

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

DISSERTATION

Simultane Messung der vaskulären Morphologie und Funktion  
an der A. carotis, der thorakalen Aorta und den Koronararterien  
mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie bei  
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gesunden Probanden

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Jean Winkel

aus Gräfelfing

Datum der Promotion: 09.12.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt (deutsch)</b> .....	5
<b>Abstract (englisch)</b> .....	7
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 Einführung</b> .....	<b>9</b>
1.1.1 Pathogenese.....	11
1.1.1.1 Gefäßmorphologie.....	11
1.1.1.2 Gefäßfunktion.....	11
1.1.2 Kardiovaskuläre Komplikationen.....	12
1.1.2.1 Koronare Herzkrankheit.....	12
1.1.2.2 Schlaganfall.....	12
1.1.2.3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	13
1.1.3 Darstellungsmöglichkeiten vaskulärer Pathologien.....	13
<b>1.2 Magnetresonanztomographie</b> .....	<b>15</b>
1.2.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie.....	15
1.2.2 Gefäßdarstellung mittels MRT.....	16
1.2.2.1 Darstellung der Gefäßwand.....	16
1.2.2.2 Darstellung des Gefäßlumens.....	17
<b>2 FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>18</b>
<b>3 MATERIAL und METHODEN</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 Studiendesign</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 Klinische Untersuchung</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3 Bildgewinnung</b> .....	<b>20</b>
3.3.1 MRT.....	20
3.3.2 Durchführung.....	20
3.3.3 Scan-Protokoll.....	26
3.3.3.1 A. carotis.....	26
3.3.3.2 Thorakale Aorta.....	26
3.3.3.3 Koronararterien.....	27
<b>3.4 Bildanalyse</b> .....	<b>27</b>
3.4.1 Gefäßwandfläche.....	27
3.4.2 Distensibilität.....	29

3.5	<b>Statistik</b>	32
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
4.1	<b>Studienpopulation</b>	<b>33</b>
4.2	<b>Klinische Daten</b>	<b>33</b>
4.3	<b>Hauptgruppenanalyse</b>	<b>35</b>
4.3.1	Korrelation der Gefäßwandflächen	36
4.3.2	Korrelation der Distensibilitäten	38
4.3.3	Korrelation der Gefäßwandfläche und Distensibilität	42
4.4	<b>Subgruppenanalyse</b>	<b>48</b>
4.4.1	Patienten ohne KHK und mit KHK	48
4.4.1.1	Vergleich der Gefäßwandflächen	49
4.4.1.2	Vergleich der Distensibilitäten	50
4.4.2	Alterskorrigierte Vergleichsgruppe	52
4.4.2.1	Vergleich der Gefäßwandflächen	53
4.4.2.2	Vergleich der Distensibilitäten	54
4.5	<b>Intra- und Interobserver-Variabilität</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>58</b>
5.1	<b>Hauptaussagen</b>	<b>58</b>
5.2	<b>Einfluss von DMT2 auf die Gefäßwand</b>	<b>59</b>
5.3	<b>Einfluss vom DMT2 auf die Gefäßfunktion</b>	<b>62</b>
5.4	<b>Stellenwert der MRT in der Gefäßdiagnostik</b>	<b>65</b>
5.5	<b>Limitationen</b>	<b>66</b>
5.6	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>VERZEICHNISSE</b>	<b>69</b>
6.1	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>69</b>
6.2	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>69</b>
6.3	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>73</b>
6.4	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>85</b>
7.1	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>85</b>
7.2	<b>Lebenslauf</b>	<b>86</b>
7.3	<b>Publikationsliste</b>	<b>87</b>
7.4	<b>Danksagung</b>	<b>90</b>



## **Abstrakt (deutsch)**

### **Einführung**

Die arterielle Funktion und Morphologie kann nicht-invasiv mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie (CMR) erfasst werden. Jedoch liegen keine Daten über die Korrelation von Funktion und Morphologie in verschiedenen Gefäßgebieten in einzelnen Patienten und Probanden sowie im Vergleich von gesunden Probanden und Patienten vor. Unser Ziel war es daher, durch simultane Messungen der Funktion und Morphologie von A. carotis, thorakaler Aorta und Koronararterien intraindividuelle Unterschiede bei Patienten und Probanden zu erfassen und beide Eigenschaften zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) zu vergleichen.

### **Material und Methoden**

Insgesamt 9 gesunde Probanden (2 Männer, Alter:  $53 \pm 2$  Jahre) und 31 Patienten mit DMT2 (20 Männer, Alter:  $62 \pm 10$  Jahre) wurden mit einem kommerziellen Ganzkörper-MRT-Gerät bei 3.0 Tesla untersucht. Bei jedem Teilnehmer führten wir eine MRT-Untersuchung an beiden Aa. carotides, der thorakalen Aorta und einem proximalen Segment einer Koronararterie durch. Distensibilität (in  $\text{mmHg}^{-1} \cdot 10^3$ ) errechneten wir aus  $(\text{Lumen}_{\text{max}} - \text{Lumen}_{\text{min}}) / (\text{Pulsdruck} \times \text{Lumen}_{\text{min}}) \times 1000$  und Vessel Wall Ratio (VWR, in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$ ) aus (Gefäßwandfläche/Körperoberfläche).

### **Ergebnisse**

Wir fanden weder bei den Probanden noch bei den Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Distensibilität und VWR innerhalb der Gefäßgebiete noch zwischen den verschiedenen Gefäßgebieten, ausgenommen zwischen der Distensibilität der A. carotis und der thorakalen Aorta der Probanden ( $R = 0.860$ ,  $p = 0.013$ ). Die VWR der A. carotis und der thorakalen Aorta war bei den Probanden signifikant niedriger ( $20.75 \pm 6.02$  vs.  $13.18 \pm 1.90$ , respektive  $147 \pm 31.63$  vs  $85.38 \pm 8.54$ ,  $p > 0.001$ ). Wir fanden signifikante Distensibilitätsunterschiede der Koronargefäße zwischen Patienten und Probanden ( $2.41 \pm 1.66$  vs.  $6.35 \pm 2.87$ ,  $p > 0.001$ ), jedoch nicht in der Distensibilität der A. carotis oder der thorakalen Aorta. In der Patientengruppe zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der VWR der A. carotis und der thorakalen Aorta ( $R = 0.492$ ,  $p = 0.011$ ). Darüber hinaus zeigte sich eine

signifikante Korrelation zwischen der VWR von A. carotis und thorakaler Aorta und der Distensibilität der Koronargefäße der Patientengruppe ( $R = -0.524$ ,  $p = 0.012$ , respektive  $R = -0.624$ ,  $p = 0.002$ ).

### **Schlussfolgerung**

Weder bei Patienten mit DMT2 noch in der Probandengruppe zeigte sich eine signifikante Korrelation der Distensibilitäten der Gefäßgebiete oder der Distensibilität und VWR innerhalb der einzelnen Gefäßterritorien. Diese Ergebnisse suggerieren, dass die Bewertung von frühen atherosklerotischen Veränderungen in peripheren Gefäßgebieten auf die individuelle Risikostratifizierung in Patienten mit DMT2 limitiert ist.

## **Abstract (englisch)**

### **Introduction**

Arterial distensibility and vessel wall thickness can be measured non-invasively by cardiovascular magnetic resonance (CMR). However, no information is available comparing distensibility and vessel wall ratio in different anatomical territories in individual patients and healthy subjects and between the two groups. Therefore our goal was to measure the distensibility and vessel wall thickness of the carotid artery, the ascending aorta and coronary artery by CMR in order to search for individual differences in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and to compare the results between the two groups.

### **Material and Methods**

In total 9 healthy subjects (2 men, age:  $53 \pm 2$  years) and 31 patients (20 men, age:  $62 \pm 10$  years) with DM were studied using a commercial whole body MRI system at 3.0 Tesla. In each patient, both carotid arteries, the ascending aorta and a proximal segment of a coronary artery were imaged for cross-sectional area measurements using CMR. Distensibility (in  $\text{mmHg}^{-1} \cdot 10^3$ ) was determined as  $(\text{Lumen}_{\text{max}} - \text{Lumen}_{\text{min}}) / (\text{Pulse pressure} \times \text{Lumen}_{\text{min}}) \times 1000$  and Vessel Wall Ratio (VWR, in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$ ) as  $(\text{Vessel Wall Area} / \text{Body Surface Area})$ .

### **Results**

We found no significant correlation between the distensibility vs. VWR within the same vascular territory or between the distensibilities in all vascular territories in neither patients nor healthy subjects, except between the aortic and carotid distensibility in the healthy subjects ( $R = 0.860$ ,  $p = 0.013$ ). Mean values for carotid and aortic VWR were significantly lower in healthy subjects ( $20.75 \pm 6.02$  vs.  $13.18 \pm 1.90$  and  $147 \pm 31.63$  vs.  $85.38 \pm 8.54$ ,  $p > 0.001$ ). We found only a significant difference in coronary artery distensibility ( $2.41 \pm 1.66$  vs.  $6.35 \pm 2.87$ ,  $p > 0.001$ ). In the patient group, a significant correlation was found between the carotid and aortic VWR ( $R = 0.492$ ,  $p = 0.011$ ). The coronary artery distensibility was significantly correlated with the carotid and aortic VWR in patients ( $R = -0.524$ ,  $p = 0.012$  and  $R = -0.624$ ,  $p = 0.002$ ).

## **Conclusion**

Neither in patients with DM nor in healthy subjects, we found a significant correlation between the distensibility of different vascular territories and comparing distensibility and VWR in each single vessel territory. These findings suggest that the assessment of early atherosclerotic vascular changes in peripheral vessels is limited for individual cardiovascular risk stratification in patients with DM.



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung

Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) hat weltweit eine steigende Prävalenz [1]. Aktuelle Schätzungen lassen vermuten, dass über 300 Millionen Menschen von DMT2 betroffen sind [2]. Die WHO schätzt, dass allein 2012 etwa 1,5 Millionen Menschen an den Folgen von Diabetes verstorben sind [3]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass DMT2 ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist und mit einer 2- bis 8fach erhöhten Prävalenz für, Inzidenz von und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist [4]. Darüber hinaus werden schätzungsweise 25% der ischämischen Schlaganfallgeschehen in den USA durch atherosklerotische Veränderungen der Aa. carotides verursacht [5], welche eng mit DMT2 verknüpft sind. Veränderungen der Gefäßelastizität der thorakalen Aorta und Grad der atherosklerotischen Veränderungen konnten mit einer Abnahme der koronaren Gefäßelastizität [6] und somit mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für kardiale Ischämien assoziiert werden.

Forschungsarbeiten der vergangenen Jahre haben demonstriert, dass die Fähigkeit eines Gefäßes, sich gegen einen gegebenen arteriellen Druck auszudehnen, einen sensitiven Test für eine Gefäßbeteiligung im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen darstellt [7-9]. Unter diesem Aspekt konnte festgestellt werden, dass DMT2 die Gefäßelastizität reduziert und die Gefäßwanddicke in den Koronargefäßen [10], der A. carotis [9] und der thorakalen Aorta [11] unter dem Einfluss vom DMT2 zunimmt und so zum Progress kardiovaskulärer Erkrankungen beiträgt. Die Gefäßveränderungen durch DMT2 haben einen systemischen Charakter.

Zur Charakterisierung dieser vaskulären Dysfunktion stehen diverse diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung.

Ein gängiges klinisches Mittel zur kostengünstigen und schnellen Evaluierung stellt die ultraschallbasierte Carotis-Intima-Media-Thickness-Messung (CIMT) dar. Der Nachteil dieser Methode liegt jedoch in der Limitation auf oberflächliche, peripher gelegene Gefäße wie der A. carotis oder den Femoralgefäßen. Eine pathologische Veränderung der Gefäßwand der A. carotis lässt sich entsprechend nicht in gleicher Sitzung und mit der gleichen Modalität mit der Funktion und Morphologie der Koronargefäße oder der thorakalen Aorta korrelieren. Zudem stellt sich die Frage, ob DMT2 als systemische Gefäßerkrankung periphere und zentrale Gefäße gleichermaßen betrifft und ob eine

Korrelation zwischen diesen Gefäßterritorien besteht. Die Computertomographie (CT) stellt eine zuverlässige Modalität in der Evaluation morphologischer und funktioneller Gefäßveränderungen dar. Jedoch ist die Strahlenexposition und die notwendige Applikation von Röntgen-Kontrastmitteln mit potentieller Nephrotoxizität als nachteilig zu betrachten. Die invasive Angiographie stellt den Goldstandard zur Beurteilung der Koronargefäße dar, hat methodisch bedingt jedoch dieselben Nachteile wie die CT.

In diesem Zusammenhang konnte demonstriert werden, dass die Magnetresonanztomographie (MRT) eine geeignete Methode ist, um nicht-invasiv und strahlungsfrei sowohl periphere Gefäße [12] als auch zentrale, tiefer gelegene Gefäße [13] zu untersuchen. Darüber hinaus bietet die MRT die Möglichkeit, morphologische (z.B. Gefäßwandveränderungen) und funktionelle (z.B. Dehnungsänderungen) Parameter simultan zu erfassen und zu quantifizieren. Die MRT bietet den Vorteil hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung und ist daher geeignet, vaskuläre Pathologien auf serieller Basis zu untersuchen. Erfolgreiche Analysen der Gefäßelastizität der Koronargefäße [13], der thorakalen Aorta [14] und der A. carotis [15] sowie der Quantifizierung von atherosklerotischen Veränderungen [11] wurden bereits durchgeführt. Aktuell liegen jedoch keine Daten vor, die den Zusammenhang zwischen Gefäßfunktion und Gefäßwandveränderung zwischen peripheren und zentralen Gefäßen innerhalb und zwischen verschiedenen Gefäßterritorien mit einer Methode simultan aufzeigen und deren Ergebnisse miteinander korreliert haben.

Ziel dieser Arbeit war die simultane Untersuchung von DMT2 auf die Gefäßfunktion und -morphologie. Darüber hinaus wollten wir mit dieser Arbeit den Zusammenhang zwischen Gefäßfunktion und -morphologie von peripheren und zentralen Gefäßen mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie untersuchen. Dies sollte insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Erkennung von frühen atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße als Risikofaktoren für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse geschehen.

## **1.1.1 Pathogenese**

### **1.1.1.1 Gefäßmorphologie**

Die pathologischen Effekte erhöhter Blut-Glukosespiegel auf die vaskulären Strukturen unterscheiden sich auf morphologischer Ebene nicht von anderen metabolisch bedingten oder altersbezogenen Gefäßveränderungen. Jedoch zeigte sich ein schnelleres Fortschreiten sowie ein ausgedehnteres Auftreten atherosklerotischer Veränderungen bei Patienten mit DM2 [16]. In einer Studie zeigte sich bei einer postmortalen Untersuchung von Patienten mit erhöhtem HbA1c ein größerer nekrotischer Kern sowie ein erhöhter Anteil von Makrophagen in atherosklerotischen Veränderungen der Koronargefäße [17] im Vergleich zu Patienten mit nicht-pathologischem HbA1c-Spiegel. Des Weiteren fand sich in magnetresonanztomographischen Studien ein Zusammenhang zwischen atherosklerotischer Wandveränderung der thorakalen Aorta [18] und der A. carotis [19, 20] bei Patienten mit Diabetes mellitus. Ursächlich für diese Veränderung wird im Allgemeinen die durch die Hyperglykämie induzierte Entzündung des Endothels durch Advanced Glycation End Products (AGE) mit konsekutiver endothelialer Dysfunktion diskutiert [21]. Den Endothelzellen – und damit in direktem Zusammenhang der Gefäßwand – kommt im Zusammenhang der Pathogenese eine besondere Rolle zu. Durch die Expression des Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) findet eine Monozytenadhäsion in den subendothelialen Raum mit Ausschüttung von Chemokinen und konsekutiver Monozyteninvasion statt [22]. Insgesamt wird so die Aufnahme oxidierter LDL-Moleküle getriggert und eine frühzeitige und aggravierte Atherosklerose gefördert.

### **1.1.1.2 Gefäßfunktion**

Die arterielle Gefäßfunktion kann mit einer Reihe verschiedener Indices beschrieben werden. Einer dieser Parameter ist die Distensibilität, welche die relative Änderung der arteriellen Querschnittsfläche, bezogen auf den arteriellen Druck, widerspiegelt [23]. Die Abnahme der arteriellen Elastizität kann als sehr früher kardiovaskulärer Risikofaktor [24] sowie als Marker einer subklinischen Atherosklerose [25] angesehen werden und

manifestiert sich insbesondere bei Diabetikern als unabhängiger Risikofaktor in Bezug auf die 10-Jahres-Mortalität [26]. Insbesondere ist die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit mit einer Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion assoziiert [27]. Es konnte gezeigt werden, dass DM in der A. carotis [9], der thorakalen Aorta [11, 28] und den Koronargefäßen [10] zu einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit respektive zu einer Abnahme der Gefäßelastizität führt und so zum Progress kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität beiträgt. Pathophysiologisch wird eine durch Advanced Glycation End Products (AGE) hervorgerufene endotheliale Entzündung angenommen, die zu einer lokal verminderten Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) [29] und so zur endothelialen Dysfunktion führt [30].

## **1.1.2 Kardiovaskuläre Komplikationen**

### **1.1.2.1 Koronare Herzkrankheit**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt sowohl bei Typ-1- wie Typ-2-Diabetikern die häufigste Todesursache dar [29]. Insbesondere bei Patienten mit DMT2 liegt häufig ein Komplex kardiovaskulärer Risikofaktoren im Sinne des metabolischen Syndroms vor. Das Vorliegen von DMT2 als alleiniger Risikofaktor muss mit einer ähnlichen kardiovaskulären Mortalität wie ein bereits stattgehabter Myokardinfarkt bewertet werden [31]. Patienten mit DMT2 zeigten nach myokardialen Ischämien eine erhöhte Mortalität [32] sowie bei gleichzeitigem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit eine verschlechterte Langzeit-Prognose [32]. Ein Großteil der jährlich durchgeführten perkutanen Koronarinterventionen (PCI) betrifft Patienten mit DM. Diese zeigen ein verschlechtertes Ansprechen auf die PCI sowie eine erhöhte Rate an postinterventionellen Komplikationen [33, 34].

### **1.1.2.2 Schlaganfall**

Patienten mit DM zeigen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung subklinischer atherosklerotischer Veränderungen [35]. Es konnte gezeigt werden, dass die arteriellen Gefäßgebiete unterschiedliche morphologische Veränderungen bei der Entwicklung einer Atherosklerose zeigen (Remodeling). Insbesondere die supraaortalen, zervikalen

Gefäße neigen zu negativem Remodelling, das heißt einer Zunahme der Wandfläche und Abnahme des Lumens bei gleichbleibender totaler Flächenausdehnung des Gefäßes [36] und können so zu ischämischen Geschehen führen. DMT2 konnte als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer zerebralen Ischämie identifiziert werden [37]. Darüber hinaus kann ein hoher Blutdruck als starker Risikofaktor gelten [38] und insbesondere die synergistischen Effekte von Diabetes mellitus und hohem Blutdruck steigern das Risiko für einen Schlaganfall [39].

### **1.1.2.3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit**

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ist bei Patienten mit DM erhöht [40, 41]. In der Framingham Heart Study zeigte sich, dass 20% der Patienten mit symptomatischer pAVK gleichzeitig an Diabetes mellitus erkrankt waren [42]. Die pAVK wird häufig durch eine Okklusion des arteriellen Stromgebiets der Arterien der unteren Extremität verursacht. Dadurch entsteht je nach Stadium eine belastungsabhängige oder -unabhängige Claudicatio-Symptomatik mit Schmerzen und sensomotorischen Parästhesien [43], die zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen im Alltag führt [44]. Patienten mit DM und pAVK haben zudem ein höheres Risiko für eine Amputation des betroffenen Gefäßbettes im Vergleich zu normoglykämischen Patienten [45]. Patienten mit pAVK zeigen des Weiteren ein erhöhtes Risiko für myokardiale und zerebrale Ischämien [46].

### **1.1.3 Darstellungsmöglichkeiten vaskulärer Pathologien**

Die Entwicklung einer kardiovaskulären Komplikation beziehungsweise die atherosklerotische Gefäßveränderung ist ein schleichender Prozess, der insgesamt durch die Interaktion von genetischer Prädisposition, medizinischer Vorgeschichte und dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren bestimmt wird. Dennoch kann hierdurch kein valides, individuelles Risiko für das exakte kardiovaskuläre Risiko bestimmt werden. Darüber hinaus ist die Atherosklerose kein lokaler, umschriebener Prozess, sondern tritt insbesondere bei Diabetikern multifokal auf. Unter diesem Aspekt wurde in der Vergangenheit versucht, durch Messung der Gefäßmorphologie und -funktion eine genauere Aussage zu treffen. Hier ist insbesondere die flow mediated

Dilatation (FMD) zu nennen. Die FMD drückt die Reaktion eines Gefäßgebietes auf einen spezifischen Reiz aus – zum Beispiel eine Ischämie durch Anlage und Aufpumpen einer Blutdruckmanschette am Oberarm – und wird interpretiert als die Relaxationskapazität eines Gefäßgebietes nach oxidativem Stress. Die Stärke der Methode – insbesondere bei Messung am Oberarm – ist die gute Korrelation zur Funktion der Koronargefäße [47]. Ihre Schwäche liegt jedoch in der Darstellung der Gefäßfunktion als Antwort auf einen Stimulus und kann die Gefäßfunktion in Ruhe nicht darstellen. Darüber hinaus ist als Methode zur Korrelation mit den zentralen Gefäßen (Koronargefäßen, Aorta) auch immer eine invasive Methode notwendig. Die Entwicklung einer Methode zur nicht-invasiven Darstellung der zentralen Gefäße führte zur Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle durch den arteriellen Gefäßbaum (Pulse Wave Velocity (PVW)). Die PVW hat sich als guter klinischer Marker zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit herausgestellt [48]. Die Messung der PVW mittels MRT ist gut validiert [49] und durch die freie Wählbarkeit der Schichtebenen kann die Methode theoretisch in jedem Gefäßgebiet angewandt werden. Eine Messung an den Koronargefäßen ist jedoch mit den aktuellen technischen Gegebenheiten nicht möglich. Als weitere bildgebende Methode ist die Computertomographie, insbesondere die Computertomographie-Angiographie (CTA), zu nennen. Sie erlaubt eine gute Beurteilung der Koronargefäße und hat bei Vorliegen koronarer Risikofaktoren eine gute prognostische Vorhersagekraft für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse [50]. Nachteilig ist bei dieser Methode vor allem die hohe Strahlenbelastung. Der Goldstandard der Darstellung der Koronargefäße ist die perkutane Koronarintervention (PCI) mit direkter Messung der Gefäßfunktion [51]. Jedoch ist zu erwähnen, dass die PCI durch das „Luminogramm“ zur Detektion vulnerabler Plaques nicht geeignet ist [52] sowie eine hohe Strahlenbelastung und Invasivität aufweist. Im Hinblick auf die vorgestellten Methoden hat die Magnetresonanztomographie den Vorteil, sowohl morphologische Veränderungen (Gefäßwandverdickung) darzustellen und zu charakterisieren als auch funktionelle Messungen (Distensibilität) vorzunehmen. Durch die freie Wählbarkeit der Schichtebene ist jedes Gefäßgebiet – zentral sowie peripher – ohne Strahlenexposition und Invasivität erfassbar.

## 1.2 Magnetresonanztomographie

### 1.2.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Die erste Untersuchung des Herzens mittels MRT wurde 1977 durchgeführt [53]. Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR)) wurde seitdem durch Forschung und Entwicklung in den Bereichen der Gerätetechnik und Sequenzentwicklung progredient vorangetrieben und stellt heutzutage einen festen Bestandteil vor allem in der kardialen Diagnostik in der Herz-Kreislauf-Medizin dar [54]. Die Indikationen für den Einsatz im Bereich der A. carotis finden sich in der Beurteilung von Stenosen [55] sowie in der Quantifizierung des poststenotischen Blutflusses zur Evaluation der zerebralen Perfusion [56]. Die CMR eignet sich an der Aorta zur Beurteilung von Aneurysmen [57] und Dissektionen [58] sowie zum Nachweis von Hämatomen der Aortenwand [59]. Der Einsatz der CMR im Bereich der A. carotis und der thorakalen Aorta richtet sich jedoch nach speziellen Fragestellungen und findet zum jetzigen Zeitpunkt keinen Platz in nationalen und internationalen Leitlinien der Fachgesellschaften [54]. Die Vorteile der CMR am Herzen liegt in der Darstellungsmöglichkeit von anatomischen Strukturen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung sowie von Herzfunktion und Beurteilung inflammatorischer Veränderungen. Indikationen für den Einsatz der CMR am Myokard sind die Beurteilung der rechts- und linksventrikulären Funktion, der Nachweis einer Endokarditis, Myokarditis sowie Perikarditis und der Nachweis von Kardiomyopathien [60]. Im Hinblick auf die Beurteilung bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung wird insbesondere bei Patienten mit stabilen Symptomen und einer Vortestwahrscheinlichkeit im mittleren Segment (15–85%) eine Indikation für eine Stress-MRT-Untersuchung ausgesprochen [61]. In der Vitalitätsdiagnostik ergeben sich den Leitlinien entsprechend Indikationen für den Einsatz des Late-Gadolinium Enhancement (LGE) bei stattgehabtem Infarkt sowie vor und nach perkutaner Intervention zur Beurteilung der Ausdehnung des Infarktareals respektive der Prognose [60].

## **1.2.2 Gefäßdarstellung mittels MRT**

Die Vorteile der Anwendung der MRT in der vaskulären Diagnostik sind unter anderem die nicht-Invasivität des Verfahrens, das Fehlen von ionisierender Strahlung und das Fehlen von potentiell nephrotoxischen Röntgen-Kontrastmitteln. Darüber hinaus erlaubt die MRT eine freie Wählbarkeit der Schnittführungsebene im Raum und damit eine gute Vergleichbarkeit bei der Evaluation von Gefäßen, bei denen eine orthograde Ebene zum Gefäßlumen benötigt wird und je nach anatomischen Begebenheiten eine individuelle Adjustierung erforderlich macht.

Des Weiteren ermöglicht die vaskuläre MRT die simultane Erfassung von Funktion und Morphologie eines Gefäßes. Hinsichtlich der Funktion eines Gefäßes erlaubt die Methode durch selektive Darstellung eines perfundierten Lumens über einen Herzzyklus die genaue Flächenausdehnung eines Gefäßes bei gegebenem arteriellem Druck. Aus diesen Parametern lässt sich die Gefäßfunktion ableiten [12, 15, 28].

Die MRT bietet darüber hinaus die Möglichkeit, die Gefäßwand zu visualisieren, die Gefäßfläche zu evaluieren und die Zusammensetzung potenzieller Plaques zu differenzieren [62, 63].

