

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

Subklinische Veränderungen kardialer Funktions-, Volumen- und Strukturparameter bei  
gestörtem Glucosemetabolismus in einem Bevölkerungskollektiv ohne manifeste  
kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hannah Patscheider

aus Brixen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Fabian Bamberg

Mitberichterstatter: PD Dr. Bruno C. Huber

Prof. Dr. Andreas May

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Holger Hetterich

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2019

## **Eidesstaatliche Versicherung**

Name, Vorname: **Patscheider, Hannah**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Subklinische Veränderungen kardialer Funktions-, Volumen-, und Strukturparameter  
bei gestörtem Glucosemetabolismus in einem Bevölkerungskollektiv ohne manifeste  
kardiovaskuläre Vorerkrankungen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 21.01.2020

Ort, Datum

München 2019

Patscheider Hannah

Unterschrift

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Hintergrund .....	5
1.1	Diabetes mellitus .....	5
1.2	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg KORA.....	6
1.3	Kardiale MRT .....	7
1.3.1	Rechtsventrikuläre Volumen- und Funktionsparameter.....	7
1.3.2	Myokardbeurteilung mittels MRT.....	8
1.4	Zielsetzung.....	10
2	Methoden und Ergebnisse .....	12
2.1	Probandenselektion und Datenerhebung .....	12
2.2	MRT-Messungen .....	12
2.3	Subklinische Veränderungen rechtsventrikulärer Volumen- und Funktionsparameter bei Diabetikern und Prädiabetikern .....	13
2.4	Myokardbeurteilung mittels Kontrastmittel-gestütztem MRT bei Probanden mit Prädiabetes, Diabetes und normoglykämien Kontrollen mit erhaltener Ejektionsfraktion ...	15
3	Ausblick .....	17
4	Eigenanteil an der Arbeit .....	19
5	Zusammenfassung.....	21
6	Summary .....	23
7	Literaturverzeichnis .....	25
8	Danksagung.....	33

## **Abkürzungsverzeichnis**

AHA = American Heart Association

ECV = extracellular volume = extrazelluläres Volumen

IDF = International Diabetes Federation = Internationale Diabetes Federation

KORA = Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg

LGE = late gadolinium enhancement = späte Gadolinium Signalanhebung

LV-EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LV-Masse = linksventrikuläre Masse

LVRI = linksventrikulärer Remodelling Index

MRT = Magnetresonanztomographie

MOLLI = modified Look-Locker Inversion recovery = Look-Locker Inversion-Recovery

Sequenz

RV-EDV = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen

RVD = rechtsventrikuläre Dysfunktion

RV-EF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

RV-ESV = rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen

RV-SV = rechtsventrikuläres Schlagvolumen

RV-Masse = rechtsventrikuläre Masse

SSFP = steady-state free precession

## Publikationsliste

1        **Patscheider H.**, Lorbeer R., Auweter S., Schafnitzel A., Bayerl C., Curta A., Rathmann W., Heier M., Meisinger C., Peters A., Bamberg F., Hetterich, H. (2018). Subclinical changes in MRI-determined right ventricular volumes and function in subjects with prediabetes and diabetes. *Eur Radiol*. doi:10.1007/s00330-017-5185-1

2        Storz C., Hetterich H., Lorbeer R., Heber S. D., Schafnitzel A., **Patscheider H.**, Auweter S., Zitzelsberger T., Rathmann W., Nikolaou K., Reiser M., Schlett CL., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Peters A., Schulz-Menger J., Bamberg, F. (2017). Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved ejection fraction from the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. doi:10.1093/ehjci/jex190

# **1 Hintergrund**

Die hier vorgestellten Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage, inwiefern Diabetes und Prädiabetes einen Einfluss auf subklinische Veränderungen kardialer Parameter haben. Besonderes Augenmerk lag dabei auf Unterschieden der rechtsventrikulären Volumen- und Funktionsparameter und strukturellen Myokardveränderungen, insbesondere dem Auftreten von diffuser Myokardfibrose, in einem klinisch kardiovaskulär unauffälligem Bevölkerungskollektiv. Die Hypothese war, dass Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen mit prädiabetischer oder diabetischer Stoffwechsellage bereits Veränderungen kardialer Parameter aufweisen würden. Eine Erkennung früher pathologischer Veränderungen kardialer Parameter könnte Grundlage für frühzeitige Interventionen sein und somit das Auftreten schwerwiegender Komplikationen hinauszögern oder eventuell sogar verhindern.

