuauftretenden KHE.

4.8 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde nur eine limitierte Anzahl an Patienten über einen begrenzten Zeitraum von zwei Jahren betrachtet. Zur Erzielung einer höheren Aussagekraft der statistischen Zusammenhänge sowie Durchführung zusätzlicher Subgruppenanalysen sind weitere Langzeitstudien mit größeren Populationen und multizentrischem Design notwendig.

Eine kardiovaskuläre Risikostratifizierung unserer Patienten anhand weithin anerkannter Risikoscores war in dieser Studie nicht möglich. Sowohl der Framingham Risikoscore als auch der bei T2DM empfohlene UKPDS-Risikoscore sind nur in der Primärprävention für die Anwendung bei Patienten ohne bekannte KHE evaluiert worden und somit nicht auf unser Patientenkollektiv anwendbar. Desweiteren wurde der Raucherstatus als ein klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor nicht erfasst.

Zu erwähnen ist, dass in der Anfangsphase der Studie sowohl Untersuchungen am 1,5 T als auch 3,0 T MRT durchgeführt wurden, wobei im späteren Verlauf ausschließlich letzterer verwendet wurde. Bei der Verwendung von 2D Cine SSFP Sequenzen sind jedoch bezüglich der LV Volumetrie und Bildqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen 1,5 T und 3,0 T Geräten bekannt [126].

Durch die engmaschige Kontrolle und dadurch optimale Anpassung der Medikation im Rahmen der Studie ist die Studienpopulation möglicherweise nicht repräsentativ für die allgemeine Diabetespopulation. Zudem wurden ausschließlich Patienten mit T2DM und intensivierter Insulintherapie in die Studie eingeschlossen, sodass keine Aussagen über rein medikamentös behandelte Patienten oder auch Patienten mit gestörter Glukosetoleranz getroffen werden können.

Außerdem erhielten nahezu alle Patienten (97%) eine antihypertensive Behandlung, für welche vielfach gezeigt wurde, dass sie eine Reduktion der LV Masse über einen Zeitraum von wenigen Monaten bewirken kann [127] und somit möglicherweise den natürlichen Verlauf der Erkrankung modifiziert haben kann.

Zwar wurde keine Kontrollgruppe von Nichtdiabetikern eingeschlossen, allerdings war es auch Ziel der vorliegenden Studie, die kardiovaskulären Veränderungen in dem beschriebenen selektierten Patientenkollektiv zu untersuchen.

4.9 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass bei Patienten mit insulinpflichtigem T2DM trotz optimaler medikamentöser Einstellung eine starke Progression des LVMI innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren stattgefunden hat, ohne dass vaskuläre Parameter an der A. carotis das kardiale Remodelling abbilden konnten. Sowohl eine bestehende KHE, LVH als auch eine Zunahme der LV Masse waren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Anhand der Messung von IMT und VWR konnte jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine Differenzierung der genannten Risikogruppen vorgenommen werden und auch innerhalb des Beobachtungszeitraumes zeigte sich keine Veränderung der vaskulären Parameter.

Zwar erwies sich die IMT-Messung vielfach in großen Populationsstudien als validierter Marker für die kardiovaskuläre Risikoprädiktion [54,55], die Ergebnisse der vorliegenden Studie bieten jedoch Anlass zur Annahme, dass die Aussagekraft als alleiniger Risikomarker für den einzelnen Patienten limitiert ist. Aufgrund der in der vorliegenden Studie erfassten kardialen Veränderungen ist anzunehmen, dass eine kombinierte kardiale und vaskuläre Bildgebung möglicherweise zu einer besseren Abschätzung des tatsächlichen kardiovaskulären Risikos führen kann.