### **1.2.2.1 Darstellung der Gefäßwand**

Zur Charakterisierung der Gefäßwand eignen sich besonders sogenannte Black-Blood-Sequenzen. Diese Sequenzen basieren im Wesentlichen auf Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE), denen zwei 180°-Inversionspulse vorangehen. Werden die Messwerte zu einem bestimmten Zeitpunkt ausgelesen, in dem das nicht magnetisierte Blutvolumen die selektive Schicht passiert, so ist das Blutsignal unterdrückt [64]. Es ergibt sich die Darstellung eines im Vergleich zum umgebenden Gewebe hypointenseren Gefäßlumens mit verbesserter Abgrenzbarkeit der inneren und äußeren Lumengrenzen. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit der Berechnung der Gefäßwandfläche als Ausdruck der lokalen, atherosklerotischen Belastung.



### 1.2.2.2 Darstellung des Gefäßlumens

Zur Darstellung des Gefäßlumens und der Beurteilung der Flächenausdehnung über einen bestimmten Zeitraum, zum Beispiel über die Zeit eines Herzzyklusses, sind die nativen T1-gewichteten zweidimensionalen Gradient-Echo-Sequenzen (GRE) geeignet. Es handelt sich hierbei um fluss-sensitive Sequenzen, die als magnetresonanztomographische Angiographie (MRA) entweder auf dem Prinzip Time of Flight (TOF) oder Phasenkontrast-Technik (PC) beruhen. Bei der TOF-Angiographie bedient man sich der Tatsache, dass Blutpartikel, welche ungesättigt eine Bildebene durchqueren, mehr Signal erzeugen als das gesättigte, stationäre Gewebe. Es ergibt sich eine signalreiche Darstellung von frisch einströmendem Blut in der Schnittebene. Gradient-Echo-Sequenzen unterscheiden sich in Spin-Echo-Sequenzen in zwei Punkten:

- Verwendung von Gradient-Feldern zur Erzeugung transverser Magnetisierung
- Flip-Winkel von 10–80°

Da der Flip-Winkel im Gegensatz zu Spin-Echo-Sequenzen (90°) typischerweise zwischen 10 und 80° liegt und 180°-Refokussierungspulse fehlen sind deutlich schnellere Akquisitionszeiten die gewünschte Folge [65]. Durch die signalreiche Darstellung von Blut im Gefäßlumen und schnelle Akquisitionszeiten lässt sich die Flächenausdehnung eines Gefäßes über einen gewählten Zeitraum aufzeichnen und die größte und kleinste Ausdehnung darstellen. Als Gegenstand der aktuellen Forschung hat sich die Distensibilität als Parameter etabliert [66]. Es handelt sich hierbei um die relative Veränderung der arteriellen Querschnittsfläche gegen eine Änderung des Blutdrucks.

## 2 FRAGESTELLUNG

Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) verursacht sowohl systemische als auch lokale Schäden. Zu den systemischen Schäden gehören vaskuläre Veränderungen der Mikro- und Makrozirkulation. Wissenschaftliche Arbeiten haben den Effekt von DMT2 auf die Gefäßwand und Gefäßfunktion bereits untersucht. Es konnte hierdurch gezeigt werden, dass DMT2-assoziierte Vorgänge atherosklerotische Veränderungen von rascherer Progredienz sowie vermehrter Ausbreitung verursachen. Allgemein konnte nachgewiesen werden, dass die Gefäßwandfläche zunimmt und die Elastizität der Gefäßwand – oder Distensibilität – abnimmt. Dies gilt sowohl in den zentral gelegenen Gefäßen wie der thorakalen Aorta und den Koronargefäßen als auch in den peripher gelegenen Gefäßterritorien der supraaortalen Gefäße wie den Arteriae carotides. Die Korrelation zwischen Gefäßwandzunahme und Distensibilitätsabnahme ist bisher weder in einem Gefäßgebiet noch in den Gefäßgebieten untereinander abschließend untersucht. Des Weiteren ist nicht geklärt, ob das Auftreten von frühen atherosklerotischen Gefäßveränderungen eine Aussage über das zukünftige kardiovaskuläre Risiko zulässt. Ebenso ist uns keine Datenlage bekannt, die Auskunft über die vaskulären Veränderungen bei aggraviertem kardiovaskulärem Risikoprofil geben kann. Darüber hinaus können die in der klinischen Routine eingesetzten Methoden die Morphologie oder die Funktion nicht in allen drei Gefäßterritorien beurteilen oder sind auf Grund ihrer Invasivität oder Strahlenexposition nicht für serielle Untersuchungen geeignet.

Unter diesen Gesichtspunkten soll die vorliegende Arbeit zur Klärung folgender Fragen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beitragen:

- Wie korrelieren Anatomie und Funktion innerhalb eines Gefäßgebietes sowie verschiedener Gefäßgebiete (A. carotis, thorakale Aorta, Koronararterien)?
- Wie lassen sich die Ergebnisse im Vergleich zu einem gesunden Probandenkollektiv einordnen?
- Können frühe vaskuläre Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit und ohne koronare Herzkrankheit detektiert werden?

### **3 MATERIAL und METHODEN**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Studie wurde als prospektive Studie angelegt. Beteiligt waren die Klinik für Innere Medizin – Kardiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) und das Interdisziplinäre Stoffwechsel-Centrum der Charité – Universitätsklinikum Berlin. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité – Universitätsklinikum Berlin sowie die schriftliche Einverständniserklärung eines jeden Patienten lagen vor. Im Folgenden wird der Verständlichkeit halber von den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als „Patienten“ gesprochen und die gesunde Vergleichsgruppe als „Probanden“ bezeichnet.

Zwischen September 2011 und August 2012 konnten wir konsekutiv 31 insulinpflichtige Diabetiker im Alter von 44–85 Jahren in die Studie einschließen, die in der kardiologischen Ambulanz des DHZB behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren: Typ 1 Diabetes mellitus, häufige und schwere Hypoglykämien, Komplikationen der Hyperglykämie wie z.B. proliferative Retinopathien, des Weiteren Schwangerschaft, komplexe Herzrhythmusstörungen, vorherige Organtransplantationen, schwere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren sowie generelle Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung. Außerdem durfte kein Einschluss in weitere Studien erfolgen und auch keine psychische Erkrankung vorliegen, bei der die Einwilligungsfähigkeit des Patienten eingeschränkt ist. Zwischen Juli 2012 und September 2012 konnten wir 9 gesunde Probanden mit einer Altersstruktur von 51–57 Jahren in die Studie einschließen. Alle Probanden wurden an die kardiologische Ambulanz des DHZB für Check-up-Untersuchungen überwiesen und konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Gesunde Probanden wurden eingeschlossen bei Abwesenheit vorbekannter kardiologischer Erkrankungen oder eines kardiovaskulären Risikofaktors (Diamond-and-Forrester-Kriterien) [67]. Darüber hinaus galten hier dieselben Kontraindikationen bezüglich der Einwilligungsfähigkeit oder den allgemeinen Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT-Untersuchung.

#### **3.2 Klinische Untersuchung**

Vor Beginn der magnetresonanztomographischen Untersuchung führten wir eine

klinische Untersuchung der Patienten durch, die die Aufzeichnung von aktueller Medikation, Körpergröße und Gewicht beinhaltete. Daraus wurde der Body Mass Index berechnet. Des Weiteren erfolgte die Berechnung der Körperoberfläche (Body Surface Area = BSA) nach Mosteller [68]. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung erfolgte eine Laboratoriumsdiagnostik, die die Parameter HbA1c, Cholesterinprofil, Triglyzeridspiegel und Mikroalbuminurie beinhaltete. Eine arterielle Hypertonie wurde gemäß aktueller Leitlinien [69] definiert durch Blutdruckwerte von  $\geq 140/90$  mmHg bei mehrfacher Messung oder eine bestehende Behandlung mit antihypertensiver Medikation. Eine Dyslipidämie wurde definiert als Gesamtcholesterin mit Werten  $\geq 180$  mg/dl oder LDL-Cholesterin  $\geq 100$  mg/dl oder HDL-Cholesterin  $< 40$  mg/dl bei Männern bzw. HDL-Cholesterin  $< 50$  mg/dl bei Frauen oder bei Behandlung mit lipidsenkender Medikation. Das Vorhandensein einer KHK wurde anhand einer früheren Koronarangiographie, einer perkutanen Koronarintervention (PCI), eines EKG mit infarkttypischer Konfiguration, einer Stressechokardiographie, eines stattgehabten Myokardinfarktes, einer PCI/Stent-Implantation oder einer Bypass-Operation definiert.

### **3.3 Bildgewinnung**

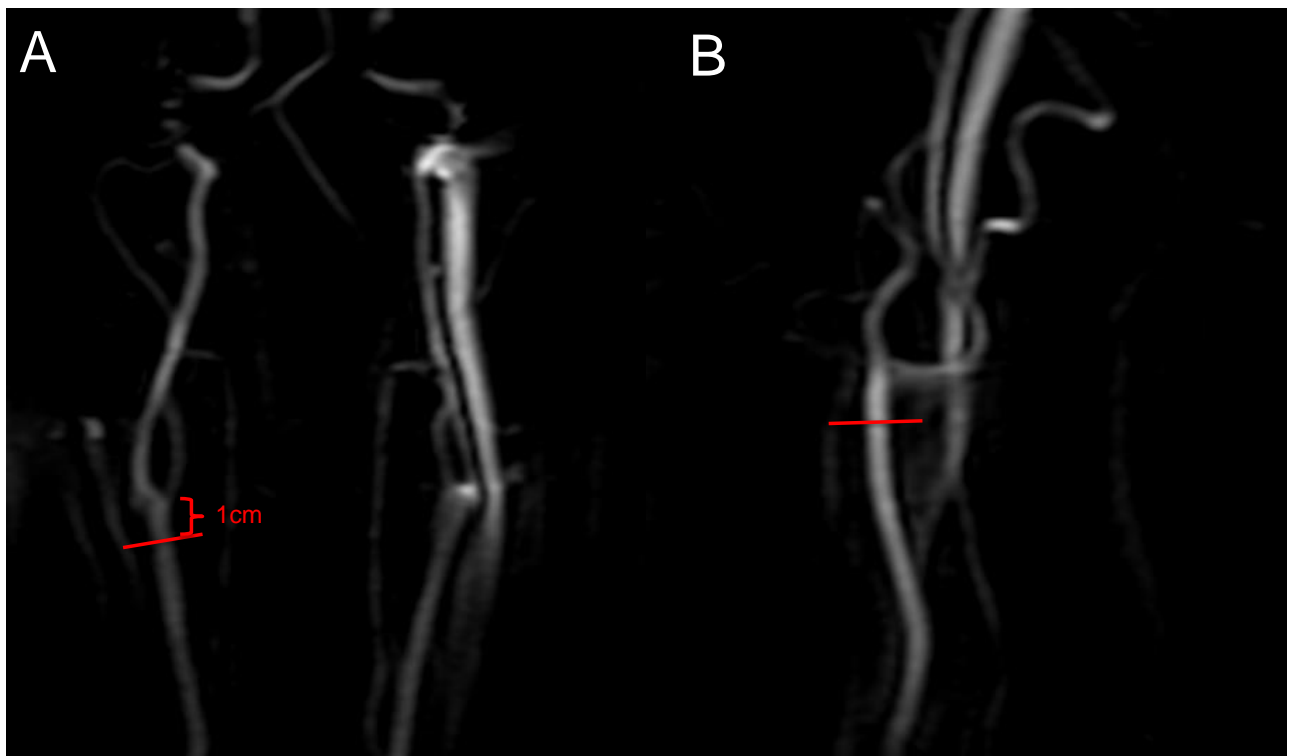
#### **3.3.1 MRT**

Die magnetresonanztomographischen Daten wurden mittels eines 3.0-Tesla MRT-Scanners (Ingenia 3.0 T, Philips, Best, The Netherlands) generiert. Bei der Bildgewinnung der Aa. carotides wurde eine Kopfspule verwendet, bei der Bildgewinnung der thorakalen Aorta und der Koronararterien eine Herzspule. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte gemäß eines standardisierten Protokolls [70].

#### **3.3.2 Durchführung**

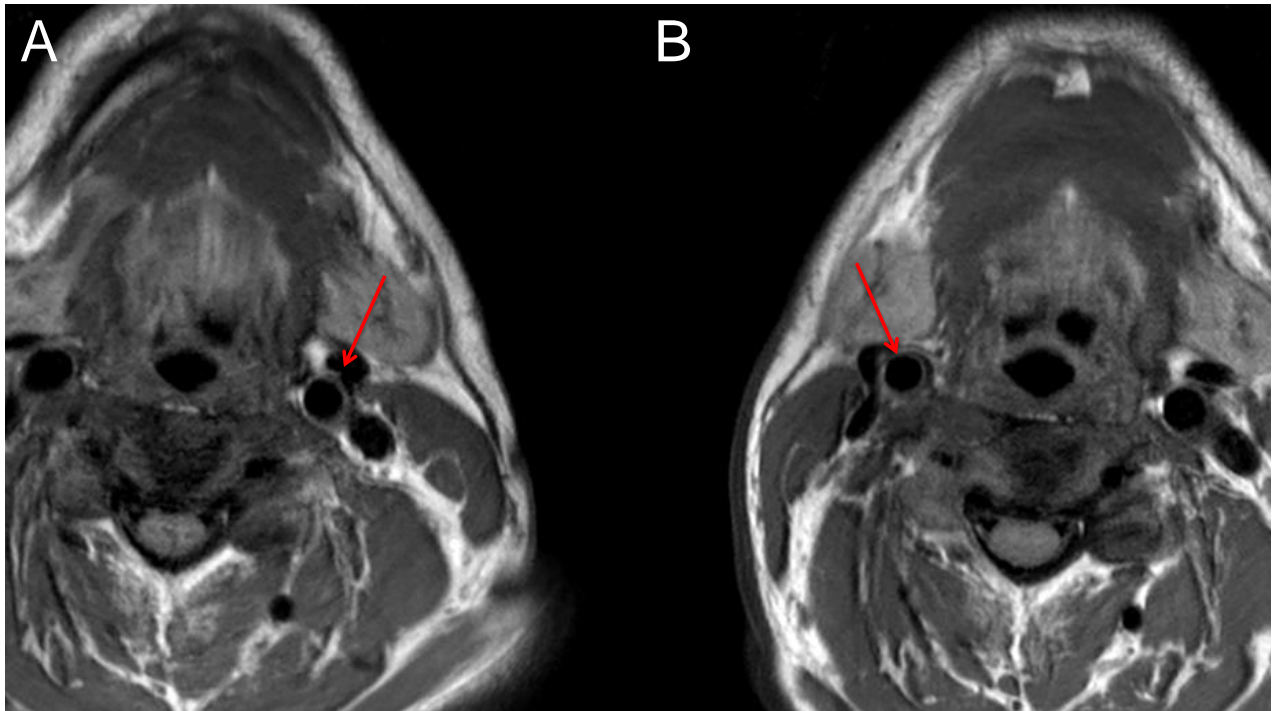
Während der Untersuchung wurde kein Kontrastmittel verwendet. Die Aufnahmen erfolgten in Rückenlage des Patienten. Die Vitalparameter wurden vor, während und nach der Untersuchung aufgezeichnet. Bei jedem Patienten wurden transversale Scans beider Karotisbifurkationen, auf Höhe der Aorta ascendens sowie auf Höhe eines proximalen Segments einer Koronararterie durchgeführt. Diese zu den Gefäßen

orthograd ausgerichteten Schnittebenen wurden für die Darstellung der Querschnittsflächen verwendet, welche als Ausgangspunkt für die Analyse der Gefäßmorphologie und -funktion dienten. Es erfolgte zunächst die Bildgebung im Bereich der Karotisbifurkationen. Hierzu wurden nach einem standardisierten Protokoll [71] schräg-axiale Schichten im Verlauf der A. carotis communis geplant. Als Landmarke diente die Karotisbifurkation auf den schräg-sagittalen Schichten, um die Vergleichbarkeit der Resultate sicherzustellen. Die Datenakquise erfolgte 1 cm unterhalb der Bifurkation (siehe Abbildung 3-1).



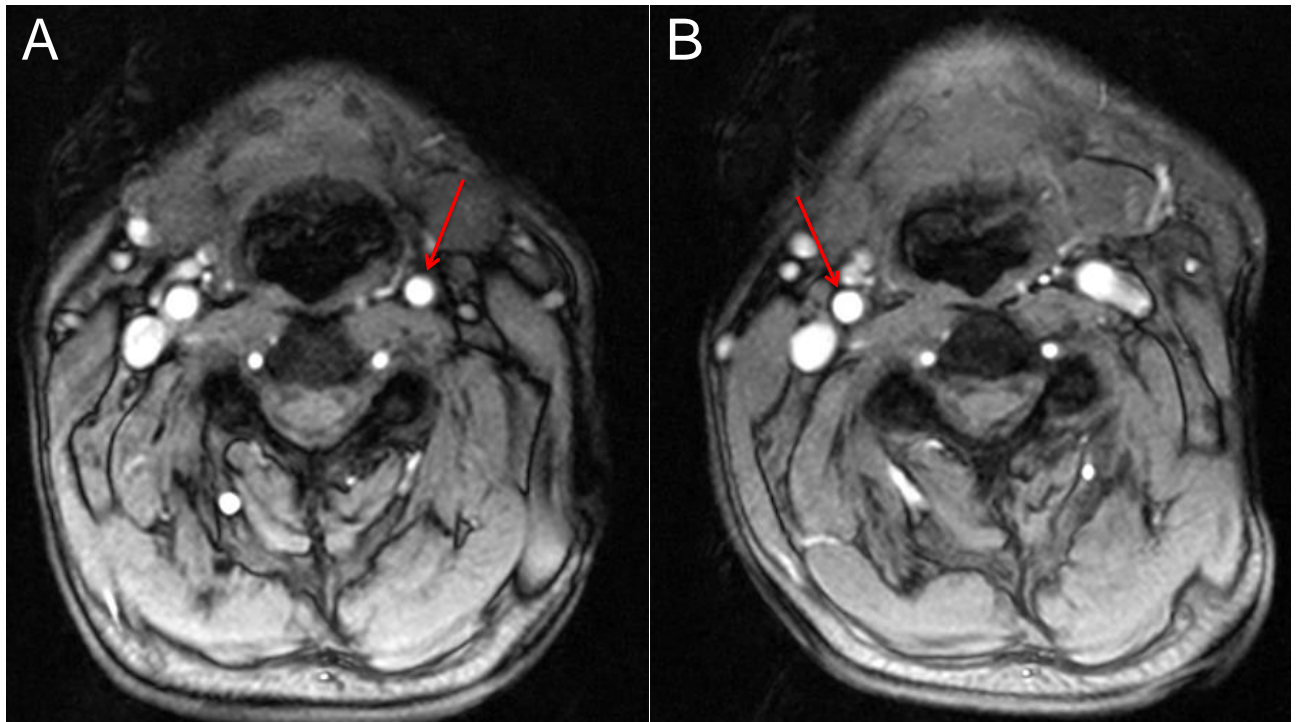
**Abbildung 3-1** Darstellung der Lokalisierungs-Scans (Localizer) zur Identifikation der Schnittebene für die Darstellung der Black-Blood-Aufnahmen sowie für die Darstellung der Querschnittsflächen. A = Aufnahme in anterior-posteriore Projektion. B = Aufnahme in sagittaler Projektion.

Nun wurden zunächst die Datensätze für die Auswertung der Gefäßmorphologie mittels einer EKG-getriggerten Turbo-Spin-Echo, Black Blood vorgepulsten Sequenz akquiriert (siehe Abbildung 3-2).



**Abbildung 3-2** Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßwandfläche der A. carotis communis. A = A. carotis communis links. B = A. carotis communis rechts.

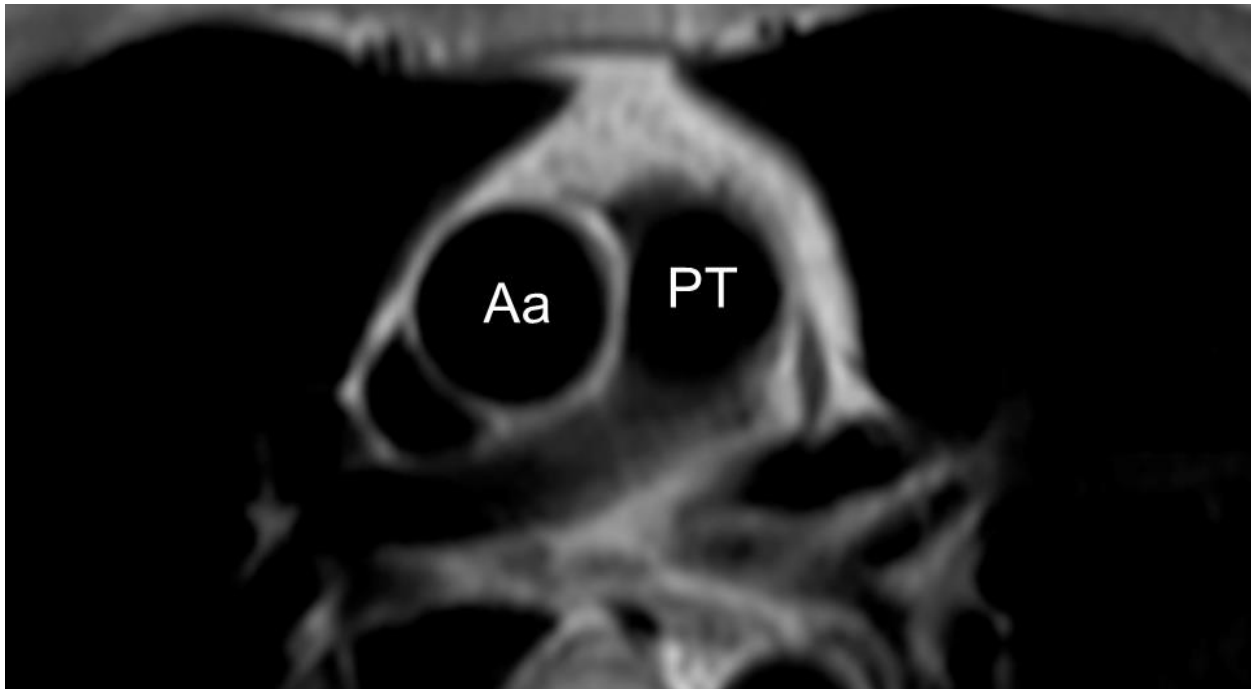
Im Anschluss erfolgte die Anwendung einer segmentierten Gradient-Echo-Sequenz zur Gewinnung der Datensätze für die Berechnung der Gefäßfunktion, indem über einen Herzzyklus die Querschnittsfläche des Gefäßes in der gewählten Ebene dargestellt wurde (siehe Abbildung 3-3).



**Abbildung 3-3** Exemplarische Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßquerschnittsfläche der A. carotis communis. A = A. carotis communis links. B = A. carotis communis rechts.

Es wurden typischerweise 30 Bilder pro Gefäß aufgezeichnet.

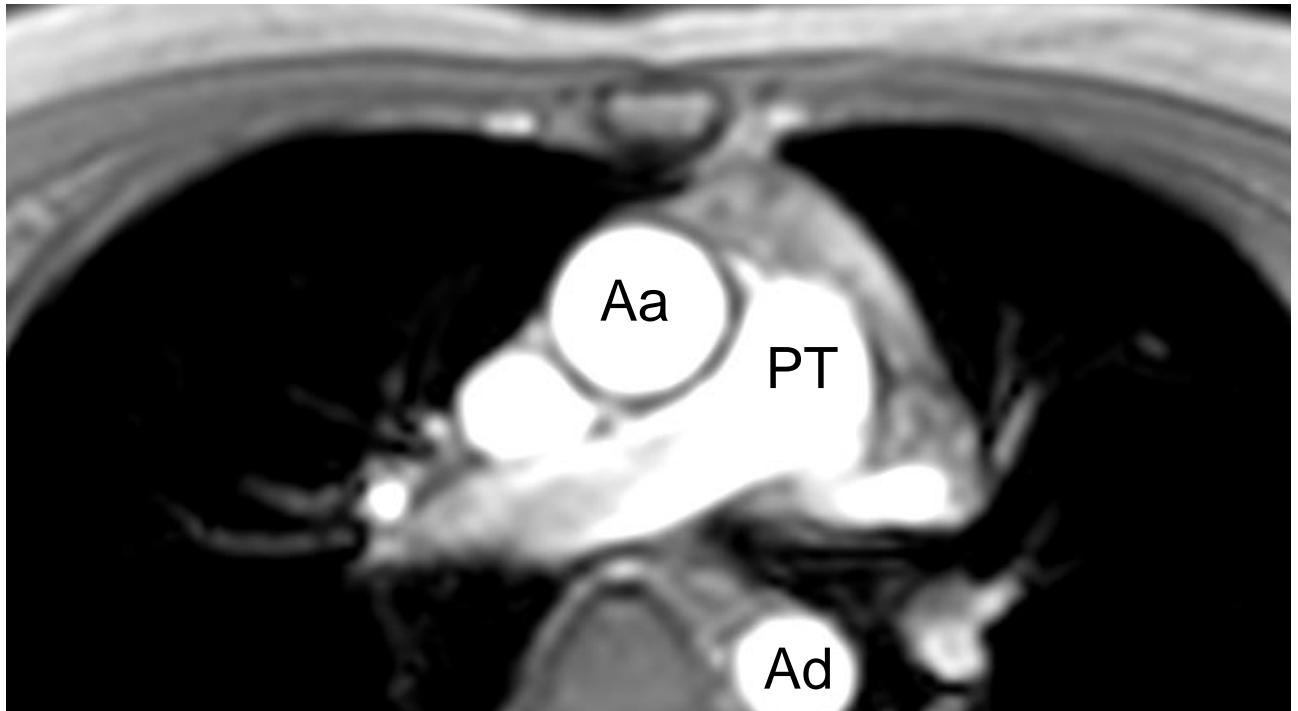
Die Datengewinnung im Bereich der Aorta erfolgte in ähnlicher Weise und ebenfalls mittels eines standardisierten Protokolls.[72]. Zunächst erfolgten Planungs-Scans auf Höhe der Aorta ascendens zur orthograden Erfassung des Gefäßlumens. Für die Beurteilung der Gefäßmorphologie wurde ebenfalls eine EKG-getriggerte Turbo-Spin-Echo, Black Blood vorgepulste Sequenz verwendet (siehe Abbildung 3-4).



**Abbildung 3-4** Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßwandfläche der thorakalen Aorta. Aa = Aorta ascendens. PT = Truncus pulmonalis.