## **1.1 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus, vor allem Typ 2 Diabetes, stellt weltweit eine der wichtigsten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme dar [1; 2]. Im Jahresbericht 2015 der International Diabetes Federation (IDF) wurde die Prävalenz von Diabetes auf 415 Millionen und die von gestörter Glucosetoleranz auf 318 Millionen Erwachsene weltweit geschätzt, mit steigender Tendenz [3]. Zudem wird davon ausgegangen, dass es zahlreiche nicht diagnostizierte Fälle (193 Millionen) gibt [3]. In den Jahren 2005 bis 2006 wurde in den USA anhand einer repräsentativen Stichprobe bei Individuen ohne stattgehabten Myokardinfarkt eine Prädiabetesprävalenz von 34,6% ermittelt, wobei nur 3,4% der Betroffenen diese Diagnose vorher bekannt war [4]. Im Jahr 2015 verstarben weltweit circa 50 Millionen Menschen zwischen 20 und 79 Jahren an Diabetes-assoziierten Erkrankungen, bis zu 50% davon durch kardiovaskuläre Komplikationen [3]. Die Kosten für die Behandlung von Diabetes und damit zusammenhängenden Erkrankungen und Komplikationen, sowie der

Ausfall wirtschaftlicher Leistungen, machen weltweit rund 12 % der Ausgaben im Gesundheitssektor aus, in Deutschland waren es im Jahr 2015 umgerechnet rund 35 Milliarden US-Dollar [3].

Typ 2 Diabetes ist die häufigste Diabetesform, bleibt allerdings aufgrund gering ausgeprägter klinischer Beschwerden häufig lange unerkannt [3]. Bereits vor Auftreten von Symptomen kommt es zur Schädigung verschiedener Organsysteme v.a. durch Mikroangiopathie, Makroangiopathie und Polyneuropathie, was in der Folge zu schwerwiegenden Organdysfunktionen wie Blindheit, Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Erkrankungen, Amputation von Akren und schließlich zum Tod führen kann [3; 5].

Weniger gut erforscht als das Vollbild des Diabetes mellitus ist dessen Vorstufe, der Prädiabetes. Hierunter werden die gestörte Glucosetoleranz und erhöhte Nüchternblutzuckerwerte subsumiert, die jedoch noch unter den Grenzwerten für die Definition eines Diabetes mellitus liegen. [3]. Dieses Patientenkollektiv ist von besonderer Relevanz, da ein großer Teil der Patienten mit gestörter Glucosetoleranz oder erhöhtem Nüchternblutzucker im Verlauf einen Diabetes mellitus entwickelt [6]. Zudem geht bereits Prädiabetes mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko einher [4].

Durch Aufklärung und Sensibilisierung der Bevölkerung, präventive Interventionen, Screeningprogramme und frühe Behandlung von Diabetes mellitus können das Auftreten medizinischer Komplikationen und damit assoziierte Kosten reduziert werden [3]. Voraussetzung hierfür wäre, dass sowohl Prädiabetes und Diabetes als auch die hervorgerufenen kardiovaskulären Veränderungen frühzeitig erkannt werden.

## **1.2 Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg KORA**

Bei der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) handelt es sich um eine Forschungsplattform des Helmholtz Zentrums München [7]. Seit 1996 werden Zusammenhänge zwischen Lebensumständen der Bevölkerung, Umwelteinflüssen und



auftretenden Erkrankungen untersucht, mit dem Ziel, eine Grundlage für eine Verbesserung der Gesundheitsforschung, der Bevölkerungsgesundheit, der Gesundheitsversorgung und der Entscheidungen im Rahmen der Gesundheitspolitik zu bieten [7; 8]. Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen [7; 8].

Insgesamt gehören circa 18000 Probanden den KORA-Studien an, aufgeteilt auf 4 Basiskohorten S1 bis S4, die zwischen 1984 und 2001 zum ersten Mal untersucht wurden [8]. Seitdem werden die Studienteilnehmer in regelmäßigen Abständen schriftlich zu ihrem Gesundheitszustand befragt und teilweise im KORA-Studienzentrum untersucht [7].

### **1.3 Kardiale MRT**

#### **1.3.1 Rechtsventrikuläre Volumen- und Funktionsparameter**

Die akkurate bildmorphologische Darstellung und Beurteilung des rechten Ventrikels sind aufgrund dessen anatomischer Besonderheiten teilweise schwierig [9; 10]. Mit Hilfe moderner Cine-Sequenzen ermöglicht die kardiale MRT eine zuverlässige und reproduzierbare Beurteilung rechtsventrikulärer Funktions- und Volumenparameter mit nur geringen Inter- und Intraobserver-Unterschieden [10-13]. Veränderungen rechtsventrikulärer Parameter sind negativ prädiktive Faktoren für kardiale und pulmonale Erkrankungen und gehen mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod einher [13]. Der am häufigsten verwendete Parameter zur Evaluation der Rechtsherzfunktion ist die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion RV-EF [14]. Rechtsventrikuläre Dysfunktion RVD, üblicherweise definiert als reduzierte RV-EF, gilt als negativ prädiktiver Faktor bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen, unter anderem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie oder Myokarditis [15-22]. Es gibt geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bei den kardialen und rechtsventrikulären Parametern. Männer weisen generell eine größere rechtsventrikuläre Masse und Volumina, aber eine