Für die kardiale Bildgebung bietet sich in der klinischen Praxis die Echokardiographie aufgrund seiner hohen Verfügbarkeit, Zeit- und Kosteneffizienz sowie Strahlungsfreiheit als Screeningmethode an. Allerdings kann sie bei Patienten mit adipösem Ernährungszustand, wie sie häufig bei Patienten mit insulinpflichtigem T2DM vorzufinden ist, zu eingeschränkter Bildqualität und Beurteilbarkeit führen. Diese Einschränkung kann mit dem Cardio-MRT umgangen werden. Obwohl dieses aufgrund des hohen Zeit- und Kostenaufwandes derzeit nicht als flächendeckende Screeningmethode geeignet ist, gilt es jedoch vor dem Hintergrund der kardialen Veränderungen in unserer Studie bei selektierten Patienten die Durchführung von CMR-Untersuchungen im Verlauf der T2DM Erkrankung zu erwägen. Bis dato nicht erkannte kardiale Veränderungen können so erfasst und gegebenenfalls eine intensivere Anbindung der Patienten sowie Kontrolle des kardiovaskulären Risikoprofils erreicht werden.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Vergleich der klinischen Daten zu Baseline und nach 2 Jahren	32
Tabelle 3-2: Vergleich der kardialen und vaskulären Parameter erfasst mittels CMR und Gefäßsonographie zum Baseline Zeitpunkt und nach 2 Jahren.	34
Tabelle 3-3: Korrelationen der klinischen Parameter mit dem LVMI zum Baseline Zeitpunkt und nach 2 Jahren.	36
Tabelle 3-4: Korrelation der Änderung der kardialen und vaskulären Parameter	39
Tabelle 3-5: Vergleich der klinischen Daten, kardialen und vaskulären Parameter bei Patienten ohne und mit zusätzlicher KHE zum Baseline Zeitpunkt.....	41
Tabelle 3-6: Vergleich der klinischen Daten, kardialen und vaskulären Parameter zum Einschlusszeitpunkt bei Patienten ohne und mit Ereignis im Verlauf von 2 Jahren.....	45
Tabelle 3-7: Signifikante Unterschiede der Baseline Daten zwischen Männern und Frauen.	47
Tabelle 3-8: ICC-Werte der Intra- und Interobserver-Messungen für LV Masse, HZV, Ecc und VWA.....	48

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1-1:** Punkteskala des Framingham Risikoscores für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos bei Männern [42]. Die Gesamtpunktzahl und das entsprechende kardiovaskuläre 10-Jahresrisiko ergeben sich aus der einzelnen Punktevergabe für die Kategorien Alter, Gesamtcholesterin oder LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Diabetes und Raucherstatus. Das durchschnittliche geschätzte Risiko basiert auf Grundlage der Studienpopulation der Framingham Studie und das idealisierte Risiko auf optimalem Blutdruck, Gesamtcholesterin von 160 bis 199 mg/dl (oder LDL-Cholesterin von 100 bis 129 mg/dl), HDL-Cholesterin von 45 mg/dl bei nichtrauchenden Männern ohne Diabetes. Die Werte für LDL-Cholesterin sollten verwendet werden, wenn nüchtern LDL-Cholesterinmessungen vorhanden sind. Pts = Punkte.. 13
- Abbildung 2-1:** Darstellung der drei Kurzachsenaufnahmen (A: basal, B: midventrikulär, C: apikal) und der Längsachsenaufnahmen (D: 4-Kammer, E: 2-Kammer, F: 3-Kammer).21
- Abbildung 2-2:** Exemplarische Darstellung des Late Gadolinium Enhancements (LGE) 15 Minuten nach Kontrastmittelinjektion (61). Zu sehen ist ein transmurales septales Infarktareal in der apikalen Kurzachsenaufnahme (Pfeile)...22
- Abbildung 2-3:** Um eine Vergleichbarkeit der Gefäßwanddarstellung zu gewährleisten, erfolgten die Aufnahmen jeweils auf einer Ebene 10mm proximal der Bifurkation der Arteria carotis communis..23
- Abbildung 2-4:** Bestimmung der linksventrikulären Masse durch Ausmessungen im Zweikammerblick und an der basalen Kurzachse nach Papavassiliu [70]. Die Achse zwischen apikalem Endokard und Anulus fibrosus der Mitralklappe wird durch die basale Kurzachse auf Höhe des Übergangs von Papillarmuskel zu Chordae tendineae in zwei Abschnitte geteilt (a und d); A1 = epikardial umgrenzte Fläche, A2 = endokardial umgrenzte Fläche.....24
- Abbildung 2-5:** Bestimmung des Schlagvolumens mittels Konturierung der Aorta ascendens.25