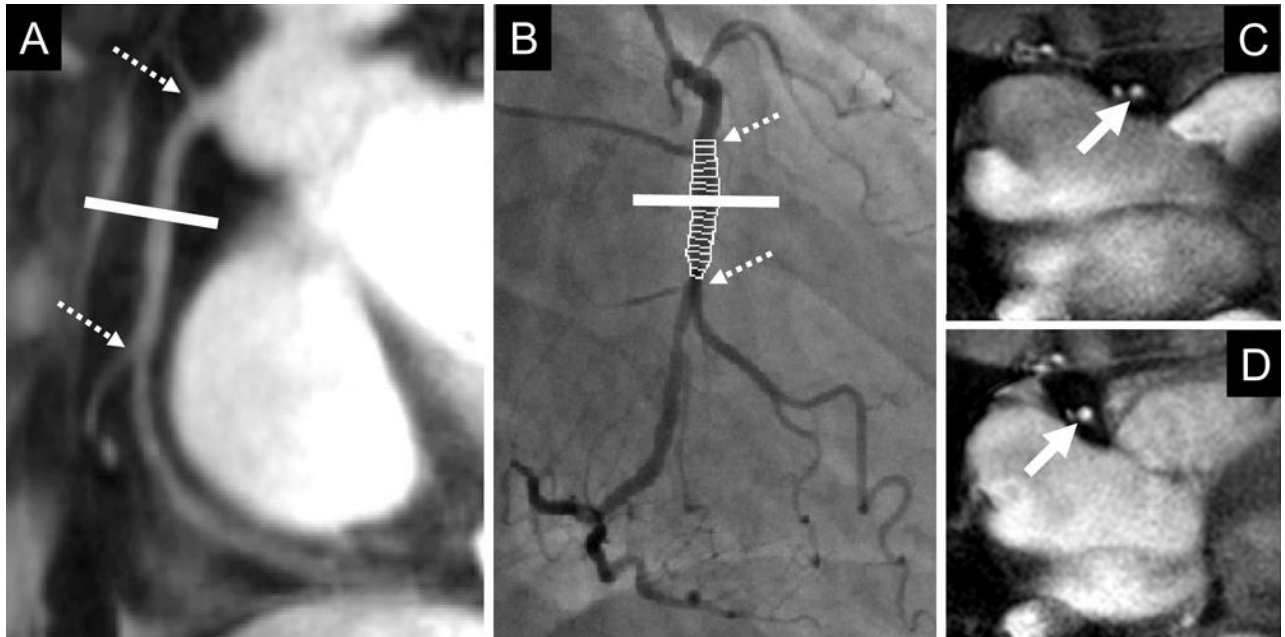
Die Datensätze zur Beurteilung der Gefäßfunktion wurden durch Anwendung einer segmentierten Gradient-Echo-Sequenz akquiriert. Die Querschnittsflächendynamik wurde ebenfalls über einen Herzzyklus aufgezeichnet. (siehe Abbildung 3-5).





**Abbildung 3-5** Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßquerschnittsfläche der thorakalen Aorta. Aa = Aorta ascendens. PT = Truncus pulmonalis. Ad = Aorta descendens.

Nun erfolgte die Datengewinnung im Bereich der Koronararterien [13]. Wir führten Scout-Scans zur Bestimmung des dreidimensionalen Verlaufs der proximalen Koronararterien durch. Es wurde ein passendes Segment der rechten Koronararterie (RCA) und/oder der linken Koronararterie (LAD) und/oder des Ramus circumflexus (RCX) gewählt und die Datensätze zur Beurteilung der Gefäßfunktion mittels segmentierter Gradient-Echo-Sequenzen mit spiralförmigem Akquisitionsfenster und Fettunterdrückung über einen Herzzyklus durchgeführt (siehe Abbildung 3-6).



**Abbildung 3-6** Darstellung der MR-Koronarangiographie der RCA. A = Die durchgezogene weiße Linie stellt die Schnittebene für die Querschnittsflächenberechnung in C = minimales Lumen und D = maximales dar. B = Röntgen-Koronarangiographie. Die gestrichelten Pfeile stellen Seitenäste der RCA dar und wurden als Marker verwendet [13].

### 3.3.3 Scan-Protokoll

#### 3.3.3.1 A. carotis

Die wichtigsten Parameter hinsichtlich der Erfassung der Gefäßwand waren: TR = 2 Heartbeats; TE = 30 ms; räumliche Auflösung  $0.5 \times 0.5 \times 4 \text{ mm}^3$ . Die Bildgewinnung fand hier nur in der Diastole statt. Bezüglich der Parameter der Gefäßfunktion waren typische Parameter: TR = 6.1 ms; TE = 4 ms; FOV  $250 \times 210 \text{ mm}^2$ ; Flip-Winkel =  $10^\circ$ ; räumliche Auflösung  $0.98 \times 0.98 \times 10 \text{ mm}^3$ ; zeitliche Auflösung 35 Herzphasen.

#### 3.3.3.2 Thorakale Aorta

Die wichtigsten Parameter hinsichtlich der Erfassung der Gefäßwand waren: TR = 2 Heartbeats; TE = 10 ms; FOV  $340 \times 310 \text{ mm}^2$ ; räumliche Auflösung  $1.5 \times 2 \times 8 \text{ mm}^3$ . Die Bildgewinnung fand hier nur in der Diastole statt. Bezüglich der Parameter der

Gefäßfunktion waren typische Parameter: TR = 3.4 ms; TE = 1.9 ms; FOV 350 x 270 mm<sup>2</sup>, Flip-Winkel = 10°; räumliche Auflösung 2.2 x 2.2 x 10 mm<sup>3</sup>; zeitliche Auflösung = 30 Herzphasen.

### **3.3.3.3 Koronararterien**

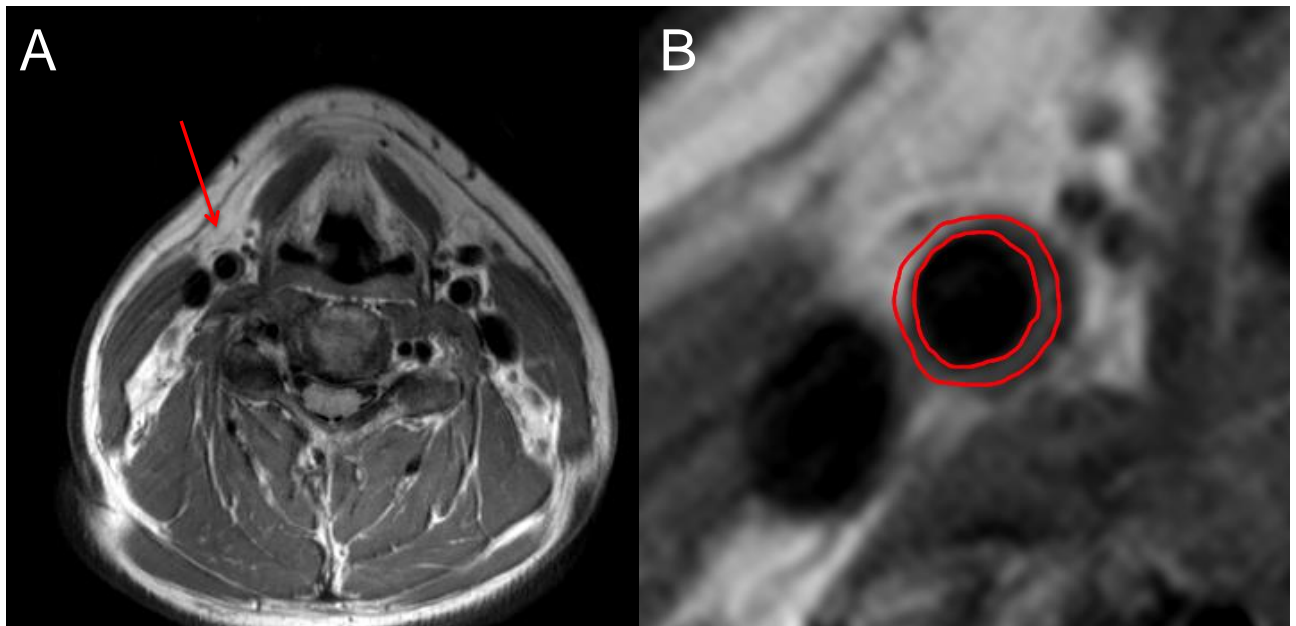
Die Parameter der spiralförmigen Bildakquise waren: spirales Akquisitionsfenster = 35 ms; 11 spiral Interleaves; Die typischen weiteren MRT-Parameter waren: TR = 49 ms; TE = 2.5 ms; FOV 220 x 220 mm<sup>2</sup>; Flip-Winkel = 20°; räumliche Auflösung 0.9 x 0.9 x 8 mm<sup>3</sup>; zeitliche Auflösung 15–18 Herzphasen, abhängig von der Herzfrequenz des Patienten oder Probanden.

## **3.4 Bildanalyse**

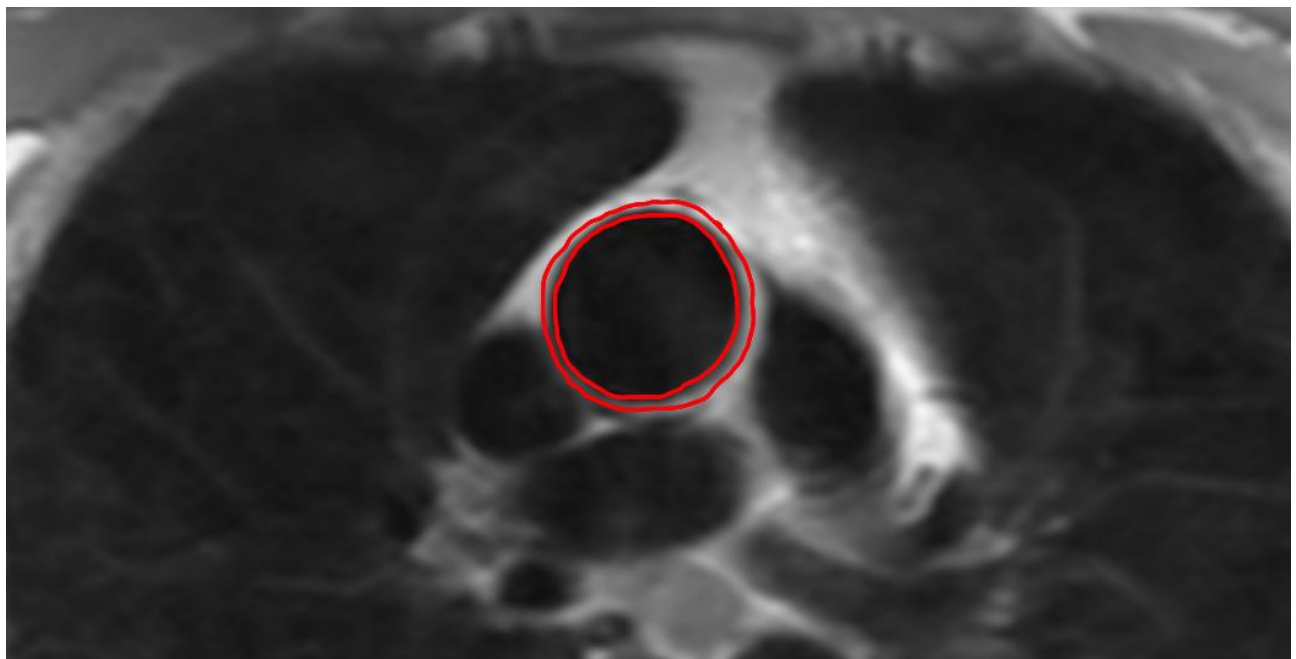
### **3.4.1 Gefäßwandfläche**

Die Bilddateien wurden im universellen DICOM-Format ( Imaging and Communcation in Medicine) abgespeichert. Die Flächenbestimmung des Gefäßlumens und der Gesamtgefäßfläche der A. carotis sowie der thorakalen Aorta wurden mittels einer validierten Software (View Forum R5, Philips, Best, The Netherlands) durchgeführt. Alle Messungen an der A. carotis wurden auf einer Schnittebene 10 mm unterhalb der jeweiligen Bifurkation der linken und rechten A. carotis durchgeführt. Zunächst wurde das Bild maximal vergrößert, um die äußere und innere Kontur des Lumens optimal abgrenzen zu können. Nun wurde mittels der Software manuell das innere Lumen (Lumen Area (LA)) – der Intima entsprechend – markiert und die Gefäßfläche – dem perfundierten Lumen entsprechend – berechnet. Im Anschluss erfolgte die Markierung des äußeren Gefäßlumens (Total Vessel Area (TVA)) – der Adventitia entsprechend – und die Berechnung der markierten Fläche – der gesamten Gefäßfläche entsprechend

(siehe Abbildung 3-7 und 3-8).



**Abbildung 3-7** Darstellung der Berechnung der VWA der A. carotis communis. A = Aufnahme auf Höhe des Bulbus Carotis mit orthograder Orientierung zur Gefäßachse der A. carotis rechts in Black-Blood-Technik. B = Markierung des inneren und äußeren Gefäßlumens.



**Abbildung 3-8** Darstellung zur Berechnung der VWA der thorakalen Aorta. Aufnahme auf Höhe der Aorta ascendens in Black-Blood-Technik. Markierung des inneren und äußeren Gefäßlumens.

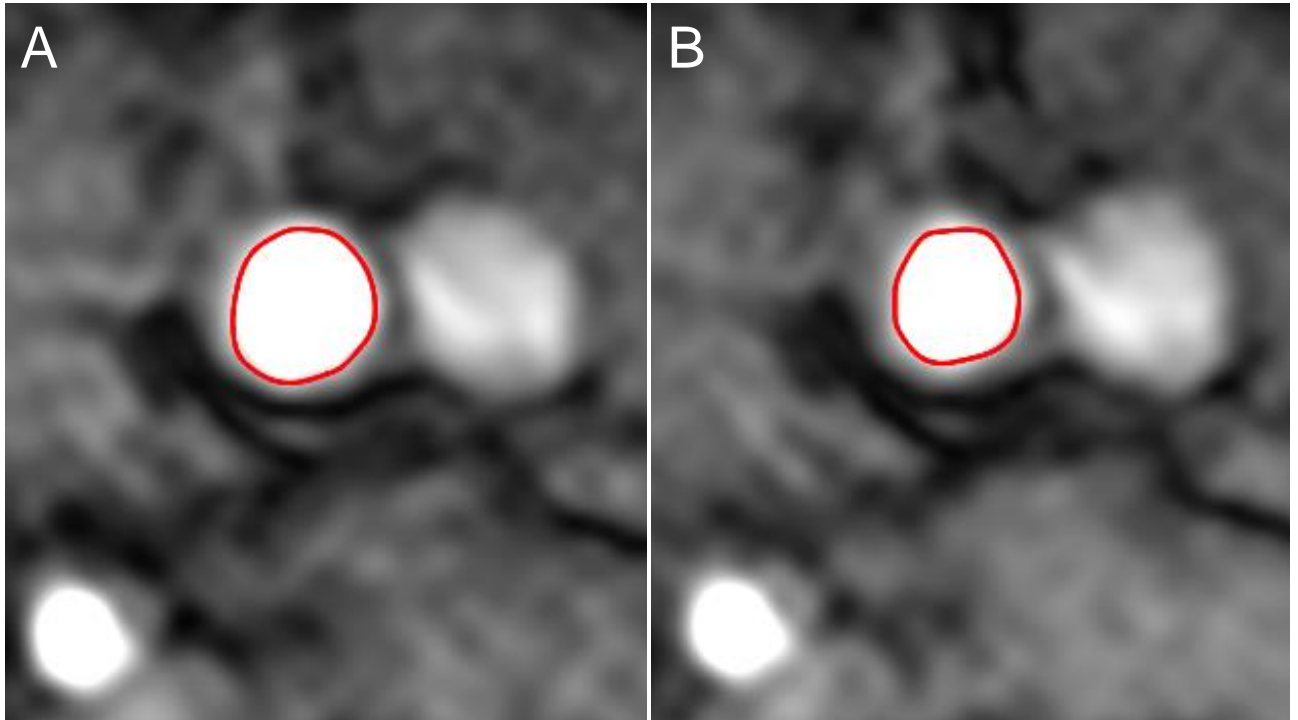
Aus der Differenz der äußeren und inneren Gefäßfläche ergab sich die Gefäßwandfläche (VWA) durch folgende Formel:

$$VWA = TVA - LA$$

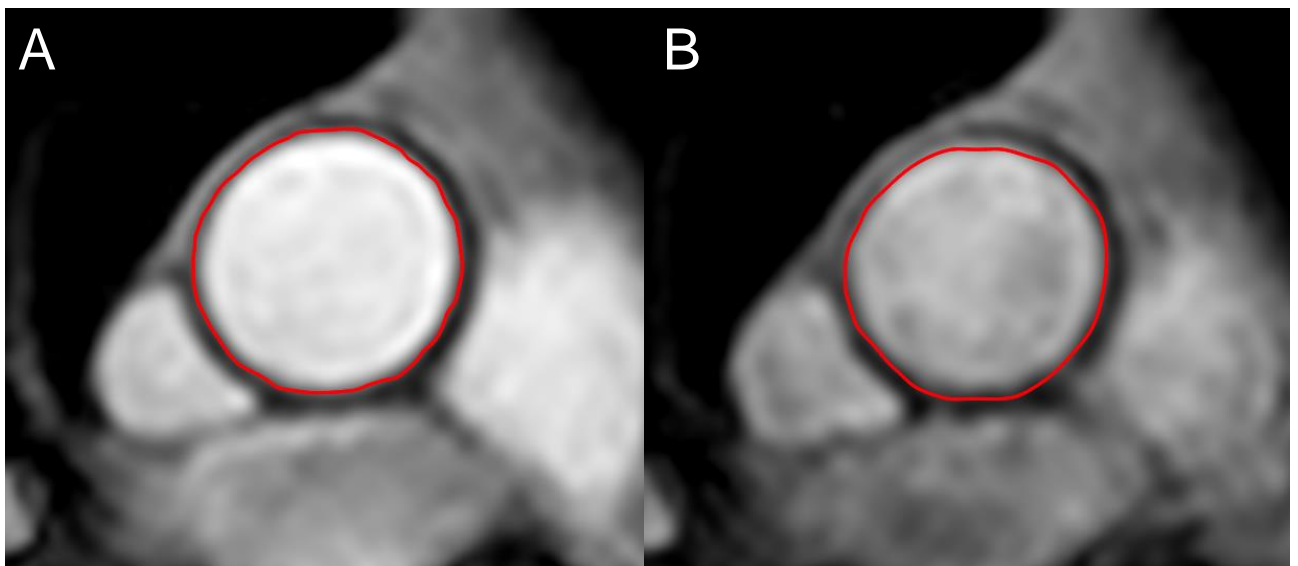
Mit dem Ziel der Berücksichtigung verschiedener Körperstaturen erfolgte die Normierung auf die Körperoberfläche (BSA) und die Berechnung des Quotienten aus VWA und BSA mit dem Ergebnis des Gefäß-Wand-Verhältnisses (VWR) [73]. Die im Folgenden aufgeführten Werte der VWR der A. carotis beziehen sich auf Mittelwerte der linken und rechten A. carotis.

### **3.4.2 Distensibilität**

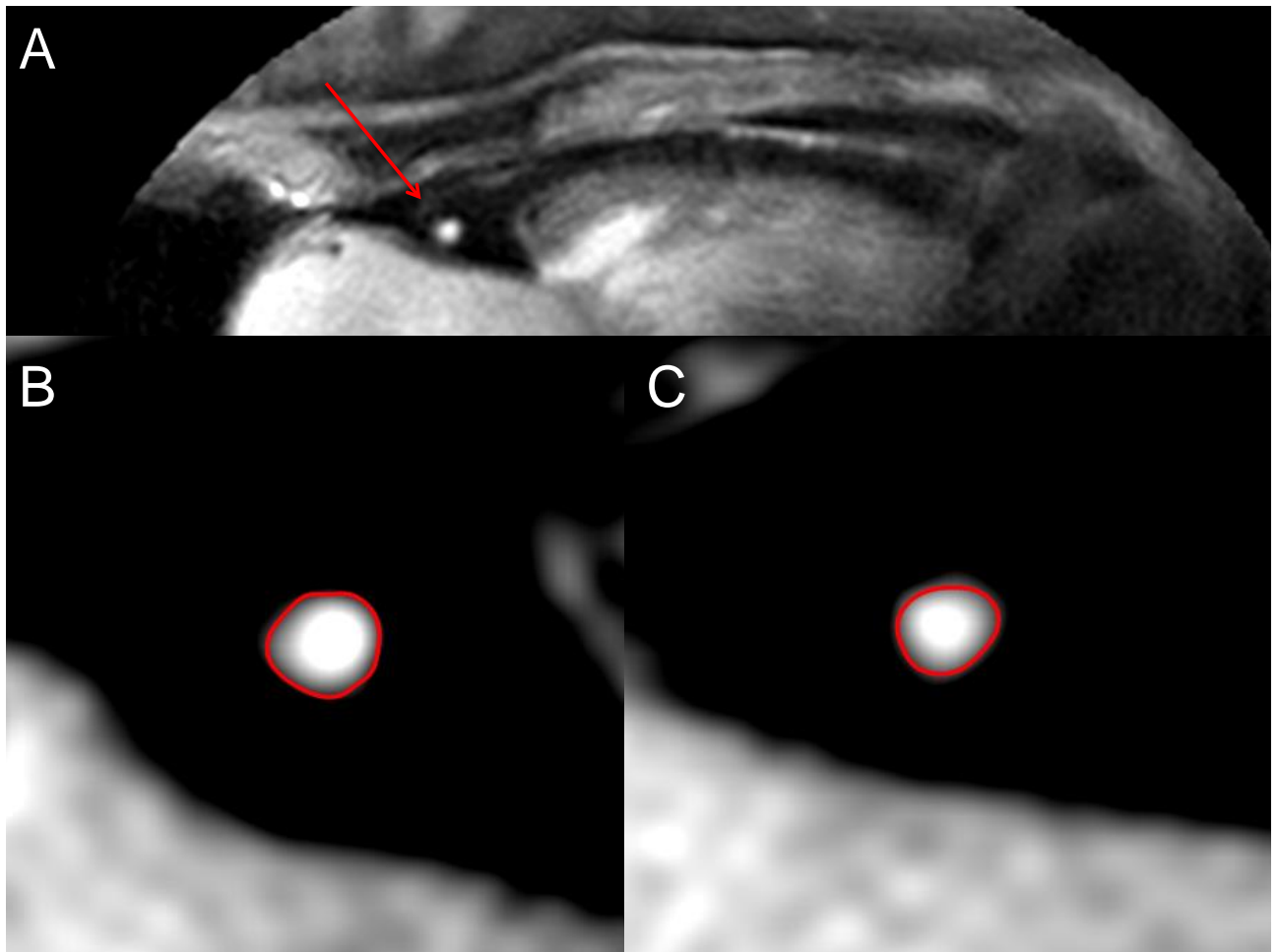
Die Datensätze zur Beurteilung der Änderung der Querschnittsfläche der A. carotis, der thorakalen Aorta und Koronararterien wurden mittels der full-width-at-half-maximum-Kriterien analysiert [74, 75]. Hierzu wurde eine validierte Software verwendet (Cine version 3.15.17, GE, Milwaukee, Wisconsin). Die Bilder wurden zur besseren Beurteilung auf einen bestimmten, den anatomischen Strukturen angepassten Faktor vergrößert und der Gefäßrand manuell markiert. Der Software-Algorithmus markierte nun automatisch im gesamten Datensatz die Gefäßränder und berechnete die Gefäßflächen, so dass eine Auswertung der Querschnittsflächendynamik über einen Herzzyklus möglich war (siehe Abbildungen 3-9–3-11).



**Abbildung 3-9** Exemplarische Auswertung der Gefäßfläche anhand der A. carotis communis. A = Maximales Gefäßlumen. B = Minimales Gefäßlumen. Vergrößerte Darstellung zur Auswertung.



**Abbildung 3-10** Exemplarische Auswertung der Gefäßfläche anhand der thorakalen Aorta. A = Maximales Gefäßlumen. B = Minimales Gefäßlumen. Vergrößerte Darstellung zur Auswertung.



**Abbildung 3-11** Exemplarische Auswertung der Gefäßfläche anhand der RCA. A = Übersichtsaufnahme und Identifikation der RCA. B = Maximales Gefäßlumen. C = Minimales Gefäßlumen. Vergrößerte Darstellung zur Auswertung.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Abhängigkeit der Querschnittsflächenveränderung über einen Herzzyklus durch den mittleren arteriellen Druck (Pulsdruck) berechneten wir im Anschluss die Distensibilität. Die Distensibilität (in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^3$ ) ist definiert als relative Veränderung der arteriellen Querschnittsfläche gegen eine Änderung des Blutdruck [76] und kann mit folgender Formel ausgedrückt werden:

$$(\text{Lumen}_{\max} - \text{Lumen}_{\min}) / (\text{Pulsdruck} \times \text{Lumen}_{\min})$$

Der Pulsdruck wurde aus dem brachial gemessenen Blutdruck während der magnetresonanztomographischen Aufnahmen errechnet und erfolgte nach

$$\text{Blutdruck}_{\text{syst}} - \text{Blutdruck}_{\text{diast}}$$

### 3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 23.0 für Mac OS X, Chicago, Illinois, USA). Die dargestellten Daten werden als Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung angegeben. Eine Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test analysiert. Die Patienten- und Probandencharakteristika wurden für kontinuierliche Parameter mittels Student's t-Test und für kategoriale Parameter mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Für die Berechnung statistischer Unterschiede der Studienparameter wurde bei normalverteilten Variablen der Student's t-Test und für nicht normalverteilte Variablen der Wilcoxon-Test angewandt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde zur Erfassung linearer Zusammenhänge der Studienvariablen benutzt. Die Intra- und Interobserver-Variabilität wurde nach der von Bland und Altman beschriebenen Methode [77] ausgewertet und der Interklassenkoeffizient (ICC) berechnet. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde anhand von wiederholten Auswertungen derselben Aufnahmen von 10 zufällig ausgewählten Patienten und Probanden bestimmt. Eine Variabilität von  $>0.6$  wurde als gut und von  $>0.7$  als exzellent eingestuft [78]. Alle Tests waren zweiseitig und ein  $p < 0.05$  wurde als statistisch signifikant definiert. Des Weiteren wurde ein  $p < 0.001$  als hochsignifikant bezeichnet.



## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Studienpopulation

Die Bildqualität der Messungen der A. carotis war in der Patientengruppe in 30 von 31 Fällen (97%) und in der Probandengruppe in acht von neun Fällen (89%) ausreichend. Bezüglich der Bildqualität der thorakalen Aorta konnten in der Patientengruppe in 29 von 31 Fällen (93%) und in der Probandengruppe in acht von neun Fällen (89%) die Datensätze ausgewertet werden. Bei der Darstellung der Koronargefäße gelang uns die Auswertung in 23 von 31 Fällen (74%) der Patienten und in allen Fällen (100%) bei den Probanden. Gründe für die Beeinträchtigung der Bildqualität waren Atmungs- und Bewegungsartefakte sowie eine erschwerte EKG-Triggerung. In diesen Fällen fand keine Auswertung statt.