geringere Ejektionsfraktion auf [23; 24]. Höheres Alter korreliert mit einer geringeren Masse und geringerem rechtsventrikulärem enddiastolischem Volumen RV-EDV, wobei die Abnahme im Alter bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen [25]. Höheres Alter korreliert ebenfalls mit einem geringeren rechtsventrikulärem Schlagvolumen RV-SV und einer höheren RV-EF [23]. Neben Unterschieden der rechtsventrikulären Normwerte scheinen auch Unterschiede bei pathophysiologischen Prozessen zu bestehen, wie beispielsweise der Koinzidenz rechtsventrikulärer Störungen bei vorhandener Rechtsherzinsuffizienz, welche bei Männern deutlich höher ist als bei Frauen [26; 27]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass auch ein gestörter Glucosemetabolismus mit pathophysiologischen Veränderungen des rechten Ventrikels bei bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. So ist z.B. Diabetes mellitus mit einer höheren Inzidenz von rechtsventrikulärer Dysfunktion nach ST-Hebungsinfarkt vergesellschaftet, unabhängig von Infarktgebiet, Multigefäßerkrankung oder linksventrikulärer Dysfunktion [16]. Inwiefern pathophysiologische Veränderungen des rechten Ventrikels bei Individuen mit gestörtem Glucosemetabolismus ohne klinisch apparente kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten, ist hingegen wenig bekannt.

Im Gegensatz dazu gibt es zum Zusammenhang zwischen Diabetes und linksventrikulären Veränderungen mehr Daten. Es ist bekannt, dass die linksventrikuläre Masse (LV-Masse) bei Diabetikern im Vergleich zu Prädiabetikern und die linksventrikuläre Masse, das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LV-EDV) und das linksventrikuläre Schlagvolumen (LV-SV) bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern erhöht sind [28].

### **1.3.2 Myokardbeurteilung mittels MRT**

Die kardiale MRT ist heute ein Standardverfahren zur Charakterisierung des Myokards. Im Gegensatz zur Myokardbiopsie ist sie nicht invasiv und ermöglicht eine Beurteilung des gesamten Myokards [29-33]. Eine weit verbreitete Methode zur Beurteilung des Myokards ist das Late Gadolinium Enhancement (LGE). Das Kontrastmittel Gadolinium reichert sich nur

im Extrazellulärraum an [34]. Eine Vermehrung des extrazellulären Volumens, wie sie z.B. bei Fibrose oder Ödem vorliegt, führt also zu einer vermehrten Anreicherung und damit zu einem höheren Signal auf T1 gewichteten Bildern [31; 32; 34-36]. Besonders gut kann Infarkt- und Narbengewebe von nicht infarziertem Myokard differenziert werden, diffuse Fibrose hingegen wird nur unzureichend detektiert [32; 34]. Diffuse Myokardveränderungen können mit Hilfe des T1-Mappings detektiert werden [30; 32; 34; 37]. Beim T1-Mapping wird die T1-Relaxationszeit des Myokards pixelweise ermittelt und zur örtlichen Quantifizierung auf einer Karte dargestellt [30; 32; 37]. Nach Kontrastmittelapplikation kommt es in fibrotisch verändertem Gewebe zu einer vermehrten Kontrastmittelanreicherung und dadurch zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit und einer Signalveränderung [31; 37]. Die Messung der T1-Werte ist allerdings störanfällig gegenüber vielen externen Faktoren wie Art, Applikationsweise und Dosis des Kontrastmittels, Nierenfunktion des Patienten, Herzfrequenz, Zeitpunkt der Aufnahme nach Kontrastmittelgabe, Hämatokrit und angewandter Feldstärke [31; 32].

Weniger anfällig für Störfaktoren ist die Messung des extrazellulären Volumens (ECV) als Parameter für diffuse Myokardfibrose. Zur Berechnung des ECV werden die T1-Relaxationsunterschiede des Blutes und des Myokards vor und nach Kontrastmittelgabe und der Hämatokrit des Patienten benötigt [32; 34; 38]. Die Veränderungen der Relaxivität des Myokards und des Blutes nach und vor Kontrastmittelgabe werden jeweils subtrahiert und dividiert und anschließend mit 1-Hämatokrit multipliziert [34; 39].

$$ECV = (1 - \text{Hämatokrit}) \frac{\left( \frac{1}{T1_{myopost}} - \frac{1}{T1_{myopre}} \right)}{\left( \frac{1}{T1_{bloodpost}} - \frac{1}{T1_{bloodpre}} \right)}$$

Durch Messung des ECV wird das Myokard in seine zellulären und interstitiellen Kompartimente unterteilt und damit der nicht-zelluläre Anteil quantifiziert [34; 39]. Ein erhöhtes ECV ist somit ein Biomarker für diffuse Myokardfibrose [34; 35; 39].