- Abbildung 2-6:** Beispiel für eine Analyse des zirkumferentiellen Strains (Ecc) mit der Software Image Arena 4.6 (TomTec). A: Konturierung der midventrikulären Kurzachse. B: Zirkumferentielle Strainkurve.....26
- Abbildung 2-7:** Die 17 Segmente des linken Ventrikels mit zugehöriger Nomenklatur [75]. Die Einteilung des linken Ventrikels erfolgt entlang seiner Längsachse in eine basale und midventrikuläre Ebene mit jeweils 6 Segmenten sowie in eine apikale Ebene mit 5 Segmenten.. 27
- Abbildung 2-8:** A: Bestimmung der Gefäßwandfläche (VWA) der Arteria carotis communis (Pfeil) anhand einer Ebene 10 mm proximal der Gefäßbifurkation. B: Die VWA errechnet sich aus der Differenz der Gesamtgefäßfläche (äußere Kontur) und der Fläche des Gefäßlumens (innere Kontur).....28
- Abbildung 2-9:** Sonographische Darstellung zur Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis. Die Doppellinien-Kontur der Gefäßwand stellt die Grenzfläche zwischen Gefäßlumen und der Intima bzw. zwischen der Media und Adventitia dar (Pfeilmarkierungen).....29
- Abbildung 3-1:** Boxplot für den LVMI zum Einschlusszeitpunkt und nach 2 Jahren. Innerhalb der 24 Monate konnte eine signifikante Zunahme des LVMI verzeichnet werden. LVMI = linksventrikulärer Massenindex..35
- Abbildung 3-2:** Boxplot für den globalen zirkumferentiellen Strain (Ecc) der midventrikulären Ebene zu Baseline und nach 2 Jahren. Innerhalb der 24 Monate konnte eine signifikante Zunahme verzeichnet werden.37
- Abbildung 3-3:** Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation des IMT-Wertes zum Baseline-Zeitpunkt und der absoluten Änderung des LVMI. Es zeigte sich eine negative Korrelation des Baseline IMT-Wertes mit der Änderung des LVMI nach 2 Jahren. n=79 Patienten; Δ = Änderung über 2 Jahre; IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis; LVMI = linksventrikulärer Massenindex.....38
- Abbildung 3-4:** Boxplot zur Darstellung der Entwicklung des LVMI für Patienten mit und ohne KHE. Beide Gruppen zeigten eine signifikante Zunahme, wobei Patienten mit KHE zu beiden Untersuchungszeitpunkten einen höheren LVMI aufwiesen. LVMI = linksventrikulärer Massenindex, KHE = koronare Herzerkrankung.43

Abbildung 3-5: Boxplot zum Vergleich der relativen Änderung von LVMI, VWR und IMT über 2 Jahre bei Patienten mit und ohne KHE. Keiner der drei Parameter war signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Subgruppen. Δ = Änderung über 2 Jahre, LVMI = linksventrikulärer Massenindex, VWR = Vessel Wall Ratio, IMT = Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, KHE = koronare Herzerkrankung.....44

Abbildung 3-6: Analyse nach Bland-Altman für die Inter- und Intraobserver-Variabilität der Messungen für A: LV Masse, B: Herzzeitvolumen (HZV), C: zirkumferentieller Strain (Ecc) und D: Vessel Wall Area (VWA). Die gestrichelten Linien geben den Mittelwert der Differenzen sowie den Mittelwert \pm 1,96 Standardabweichung (SD) an49