### 4.2 Klinische Daten

Die klinischen Daten der Patienten und Probanden sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $62 \pm 10$  Jahre und bei den Probanden  $53 \pm 2$  Jahre ( $p < 0.001$ ). Bei den Patienten waren 20 der 31 Teilnehmer Männer (64%), bei den Probanden 2 von 9 der Teilnehmer (22%) ( $p = 0.025$ ). Der systolische Blutdruck betrug bei den Patienten im Mittel  $137 \pm 18$  und bei den Probanden  $120 \pm 12$  mmHg ( $p = 0.017$ ). Der diastolische Blutdruck war mit  $78 \pm 11$  mmHg bei den Patienten versus  $77 \pm 11$  mmHg bei den Probanden nicht erhöht ( $p = 0.741$ ). Der Pulsdruck war mit  $59 \pm 15$  mmHg versus  $50 \pm 14$  mmHg bei den Patienten signifikant erhöht ( $p = 0.001$ ), die Herzfrequenz mit  $75 \pm 15$  versus  $67 \pm 9$  bpm (beats per minute) nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0.064$ ). Bei 13 (42%) Patienten war eine vorbestehende koronare Herzerkrankung bekannt und 5 (16%) hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Bezüglich der Größe fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Probanden ( $170 \pm 8$  vs.  $168 \pm 10$  cm,  $p = 0.566$ ), jedoch bezüglich des Gewichts ( $90 \pm 13$  vs.  $74 \pm 19$  kg,  $p = 0.006$ ). Es ergab sich bei der Berechnung des BMI ein signifikanter Unterschied ( $31.28 \pm 4.23$  vs.  $25.9 \pm 5.03$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.003$ ), jedoch kein Unterschied in der Körperoberfläche ( $2.06 \pm 0.18$  vs.  $1.85 \pm 0.28$  m<sup>2</sup>,  $p = 0.057$ ).

Klinische Daten	Probanden (n = 9)	Patienten (n = 31)	p-Wert
Alter (Jahre)	53 ± 2 (53)	62 ± 10 (64)	0.001
Männer	2 (22%)	20 (64%)	0.025
SBD (mmHg)	120 ± 12 (123)	137 ± 18 (133)	0.017
DBD (mmHg)	75 ± 8 (75)	78 ± 11 (75)	0.741
Pulsdruck (mmHg)	45 ± 8 (48)	59 ± 15 (55)	0.001
HF (beats/min)	66 ± 10 (62)	75 ± 15 (72)	0.064
Bluthochdruck	0 (0%)	31 (100%)	0.001
Dyslipidemie	0 (0%)	30 (96.77%)	0.001
Diabetes	0 (0%)	31 (100%)	0.001
HbA1c (%)	0 (0%)	6.95 ± 0.65	0.001
Raucheranamnese	0 (0%)	6 (19.35%)	0.001
KHK	0 (0%)	13 (41.94%)	0.001
Familienanamnese KHE	0 (0%)	8 (25.81%)	0.001
PCI/Stent	0 (0%)	13 (41.94%)	0.001
CABG	0 (0%)	0 (0%)	NS
Myokardinfarkt	0 (0%)	5 (16.31%)	0.001
Größe (cm)	168 ± 10 (165)	170 ± 8 (169)	0.566
Gewicht (kg)	74 ± 19 (65)	90 ± 13 (90)	0.006
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1.85 ± 0.28 (1.67)	2.06 ± 0.18 (2.07)	0.057
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 5.03 (26.23)	31.28 ± 4.23 (31.35)	0.003

**Tabelle 4-1** Vergleich der klinischen Daten zwischen Patienten und Probanden. SBP = Systolischer Blutdruck. DBD = Diastolischer Blutdruck. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzerkrankung. PCI = Perkutane Koronarintervention. BMI = Body Mass Index. Alle Werte sind dargestellt als Anzahl (Prozent) und Mittelwert ± 1 Standardabweichung (Median).

### 4.3 Hauptgruppenanalyse

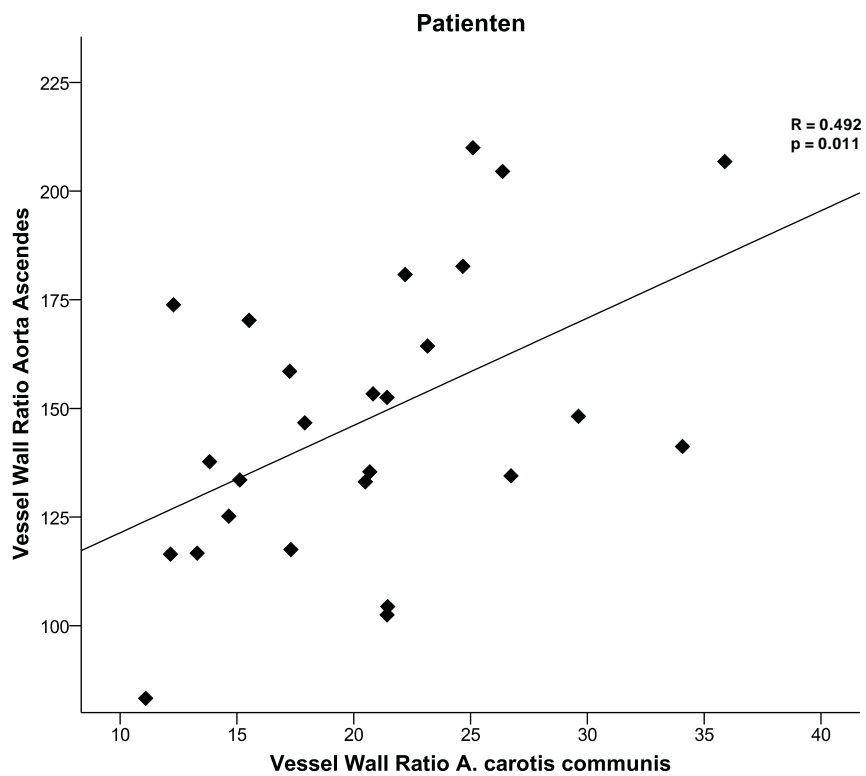
Die Resultate der MR-tomographischen Messungen finden sich in Tabelle 4-2

Parameter	Patienten (n = 31)	Probanden (n = 9)	p-Wert
<b>Querschnittsfläche in mm<sup>2</sup></b>			
A. carotis			
Lumen max.	45.23 ± 10.64 (45.52)	38.78 ± 11.04 (38.17)	0.145
Lumen min.	38.12 ± 9.61 (37.26)	33.62 ± 10.65 (32.09)	0.304
Thorakale Aorta			
Lumen max.	905.76 ± 176.22 (894.15)	823.38 ± 215.32 (877.86)	0.278
Lumen min.	759.65 ± 153.95 (715.46)	737.00 ± 210.79 (774.10)	0.739
Koronargefäß			
Lumen max.	16.89 ± 4.42 (16.14)	18.06 ± 5.95 (15.64)	0.529
Lumen min.	14.93 ± 3.74 (14.59)	14.23 ± 5.19 (13.07)	0.660
<b>Distensibilität in mmHg<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup></b>			
A. carotis	2.97 ± 1.28 (2.76)	3.91 ± 1.78 (3.71)	0.192
Thorakale Aorta	3.61 ± 2.39 (3.00)	3.01 ± 1.38 (2.64)	0.549
Koronargefäß	2.41 ± 1.66 (1.81)	6.35 ± 2.87 (6.20)	0.001
<b>Gefäßwandfläche in mm<sup>2</sup></b>			
A. carotis			
Äußeres Lumen	79.57 ± 19.26 (78.58)	55.63 ± 12.31 (54.35)	0.002
Inneres Lumen	37.24 ± 9.49 (36.08)	31.23 ± 9.07 (29.75)	0.122
Gefäßwandfläche	42.33 ± 11.55 (40.58)	24.41 ± 3.88 (24.45)	0.001
Vessel Wall Ratio in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	20.75 ± 6.02 (21.12)	13.18 ± 1.90 (13.74)	0.001
Thorakale Aorta			
Äußeres Lumen	1063.16 ± 175.51 (1032.90)	883.36 ± 203.09 (917.15)	0.021
Inneres Lumen	762.49 ± 142.81 (745.00)	725.06 ± 194.45 (751.20)	0.558
Gefäßwandfläche	300.68 ± 66.40 (279.50)	158.30 ± 23.40 (148.60)	0.001
Vessel Wall Ratio in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	147 ± 31.63 (141.24)	85.38 ± 8.54 (88.46)	0.001

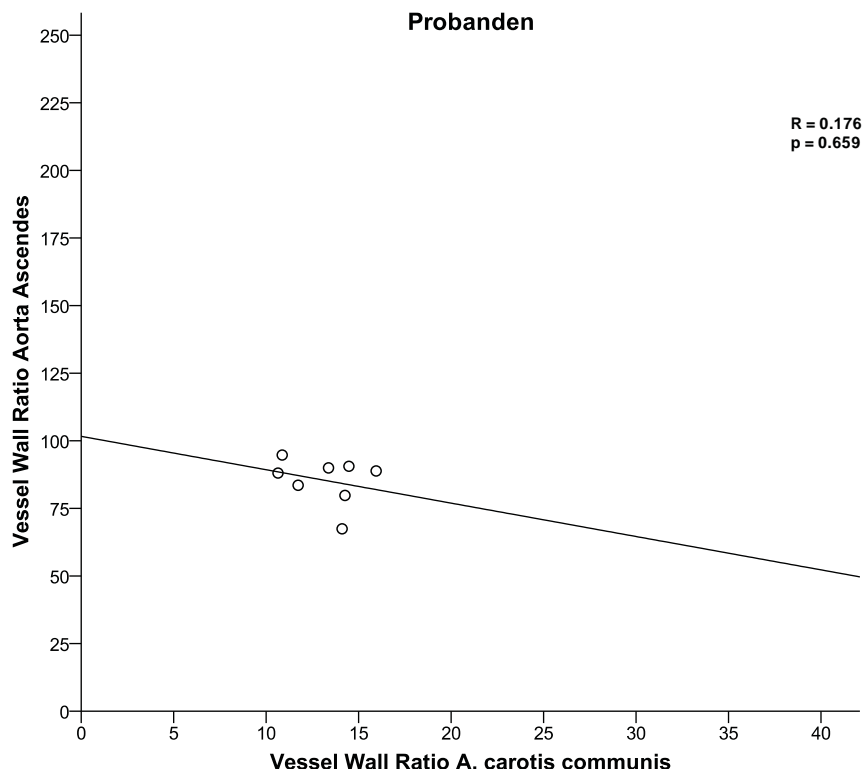
**Tabelle 4-2** Ergebnisse der MR-tomographischen Messungen zwischen Patienten mit DMT2 und Probanden

### **4.3.1 Korrelation der Gefäßwandflächen**

Bei der Korrelation der Gefäßwandfläche als Ausdruck der atherosklerotischen Last zeigte sich eine positive Korrelation ( $R = 0.492$ ,  $p = 0.011$ ) zwischen der VWR der A. carotis und der VWR der thorakalen Aorta der Patienten. Dieser Zusammenhang konnte in der gesunden Vergleichsgruppe nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildungen 4-12 und 4-13).



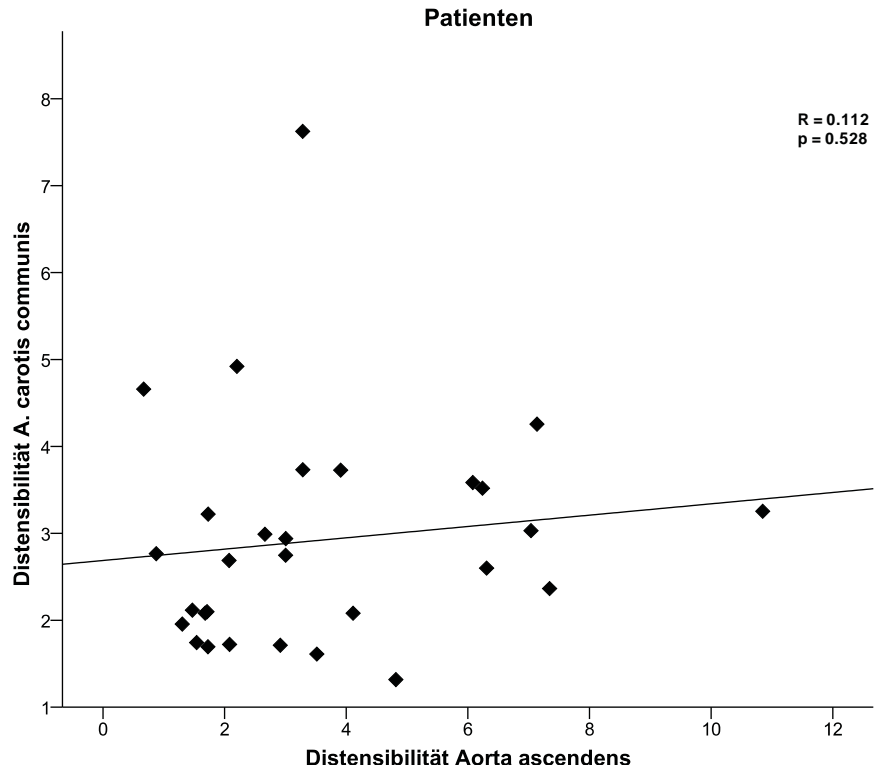
**Abbildung 4-12** Korrelation von VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der A. carotis und thorakaler Aorta der Patienten



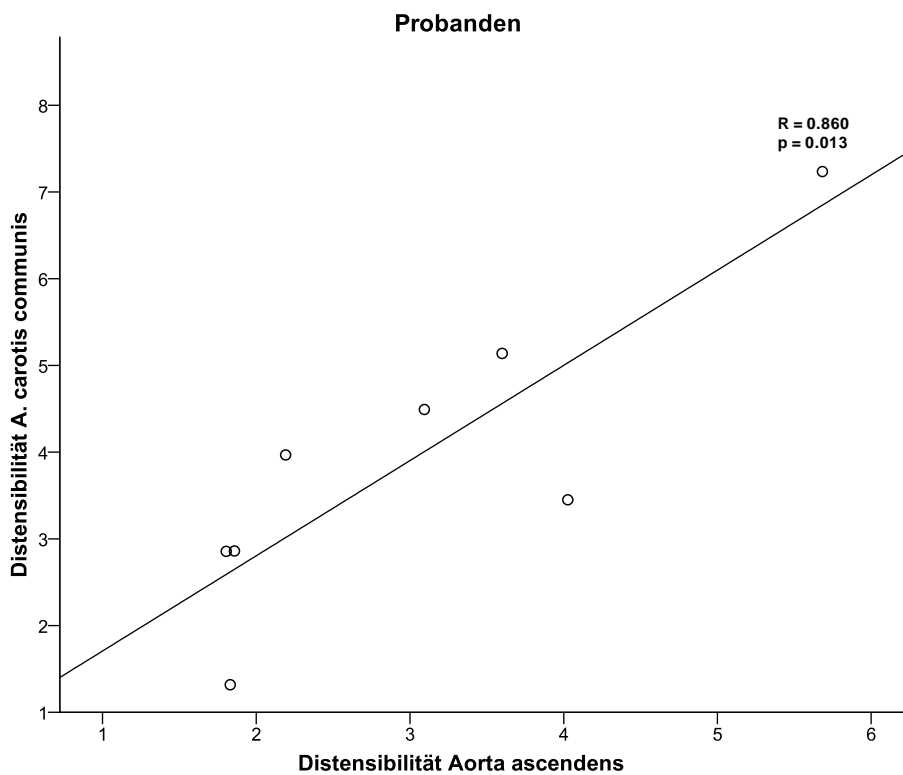
**Abbildung 4-13** Korrelation VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  von A. carotis und thorakaler Aorta der Probanden

### **4.3.2 Korrelation der Distensibilitäten**

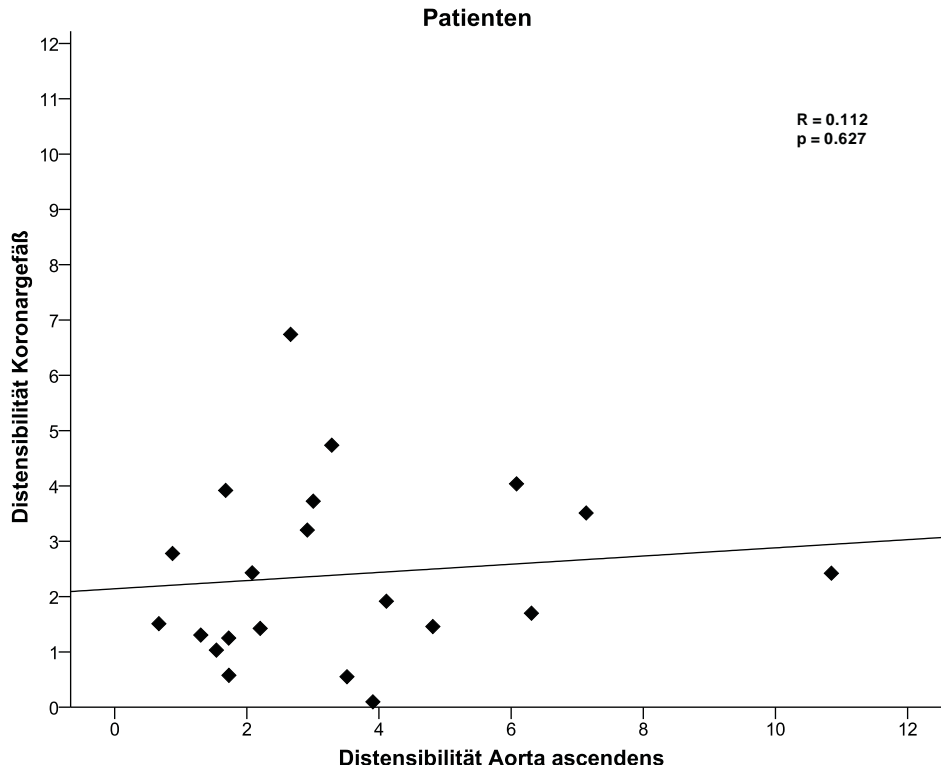
Bei der Korrelation der Distensibilitäten der Gefäßgebiete als Ausdruck der Gefäßfunktion fanden wir keine signifikanten Korrelationen bis auf eine Korrelation der Distensibilität der thorakalen Aorta und der Distensibilität der A. carotis in der gesunden Vergleichsgruppe (siehe Abbildungen 4-14–4.19).



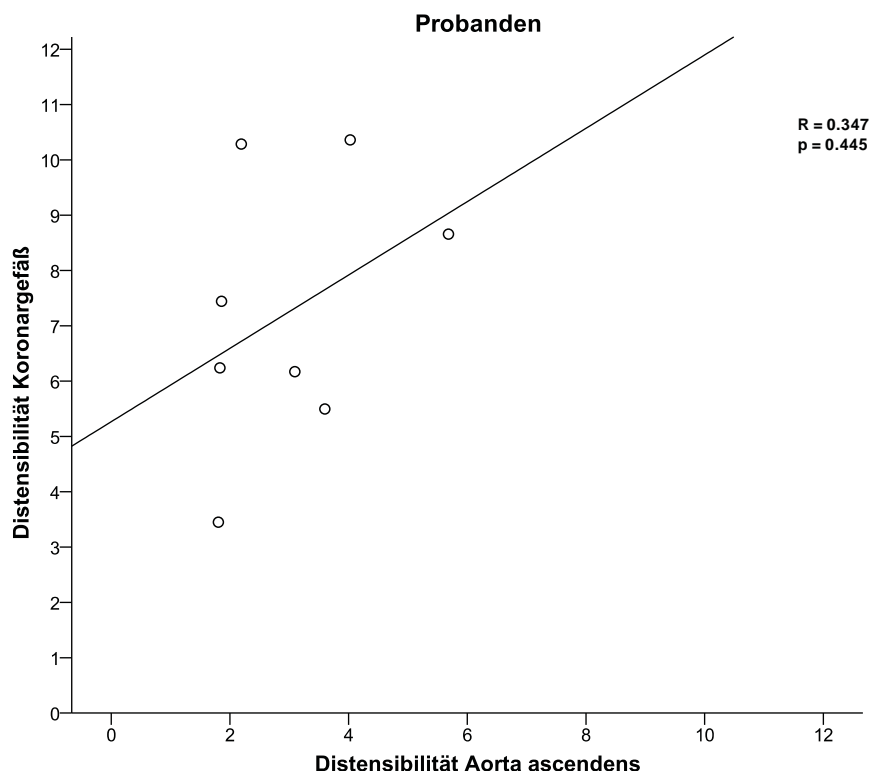
**Abbildung 4-14** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der thorakalen Aorta und der A. carotis der Patienten



**Abbildung 4-15** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der thorakalen Aorta und der A. carotis der Probanden

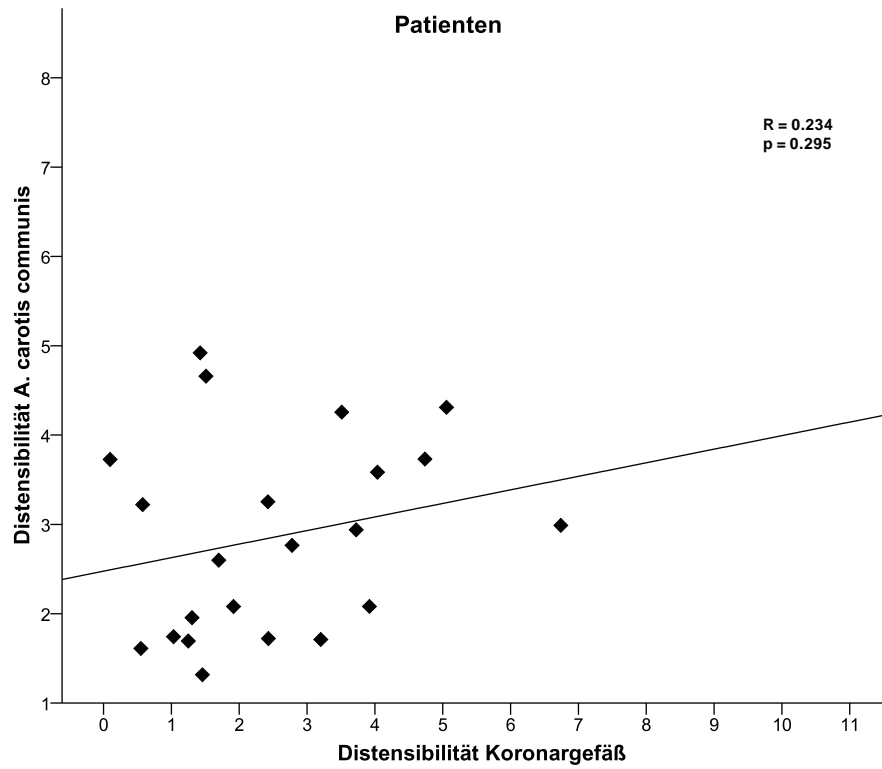


**Abbildung 4-16** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der thorakalen Aorta und der Koronargefäße bei den Patienten

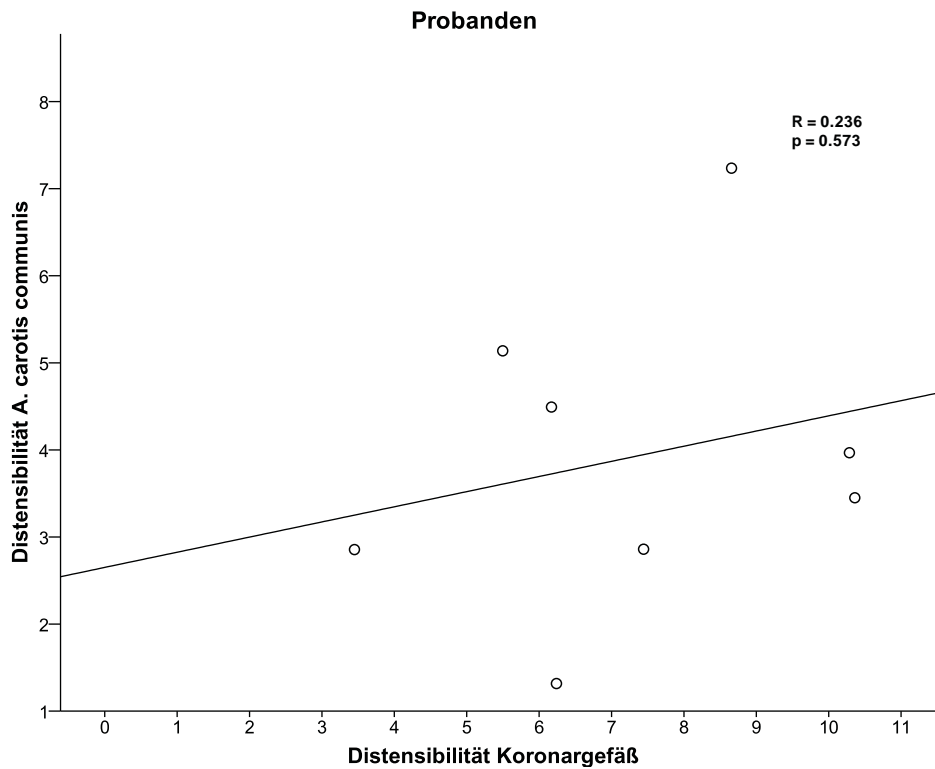


**Abbildung 4-17** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der thorakalen Aorta und der Koronargefäße bei den Probanden





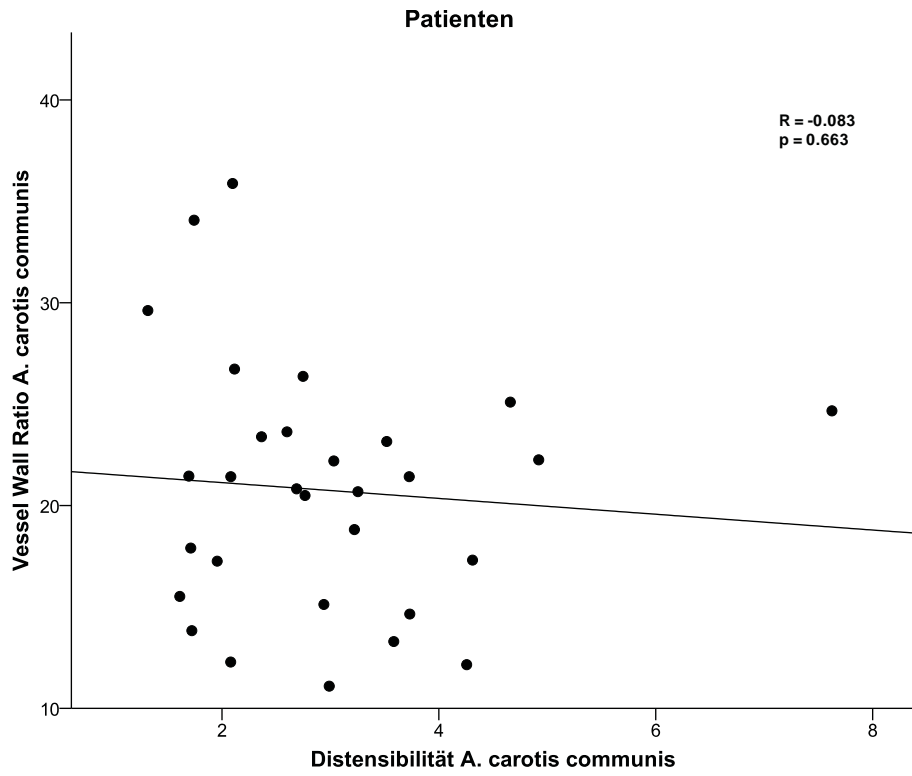
**Abbildung 4-18** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der Koronargefäße und der A. carotis bei den Patienten