Als Maß für linksventrikuläres Remodelling gilt der linksventrikuläre Remodelling Index LVRI, definiert als Verhältnis von linksventrikulärer Masse LV-Masse zu linksventrikulärem enddiastolischem Volumen LV-EDV [40; 41].

#### **1.4 Zielsetzung**

Im Rahmen dieser Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Radiologie Großhadern wurden zwei Arbeiten verfasst. Beide Arbeiten beschäftigen sich mit subklinischen Veränderungen kardialer Funktions-, Volumen- und Strukturparameter bei Probanden aus einem klinisch kardiovaskulär unauffälligem Bevölkerungskollektiv, unterteilt in drei Gruppen mit Diabetes, Prädiabetes und normoglykämien Kontrollen. Grundgedanke war, dass bei Probanden mit gestörtem Glukosestoffwechsel trotz fehlender klinischer Beschwerden bereits strukturelle, volumetrische und funktionelle kardiale Veränderungen vorliegen würden.

In "Subclinical Changes in MRI Determined Right Ventricular Volumes and Function in Subjects with Prediabetes and Diabetes" geht es um Unterschiede der rechtsventrikulären Funktions- und Volumenparameter bei Diabetikern, Prädiabetikern und normoglykämien Kontrollen ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

Die Hypothesen waren im Einzelnen:

1. Subklinische Veränderungen rechtsventrikulärer Volumen- und Funktionsparameter liegen bei Probanden mit gestörtem Glucosemetabolismus im Vergleich zu normoglykämien Kontrollen vor.
2. Zu erwarten sind Unterschiede der rechtsventrikulären Volumen- und Funktionsparameter in Abhängigkeit von Geschlecht und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, z.B. BMI.

Die Arbeit „Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved

ejection fraction from the general population” beschäftigt sich mit subklinischen Unterschieden der myokardialen Struktur, vor allem Myokardfibrose, in derselben Studienkohorte.

Die Hypothesen waren im Einzelnen:

1. MRT ermöglicht das Erkennen von Unterschieden im Myokardgewebe zwischen Probanden mit Diabetes, Prädiabetes und normoglykämischen Kontrollen.
2. Unterschiede werden erwartet im Auftreten von diffuser Myokardfibrose bei Prädiabetikern und Diabetikern im Vergleich zu normoglykämischen Kontrollen.

## **2 Methoden und Ergebnisse**

### **2.1 Probandenselektion und Datenerhebung**

Die hier vorgestellten Ergebnisse stammen von Daten von 400 Probanden der FF4-Kohorte der KORA-Studie. Die FF4-Gruppe (n=2279) entspricht dem zweiten Follow-Up 2013/14, nach dem ersten Follow-Up 2006-2008 (n=3080), der Basisstudie S4 (n=4261) mit Erstuntersuchung in den Jahren 1999 und 2001[7]. Probanden der FF4-Kohorte mit bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen, Kontraindikationen für MRT, Niereninsuffizienz oder Alter  $\geq 74$  Jahre wurden ausgeschlossen [42]. Die 400 eingeschlossenen Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurden mittels Ganzkörper- MRT, Fragebogen und laborchemischen Untersuchungen charakterisiert [42]. Anschließend wurden die kardialen MRT-Parameter zwischen den Gruppen verglichen. Die Aufteilung der drei Gruppen erfolgte in Diabetiker, Prädiabetiker und Kontrollpersonen, entsprechend den WHO-Kriterien [43]. Jeweils 13% (n =54), 26% (n=103) und 61% (n=243) der Probanden gehörten der Diabetes-, Prädiabetes-, beziehungsweise Kontrollgruppe an. Alter, BMI und Arterielle Hypertonie nahmen von der Kontroll-, zur Prädiabetes, zur Diabetes-Gruppe zu.

### **2.2 MRT-Messungen**

Alle Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern am selben Gerät durchgeführt (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen, Deutschland). Erhobene Parameter waren die rechtsventrikulären Volumen-Parameter rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen RV-EDV und endsystolisches Volumen RV-ESV sowie die Funktionsparameter rechtsventrikuläres Schlagvolumen RV-ESV und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion RV-EF. Im Rahmen der Beurteilung diffuser Myokardveränderungen wurden die T1-Relaxationszeiten des Myokards und des Blutes

erhoben und der Hämatokrit, die zur Berechnung des Extrazellulärvolumens ECV zur Abschätzung diffuser Myokardfibrose und des Zellvolumens benötigt wurden. Ebenso erhoben wurden im Rahmen der Beurteilung des linksventrikulären Remodelling Index LVRI die linksventrikuläre Masse und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen LV-EDV. Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte mit Hilfe der Software cvi41 (Version 4.1.5(190) Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Canada).