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AGE	Advanced Glycation Endproducts
BMI	Body Mass Index
CAC	Coronary Calcium Score
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
DBD	diastolischer Blutdruck
Ecc	zirkumferentieller Strain
EKG	Elektrokardiogramm
FOV	Field of View
GRE	Gradientenecho
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ICC	Interklassen-Korrelationskoeffizient
IMT	Intima-Media-Dicke der Arteria carotis
IVSTd	enddiastolische interventrikuläre Septumdicke
KHE	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LA	linkes Atrium
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	linksventrikulärer Massenindex
LWTd	enddiastolische Lateralwanddicke
MA	Mikroalbuminurie
MRT	Magnetresonanztomographie
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RR	Relatives Risiko
SBD	systolischer Blutdruck

SD	Standardabweichung
SR _S	systolische zirkumferentielle Strain Rate
SR _E	frühdiaastolische zirkumferentielle Strain Rate
SSFP	Steady State Free Precession
SV	Schlagvolumen
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TE	Echozeit
TIA	transischämische Attacke
TPR	total peripherer Widerstand
TR	Repetitionszeit
VWA	Vessel Wall Area
VWR	Vessel Wall Ratio

Literaturverzeichnis

- 1 Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
- 2 Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012, Kirchheim + Co GmbH, 2012 (Accessed December 30, 2015, at http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2012.pdf)
- 3 Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 february 1998, miami, florida. American diabetes association. *Diabetes Care* 1998;21:1551-1559.
- 4 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
- 5 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of european and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
- 6 Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005;165:1910-1916.
- 7 Lawes CM, Parag V, Bennett DA, Suh I, Lam TH, Whitlock G, Barzi F, Woodward M. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the asia pacific region. *Diabetes Care* 2004;27:2836-2842.

- 8 Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-2155.
- 9 Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-1321.
- 10 Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: Associations with gender and glycemia. *Diabetes Care* 2003;26:810-818.
- 11 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
- 12 Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-920.
- 13 Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.
- 14 Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, Dyke CK, Thorgeirsson G, Eiriksdottir G, Launer LJ, Gudnason V, Harris TB, Arai AE. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. *Jama* 2012;308:890-896.
- 15 Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy?: An echocardiographic study of young type i diabetic patients. 1994;17(7):633-9.

- 16 Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-3223.
- 17 van der Meer RW, Diamant M, Westenberg JJ, Doornbos J, Bax JJ, de Roos A, Lamb HJ. Magnetic resonance assessment of aortic pulse wave velocity, aortic distensibility, and cardiac function in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:645-651.
- 18 Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33-39.
- 19 From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol* 2009;103:1463-1466.
- 20 Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: The search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98:596-605.
- 21 Fonseca CG, Dissanayake AM, Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004;94:1391-1395.
- 22 Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The framingham study. *Jama* 1979;241:2035-2038.
- 23 Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: The framingham heart study. *Diabetes Care* 2004;27:704-708.
- 24 Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The finmonica myocardial infarction register study group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
- 25 Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The framingham study. *Jama* 1988;260:3456-3460.

- 26 Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (bari) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-1129.
- 27 Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. Nmr in cancer: Xvi. Fonar image of the live human body. *Physiol Chem Phys* 1977;9:97-100, 108.
- 28 Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
- 29 Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. Accf/acr/scct/scmr/asnc/nasci/scai/sir 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the american college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group, american college of radiology, society of cardiovascular computed tomography, society for cardiovascular magnetic resonance, american society of nuclear cardiology, north american society for cardiac imaging, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of interventional radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-1497.
- 30 Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343-1353.
- 31 Kelle S, Chiribiri A, Vierecke J, Egnell C, Hamdan A, Jahnke C, Paetsch I, Wellnhofer E, Fleck E, Klein C, Gebker R. Long-term prognostic value of dobutamine stress cmr. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:161-172.
- 32 Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:50-56.