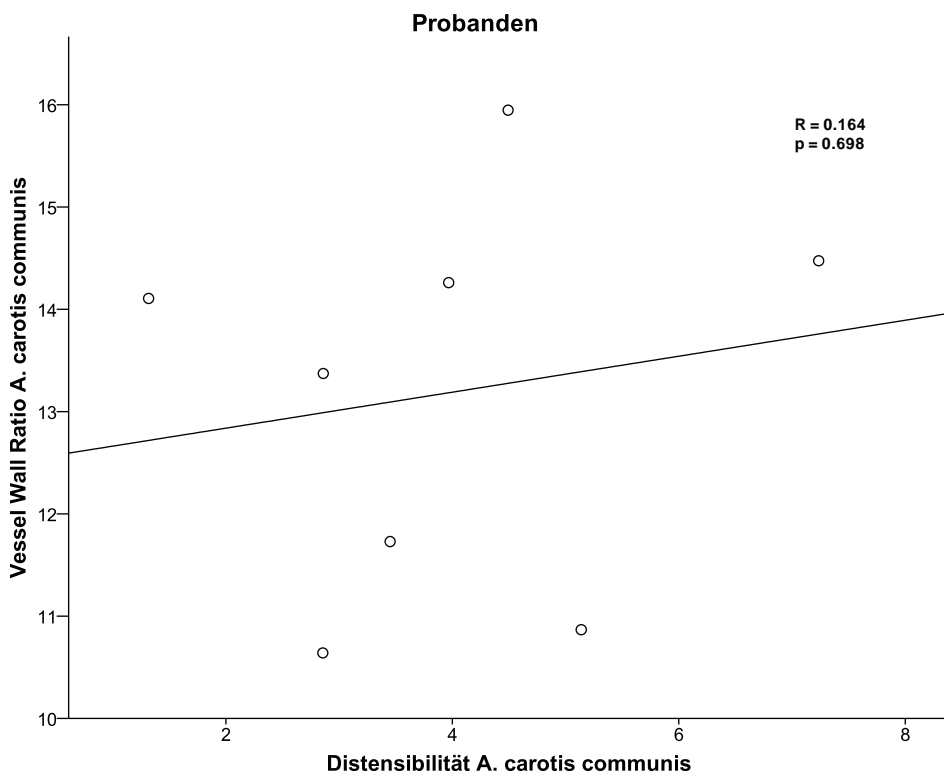
**Abbildung 4-19** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der Koronargefäße und der A. carotis bei den Probanden

### **4.3.3 Korrelation der Gefäßwandfläche und Distensibilität**

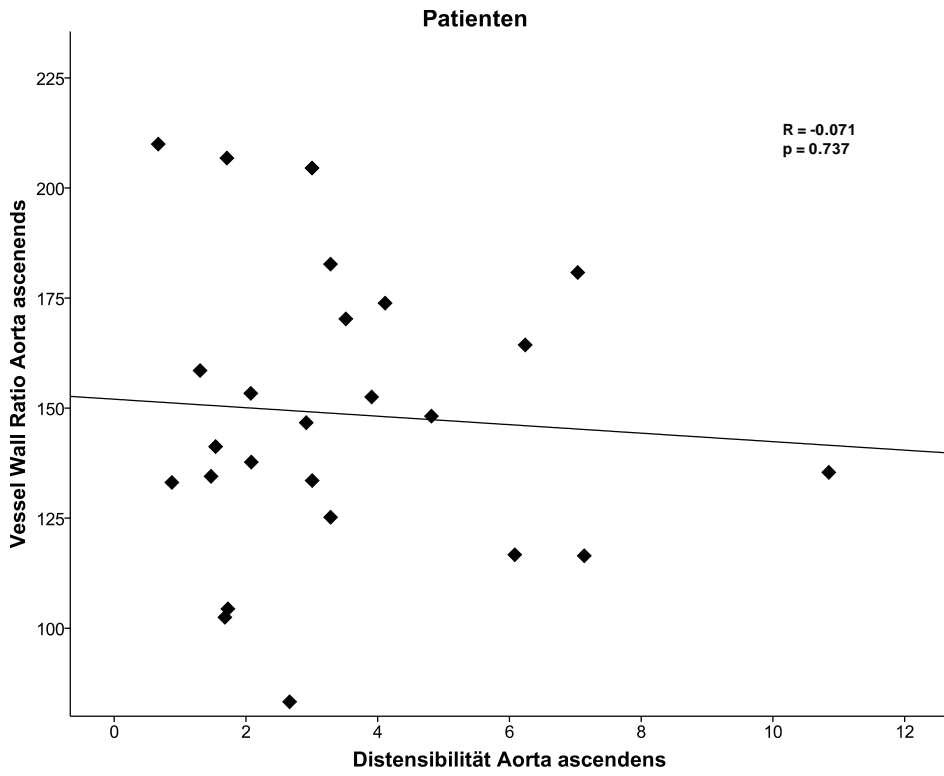
Bei der Korrelation der Gefäßwandfläche und der Distensibilität innerhalb der Gefäßgebiete zeigte sich keine Korrelation der Gefäßmorphologie und -funktion (siehe Abbildung 4.20–4.23).



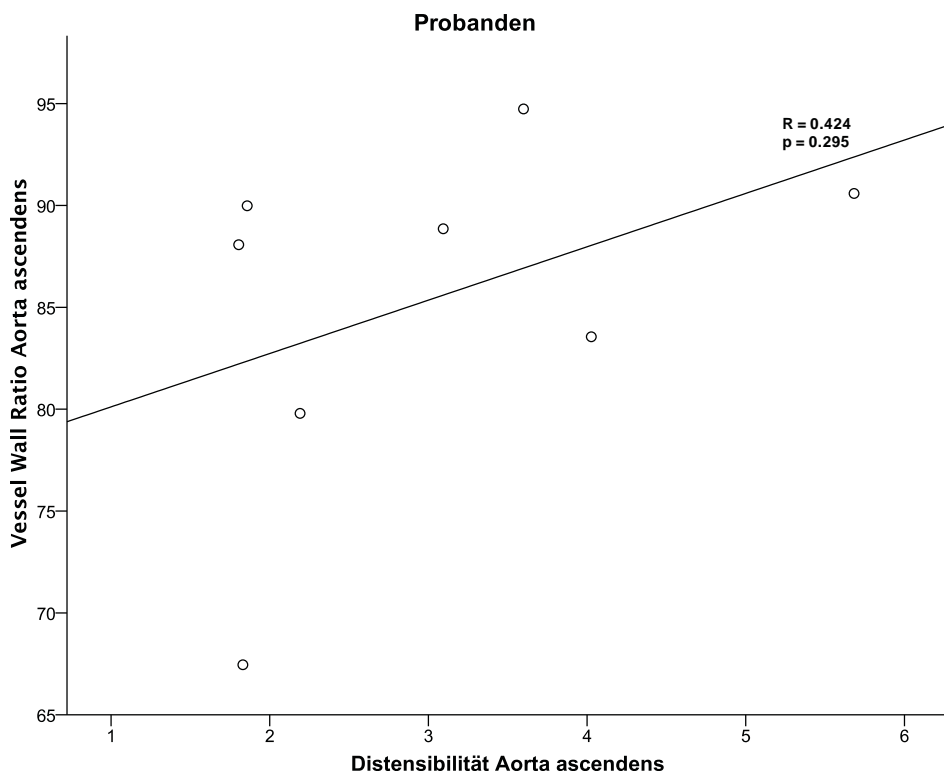
**Abbildung 4-20** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der A. carotis und der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der A. carotis bei den Patienten



**Abbildung 4-21** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der A. carotis und der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der A. carotis bei den Probanden

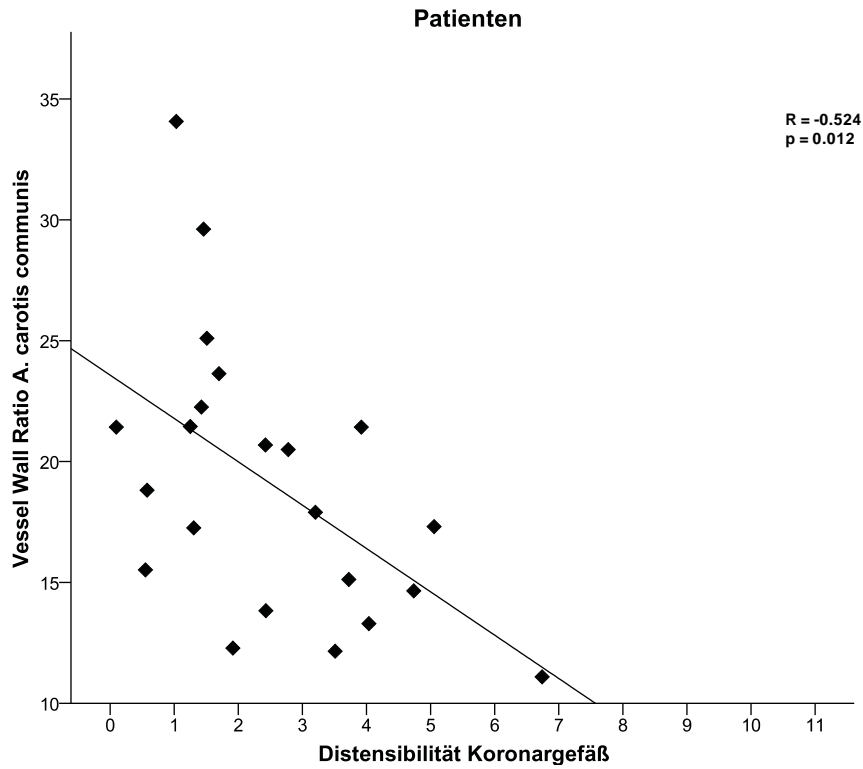


**Abbildung 4-22** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der thorakalen Aorta und der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der thorakalen Aorta bei den Patienten

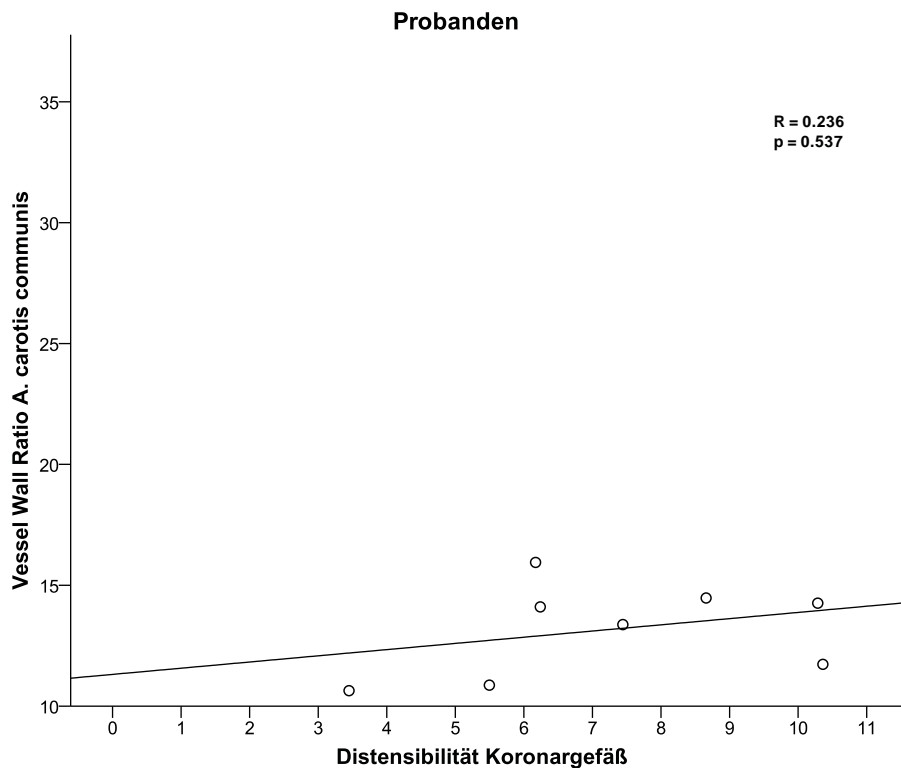


**Abbildung 4-23** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der thorakalen Aorta und der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der thorakalen Aorta bei den Probanden

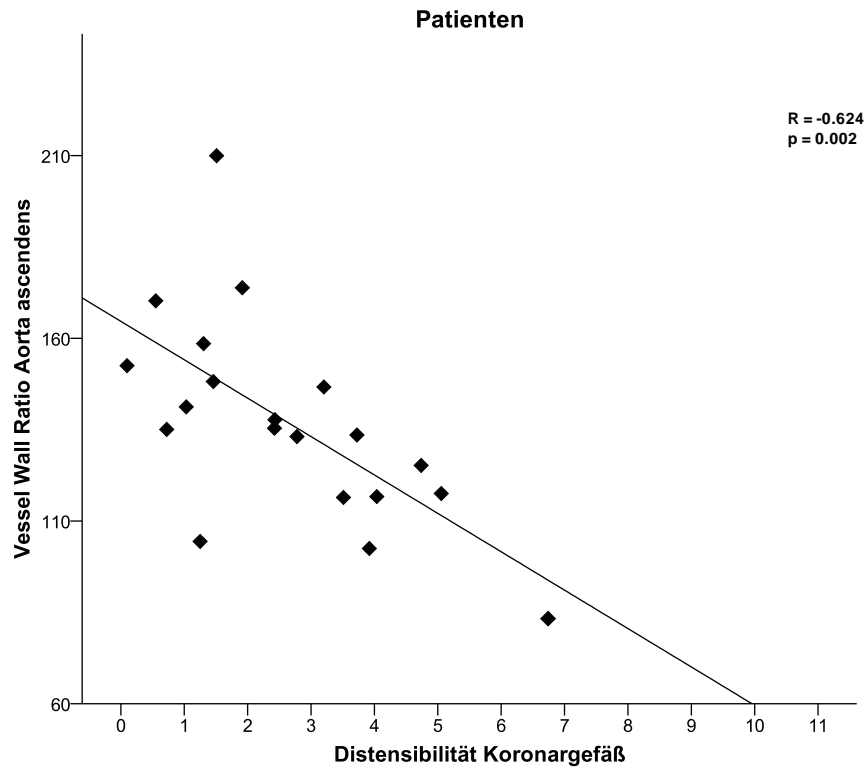
Bei der Korrelation der Gefäßwandfläche und der Distensibilität zwischen den Gefäßgebieten zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Distensibilität der Koronararterien mit der VWR der A. carotis ( $R = -0.524$ ,  $p = 0.012$ ) und der VWR der thorakalen Aorta ( $R = -0.624$ ,  $p = 0.002$ ) in der Patientengruppe. Dieser Effekt zeigte sich in der gesunden Vergleichsgruppe nicht (siehe Abbildung 4.24–4.27).



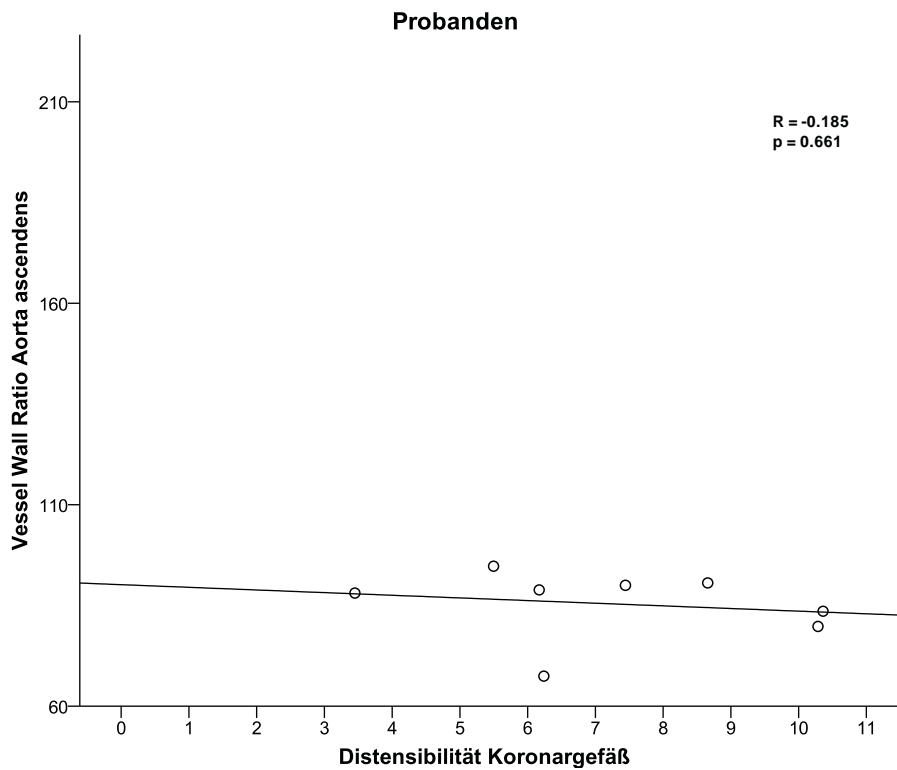
**Abbildung 4-24** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der Koronargefäße mit der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der A. carotis der Patienten



**Abbildung 4-25** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der Koronargefäße mit der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der A. carotis der Probanden



**Abbildung 4-26** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der Koronargefäße mit der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der thorakalen Aorta bei Patienten



**Abbildung 4-27** Korrelation der Distensibilität in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  der Koronargefäße mit der VWR in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  der thorakalen Aorta bei Probanden

## 4.4 Subgruppenanalyse

### 4.4.1 Patienten ohne KHK und mit KHK

Die Resultate der MR-tomographischen Messungen finden sich in Tabelle 4-3.

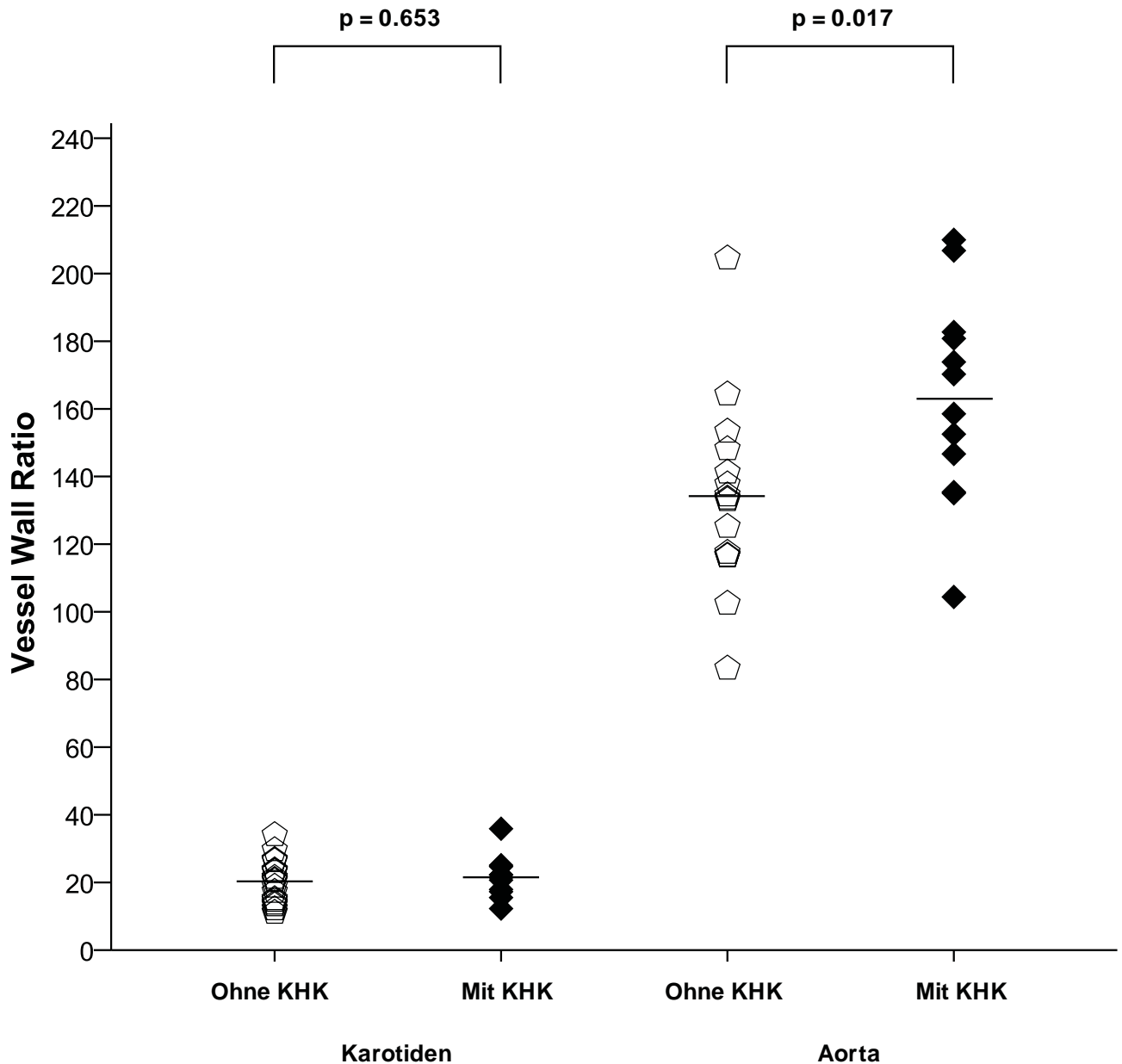
Parameter	Ohne KHK (n = 18)	Mit KHK (n = 13)	p-Wert
<b>Querschnittsfläche in mm<sup>2</sup></b>			
A. carotis			
Lumen max.	43.15 ± 10.13 (39.81)	48.35 ± 10.48 (51.06)	0.208
Lumen min.	37.61 ± 9.20 (35.89)	38.89 ± 10.15 (42.65)	0.737
Thorakale Aorta			
Lumen max.	909.94 ± 176.28 (926.15)	899.84 ± 175.96 (838.06)	0,885
Lumen min.	769.06 ± 160.41 (715.46)	746.30 ± 143.25 (716.95)	0.703
Koronargefäß			
Lumen max.	17.51 ± 4.90 (17.87)	16.02 ± 3.73 (14.84)	0.900
Lumen min.	15.01 ± 3.96 (15.02)	14.82 ± 3.61 (13.24)	0.660
<b>Distensibilität in mmHg<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup></b>			
A. carotis	2.82 ± 0.83 (2.76)	3.20 ± 1.73 (2.56)	0.507
Thorakale Aorta	3.61 ± 2.14 (3.00)	3.60 ± 2.71 (3.10)	0.996
Koronargefäß	3.10 ± 1.75 (3.15)	1.44 ± 0.91 (1.36)	0.007
<b>Gefäßwandfläche in mm<sup>2</sup></b>			
A. carotis			
Äußeres Lumen	77.08 ± 19.83 (74.40)	83.30 ± 17.73 (79.90)	0.395
Inneres Lumen	35.87 ± 10.36 (33.98)	39.29 ± 7.54 (40.35)	0.320
Gefäßwandfläche	41.21 ± 11.60 (38.98)	44.00 ± 11.28 (43.15)	0.533
VWR in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	20.33 ± 6.22 (20.66)	21.39 ± 5.65 (21.44)	0.653
Thorakale Aorta			
Äußeres Lumen	1074.73 ± 171.21 (1032.90)	1048.71 ± 179.69 (1037.70)	0.715
Inneres Lumen	800.95 ± 134.94 (770.00)	714.40 ± 137.72 (706.80)	0.123
Gefäßwandfläche	273.77 ± 56.21 (263.00)	334.31 ± 62.72 (318.30)	0.018
VWR in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	134.14 ± 27.15 (133.54)	163.08 ± 29.40 (164.40)	0.017

**Tabelle 4-3** Ergebnisse der MR-tomographischen Messungen zwischen Patienten mit KHK und Patienten ohne KHK



#### 4.4.1.1 Vergleich der Gefäßwandflächen

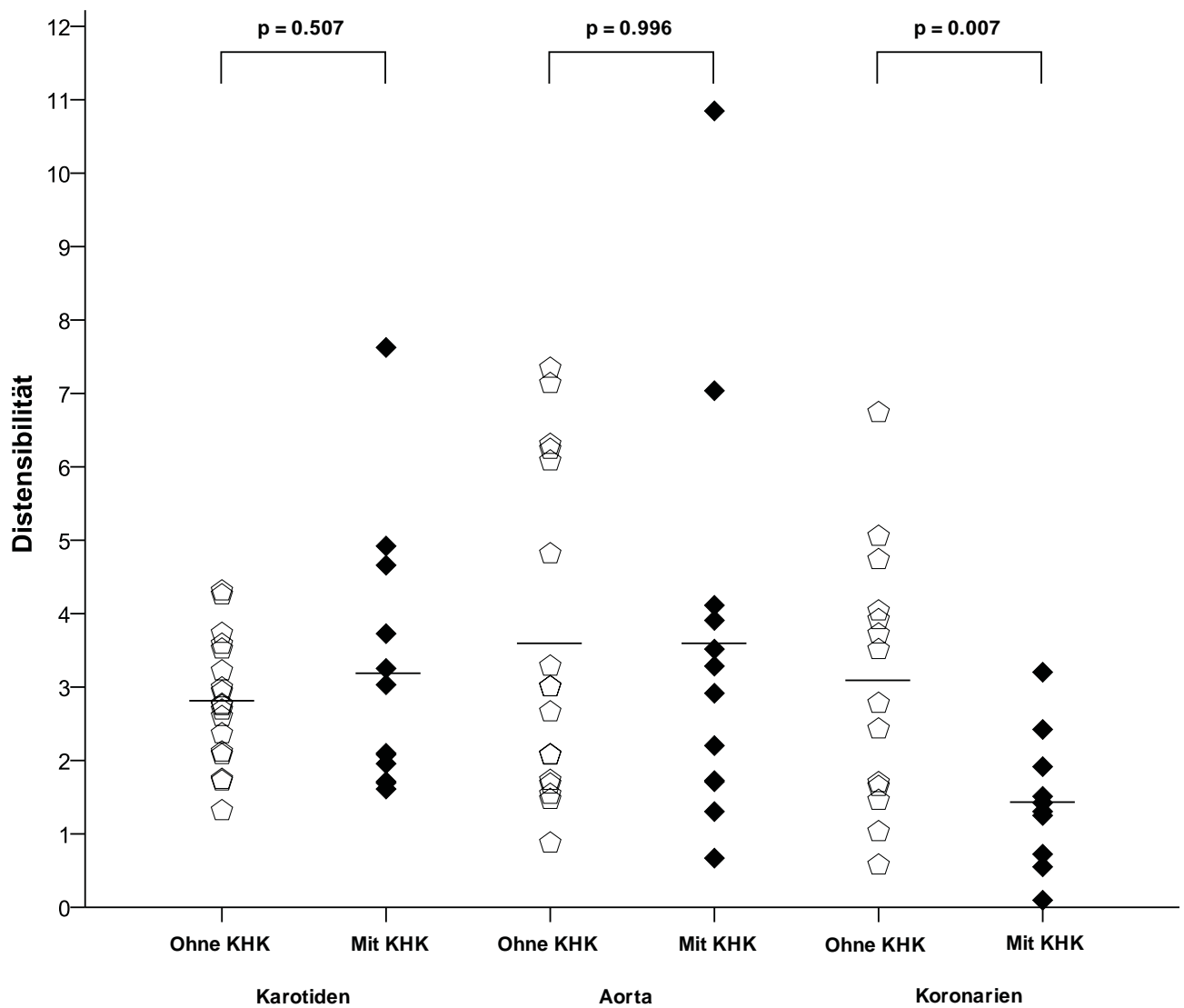
Im Vergleich der Gefäßwandfläche zwischen Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK zeigte sich eine statistisch signifikant höhere VWR der thorakalen Aorta (siehe Tabelle 4-3 und Abbildung 4-28). Die VWR der A. carotis war zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.