### **2.3 Subklinische Veränderungen rechtsventrikulärer Volumen- und Funktionsparameter bei Diabetikern und Prädiabetikern**

In dieser Arbeit wurden die Volumenparameter rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RV-EDV), rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen (RV-ESV) und die Funktionsparameter rechtsventrikuläres Schlagvolumen (RV-SV) und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV-EF) sowie die Unterschiede zwischen den drei Gruppen Diabetiker, Prädiabetiker und Kontrollpersonen näher betrachtet.

Für die Beurteilung rechtsventrikulärer Volumina und Funktionsparameter wurden Cine-SSFP-Sequenzen im Kurzachsenstapel mit 10 Schichten und 25 Phasen, sowie ein Vierkammerblick semiautomatisch ausgewertet. Die Berechnung des RV-EDV und RV-ESV, des RV-SV und der RV-EF erfolgten anhand der akquirierten Daten automatisiert durch die Software [19; 23; 44-46]. Die Inter- und Intra-Reader-Unterschiede für alle Parameter waren <5%.

Nur kleine Unterschiede zeigten sich bei den nicht-adjustierten rechtsventrikulären Parametern zwischen den verschiedenen Probandengruppen. Nur die Verringerung des RV-SV bei Diabetikern war statistisch signifikant. Männer wiesen generell höhere rechtsventrikuläre Volumina, ein größeres RV-SV, eine geringere RV-EF und eine erhöhte

Wahrscheinlichkeit für RVD auf ( $p < 0,001$ ). Höheres Alter ging mit einem reduzierten RV-EDV und RV-SV, ein erhöhter BMI mit größerem RV-EDV und RV-SV einher ( $p < 0,016$ ).

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, systolischen Blutdruck, Raucherstatus und Fettmetabolismus zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern, Prädiabetikern und normoglykämien Kontrollen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von RVD war bei Diabetikern (49%) im Vergleich zu Prädiabetikern (29%) und normoglykämien Kontrollen (31%) erhöht. Nach multivariabler Adjustierung ergaben sich ebenfalls signifikante Unterscheider für RV-EDV, RV-ESV und RV-SV zwischen Diabetikern, Prädiabetikern und normoglykämien Kontrollpersonen. RV-EDV, RV-ESV und RV-SV nahmen von der Kontroll- zur Prädiabetes, zur Diabetes-Gruppe größtenteils statistisch signifikant ab. Signifikante Unterschiede der RV-EF zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

Bisherige Studien konzentrieren sich hauptsächlich auf RV-EF als Parameter zur Evaluation der rechtsventrikulären Funktion, andere rechtsventrikuläre Parameter werden nur unzureichend beleuchtet [15-22]. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit bestehenden Studien ist daher schwierig. Da es sich beim hier vorgestellten Probandenkollektiv um klinisch unauffällige Teilnehmer aus einem gesunden Bevölkerungskollektiv handelte, könnte eine Veränderung der rechtsventrikulären Volumina eine Frühform rechtsventrikulärer Dysfunktion darstellen. Weitere Studien und Verlaufsbeobachtungen werden nötig sein, um herauszufinden, ob Veränderungen rechtsventrikulärer Volumina und RV-SV möglicherweise einer Reduktion der RV-EF, als typischem Parameter für rechtsventrikuläre Dysfunktion, vorausgehen.

Zur genaueren Beurteilung der Ergebnisse wurden die Probandengruppen in männliche und weibliche Teilnehmer unterteilt. Dadurch wurde festgestellt, dass signifikante Veränderungen der rechtsventrikulären Parameter abhängig vom Diabetes-Status nur bei männlichen ( $p \leq 0,037$ ), nicht jedoch bei weiblichen Probanden vorlagen. Die Veränderungen der



Gesamtpopulation waren bedingt durch die Abnahme der rechtsventrikulären Volumina und des RV-SV bei männlichen Prädiabetikern und Diabetikern im Vergleich zu den männlichen normoglykämischen Kontrollen. Es ist bekannt, dass geschlechterspezifische Unterschiede der Normwerte für kardiale Parameter bestehen. So weisen Männer generell eine größere RV-Masse, aber kleinere RV-EF auf [23]. Unterschiede im Hormonstoffwechsel könnten eine Erklärung sein. Nach Ventetuolo et al. gehen höhere Androgenspiegel mit höherer RV-Masse, RV-EF und RV-ESV einher [25]. In einer klinisch kardiovaskulär unauffälligen Population konnte festgestellt werden, dass Männer mit erniedrigtem RV-EDV, RV-ESV und RV-SV ein erhöhtes Risiko für Dyspnoe aufwiesen, wohingegen dieser Zusammenhang bei Frauen nicht nachweisbar war [27]. Der genaue Hintergrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede in diesem Zusammenhang bleibt allerdings unklar und stellt Gegenstand zukünftiger Forschung dar.