- 33 Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, Nucifora G, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;104:1398-1401.
- 34 Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: Noninvasive mr characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology* 2001;221:285-299.
- 35 Bousset L, Serusclat A, Skilton MR, Vincent F, Bernard S, Moulin P, Saloner D, Douek PC. The reliability of high resolution mri in the measurement of early stage carotid wall thickening. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:771-776.
- 36 Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.
- 37 Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:341-345.
- 38 Underhill HR, Kerwin WS, Hatsukami TS, 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* 2006;24:379-387.
- 39 Herrmann J, Samee S, Chade A, Rodriguez Porcel M, Lerman LO, Lerman A. Differential effect of experimental hypertension and hypercholesterolemia on adventitial remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:447-453.
- 40 Duivenvoorden R, de Groot E, Elsen BM, Lameris JS, van der Geest RJ, Stroes ES, Kastelein JJ, Nederveen AJ. In vivo quantification of carotid artery wall dimensions: 3.0-tesla mri versus b-mode ultrasound imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:235-242.

- 41 Harloff A, Zech T, Frydrychowicz A, Schumacher M, Schollhorn J, Hennig J, Weiller C, Markl M. Carotid intima-media thickness and distensibility measured by mri at 3 t versus high-resolution ultrasound. *Eur Radiol* 2009;19:1470-1479.
- 42 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
- 43 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (procam) study. *Circulation* 2002;105:310-315.
- 44 McEwan P, Williams JE, Griffiths JD, Bagust A, Peters JR, Hopkinson P, Currie CJ. Evaluating the performance of the framingham risk equations in a population with diabetes. *Diabet Med* 2004;21:318-323.
- 45 Abe Y, Rundek T, Sciacca RR, Jin Z, Sacco RL, Homma S, Di Tullio MR. Ultrasound assessment of subclinical cardiovascular disease in a community-based multiethnic population and comparison to the framingham score. *Am J Cardiol* 2006;98:1374-1378.
- 46 Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The ukpds risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in type ii diabetes (ukpds 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-679.
- 47 Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VL, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK. From vulnerable plaque to vulnerable patient--part iii: Executive summary of the screening for heart attack prevention and education (shape) task force report. *Am J Cardiol* 2006;98:2h-15h.
- 48 Third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.

- 49 Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM. Aha conference proceedings. Prevention conference v: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: Executive summary. American heart association. *Circulation* 2000;101:111-116.
- 50 Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation* 2003;108:1523-1527.
- 51 Redfield MM. Heart failure--an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 2002;347:1442-1444.
- 52 O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: Carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010;31:1682-1689.
- 53 Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992;12:261-266.
- 54 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr.. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- 55 Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:1504-1509.
- 56 Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The rotterdam study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1885-1891.
- 57 Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-2430.

- 58 de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:lii33-38.
- 59 Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: A systematic review. *Diabet Med* 2006;23:609-616.
- 60 Haffner SM, Agostino RD, Jr., Saad MF, O'Leary DH, Savage PJ, Rewers M, Selby J, Bergman RN, Mykkanen L. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (the insulin resistance atherosclerosis study). *Am J Cardiol* 2000;85:1395-1400.
- 61 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The rotterdam study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
- 62 Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110:214-219.
- 63 Espeland MA, O'Leary D H, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of hmg-coa reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:3.
- 64 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
- 65 van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;228:1-11.
- 66 Myocardial infarction redefined--a consensus document of the joint european society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.

- 67 Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538.
- 68 Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (cmr) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: Board of trustees task force on standardized protocols. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008;10:35.
- 69 Doltra A, Skorin A, Hamdan A, Schnackenburg B, Gebker R, Klein C, Nagel E, Fleck E, Kelle S. Comparison of acquisition time and dose for late gadolinium enhancement imaging at 3.0 t in patients with chronic myocardial infarction using gd-bopta. *Eur Radiol* 2014;24(9):2192-200.
- 70 Papavassiliu T, Kuhl HP, van Dockum W, Hofman MB, Bondarenko O, Beek IA, van Rossum AC. Accuracy of one- and two-dimensional algorithms with optimal image plane position for the estimation of left ventricular mass: A comparative study using magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:845-854.
- 71 Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
- 72 Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for mri as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:323-329.
- 73 Palmieri V, Devereux RB, Hollywood J, Bella JN, Liu JE, Lee ET, Best LG, Howard BV, Roman MJ. Association of pulse pressure with cardiovascular outcome is independent of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: The strong heart study. *Am J Hypertens* 2006;19:601-607.
- 74 Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, Kachenoura N, Bluemke D, Lima JA. Reduced ascending aortic strain and distensibility: Earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension* 2010;55:319-326.