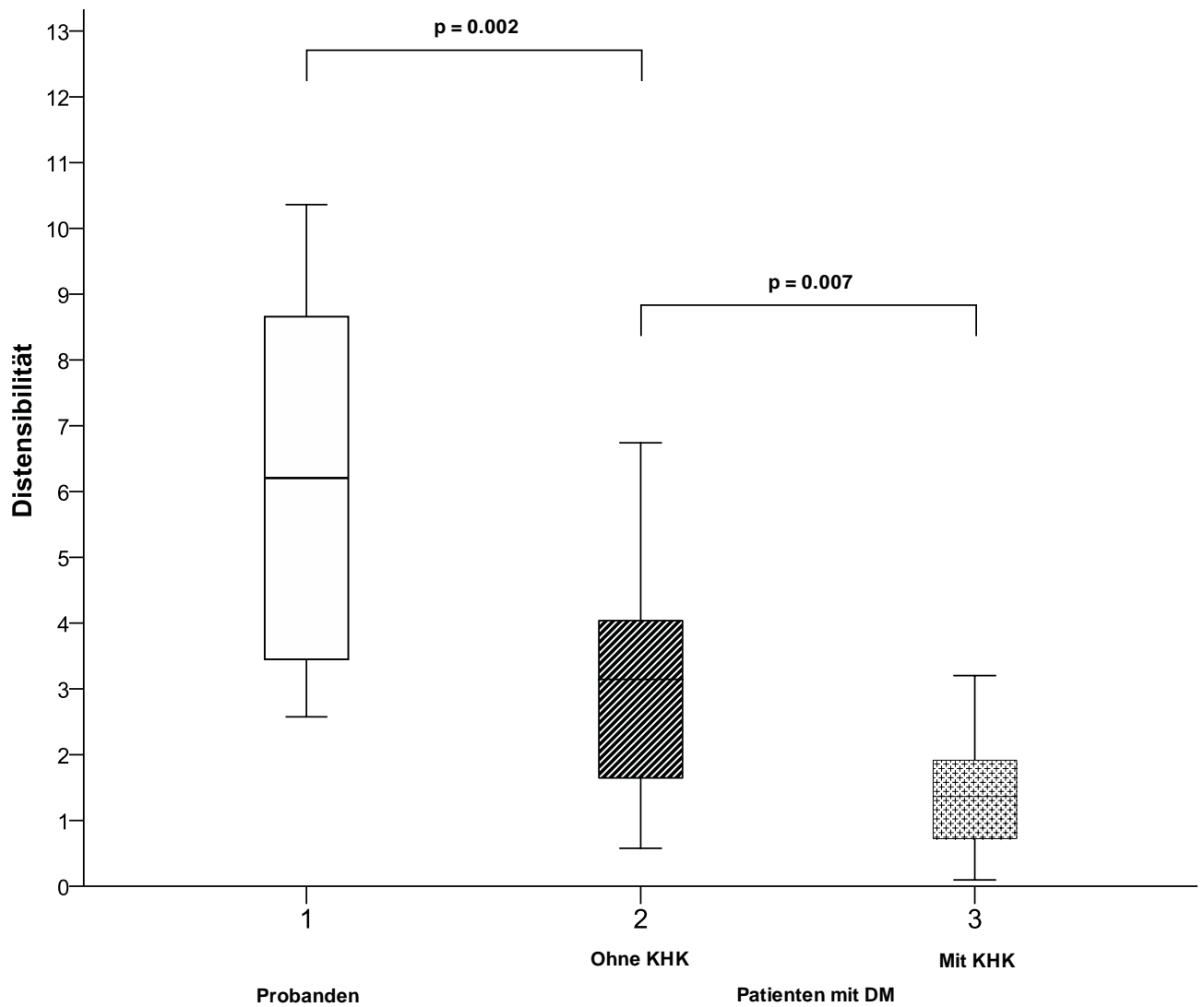
**Abbildung 4-28** Vergleich der Gefäßwandflächen zwischen Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK. Alle Werte in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$

#### 4.4.1.2 Vergleich der Distensibilitäten

Zwischen der Vergleichsgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der koronaren Distensibilität bei den Patienten mit DMT2 und KHK (siehe Tabelle 4-3 und Abbildung 4-29). Im Rahmen der Analyse der gesamten Daten fand sich bei der Betrachtung der koronaren Distensibilität eine progrediente Abnahme zwischen den Probanden sowie den Patienten mit DM ohne KHK und mit KHK (siehe Abbildung 4-30).



**Abbildung 4-29** Vergleich der Distensibilitäten zwischen Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK. Alle Werte in mmHg<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup>



**Abbildung 4-30** Vergleich der koronaren Distensibilität der Probanden sowie der Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK. Alle Werte in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$

#### 4.4.2 Alterskorrigierte Vergleichsgruppe

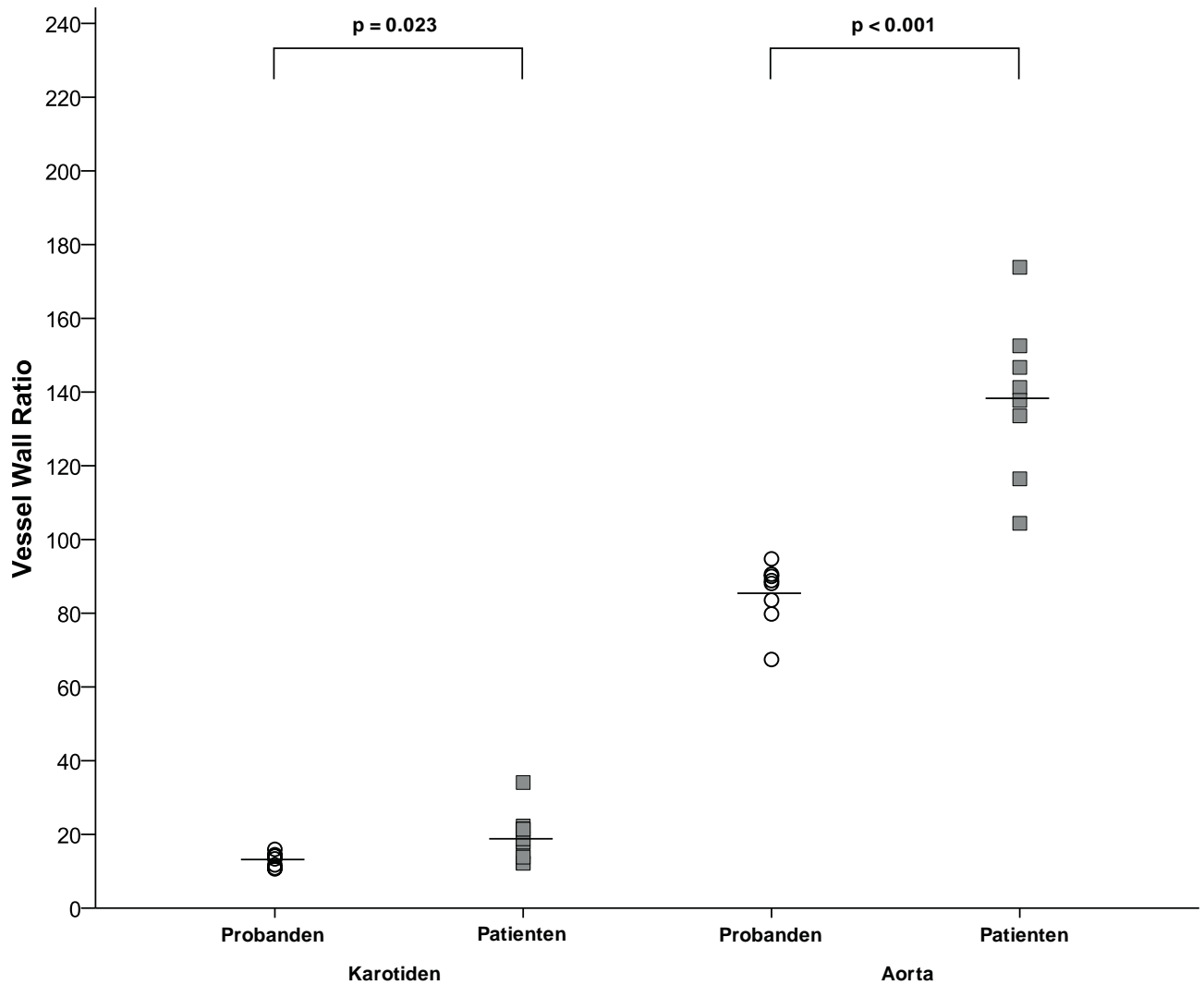
Die Resultate der MR-tomographischen Messungen finden sich in Tabelle 4-4.

Parameter	Patienten (n = 10)	Probanden (n = 9)	p-Wert
<b>Querschnittsfläche in mm<sup>2</sup></b>			
A. carotis			
Lumen max.	47.12 ± 10.76 (50.10)	38.78 ± 11.04 (38.17)	0.124
Lumen min.	41.36 ± 9.97 (43.39)	33.62 ± 10.65 (32.09)	0.131
<b>Thorakale Aorta</b>			
Lumen max.	875.78 ± 176.08 (836.75)	823.38 ± 215.32 (877.86)	0.587
Lumen min.	763.96 ± 181.61 (687.24)	737.00 ± 210.79 (774.10)	0.779
<b>Koronargefäß</b>			
Lumen max.	15.22 ± 3.07 (15.18)	18.06 ± 5.95 (15.64)	0.201
Lumen min.	13.89 ± 2.83 (13.90)	14.23 ± 5.19 (13.07)	0.860
<b>Distensibilität in mmHg<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup></b>			
A. carotis	2.80 ± 1.20 (2.51)	3.91 ± 1.78 (3.71)	0.155
Thorakale Aorta	3.04 ± 1.70 (2.56)	3.01 ± 1.38 (2.64)	0.973
Koronargefäß	1.92 ± 1.26 (1.67)	6.35 ± 2.87 (6.20)	0.001
<b>Gefäßwandfläche in mm<sup>2</sup></b>			
A. carotis			
Äußeres Lumen	78.31 ± 20.94 (74.28)	55.63 ± 12.31 (54.35)	0.012
Inneres Lumen	38.52 ± 9.30 (37.10)	31.23 ± 9.07 (29.75)	0.114
Gefäßwandfläche	39.79 ± 12.37 (38.10)	24.41 ± 3.88 (24.45)	0.003
VWR in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	18.93 ± 6.54 (18.36)	13.18 ± 1.90 (13.74)	0.023
<b>Thorakale Aorta</b>			
Äußeres Lumen	1061.80 ± 143.28 (1074.10)	883.36 ± 203.09 (917.15)	0.064
Inneres Lumen	767.50 ± 142.55 (754.90)	725.06 ± 194.45 (751.20)	0.627
Gefäßwandfläche	294.30 ± 52.78 (285.95)	158.30 ± 23.40 (148.60)	0.001
VWR in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	138.30 ± 21.36 (139.49)	85.38 ± 8.54 (88.46)	0.001

**Tabelle 4-4** Ergebnisse der MR-tomographischen Messungen zwischen einer altersjustierten Patientengruppe und Probanden

#### 4.4.2.1 Vergleich der Gefäßwandflächen

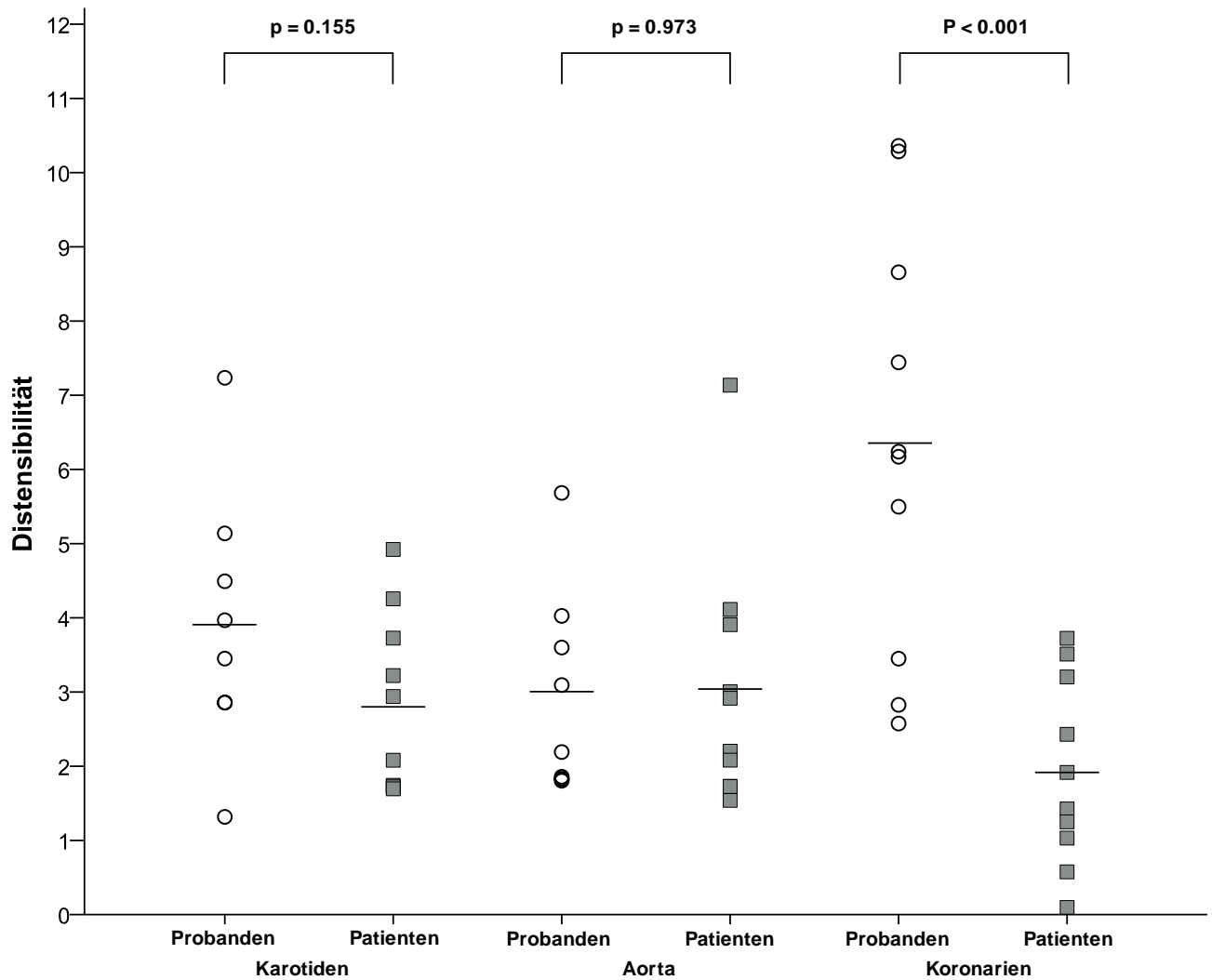
Im Vergleich der Gefäßwandflächen zeigte sich die VWR der A. carotis und der thorakalen Aorta zwischen einer alterskorrigierten Vergleichsgruppe der Patienten und den Probanden signifikant erhöht (siehe Tabelle 4-4 und Abbildung 4-31).



**Abbildung 4-31** Vergleich der Gefäßwandflächen zwischen einer alterskorrigierten Patientengruppe (n = 10) und Probanden (n = 9). Alle Werte in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$

#### 4.4.2.2 Vergleich der Distensibilitäten

Im Vergleich der Distensibilitäten zeigte sich die koronare Distensibilität zwischen einer alterskorrigierten Vergleichsgruppe der Patienten und den Probanden signifikant erhöht (siehe Tabelle 4-4 und Abbildung 4-32). Zwischen der Distensibilität der A. carotis und der thorakalen Aorta der Vergleichsgruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.



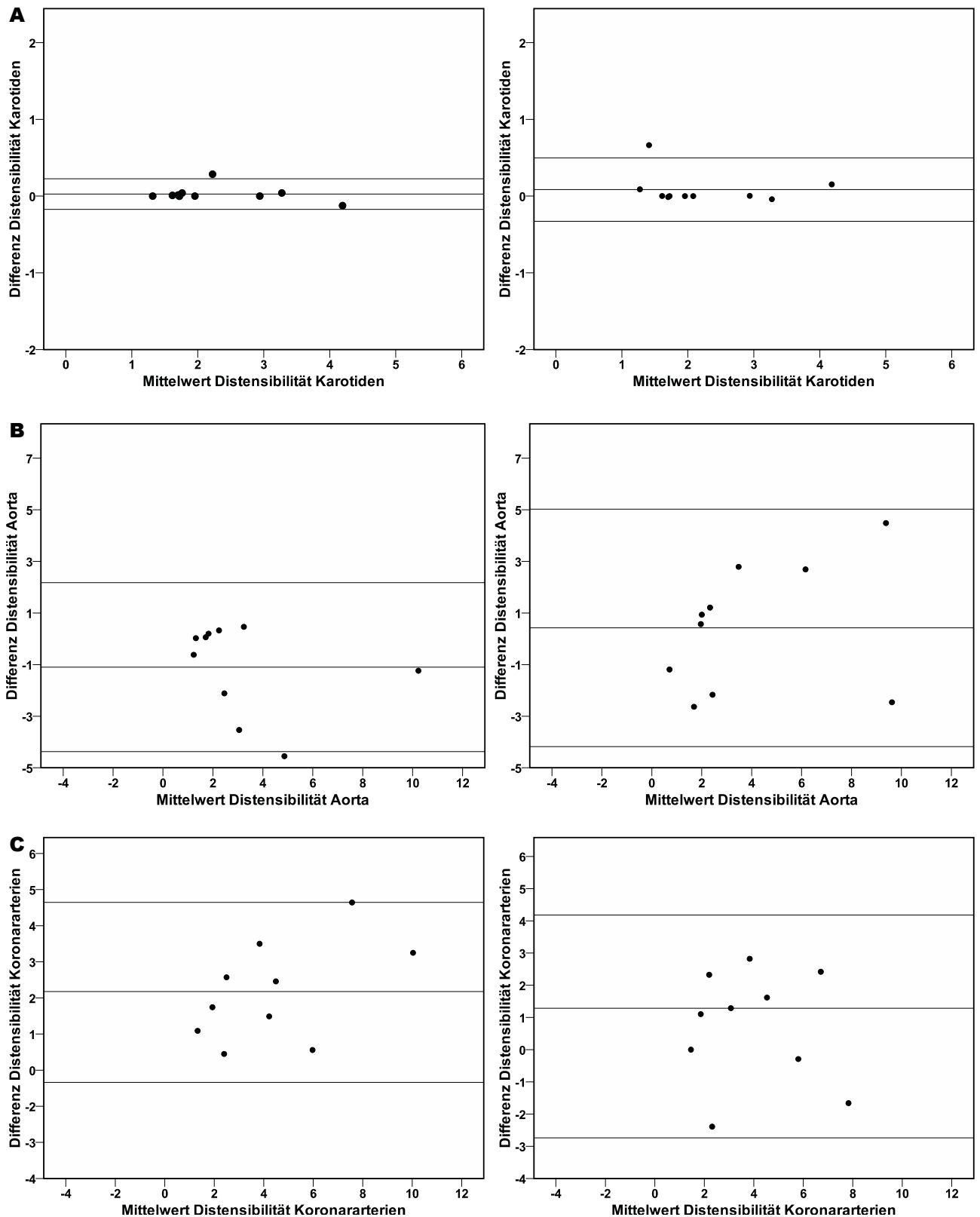
**Abbildung 4-32** Vergleich der Distensibilität zwischen einer alterskorrigierten Patientengruppe und Probanden. Alle Werte in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$

#### 4.5 Intra- und Interobserver-Variabilität

Die Resultate der Intra- und Interobserver-Variabilitäts-Messungen finden sich in Tabelle 4-5. Die Darstellung der Intra- und Interobserver-Variabilität finden sich in den Abbildungen 4-33–4.34. Die Ergebnisse zeigten eine exzellente Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit.

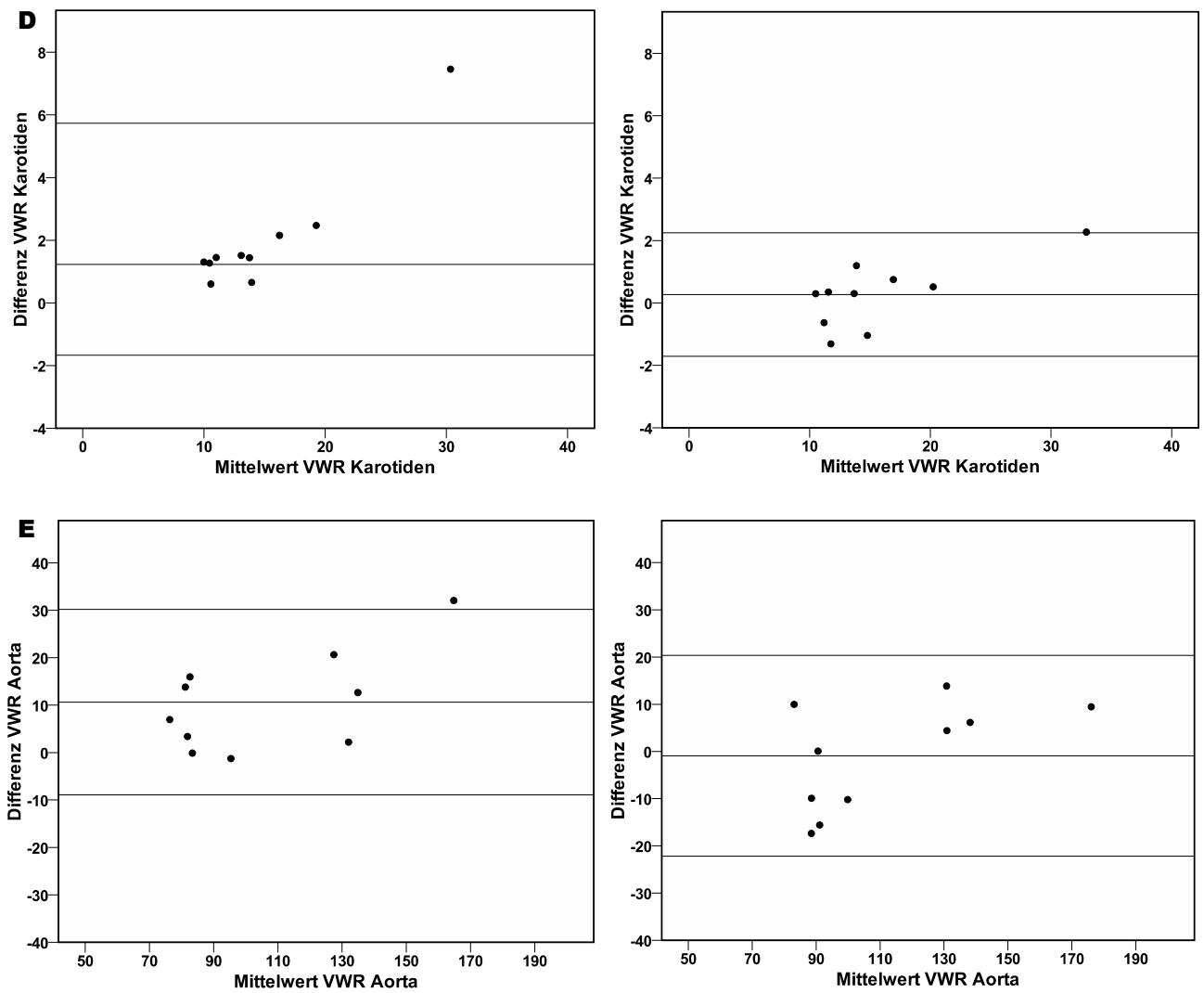
Parameter	Intra-observer concordance (ICC; 95% CI)	Inter-observer concordance (ICC; 95% CI)
<b>Distensibilität in mmHg<sup>-1</sup> x 10<sup>-3</sup></b>		
A. carotis	0.99 (0.98/0.99) p < 0.001	0.98 (0.94/0.99) p < 0.001
Thorakale Aorta	0.86 (0.45/0.97) p = 0.001	0.86 (0.45/0.96) p = 0.004
Koronargefäß	0.87 (-0.02/0.97) p < 0.001	0.83 (0.37/0.96) p = 0.006
<b>Vessel Wall Ratio in mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup></b>		
A. carotis	0.95 (0.37/0.98) p < 0.001	0.99 (0.97/0.99) p < 0.001
Thorakale Aorta	0.95 (0.51/0.99) p < 0.001	0.96 (0.87/0.99) p < 0.001

**Tabelle 4-5** Ergebnisse der Intra- und Interobserver-Variabilität



**Abbildung 4-33** Analyse nach Bland-Altman für die Intraobserver-Variabilität (linke Spalte) und Interobserver-Variabilität (rechte Spalte) der Messungen für A: Distensibilität der A. carotis B: Distensibilität der thorakalen Aorta C: Distensibilität der Koronararterien). Die mittlere Linie gibt den Mittelwert der Differenzen und die obere und untere Linien den Mittelwert  $\pm 1.96$  Standardabweichung (SD) an. Die Distensibilitätswerte sind in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  dargestellt





**Abbildung 4-34** Analyse nach Bland-Altman für die Intraobserver-Variabilität (linke Spalte) und Interobserver-Variabilität (rechte Spalte) der Messungen für D: VWR der A. carotis E: VWR der thorakalen Aorta. Die mittlere Linie gibt den Mittelwert der Differenzen und die obere und untere Linien den Mittelwert  $\pm 1.96$  Standardabweichung (SD) an. Die Werte der VWR sind in der Einheit  $\text{mm}^2/\text{m}^2$  dargestellt.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Hauptaussagen

In der vorliegenden Studie in einem Kollektiv von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gesunden Probanden konnten wir folgende Aussagen in der Hauptgruppenanalyse hinsichtlich der Fragestellung herausarbeiten:

- Wir fanden keine signifikante Korrelation der Distensibilität zwischen den Gefäßterritorien in dem Patientenkollektiv. In dem Probandenkollektiv zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Distensibilität der thorakalen Aorta und der A. carotis. Darüber hinaus fanden wir keine signifikante Korrelation der Gefäßmorphologie und -funktion innerhalb der Gefäßterritorien.
- Zwischen der Gefäßwandfläche der A. carotis und der thorakalen Aorta existiert ein signifikanter Zusammenhang im Patientenkollektiv mit DMT2.
- Bei der Korrelation der Gefäßmorphologie und Gefäßfunktion von Patienten mit DMT2 zeigte sich eine negative Korrelation der Distensibilität der Koronararterien mit der Wandfläche der A. carotis und der Wandfläche der thorakalen Aorta.