## **2.4 Myokardbeurteilung mittels Kontrastmittel-gestütztem MRT bei Probanden mit Prädiabetes, Diabetes und normoglykämischen Kontrollen mit erhaltener Ejektionsfraktion**

In dieser Arbeit wurden Unterschiede diffuser Myokardveränderungen zwischen den Probandengruppen näher betrachtet. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf den myokardialen Parametern extrazelluläres Volumen ECV, Fibrosevolumen, zelluläres Volumen und dem linksventrikulären Remodelling Index LVRI.

Beim T1-Mapping wurde die longitudinale oder die Spin-Gitter-Relaxationszeit von Gewebe vor und nach Kontrastmittelgabe mittels MOLLI-Sequenz (Modified Look-Locker Inversion-Recovery) gemessen [31; 32; 34; 39]. Die Auswertung erfolgte manuell, [39]. Das Myokard wurde gemäß AHA-Klassifikation (American Heart Association) in 17 Segmente eingeteilt

[47]. Anschließend erfolgte die Berechnung von ECV, Fibrose Volumen und zellulärem Volumen.

Die linksventrikulären Parameter LV-EDV und LV-Masse wurden halbautomatisch von zwei Readern erhoben. Die Konturen des linksventrikulären Endokards und Epikards wurden von der Software automatisch eingezeichnet und händisch korrigiert. Die Berechnung der Parameter LV-EDV und LV-Masse und weiterer erfolgte automatisiert durch die Software [42].

Insgesamt konnte das ECV für 251 Probanden berechnet werden. Eine Verminderung des ECV war bei Diabetikern und Prädiabetikern auffällig. Das ECV von Kontrollen, Prädiabetikern und Diabetikern entsprach jeweils 24,5% (95% KI 24,1;24,8), 23,5% (95% KI 22,7;24,3) und 23,3% (95% KI 22,4;24,3). Das Zellvolumen hingegen war bei Diabetikern und Prädiabetikern im Vergleich zu Kontrollen erhöht ( $p < 0,03$ ). Die Unterschiede zwischen den Subgruppen waren nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Hypertonie und BMI deutlich schwächer ausgeprägt und größtenteils nicht mehr statistisch signifikant. ECV gilt als wichtiger prognostischer Faktor, da eine Erhöhung bekanntlich mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierung und Tod einhergeht [48; 49]. In vorhergehenden Studien war Diabetes mit einer Erhöhung des ECV assoziiert [49]. Damit im Widerspruch scheint die hier gezeigte negative Korrelation zwischen Diabetes-Status und ECV in diesem Probandenkollektiv. Diese Ergebnisse könnten damit zusammenhängen, dass in der Studienkohorte Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung ausgeschlossen wurden und die Probanden regelmäßig an medizinischen Kontrollen teilnehmen und häufig kardioprotektive Medikation einnehmen. Eine medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zum Beispiel ist mit einem Rückgang von myokardialer Fibrose und niedrigerem ECV assoziiert [49; 50]. Die ECV-Werte unserer Probanden entsprachen dem eines gesunden Patientenkollektivs mit unter 25% und die LV-EF war für alle Subgruppen im Normbereich mit deutlich über 50%.

LVRI war bei Diabetikern und Prädiabetikern im Vergleich zu normoglykämischen Kontrollen signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ), bedingt durch höhere LV-Masse und geringeres LV-EDV. Der Unterschied war auch nach Adjustierung für BMI, Hypertension, Alter und Geschlecht statistisch signifikant. Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis für myokardiale Hypertrophie sein. Levelt et al. verglichen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne Hypertonie mit normoglykämischen Kontrollpersonen. In Konkordanz mit unseren Ergebnissen war der Diabetesstatus assoziiert mit konzentrischem LV-Remodelling (unverändertes LV-Masse, aber vermindertes LV-EDV), wohingegen ECV unverändert war [51]. Auch Velegati et al. fanden eine Assoziation zwischen Diabetes und auch bereits Prädiabetes und einer Erhöhung des LVRI [52]. Die hier vorgestellten Ergebnisse könnten auf einen stadienhaften Verlauf diabetischer Kardiomyopathie mit zunächst myozytärer Hypertrophie und anschließender Entwicklung von diffuser Myokardfibrose hindeuten. Nunoda et al. fanden bei Myokardbiopsien von Patienten mit Diabetes mellitus einen höheren Anteil an Fibrose und auch Hypertrophie der Myozyten [53].