- 75 Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation* 2002;105:539-542.
- 76 Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed q-wave and non-q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21-28.
- 77 Kaandorp TA, Bax JJ, Lamb HJ, Viergever EP, Boersma E, Poldermans D, van der Wall EE, de Roos A. Which parameters on magnetic resonance imaging determine q waves on the electrocardiogram? *Am J Cardiol* 2005;95:925-929.
- 78 van den Bosch H, Westenberg JJ, Duijm LE, Daniels-Gooszen A, The GYM, Teijink JA, de Roos A. Association between aortic stiffness, carotid vessel wall thickness and stenosis severity in peripheral arterial occlusive disease: A comprehensive mri study., *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2012, 14(Suppl 1):P132,
- 79 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.
- 80 Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS. Doppler perfusion index: An interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 1998;208:453-457.
- 81 Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension genetic epidemiology network (hypergen) study. *Circulation* 2001;103:102-107.
- 82 Sundstrom J, Lind L, Vessby B, Andren B, Aro A, Lithell H. Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later. *Circulation* 2001;103:836-841.

- 83 Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:996-1004.
- 84 Schillaci G, Pasqualini L, Vaudo G, Lupattelli G, Pirro M, Gemelli F, De Sio M, Porcellati C, Mannarino E. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: A 4-year follow-up. *Am J Hypertens* 2003;16:634-639.
- 85 Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, Di Tullio MR. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008;101:1787-1791.
- 86 Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the gubbio study. *J Hum Hypertens* 2007;21:795-801.
- 87 de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: The hypergen study. *J Hypertens* 2002;20:323-331.
- 88 Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 2007;115:1999-2005.
- 89 Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreysse S, Wellnhofer E, Schneider G, Buecker A, Schneeweis C, Doltra A, Schlaich MP, Esler MD, Fleck E, Bohm M, Kelle S. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: Data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* 2014

- 90 Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlof B, Gerds E, Wright JT, Jr., Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Devereux RB. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The life study. Losartan intervention for endpoint reduction. *Am Heart J* 2002;143:319-326.
- 91 Mahfouz Badran H, Elnamany M. Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1471-1481.
- 92 Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Demirbag R. The association of elasticity indexes of ascending aorta and the presence and the severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;19:311-317.
- 93 Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, Benjamin EJ, Vasan RS. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: Clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. *Circulation* 2009;119:3085-3092.
- 94 Bland JM, Altman DG. Regression towards the mean. *Bmj* 1994;308:1499.
- 95 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.
- 96 Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, Jerosch-Herold M, Lai S, Hundley WG, Sinha S, Kronmal RA, Bluemke DA, Lima JA. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging--the multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *Am Heart J* 2006;151:109-114.
- 97 Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, Manolio TA, Dries DL, Siscovick DS. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: The cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2207-2215.

- 98 Palmieri V, Wachtell K, Gerds E, Bella JN, Papademetriou V, Tuxen C, Nieminen MS, Dahlof B, de Simone G, Devereux RB. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: The life study. *Am Heart J* 2001;141:784-791.
- 99 Rosen BD, Fernandes VR, Nasir K, Helle-Valle T, Jerosch-Herold M, Bluemke DA, Lima JA. Age, increased left ventricular mass, and lower regional myocardial perfusion are related to greater extent of myocardial dyssynchrony in asymptomatic individuals: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:859-866.
- 100 Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:53-60.
- 101 Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-341.
- 102 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The framingham heart study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-107.
- 103 Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580-586.
- 104 de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: The cardiovascular health study. *Eur Heart J* 2008;29:741-747.
- 105 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *Jama* 2004;292:2350-2356.
- 106 Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, Poisa P, Belotti E, Agabiti Rosei C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti Rosei E. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007;49:1077-1083.