In der Subgruppenanalyse fanden sich folgende Zusammenhänge:

- Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – ohne und mit gleichzeitig vorliegender KHK – konnten wir eine statistisch signifikante Erhöhung der Gefäßwandfläche der thorakalen Aorta sowie eine Abnahme der koronaren Gefäßelastizität feststellen.
- Wir konnten eine progrediente und jeweils signifikante Abnahme der koronaren Gefäßfunktion zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – ohne und mit gleichzeitig vorliegender KHK – mittels CMR detektieren.
- Zwischen gesundem Probandenkollektiv und einer alterskorrigierten Vergleichsgruppe zeigten sich signifikant erhöhte Werte der Gefäßwandfläche der A. carotis und der thorakalen Aorta sowie eine signifikante Abnahme der Distensibilität der Koronararterien.

## 5.2 Einfluss von DMT2 auf die Gefäßwand

In unseren Untersuchungen zeigte sich im Vergleich zwischen Patientenkollektiv und Probandenkollektiv eine erhöhte VWR im Gefäßgebiet der A. carotis. Gemäß unserer Einschlusskriterien wurden alle 31 Patienten bereits mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt. Ebenso lag bei keinem der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine zerebrovaskuläre Ischämie oder Embolie als Komplikation einer Karotis-Stenose respektive -Plaque-Ruptur vor. Unter diesem Gesichtspunkt deuten wir die Veränderungen der Gefäßwand der A. carotis bereits als subklinische Atherosklerose. Das Vorhandensein von Plaque-Auflagerungen an der A. carotis ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verknüpft und spielt eine bedeutende Rolle in der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse [79, 80]. Die 2014 veröffentlichten Untersuchungen einer Subgruppe von 214 Patienten der AIM-HIGH Studie zur Untersuchung der Plaque-Komposition an den Aa. carotides mittels MRT konnten ähnliche Beobachtungen machen [20]. Hier lag bei 25% der Patienten ein Diabetes mellitus vor, jedoch in 82% der Fälle ein metabolisches Syndrom. In unserer Studie lag ein metabolisches Syndrom sogar bei 97% der Patienten vor. Die Autoren errechneten mittels prozentualem Wandvolumen – entsprechend dem Anteil der Gefäßwand am gesamten Gefäßlumen ( $\text{Wall Volume} = \text{Wall Volume}/\text{total Vessel Volume} \times 100\%$ ) einen Mittelwert von 42%. Nach Umrechnung unserer Ergebnisse lag in unserem Kollektiv der Anteil der Gefäßwand am gesamten Gefäßlumen im Mittel bei 47%, so dass die Ergebnisse in dieser Hinsicht durchaus vergleichbar erscheinen. Neben DMT2 als Risikofaktor sind auch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Alter – sowohl für sich betrachtet wie auch in Kombination – Prädiktoren höherer Plaque-Scores [81].

In einer 2010 veröffentlichten Studie mit 191 Patienten und einem Anteil von Patienten mit DMT2 von 28.3% konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit DMT2 deutlich häufiger Hochrisiko-Plaque-Typen (nach AHA-Klassifikation) vorkommen als ohne DMT2. Des Weiteren konnten die Autoren zeigen, dass nach multipler Regressionsanalyse ein Zusammenhang zwischen DMT2 und den Hochrisiko-Plaque-Typen, unabhängig von der Lumeneinengung der A. carotis, besteht [82].

Unter diesem Gesichtspunkt ist uns bei der Auswertung unserer Daten aufgefallen, dass lediglich die Fläche des äußeren Gefäßlumens signifikant zunimmt, während das innere Gefäßlumen zwar in der Tendenz ebenfalls zunimmt, jedoch insgesamt eher

konstant bleibt (siehe Tabelle 3-2). Diese Veränderung deckt sich mit den Forschungsergebnissen von Glagov et. al [83], welche mit dem Begriff des „positive Remodeling“ verknüpft sind und mit den Beobachtungen einer ultraschallbasierten Studie aus dem Jahr 2004 [84] übereinstimmen, in der gezeigt werden konnte, dass die Intima-media-Dicke (IMT), jedoch nicht der Lumendiameter (LD) statistisch signifikant verändert ist. Eine andere, MRT-basierte Studie aus dem Jahr 2012 [36] kommt wiederum zu dem Ergebnis, dass der Zuwachs der Wandfläche der Aa. carotides auf Kosten einer Verkleinerung des Gefäßlumens und nicht auf dem Zuwachs der Intima-Media-Schichten basiert. Diese Studie war jedoch nicht als primäre Untersuchung von Patienten mit DMT2 ausgelegt, sodass im Studienkollektiv lediglich 30% der Patienten an einem DMT2 erkrankt waren.

In der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit DMT2 und KHK sowie Patienten mit DMT2 ohne KHK zeigte sich keine statistisch signifikante Änderung der Vessel Wall Ratio der A. carotis ( $21.39 \pm 5.65$  (21.44) vs.  $20.33 \pm 6.22$  (20.66), in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$ ,  $p = 0.653$ ). Betrachtet man das Ergebnis unter dem Gesichtspunkt der Vorhersagekraft des Vorhandenseins von Plaque-Auflagerungen an den Aa. carotides für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, so lässt sich daraus bei asymptomatischen Patienten mit DMT2 ein erhöhtes Risiko ableiten. In einer Studie aus dem Jahr 2008 konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Glukose-senkende Therapie benötigen, ein ähnliches kardiovaskuläres Risiko tragen wie Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt [31]. Vergleicht man die Ergebnisse der Vessel Wall Ratio der A. carotis zwischen einer alterskorrigierten Patientengruppe und dem Probandenkollektiv zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $18.93 \pm 6.54$  (18.36) vs.  $13.18 \pm 1.90$  (13.74), in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$ ,  $p = 0.023$ ). In der Literatur finden sich hinsichtlich unseres Probandenkollektivs nahezu identisch ermittelte Werte mittels MRT in einem ähnliches Kollektiv [85].

Im Hinblick auf die Gefäßwandfläche der thorakalen Aorta konnten wir zwischen dem gesamten Patientenkollektiv und den Probanden eine Erhöhung der VWR der thorakalen Aorta unter dem Einfluss von DMT2 feststellen ( $147 \pm 31.63$  (141.24) vs.  $85.38 \pm 8.54$  (88.46), in  $\text{mm}^2/\text{m}^2$ ,  $p = 0.001$ ). In einer 2012 publizierte Studie zur Evaluation der Entwicklung von Dimension und Funktion der thorakalen Aorta wurden 71 gesunde Probanden im Alter von 1–30 Jahren mittels MRT untersucht [86]. Es fanden sich hier Werte der Wandflächen der thorakalen Aorta von im Mittel  $515.3 \pm 186.3 \text{ mm}^2$ , welche im Vergleich mit den Werten unserer Probanden von  $883.36 \pm 203.09 \text{ mm}^2$  niedrig erscheinen. Jedoch liegt zwischen dem durchschnittlichen Alter von

16,4 Jahren in eben dieser zitierten Studie und 53 Jahren in unserer Studie ein erheblicher Unterschied, insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass angenommen werden kann, dass biologisches Altern vor allem vaskuläres Altern ist [87]. In einer ebenfalls mittels MRT als Methode durchgeführten Studie konnte in einem vergleichsweise jungen ( $41 \pm 16$  Jahre, Altersverteilung 20–68 Jahre) sowie gesunden Probandenkollektiv eine durchschnittliche VWR der thorakalen Aorta von  $47.1 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  gezeigt werden [85]. In Relation zu unserem Vergleichskollektiv ergibt sich eine VWR, die der Hälfte des von uns ermittelten Mittelwertes entspricht. Wir können das Ergebnis am ehesten mit der breiten Altersverteilung erklären.

In Bezug auf die Zunahme der Wandfläche der thorakalen Aorta wurde bereits 1994 in einer Studie die These formuliert, dass die atherosklerotische Last der thorakalen Aorta als Marker einer generalisierten Atherosklerose verstanden werden kann [88], was bei Vorliegen von DMT2 zutrifft [16]. Diese These konnte in den folgenden Jahren gestützt werden, indem gezeigt wurde, dass eine Atherosklerose der thorakalen Aorta ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung zerebrovaskulärer Ereignisse und Mortalität darstellt [89]. Aus unseren Ergebnissen der VWR der thorakalen Aorta können wir eine ähnliche Schlussfolgerung wie für die karotidale Atherosklerose ziehen, nämlich dass trotz optimaler Glukose-senkender Therapie und neurologisch unauffälliger bzw. asymptomatischer Patienten das Risiko für die Entwicklung einer gravierenden Komplikation auf Grund der subklinischen Atherosklerose erhöht ist. Des Weiteren haben wir in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwiefern die Gefäßwandflächen-Indices als Ausdruck der atherosklerotischen Last untereinander korrelieren. Wir fanden eine signifikante Korrelation der VWR der A. carotis und der thorakalen Aorta im Patientenkollektiv, jedoch nicht in der gesunden Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie des systemischen Charakters von DMT2 [30]. Dieser Zusammenhang konnte bereits zwischen mehreren Gefäßgebieten und mit unterschiedlichen Modalitäten belegt werden. Eine 2012 veröffentlichte Studie zeigte durch postmortale Messung an einem Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren mittels ultraschallbasierter cIMT-Messung einen Zusammenhang zwischen carotidaler Wandverdickung und vaskulärer Veränderung anderer Gefäßgebiete wie nekrotische Lipidablagerungen [90]. In einer 2009 veröffentlichten Studie an 65 Diabetikern und 200 gesunden Probanden, welche mittels Ganzkörper-MRT untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass 50% der detektierten vaskulären Veränderungen vorher nicht bekannt waren. Darüber hinaus fanden die Autoren in allen

Gefäßgebieten atherosklerotische Veränderungen bei den Diabetikern. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die atherosklerotische Last bei Diabetikern generell unterschätzt wird [91].

### 5.3 Einfluss vom DMT2 auf die Gefäßfunktion

In der vorliegenden Studie konnten wir im Gefäßgebiet der A. carotis keinen signifikanten Unterschied zwischen der Distensibilität von Patienten mit DMT2 und gesunden Probanden feststellen ( $2,97 \pm 1.28$  (2.76) vs.  $3.91 \pm 1.78$  (3.71), in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ ,  $p = 0.192$ ). Darüber hinaus fand sich kein Zusammenhang zwischen Gefäßfunktion und -morphologie innerhalb des Gefäßgebietes (Probanden:  $R = 0.164$ ,  $p = 0.698$ , Patienten:  $R = -0.83$ ,  $p = 0.663$ ).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen einer MRT-Studie von 2012, die bei 5 gesunden Probanden und 21 Patienten vergleichbare Distensibilitätswerte ergab. Des Weiteren zeigte diese Studie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Gefäßfunktion und -morphologie in der Patienten- oder Probandengruppe [15]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigen die Untersuchungen einer 2014 publizierten, MRT-basierten Studie einen Zusammenhang zwischen Funktion und Morphologie der A. carotis [85]. Die Autoren konnten zwischen der Pulse Wave Velocity (PWV) der A. carotis als Marker von Gefäßfunktion und VWR einen hochsignifikanten Zusammenhang aufzeigen. Eine 2014 publizierte Studie untersuchte die Distensibilität der A. carotis und die cIMT bei 3283 herzgesunden Frauen und mit Schwangerschaft in der Vergangenheit. Schwangerschaft und Geburt gehen einher mit hämodynamischen Veränderungen und vaskulären Umbauprozessen. Die Autoren fanden in diesem speziellen Probandenkollektiv mit einer Altersspanne von 45–84 Jahren und anamnestischer Parität in der Vergangenheit keinen Zusammenhang zwischen der Distensibilität und der cIMT oder dem Lumendiameter [92].

Im Hinblick auf die Gefäßdistensibilität der thorakalen Aorta konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem von uns untersuchten Kollektiv finden ( $3.61 \pm 2.39$  (3.00) vs.  $3.01 \pm 1.38$  (2.64), in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ ,  $p = 0.549$ ) und keinen Zusammenhang zwischen Gefäßfunktion und -morphologie (Probanden:  $R = 0.424$ ,  $p = 0.295$ , Patienten:  $R = -0.071$ ,  $p = 0.737$ ) aufzeigen. Überraschenderweise fanden wir im Kollektiv der Patienten mit DMT2 gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe eine erhöhte Gefäßdistensibilität. Wie im Rahmen der VWR der thorakalen Aorta bereits

erwähnt untersuchte eine Studie aus dem Jahr 2012 insgesamt 71 gesunde Probanden im Alter von 1–30 Jahren unter dem Gesichtspunkt der Dimension und Funktion. Die Autoren fanden im Durchschnitt Distensibilitätswerte von  $8.9 \pm 3.6 \text{ mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  [86]. Diese Werte entsprechen nach Umrechnung der hier verwendeten Einheit ( $\text{kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ ) den Daten einer 2010 publizierten Studie an 122 gesunden Probanden mit einer Altersverteilung von 20–84 Jahren [24]. Jedoch ist in letztgenannter Studie auch zwischen den Probanden in der 4. auf die 5. Lebensdekade eine Halbierung der Elastizität der Aorta entdeckt worden. Darüber hinaus fällt die Elastizität der Aorta von der 5. auf die 6. Lebensdekade ebenfalls um etwa die Hälfte ab. Die in unserer Studie untersuchten Patienten waren jedoch alle einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil ausgesetzt. Eine Studie an 31 nicht-hypertensiven Diabetikern und 31 hypertensiven Diabetikern konnte zeigen, dass Hypertension einen zusätzlich senkenden Effekt auf die Gefäßdistensibilität der thorakalen Aorta aufweist [93]. In diesem Zusammenhang scheinen die von uns erhobenen Ergebnisse mit denen der Literatur übereinzustimmen. Nichtsdestotrotz ist eine höhere Distensibilität der Aorta bei Diabetikern im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe durch pathophysiologische Modelle nicht zu erklären. Zudem konnten wir dieses Ergebnis – wenn auch nicht so deutlich ausgeprägt – in der Subgruppenanalyse der alterskorrigierten Vergleichsgruppe reproduzieren. Auffällig ist in diesem Zusammenhang die hohe Standardabweichung bei der Distensibilität der Gruppe mit DMT2 im Vergleich zu den anderen Gefäßgebieten.

Hinsichtlich der koronaren Distensibilität konnten wir zwischen den Patienten mit DMT2 und der gesunden Vergleichsgruppe hochsignifikante Unterschiede finden ( $2.41 \pm 1.66$  (1.81) vs.  $6.35 \pm 2.87$  (6.20), in  $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ ,  $p = 0.001$ ). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen einer 2011 publizierten Studie [10]. In dieser Studie wurden Messungen der koronaren Distensibilität mittels MRT an 23 Patienten mit DMT2 und 50 Probanden durchgeführt. Die koronaren Distensibilitätswerte betragen  $2.79 \pm 2.12$   $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  bei den Diabetikern und  $9.14 \pm 5.87$   $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$  in der Probandengruppe. Auch hier zeigten sich MR-tomographisch hochsignifikante Unterschiede. In einer Subgruppenanalyse untersuchten wir weiterhin den Effekt einer gleichzeitig vorliegenden KHK auf den vorbestehenden Diabetes. Kelle et al. konnten 2011 zeigen, dass die koronare Distensibilität bei bekannter KHK im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe reduziert ist [13]. Es ergaben sich hier Distensibilitätswerte für die Patienten mit KHK von  $1.1 \pm 1.1$   $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ . In diesem Zusammenhang sehen wir die von uns aufgezeigte Evolution der koronaren Distensibilität von der

gesunden Vergleichsgruppe über Patienten mit DMT2 ohne KHK und mit KHK als kongruent zu den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die Fähigkeit der Koronargefäße, sich bei gegebenem arteriellem Druck auszudehnen, ist also bereits ohne Vorliegen einer diagnostizierten KHK erheblich reduziert. Diese Fähigkeit ist jedoch essentiell für die Ausnutzung der Koronarreserve und damit der Perfusion des Myokards. Die frühzeitige Detektion dieser vaskulären Veränderung ist ein wichtiger Bestandteil der Risikostratifizierung und therapeutischen Intervention. In unseren weiteren Untersuchungen konnten wir darüber hinaus zeigen, dass die Gefäßdistensibilität der Koronargefäße mit der VWR der Aa. carotides ( $R = -0.524$ ,  $p = 0.012$ ) und der thorakalen Aorta ( $R = -0.624$ ,  $p = 0.001$ ) korreliert. Umso höher also die atherosklerotische Last der Aa. carotides und der thorakalen Aorta ist, desto mehr sind die Koronargefäße in ihrer Ausdehnungsfähigkeit eingeschränkt. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass die Intima Media Thickness der Aa. carotides als indirekter Indikator für das Vorliegen einer Koronarstenose gelten kann [94]. Ebenso konnte eine 2015 publizierte Studie zeigen, dass die Plaque-Last der Aorta descendens mit dem Grad einer vorbekannten KHK korreliert [11]. Wir interpretieren, dass bei Vorliegen einer Vergrößerung der Gefäßwandfläche der Aa. carotides und der thorakalen Aorta bei Patienten mit DMT2 bereits eine eingeschränkte Distensibilität der Koronargefäße vorliegt und diese Patienten auch ohne Vorliegen ischämischer Symptome ein nachweislich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse tragen.

In unseren Untersuchungen haben wir die Distensibilitätswerte der Gefäßgebiete untereinander korreliert. Wir fanden hierbei keine signifikante Korrelation der Werte der drei Gefäßgebiete untereinander in unserem Patientenkollektiv. In dem Probandenkollektiv fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen den Distensibilitätswerten der Aorta ascendens und der A. carotis, jedoch keine weitere signifikante Korrelation. Zum jetzigen Zeitpunkt sind uns keine Ergebnisse bekannt, welche die Gefäßdistensibilität der drei Gefäßgebiete systematisch und mit einer Methode miteinander verglichen haben. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten zwei Jahrzehnte konnten aufzeigen, dass die Gefäßelastizität sowohl zentraler wie auch peripherer Gefäße unter dem Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Alter, Hypertension und Diabetes mellitus im negativen Sinne beeinflusst wird. Allerdings ist in diesen Untersuchungen auch immer die regionale Heterogenität in der arteriellen Gefäßfunktion zu beachten. Unsere Ergebnisse suggerieren jedoch, dass vor allem die Korrelation der Wanddicken der Gefäße unter dem Einfluss von DMT2



zunimmt und nicht die Gefäßfunktion im gleichen Maße abnimmt – ausgenommen die Gefäßfunktion der Koronargefäße. Obwohl wir eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Distensibilität der Koronargefäße und der VWR der Aa. carotides und der thorakalen Aorta gefunden haben zeigen unsere Daten auch, dass eine erhöhte VWR nicht in jedem Fall mit einer reduzierten Gefäßfunktion einhergehen muss. Da DMT2 einen systemischen Befall der Gefäße zeigt haben wir eine gewisse Wandverdickung der Gefäße verschiedener Gefäßgebiete zum Teil erwartet. In diesem Sinne scheinen unsere Ergebnisse insbesondere aufzuzeigen, dass die elastischen Wandeigenschaften der unterschiedlichen Gefäßgebiete nicht mit der morphologischen Darstellung mittels MRT korrelieren.

#### **5.4 Stellenwert der MRT in der Gefäßdiagnostik**

Durch die rasanten Entwicklungen auf dem Feld der Geräteentwicklung – insbesondere durch den klinischen Einsatz von 3.0 Tesla-Feldstärken – sowie durch eine fortschrittliche Weiterentwicklung von verschiedenen Sequenztypen hat sich die kardiale MRT in der Gefäßdiagnostik etabliert. Nach einer Konsensus-Empfehlung von 2012 [95] der Arbeitsgemeinschaft Herz- und Gefäßdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) sowie der AG Herz- und Kreislaufforschung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) liegt der Indikationsbereich der kardialen MRT insbesondere in der Vitalitätsbeteiligung des Myokards sowie bei der Frage nach entzündlichen oder tumorösen Prozessen. Eine Beurteilung der Koronargefäße bei asymptomatischen Patienten nach Bestimmung von Risikofaktoren wird als nicht indiziert angesehen. Als weiteres großes Schnittbildverfahren wird hier die Computertomographie jedoch ebenfalls als nicht indiziert angesehen. Ein 2014 von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (European Society for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) publizierter Konsensus [61] sieht den Einsatz der kardialen MRT als diagnostisches Mittel indiziert bei der Frage nach einer koronaren Herzerkrankung und stabilen Symptomen bei einer Wahrscheinlichkeit von 15–85% für das Vorliegen einer ernsten Stenose. Hier ist die CMR allen anderen Verfahren laut den Autoren überlegen. Es wird jedoch explizit erwähnt, dass bei asymptomatischen Patienten und dem Vorliegen von kardiovaskulären Hochrisiko-Profilen wie dem Vorhandensein von Diabetes mellitus auch ein diagnostisches Screening indiziert ist.

Des Weiteren konnten Studien an den Koronargefäßen zeigen, dass eine sehr gute Übereinstimmung mit invasiven Methoden wie der Angiographie erreicht wird und dass die ermittelten Werte reproduzierbar sind. In jedem Fall muss aber beachtet werden, dass die kardiale MRT auf Grund der langen Untersuchungszeiten sowie der geringeren Patientenverfügbarkeit bei lebensbedrohlichen Erkrankungen den anderen bildgebenden Methoden unterlegen ist. Ein Konsensus-Papier von 2010 [60] der amerikanischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Radiologie (American College of Cardiology, ACC, American College of Radiology, ACR) sowie der amerikanischen Herz-Stiftung (American Heart Association, AHA) und der Gesellschaft für kardiale Magnetresonanztomographie (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, SCMR) sieht die CMR in der Beurteilung von Koronarstenosen in spezialisierten Zentren als potentiell indiziert an. Jedoch sehen die Autoren die Rolle der CMR in der Beurteilung der Koronargefäße vor allem bei der Beurteilung von Koronaranomalien sowie bei bestimmten Patientengruppen wie Kindern und jungen Frauen. Insbesondere bei diesen Patientengruppen sind Strahlenexposition und invasive Eingriffe zu vermeiden. Im Rahmen der Beurteilung von Funktion und Morphologie der Aa. carotides sehen die Autoren der Studie das Potenzial zur simultanen Erfassung mittels dieser Modalität, zeigen jedoch auf, dass zurzeit wenige Leitlinien oder angemessene Gebrauchskriterien vorhanden sind. Im Vergleich zum Goldstandard zur Beurteilung der karotidalen Atherosklerose – dem B-Mode-Ultraschall – zeigen sich die Ergebnisse mittels MRT mit einer hohen Korrelation [96] beziehungsweise zum Teil überlegen [97]. Für die Aorta ziehen die Autoren der vier Fachgesellschaften ein ähnliches Fazit wie bei der Beurteilung der Aa. carotides. Ebenso wie bei den Aa. carotides zeigt jedoch auch die Wandbeurteilung mittels MRT eine gute Korrelation zu anderen Methoden wie zum Beispiel dem transösophagealen Ultraschall [98].

## **5.5 Limitationen**

In unserer Studie haben wir die MRT-Ergebnisse nicht mit einer anderen Modalität verglichen. In Bezug auf die Vessel Wall Ratio der Aa. carotides hätten wir mit der Erhebung der Carotis-Intima-Media-Thickness-Messungen (CIMT) zusätzliche Informationen gewinnen können. Selbiges gilt für die Distensibilität der Koronargefäße und angiographisch generierte Bildinformationen. Jedoch konnten durch andere Forschungsgruppen gute Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen von MRT-

Untersuchungen und angiographisch und ultraschallbasierten Untersuchungen hinsichtlich der Morphologie und Funktion von Koronargefäßen und Aa. carotides gezeigt werden [13, 99]. Darüber hinaus wäre eine invasive Untersuchung der Koronararterien oder eine Strahlenexposition bei der Untersuchung der thorakalen Aorta im gesunden Vergleichskollektiv nicht zu rechtfertigen gewesen. Als generelle Limitation der Modalität MRT konnte in unserer und früheren Studien gezeigt werden, dass Gefäßpathologien insbesondere in den Koronargefäßen durch die Bewegung des Gefäßes im dreidimensionalen Raum technisch häufig nur an einer Stelle erfasst werden können. Insofern reflektiert die von uns erfasste Distensibilität der Koronargefäße die Elastizität des Gefäßes an einer Position. In Bezug auf das Studienkollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus lagen diverse klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Insbesondere das gleichzeitige Vorliegen einer arteriellen Hypertension sowie eine positive Raucheranamnese können die Gefäßmorphologie und -funktion beeinflussen und den Effekt von Diabetes mellitus auf die Studienparameter verzerren. Diabetes mellitus als Teil eines Komplexes eines metabolischen Krankheitsbildes ist jedoch nur selten isoliert zu beobachten und häufig mit weiteren Risikofaktoren assoziiert. Unter diesem Gesichtspunkt können wir die zum Teil hohe Standardabweichung der Ergebnisse der Distensibilität erklären. Zudem untersuchten wir nur Patienten mit intensivierter Insulintherapie und können in unserer Studie keine Aussage über die Effekte von oral behandeltem Diabetes mellitus auf die Studienparameter machen. Unsere Studie war darüber hinaus als Querschnittsstudie angelegt, sodass wir keine Aussage über die Evolution der untersuchten Parameter machen können.