### **3 Ausblick**

Aufgrund der demographischen Entwicklungen wird die Anzahl der Diabetiker und Prädiabetiker weltweit weiterhin zunehmen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit sensitiver, spezifischer und effektiver Diagnose- und Therapieschemata, um das Outcome zu verbessern und die Diabetes-bezogenen Kosten für Gesundheitssysteme zu reduzieren. Diabetes ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz [54; 55]. Auch Prädiabetes scheint bereits mit vermehrtem Auftreten von Komplikationen wie Niereninsuffizienz, Neuropathie, Retinopathie und Makroangiopathien assoziiert zu sein [56]. Die Früherkennung diabetesassoziiert kardialer Veränderungen

könnte also eine frühe Intervention ermöglichen und damit negative klinische Verläufe abwenden beziehungsweise hinauszögern.

Entsprechend den Leitlinien der Bundesärztekammer gehören zur Standarddiagnostik des Typ 2 Diabetes eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung mit Glukose, HbA1c, Elektrolyten und Retentionsparametern und ein EKG [57]. Diabetiker sollen zudem ab Diagnosestellung regelmäßig auf Komplikationen untersucht werden, im Einzelnen diabetische Neuropathie, diabetische Nephropathie, diabetisches Fußsyndrom, diabetische Netzhautkomplikationen und mikro- und makrovaskuläre Komplikationen [57]. Für Patienten mit Prädiabetes, definiert als erhöhter Nüchternblutzucker oder gestörte Glukosetoleranz, ist das weitere Vorgehen ab Diagnosestellung weniger klar definiert [58]. In den Leitlinien der Bundesärztekammer wird für Prädiabetiker lediglich eine Lebensstiländerung mit erneuter Kontrolle nach einem Jahr empfohlen [57]. Bekannt ist, dass Prädiabetes mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes einhergeht [58]. Lifestyleänderungen, vor allem Gewichtsreduktion und Pharmakotherapie, primär mit Metformin, können die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Diabetes bei vorbestehendem Prädiabetes verringern [59; 60]. Ob diese frühen Interventionen bei prädiabetischer Stoffwechsellage langfristig zu besserem Outcome und Kostenreduktion in Gesundheitssystemen führen, ist allerdings unklar [58]. Weitere Langzeitstudien sind nötig, um das Kosten-Nutzen-Risiko früher diagnostischer und therapeutischer Interventionen zu evaluieren.

Zum routinemäßigen Einsatz bildgebender Verfahren, wie MRT, zur Primärdiagnostik oder in frühen Erkrankungsstadien gibt es bisher keine Empfehlungen oder Statements. Vorteile einer routinemäßigen Durchführung von Ganzkörperbildgebung könnten die Erkennung Glucose-assoziiertes Komplikationen unterschiedlicher Organsysteme in bereits subklinischen Stadien sein. Die hier vorgestellten Arbeiten zeigen, dass subklinische Veränderungen kardialer Parameter durch MRT detektiert werden können. Die klinische Relevanz dieser frühen Veränderungen muss in weiteren Studien beurteilt werden. Bisher ist eine derartige

Bildgebung mit einem großen organisatorischen und zeitlichen Aufwand verbunden. Aufgrund der technischen Entwicklung ist allerdings mit einer weiteren Reduktion der Akquisitionszeit und auch der Kosten für solche Untersuchungen zu rechnen. Langfristig angelegte Studien mit großen Patientenzahlen und ausreichender Follow-Up-Zeit werden nötig sein um den klinischen Nutzen routinemäßig angewandter frühzeitiger Bildgebung bei Patienten mit gestörtem Glucosemetabolismus aufzuzeigen.

#### **4 Eigenanteil an der Arbeit**

Diese kumulative Dissertation umfasst zwei Publikationen. Beide Publikationen befassen sich mit subklinischen Veränderungen kardialer Parameter bei Probanden mit Diabetes, Prädiabetes und normoglykämien Kontrollpersonen. Die Doktorandin ist Erstautorin der Publikation „Subclinical changes in MRI determined right ventricular volumes and function in subjects with prediabetes and diabetes“. Hypothesengenerierung, Design der Studie, Datenerhebung, Auswertung und wissenschaftliche Darstellung der Ergebnisse erfolgte hauptsächlich und eigenständig durch die Doktorandin. Es erfolgte regelmäßige Rücksprache mit PD Dr. med. Holger Hetterich und Prof. Dr. med. Fabian Bamberg. Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Dr. rer.med. Roberto Lorbeer. Es bestand ein reger Informationsaustausch mit den weiteren Koautoren bei weiteren speziellen Fragestellungen.

Die Doktorandin ist Koautorin der zweiten Publikation “Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved ejection fraction from the general population”. Dabei war die Doktorandin maßgeblich an der Planung der Studie, Datenakquise- und Auswertung

beteiligt und stellte das Bildmaterial für die Veröffentlichung zur Verfügung. Sie arbeitete intensiv an der Publikation mit und konnte wesentliche intellektuelle Inhalte beitragen.