- 107 Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, Ganz P, Alexander RW. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993;87:86-93.
- 108 Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The framingham heart study. *Am J Cardiol* 1987;60:560-565.
- 109 Koyanagi S, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1982;50:55-62.
- 110 Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2733-2743.
- 111 Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, Siu S, Brown KA. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:1011-1020.
- 112 Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-982.
- 113 Muiesan ML, Salvetti M, Zulli R, Pasini GF, Bettoni G, Monteduro C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Structural association between the carotid artery and the left ventricle in a general population in northern italy: The vobarno study. *J Hypertens* 1998;16:1805-1812.
- 114 de Simone G, McClelland R, Gottdiener JS, Celentano A, Kronmal RA, Gardin JM. Relation of hemodynamics and risk factors to ventricular-vascular interactions in the elderly: The cardiovascular health study. *J Hypertens* 2001;19:1893-1903.

115 Cuspidi C, Mancia G, Ambrosioni E, Pessina A, Trimarco B, Zanchetti A. Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: Results from the assessment prognostic risk observational survey (apros). *J Hum Hypertens* 2004;18:891-896.

116 Poppe KK, Medicine Do, Department of Statistics TUoA, Whalley GA, Medicine Do, Faculty of Medical Imaging U, Auckland, New Zealand, Somaratne JB, Cardiology Department SVsH, Melbourne, Keelan S, Sir Charles Gairdner Hospital P, Australia, Bagg W, Medicine Do, Triggs CM, Department of Statistics TUoA, Doughty RN, Medicine Do. Role of echocardiographic left ventricular mass and carotid intima - media thickness in the cardiovascular risk assessment of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Internal Medicine Journal*;41:391-398.

117 Chahal H, Backlund JY, Cleary PA, Lachin JM, Polak JF, Lima JA, Bluemke DA. Relation between carotid intima-media thickness and left ventricular mass in type 1 diabetes mellitus (from the epidemiology of diabetes interventions and complications [edic] study). *Am J Cardiol* 2012;110:1534-1540.

118 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: The assessment of prognostic risk observational survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-1314.

119 Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, Nasir K, O'Leary DH, Lima JA. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: The multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2420-2428.

120 Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. The distinct relationships of carotid plaque disease and carotid intima-media thickness with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1303-1309.

- 121 Pauletto P, Palatini P, Da Ros S, Pagliara V, Santipolo N, Baccillieri S, Casiglia E, Mormino P, Pessina AC. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1231-1237.
- 122 Zabalgoitia M, Berning J, Koren MJ, Stoylen A, Nieminen MS, Dahlof B, Devereux RB. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the life study). *Am J Cardiol* 2001;88:646-650.
- 123 Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Stroke* 1995;26:386-391.
- 124 Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28:1158-1162.
- 125 Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, Budoff MJ, Liu K, Shea S, Szklo M, Tracy RP, Watson KE, Burke GL. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: The multi-ethnic study of atherosclerosis (mesa). *Arch Intern Med* 2008;168:1333-1339.
- 126 Gutberlet M, Schwinge K, Freyhardt P, Spors B, Grothoff M, Denecke T, Ludemann L, Noeske R, Niendorf T, Felix R. Influence of high magnetic field strengths and parallel acquisition strategies on image quality in cardiac 2d cine magnetic resonance imaging: Comparison of 1.5 t vs. 3.0 t. *Eur Radiol* 2005;15:1586-1597.
- 127 Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tingting Xiong, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Progression der linksventrikulären Masse bei stagnierender Atherosklerose der Arteria carotis bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus unter optimaler medikamentöser Behandlung – Ergebnisse einer Langzeit CMR Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Abstracts

Vorträge

1. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tilling N, Hassel J-H, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Assessment of a Potential Change of Left Ventricular Mass and Carotid Artery Wall Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus under Optimal Medical Treatment – a long-term CMR Study.
79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 03.04.-06.04.2013. Clinical Research in Cardiology 2013, 102(Suppl 1):V1296
2. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tiling N, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Progression einer LV-Hypertrophie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und KHK bei stabilen Befunden im Bereich der A. carotis - Ergebnisse einer Langzeit-Kardio-MRT-Untersuchung.
37. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V, DHL® – Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Münster, 12.-14.12.2013, FV-28