## **5.6 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass in unserem Patientenkollektiv mit DMT2 keine Korrelation der arteriellen Gefäßfunktion zwischen den Gefäßgebieten der A. carotis, der thorakalen Aorta sowie den Koronargefäßen vorliegt. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass zwischen der Gefäßmorphologie und Gefäßfunktion innerhalb der Gefäßgebiete kein signifikanter Zusammenhang besteht, jedoch zwischen den Distensibilitätswerten der Koronargefäße und den Gefäßwandflächen der A. carotis und der thorakalen Aorta der Patienten. Im Vergleich zu unserem gesunden

Vergleichskollektiv zeigten sich deutlich erhöhte Werte der Gefäßwandfläche der A. carotis und der thorakalen Aorta. Diese Ergebnisse konnten wir ebenfalls zwischen Patienten mit DMT2 ohne und mit KHK sowie im Vergleich zu einer alterskorrigierten Vergleichsgruppe aufzeigen. Im Hinblick auf die Gefäßfunktion zeigen unsere Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede in der arteriellen Gefäßfunktion von A. carotis oder thorakaler Aorta, jedoch eine Evolution der Gefäßelastizität der Koronargefäße mit progredienter Abnahme der Distensibilität, ausgehend von den gesunden Probanden über Patienten mit DMT2 ohne und mit KHK. Diese Ergebnisse zeigen, dass die kardiale Magnetresonanztomographie zur simultanen Darstellung vaskulärer Gefäßpathologien – Morphologie und Funktion – geeignet ist. Darüber hinaus konnten wir mit dieser Methode zeigen, dass das nachweislich erhöhte Risiko von ischämisch asymptomatischen Patienten durch die bereits eingeschränkte Ausdehnungsfähigkeit im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe erklärt werden kann. Ebenso konnten wir zeigen, dass die Abnahme der Gefäßelastizität der Koronargefäße mit einer Zunahme der Gefäßwandfläche der Aa. carotides und der thorakalen Aorta assoziiert ist. Insbesondere in der klinischen Routine ist die Messung der IMT der Aa. carotides ein wichtiges Werkzeug zur Risikostratifizierung. Allerdings sind hiermit nur indirekte Aussagen zur Funktion zentraler Gefäße (thorakale Aorta, Koronargefäße) möglich. Die MRT bietet hier die Möglichkeit, bis dato nicht erkannte vaskuläre Veränderungen zu detektieren und den Patienten entsprechend seinem kardiovaskulären Risikoprofil einer Prävention und Therapie zuzuführen. Wir kommen zu dem Schluss, dass die Bewertung von frühen atherosklerotischen Veränderungen in peripheren Gefäßgebieten auf die individuelle Risikostratifizierung in Patienten mit DMT2 limitiert ist.

## 6 VERZEICHNISSE

### 6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1 Vergleich der klinischen Daten zwischen Patienten und Probanden. SBP = Systolischer Blutdruck. DBD = Diastolischer Blutdruck. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzerkrankung. PCI = Perkutane Koronarintervention. BMI = Body Mass Index. Alle Werte sind dargestellt als Anzahl (Prozent) und Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung (Median).....	34
Tabelle 4-2 Ergebnisse der MR-tomographischen Messungen zwischen Patienten mit DMT2 und Probanden .....	35
Tabelle 4-3 Ergebnisse der MR-tomographischen Messungen zwischen Patienten mit KHK und Patienten ohne KHK.....	48
Tabelle 4-4 Ergebnisse der MR-tomographischen Messungen zwischen einer altersjustierten Patientengruppe und Probanden .....	52
Tabelle 4-5 Ergebnisse der Intra- und Interobserver-Variabilität .....	55

### 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1 Darstellung der Lokalisierungs-Scans (Localizer) zur Identifikation der Schnittebene für die Darstellung der Black-Blood-Aufnahmen sowie für die Darstellung der Querschnittsflächen. A = Aufnahme in anterior-posteriorer Projektion. B = Aufnahme in sagittaler Projektion.....	21
Abbildung 3-2 Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßwandfläche der A. carotis communis. A = A. carotis communis links. B = A. carotis communis rechts. ....	22
Abbildung 3-3 Exemplarische Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßquerschnittsfläche der A. carotis communis. A = A. carotis communis links. B = A. carotis communis rechts. ....	23
Abbildung 3-4 Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßwandfläche der thorakalen Aorta. Aa = Aorta ascendens. PT = Truncus pulmonalis. ....	24
Abbildung 3-5 Darstellung der Aufnahmen zur Analyse der Gefäßquerschnittsfläche der thorakalen Aorta. Aa = Aorta ascendens. PT = Truncus pulmonalis. Ad = Aorta descendens. ....	25

Abbildung 3-6 Darstellung der MR-Koronarangiographie der RCA. A = Die durchgezogene weiße Linie stellt die Schnittebene für die Querschnittsflächenberechnung in C = minimales Lumen und D = maximales dar. B = Röntgen-Koronarangiographie. Die gestrichelten Pfeile stellen Seitenäste der RCA dar und wurden als Marker verwendet [13].	26
Abbildung 3-7 Darstellung der Berechnung der VWA der A. carotis communis. A = Aufnahme auf Höhe des Bulbus Carotis mit orthograder Orientierung zur Gefäßachse der A. carotis rechts in Black-Blood-Technik. B = Markierung des inneren und äußeren Gefäßlumens.	28
Abbildung 3-8 Darstellung zur Berechnung der VWA der thorakalen Aorta. Aufnahme auf Höhe der Aorta ascendens in Black-Blood-Technik. Markierung des inneren und äußeren Gefäßlumens.	28
Abbildung 3-9 Exemplarische Auswertung der Gefäßfläche anhand der A. carotis communis. A = Maximales Gefäßlumen. B = Minimales Gefäßlumen. Vergrößerte Darstellung zur Auswertung.	30
Abbildung 3-10 Exemplarische Auswertung der Gefäßfläche anhand der thorakalen Aorta. A = Maximales Gefäßlumen. B = Minimales Gefäßlumen. Vergrößerte Darstellung zur Auswertung.	30
Abbildung 3-11 Exemplarische Auswertung der Gefäßfläche anhand der RCA. A = Übersichtsaufnahme und Identifikation der RCA. B = Maximales Gefäßlumen. C = Minimales Gefäßlumen. Vergrößerte Darstellung zur Auswertung.	31
Abbildung 4-12 Korrelation von VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der A. carotis und thorakaler Aorta der Patienten	37
Abbildung 4-13 Korrelation VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ von A. carotis und thorakaler Aorta der Probanden.	37
Abbildung 4-14 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der thorakalen Aorta und der A. carotis der Patienten	39
Abbildung 4-15 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der thorakalen Aorta und der A. carotis der Probanden.	39
Abbildung 4-16 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der thorakalen Aorta und der Koronargefäße bei den Patienten	40
Abbildung 4-17 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der thorakalen Aorta und der Koronargefäße bei den Probanden	40

Abbildung 4-18 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der Koronargefäße und der A. carotis bei den Patienten .....	41
Abbildung 4-19 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der Koronargefäße und der A. carotis bei den Probanden .....	41
Abbildung 4-20 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der A. carotis und der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der A. carotis bei den Patienten .....	43
Abbildung 4-21 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der A. carotis und der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der A. carotis bei den Probanden .....	43
Abbildung 4-22 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der thorakalen Aorta und der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der thorakalen Aorta bei den Patienten .....	44
Abbildung 4-23 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der thorakalen Aorta und der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der thorakalen Aorta bei den Probanden .....	44
Abbildung 4-24 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der Koronargefäße mit der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der A. carotis der Patienten .....	46
Abbildung 4-25 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der Koronargefäße mit der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der A. carotis der Probanden .....	46
Abbildung 4-26 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der Koronargefäße mit der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der thorakalen Aorta bei Patienten .....	47
Abbildung 4-27 Korrelation der Distensibilität in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ der Koronargefäße mit der VWR in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ der thorakalen Aorta bei Probanden .....	47
Abbildung 4-28 Vergleich der Gefäßwandflächen zwischen Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK. Alle Werte in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ .....	49
Abbildung 4-29 Vergleich der Distensibilitäten zwischen Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK. Alle Werte in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ .....	50
Abbildung 4-30 Vergleich der koronaren Distensibilität der Probanden sowie der Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit KHK. Alle Werte in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ ...	51
Abbildung 4-31 Vergleich der Gefäßwandflächen zwischen einer alterskorrigierten Patientengruppe (n = 10) und Probanden (n = 9). Alle Werte in $\text{mm}^2/\text{m}^2$ .....	53
Abbildung 4-32 Vergleich der Distensibilität zwischen einer alterskorrigierten Patientengruppe und Probanden. Alle Werte in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ .....	54
Abbildung 4-33 Analyse nach Bland-Altman für die Intraobserver-Variabilität (linke Spalte) und Interobserver-Variabilität (rechte Spalte) der Messungen für A: Distensibilität der A. carotis B: Distensibilität der thorakalen Aorta C: Distensibilität der Koronargefäße). Die mittlere Linie gibt den Mittelwert der Differenzen und die	

obere und untere Linien den Mittelwert $\pm 1.96$ Standardabweichung (SD) an. Die Distensibilitatswerte sind in $\text{mmHg}^{-1} \times 10^{-3}$ dargestellt.....	56
Abbildung 4-34 Analyse nach Bland-Altman fur die Intraobserver-Variabilitat (linke Spalte) und Interobserver-Variabilitat (rechte Spalte) der Messungen fur D: VWR der A. carotis E: VWR der thorakalen Aorta. Die mittlere Linie gibt den Mittelwert der Differenzen und die obere und untere Linien den Mittelwert $\pm 1.96$ Standardabweichung (SD) an. Die Werte der VWR sind in der Einheit $\text{mm}^2/\text{m}^2$ dargestellt.....	57



### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AGE	Advanced Glycation End Products
BB	Black-Blood
BMI	Body Mass Index
CIMT	Carotis-Intima-Media-Thickness
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
CT	Computertomographie
DBD	diastolischer Blutdruck
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
EKG	Elektrokardiogramm
FOV	Field of View
FMD	Flow mediated Dilatation
GRE	Gradient-Echo
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICC	Interklassen-Korrelationskoeffizient
IMT	Intima-Media-Dicke der A. carotis
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	Lumen area
LDL	Low Density Lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MRT	Magnetresonanztomographie
PAVK	Peripher-arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus

SBD	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SSFP	Steady State Free Precession
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin Echo
TVA	Total Vessel Area
TOF	Time of Flight
VWA	Vessel Wall Area
VWR	Vessel Wall Ratio

## 6.4 Literaturverzeichnis

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
2. 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.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-49.
4. Redberg RF, Greenland P, Fuster V, Pyorala K, Blair SN, Folsom AR, Newman AB, O'Leary DH, Orchard TJ, Psaty B, Schwartz JS, Starke R, Wilson PW. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group III: risk assessment in persons with diabetes. *Circulation* 2002;105:e144-52.
5. Treiman GS, McNally JS, Kim SE, Parker DL. Correlation of Carotid Intraplaque Hemorrhage and Stroke Using 1.5 T and 3 T MRI. *Magn Reson Insights* 2015;8:1-8.
6. Siegel E, Thai WE, Techasith T, Major G, Szymonifka J, Tawakol A, Nagurney JT, Hoffmann U, Truong QA. Aortic distensibility and its relationship to coronary and thoracic atherosclerosis plaque and morphology by MDCT: insights from the ROMICAT Trial. *Int J Cardiol* 2013;167:1616-21.
7. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:502-9.
8. Silber HA, Lima JA, Bluemke DA, Astor BC, Gupta SN, Foo TK, Ouyang P. Arterial reactivity in lower extremities is progressively reduced as cardiovascular risk factors increase: comparison with upper extremities using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:939-45.
9. Martens FM, van der Graaf Y, Dijk JM, Olijhoek JK, Visseren FL. Carotid arterial stiffness is marginally higher in the metabolic syndrome and markedly higher in type 2 diabetes mellitus in patients with manifestations of arterial disease. *Atherosclerosis* 2008;197:646-53.
10. Lin K, Lloyd-Jones DM, Liu Y, Bi X, Li D, Carr JC. Noninvasive evaluation of coronary distensibility in older adults: a feasibility study with MR angiography. *Radiology* 2011;261:771-8.

11. Lee JM, Shirodaria C, Jackson CE, Robson MD, Antoniades C, Francis JM, Wiesmann F, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Multi-modal magnetic resonance imaging quantifies atherosclerosis and vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:44-8.
12. Fernandes VR, Lima JA. Functional coronary imaging with magnetic resonance: a "renaissance"? *Radiology* 2011;261:685-7.
13. Kelle S, Hays AG, Hirsch GA, Gerstenblith G, Miller JM, Steinberg AM, Schar M, Texter JH, Wellnhofer E, Weiss RG, Stuber M. Coronary artery distensibility assessed by 3.0 Tesla coronary magnetic resonance imaging in subjects with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;108:491-7.
14. Malayeri AA, Natori S, Bahrami H, Bertoni AG, Kronmal R, Lima JA, Bluemke DA. Relation of aortic wall thickness and distensibility to cardiovascular risk factors (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2008;102:491-6.
15. Canton G, Hippe DS, Sun J, Underhill HR, Kerwin WS, Tang D, Yuan C. Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging. *Med Phys* 2012;39:6247-53.
16. Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980;46:535-42.
17. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1266-71.
18. Chen K, Lindsey JB, Khera A, De Lemos JA, Ayers CR, Goyal A, Vega GL, Murphy SA, Grundy SM, McGuire DK. Independent associations between metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:96-101.
19. Xie Y, Yu W, Fan Z, Nguyen C, Bi X, An J, Zhang T, Zhang Z, Li D. High resolution 3D diffusion cardiovascular magnetic resonance of carotid vessel wall to detect lipid core without contrast media. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:67.
20. Zhao XQ, Hatsukami TS, Hippe DS, Sun J, Balu N, Isquith DA, Crouse JR, 3rd, Anderson T, Huston J, 3rd, Polissar N, O'Brien K, Yuan C. Clinical factors associated with high-risk carotid plaque features as assessed by magnetic resonance imaging in patients with established vascular disease (from the AIM-HIGH Study). *Am J Cardiol* 2014;114:1412-9.
21. Bornfeldt KE. 2013 Russell Ross memorial lecture in vascular biology: cellular and molecular mechanisms of diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:705-14.

22. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:228-32.
23. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Flores F, Azmoon S, Ismaeel H, Shavelle D, Mao SS, Ebrahimi R, Budoff MJ. Impaired aortic distensibility measured by computed tomography is associated with the severity of coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:459-69.
24. 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;55:319-26.
25. Nürnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R. Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz* 2007;32:379-86.
26. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
27. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, McClelland R, Hundley G, Pearson G, O'Leary DH, Bluemke DA, Lima JA. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:194-201.
28. 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;9:645-51.
29. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.
30. Walther G, Obert P, Dutheil F, Chapier R, Lesourd B, Naughton G, Courteix D, Vinet A. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1022-9.
31. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Hansen ML, Folke F, Buch P, Madsen M, Vaag A, Torp-Pedersen C. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945-54.
32. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:296-306.

33. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:528-35.
34. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
35. van den Oord SC, Akkus Z, Renaud G, Bosch JG, van der Steen AF, Sijbrands EJ, Schinkel AF. Assessment of carotid atherosclerosis, intraplaque neovascularization, and plaque ulceration using quantitative contrast-enhanced ultrasound in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1213-8.
36. Bianda N, Di Valentino M, Periat D, Segatto JM, Oberson M, Moccetti M, Sudano I, Santini P, Limoni C, Froio A, Stuber M, Corti R, Gallino A, Wyttenbach R. Progression of human carotid and femoral atherosclerosis: a prospective follow-up study by magnetic resonance vessel wall imaging. *Eur Heart J* 2012;33:230-7.
37. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27:210-5.
38. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
39. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, Tuomilehto J. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke* 2005;36:2538-43.
40. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463-524.
41. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-55.
42. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
43. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5-67.
44. Khaira HS, Hanger R, Shearman CP. Quality of life in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:65-9.
45. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433-7.

46. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, Roeder N, Berger K, Malyar NM. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015;36:932-8.
47. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, Kimura M, Higashi Y, Oshima T, Yoshizumi M, Chayama K. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol* 2005;28:460-6.
48. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1511-22.
49. Grotenhuis HB, Westenberg JJ, Steendijk P, van der Geest RJ, Ottenkamp J, Bax JJ, Jukema JW, de Roos A. Validation and reproducibility of aortic pulse wave velocity as assessed with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:521-6.
50. de Graaf MA, Broersen A, Ahmed W, Kitslaar PH, Dijkstra J, Kroft LJ, Delgado V, Bax JJ, Reiber JH, Scholte AJ. Feasibility of an automated quantitative computed tomography angiography-derived risk score for risk stratification of patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;113:1947-55.
51. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44-122.
52. Chan KH, Ng MK. Is there a role for coronary angiography in the early detection of the vulnerable plaque? *Int J Cardiol* 2013;164:262-6.
53. Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol Chem Phys* 1977;9:97-100, 8.
54. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:6.
55. Nael K, Villablanca JP, Pope WB, McNamara TO, Laub G, Finn JP. Supraaortic arteries: contrast-enhanced MR angiography at 3.0 T--highly accelerated parallel acquisition for improved spatial resolution over an extended field of view. *Radiology* 2007;242:600-9.
56. Oktar SO, Yucel C, Karaosmanoglu D, Akkan K, Ozdemir H, Tokgoz N, Tali T. Blood-flow volume quantification in internal carotid and vertebral arteries: comparison of 3 different ultrasound techniques with phase-contrast MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:363-9.

57. Fattori R, Nienaber CA. MRI of acute and chronic aortic pathology: pre-operative and postoperative evaluation. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:741-50.
58. Schmidta M, Theissen P, Klempt G, Deutsch HJ, Baer FM, Dietlein M, Moka D, Erdmann E, Schicha H. Long-term follow-up of 82 patients with chronic disease of the thoracic aorta using spin-echo and cine gradient magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2000;18:795-806.
59. Murray JG, Manisali M, Flamm SD, VanDyke CW, Lieber ML, Lytle BW, White RD. Intramural hematoma of the thoracic aorta: MR image findings and their prognostic implications. *Radiology* 1997;204:349-55.
60. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2614-62.
61. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
62. Watanabe Y, Nagayama M. MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology* 2010;52:253-74.
63. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology* 2001;221:285-99.
64. Edelman RR, Chien D, Kim D. Fast selective black blood MR imaging. *Radiology* 1991;181:655-60.
65. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:71.
66. Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002;20:1889-99.
67. Rozanski A, Diamond GA, Forrester JS, Berman DS, Morris D, Swan HJ. Alternative referent standards for cardiac normality. Implications for diagnostic testing. *Ann Intern Med* 1984;101:164-71.



68. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
69. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
70. 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. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:35.
71. Alizadeh Dehnavi R, Doornbos J, Tamsma JT, Stuber M, Putter H, van der Geest RJ, Lamb HJ, de Roos A. Assessment of the carotid artery by MRI at 3T: a study on reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:1035-43.
72. Roes SD, Westenberg JJ, Doornbos J, van der Geest RJ, Angelie E, de Roos A, Stuber M. Aortic vessel wall magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: a reproducibility study of respiratory navigator gated free-breathing 3D black blood magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2009;61:35-44.
73. van Schinkel LD, Auger D, van Elderen SG, Ajmone Marsan N, Delgado V, Lamb HJ, Ng AC, Smit JW, Bax JJ, Westenberg JJ, de Roos A. Aortic stiffness is related to left ventricular diastolic function in patients with diabetes mellitus type 1: assessment with MRI and speckle tracking strain analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:633-41.
74. Merx MA, Bescos JO, Geerts L, Bosboom EM, van de Vosse FN, Breeuwer M. Accuracy and precision of vessel area assessment: manual versus automatic lumen delineation based on full-width at half-maximum. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:1186-93.

75. Adame IM, van der Geest RJ, Bluemke DA, Lima JA, Reiber JH, Lelieveldt BP. Automatic vessel wall contour detection and quantification of wall thickness in in-vivo MR images of the human aorta. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:595-602.
76. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension* 1997;30:654-9.
77. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
78. Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS. Doppler perfusion index: an interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 1998;208:453-7.
79. Park HW, Kim WH, Kim KH, Yang DJ, Kim JH, Song IG, Kwon TG, Bae JH. Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013;166:658-63.
80. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-33.
81. Yuan C, Lai CW, Chan LW, Chow M, Law HK, Ying M. Cumulative effects of hypertension, dyslipidemia, and chronic kidney disease on carotid atherosclerosis in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2014;2014:179686.
82. Esposito L, Saam T, Heider P, Bockelbrink A, Pelisek J, Sepp D, Feurer R, Winkler C, Liebig T, Holzer K, Pauly O, Sadikovic S, Hemmer B, Poppert H. MRI plaque imaging reveals high-risk carotid plaques especially in diabetic patients irrespective of the degree of stenosis. *BMC Med Imaging* 2010;10:27.
83. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem. *Circulation* 1994;89:2888-91.
84. Henry RM, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, Bouter LM, Stehouwer CD. Carotid arterial remodeling: a maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: the Hoorn study. *Stroke* 2004;35:671-6.
85. Kröner ES, Lamb HJ, Siebelink HM, Putter H, van der Geest RJ, van der Wall EE, de Roos A, Westenberg JJ. Coupling of vessel wall morphology and function in the aorta and the carotid artery: an evaluation with MRI. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:91-8.
86. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Pardun E, Hart C, Gabbert DD, Hansen JH, Petko C, Kramer HH, Rickers C. Normal values of aortic dimensions,

- distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:77.
87. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346-54.
  88. Davila-Roman VG, Barzilai B, Wareing TH, Murphy SF, Schechtman KB, Kouchoukos NT. Atherosclerosis of the ascending aorta. Prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients. *Stroke* 1994;25:2010-6.
  89. Davila-Roman VG, Murphy SF, Nickerson NJ, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1308-16.
  90. Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Fujimoto S, Kitamura K, Kario K, Asada Y. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis* 2012;225:359-62.
  91. Weckbach S, Findeisen HM, Schoenberg SO, Kramer H, Stark R, Clevert DA, Reiser MF, Parhofer KG. Systemic cardiovascular complications in patients with long-standing diabetes mellitus: comprehensive assessment with whole-body magnetic resonance imaging/magnetic resonance angiography. *Invest Radiol* 2009;44:242-50.
  92. Vaidya D, Bennett WL, Sibley CT, Polak JF, Herrington DM, Ouyang P. Association of parity with carotid diameter and distensibility: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2014;64:253-8.
  93. Shan Y, Lin J, Xu P, Zeng M, Lin H, Yan H. The combined effect of hypertension and type 2 diabetes mellitus on aortic stiffness and endothelial dysfunction: an integrated study with high-resolution MRI. *Magn Reson Imaging* 2014;32:211-6.
  94. Johri AM, Behl P, Hetu MF, Haqqi M, Ewart P, Day AG, Parfrey B, Matangi MF. Carotid Ultrasound Maximum Plaque Height-A Sensitive Imaging Biomarker for the Assessment of Significant Coronary Artery Disease. *Echocardiography* 2015.
  95. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner KF, Kühne T, Lotz J, Maintz D, Mahrholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Rofo* 2012;184:345-68.
  96. 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;24:379-87.

97. 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;2:235-42.
98. Abolmaali N, Langenfeld M, Krahforst R, Schick C, Thalhammer A, Schmitt J, Schulze T, Schächinger V, Vogl TJ. Vessel wall MRI of the thoracic aorta: correlation to histology and transesophageal ultrasound. Preliminary results. *Rofo* 2002;174:568-72.
99. 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;19:1470-9.

## 7 ANHANG

### 7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, David Winkel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Simultane Messung der vaskulären Morphologie und Funktion an der A. carotis, der thorakalen Aorta und den Koronararterien mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gesunden Probanden“ 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](http://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/der Betreuer/in, 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

## **7.2 Lebenslauf**

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

## 7.3 Publikationsliste

### Abstracts

1. 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
2. Winkel DJ, Xiong T, Tiling 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. 16<sup>th</sup> Annual SCMR Scientific Session, San Francisco, CA, USA, 31.01.-03.02.2013. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013; 15(Suppl 1):M5.
3. 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. 16<sup>th</sup> Annual SCMR Scientific Session, San Francisco, CA, USA, 31.01.-03.02.2013.
4. Winkel DJ, Xiong T, Tiling 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<sup>®</sup> – Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Münster, 12.-14.12.2013, PS5-36
5. 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

6. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tilling 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. 16<sup>th</sup> Annual SCMR Scientific Session, San Francisco, CA, USA, 31.01.-03.02.2013. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013; 15(Suppl 1):E37.
7. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tilling N, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S. Progression of LV-Mass at Stagnant Atherosclerosis of Carotid Artery in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and coronary heart disease – Insights from a Long-Term CMR Study. 37. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V., DHL<sup>®</sup> – Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Münster, 12.-14.12.2013, FV-28
8. 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. 17<sup>th</sup> Annual SCMR Scientific Session, New Orleans, Louisiana, USA, 16.01.- 19.01.2014. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014, 16(Suppl 1):P85
9. Xiong T, Winkel DJ, Nagel E, Tilling 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.-11.04.2013, Abstract 128.

## 7.4 Danksagung

Ich danke im Besonderen meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Sebastian Kelle. Er war bei Fragen stets erreichbar und seine konstruktiven Anregungen und sein Engagement haben die Arbeit wesentlich gefördert. Mein Dank gehört ebenfalls seiner Motivation und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ich möchte mich außerdem bei allen Patienten und Probanden bedanken. Ohne sie wäre die Datenerhebung nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. med. Eckart Fleck danke ich für alle Möglichkeiten, die mir das Deutsche Herzzentrum Berlin eröffnet hat.

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

Für die freundliche und kompetente Unterstützung im Methodenteil möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Bernhard Schnackenburg bedanken.

Frau Astrid Benhennour danke ich für die Korrektur der Arbeit und ihre ausgezeichneten Hinweise.

Herrn Dr. Markus Obmann möchte ich für die konstruktive Kritik danken.

Ebenso danke ich meiner Mitdotorandin Ting-Ting Xiong für die exzellente Zusammenarbeit und den thematischen Austausch.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern für die stete Motivation, welche ich im Austausch mit Ihnen erfahren konnte und dafür, dass sie mir das Studium mit Ihrer Unterstützung überhaupt erst ermöglicht haben.

Meiner Frau, Kai-Marie Schimanski, danke ich für die stete Unterstützung in allen Lebenslagen sowie kompetente Beratung bei der Erstellung der Grafiken und Abbildungen.