Poster

1. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tiling N, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Correlation Between Progression of Left Ventricular Mass and Atherosclerosis of Carotid and Coronary Arteries in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus under Optimal Medical Treatment: a long-term CMR Study.
36. Wissenschaftlicher Jahreskongress „Hypertonie und Prävention Berlin 2012“ der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL, Berlin, 06.12.-08.12.2012, PS1-5

2. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tiling N, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Correlation Between Progression of Left Ventricular Mass and Atherosclerosis of Carotid and Coronary Arteries in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus under Optimal Medical Treatment: a long-term CMR Study.
16th Annual SCMR Scientific Session, San Francisco, CA, USA, 31.01.-03.02.2013.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013; 15(Suppl 1):E37.
3. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tilling N, Hassel J-H, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Still Waters Run Deep: Progression of Left Ventricular Mass and Stagnant Atherosclerosis of Carotid Artery in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease – Insights from a Long-Term CMR Study.
17th Annual SCMR Scientific Session, New Orleans, Louisiana, USA, 16.01.-19.01.2014.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014, 16(Suppl 1):P85
4. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tiling N, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Progression der linksventrikulären Masse bei stagnierender Atherosklerose der A. carotis bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung – Ergebnisse einer Langzeit CMR-Studie.
81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 08.04.-11.04.2015, P 715
5. Winkel DJ, Xiong T, Tiling N, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Correlation of simultaneous measurements of coronary, carotid and aortic distensibility and vessel wall ratio as evaluated by cardiovascular magnetic resonance in patients with type 2 diabetes mellitus.
36. Wissenschaftlicher Jahreskongress „Hypertonie und Prävention Berlin 2012“ der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL, Berlin, 06.12.-08.12.2012, PS 11-83
6. Winkel DJ, Xiong T, Tilling N, Stuber M, Hays A, Weiss R G, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Coronary artery distensibility assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy controls.
16th Annual SCMR Scientific Session, San Francisco, CA, USA, 31.01.-03.02.2013.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013; 15(Suppl 1):M5.

7. Winkel DJ, Xiong T, Tiling N, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Correlation of simultaneous measurements of coronary, carotid and aortic distensibility and vessel wall ratio as evaluated by cardiovascular magnetic resonance in patients with type 2 diabetes mellitus.
16th Annual SCMR Scientific Session, San Francisco, CA, USA, 31.01.-03.02.2013.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013, 15(Suppl 1):P225
8. Winkel DJ, Xiong T, Tilling N, Stuber M, Hays A, Soleimanifard S, Weiss R, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.
Bestimmung der Distensibilität der Koronarien mittels Kardio-MRT bei Patienten mit Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung sowie gesunden Kontrollen.
37. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V, DHL[®] – Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Münster, 12.-14.12.2013, PS5-36

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Sebastian Kelle gilt mein besonderer Dank. Seine immerwährende freundliche Betreuung durch Anregungen, Lob und Kritik haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. med. Eckart Fleck danke ich für die Möglichkeiten am Deutschen Herzzentrum Berlin, unter denen ich diese Arbeit anfertigen konnte.

Frau Prof. Dr. med. Ursula Plöckinger danke ich für die Initiierung der Studie sowie die Kooperation des Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrums, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum mit der Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Bernhard Schnackenburg möchte ich mich herzlich für die freundliche Unterstützung im Methodenteil bedanken.

Aufrichtigen Dank möchte ich auch Herrn PD Dr. med. Ernst Wellnhofer für die ausführliche statistische Beratung aussprechen.

Ebenso danke ich meinen beiden Mitdoktoranden David Winkel und Jan-Hendrik Hassel für den gegenseitigen Austausch und die gute Zusammenarbeit.

Der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. danke ich für die großzügige Unterstützung meiner Arbeit durch das Otto-Hess-Promotionsstipendium.

Für die vielen fröhlichen Momente möchte ich mich bei meinem Bruder bedanken.

Meine Eltern haben mich in jeder Hinsicht positiv geprägt und immer unterstützt. Dafür danke ich ihnen von ganzem Herzen.