## 5 Zusammenfassung

Diabetes mellitus gewinnt weltweit zunehmend an Relevanz. In den nächsten Jahren ist mit einem kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz von Diabetes und Prädiabetes und den damit assoziierten Komplikationen zu rechnen. Dabei kommt es zu strukturellen und funktionellen Veränderungen verschiedener Organsysteme lange bevor Symptome auftreten. Gegenstand der beiden hier integrierten Arbeiten ist, ob es bei Probanden mit Prädiabetes und Diabetes ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung bereits zu mittels MRT detektierbaren subklinischen Veränderungen kardialer Funktions-, Volumen- und Strukturparameter kommt. Besonderes Augenmerk lag dabei auf rechtsventrikulären Volumen- und Funktionsparametern und diffuser Myokardfibrose. Beide Arbeiten erfolgten im Rahmen der epidemiologischen KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg). Eine aus 400 Probanden bestehende Subgruppe der FF4-Follow-Up-Studie erhielt ein Ganzkörper-MRT und eine Untersuchung im KORA-Studienzentrum. Ausgeschlossen wurden Probanden mit bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung oder mit Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung.

Subklinische Veränderungen der rechtsventrikulären Parameter zeigten sich bei männlichen Probanden mit gestörtem Glukosestoffwechsel im Vergleich zu normoglykämischen Kontrollen. Männliche Diabetiker und Prädiabetiker wiesen ein geringeres rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen RV-EDV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen RV-ESV und rechtsventrikuläres Schlagvolumen RV-SV auf. Ein entsprechender Zusammenhang bei Frauen konnte nicht festgestellt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion RV-EF zwischen den Probandengruppen.

Es konnten auch Unterschiede der myokardialen Struktur festgestellt werden. Der Linksventrikuläre Remodelling Index LVRI, berechnet aus dem Quotienten von linksventrikulärer Masse LV-Masse und linksventrikulärem enddiastolischem Volumen LV-EDV, war bei Diabetikern und Prädiabetikern im Vergleich zu normoglykämischen Kontrollen

erhöht. Diabetiker und Prädiabetiker wiesen ein geringeres extrazelluläres Volumen ECV und Diabetiker ein größeres Zellvolumen als normoglykämie Kontrollpersonen auf. Die Unterschiede bei ECV und zellulärem Volumen waren nach multivariater Adjustierung allerdings nicht mehr statistisch signifikant.

Die dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass es zu kardialen Umbauvorgängen bei Diabetikern und auch bei Prädiabetikern bereits vor Auftreten von Symptomen kommt. Die Früherkennung dieser strukturellen, funktionellen und volumetrischen Veränderungen birgt möglicherweise das Potential einer frühen therapeutischen Intervention. Dadurch könnten schwerwiegende Komplikationen der Grunderkrankung eventuell hinausgezögert oder sogar verhindert werden. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob sich MRT als frühdiagnostisches Mittel bei einem asymptomatischen Patientenkollektiv bewähren kann.



## 6 Summary

Diabetes mellitus is of increasing relevance for the global health system. Structural and functional alterations in different organ systems can occur long before symptom onset. Both publications under discussion deal with MRI-determined subclinical changes in cardiac function, volumes and structure in subjects with prediabetes and diabetes compared to normoglycemic controls. This work focused on changes in right ventricular volumes and function and diffuse fibrosis of myocardial tissue. Both publications were integrated in the population-based KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) study. A total of 400 subjects from the FF4-follow-up-study underwent a whole body MRI and further medical investigations at the KORA study centre. Subjects with assessed cardiovascular disease or contraindications for MRI were excluded.

Subclinical alterations of right ventricular parameters were detected for male subjects with deteriorated glucose metabolism compared to normoglycemic controls. Male subjects with diabetes or prediabetes had impaired right ventricular enddiastolic volume RV-EDV, right ventricular endsystolic volume RV-ESV and right ventricular stroke volume RV-SV. No substantial differences between study groups were shown for right ventricular ejection fraction RV-EF.

Furthermore, differences in myocardial tissue were assessed. The left ventricular remodeling index LVRI, defined as ratio between left ventricular mass and left ventricular enddiastolic volume LV-EDV, was increased in subjects with diabetes and prediabetes compared to normoglycemic controls. Diabetes and prediabetes status correlated with decreased extracellular volume ECV and diabetes with increased cell volume. However, the differences for ECV and cell volume were no longer statistically significant after multivariate adjustment.

These results point towards possible myocardial alterations in subjects with diabetes and prediabetes even before symptom onset. Early detection of these structural, functional and volumetric changes may offer the potential to early therapeutic interventions. This might

postpone or even prevent severe complications. Further investigations will be needed in order to assess whether cardiac MRI is a suitable diagnostic tool to assess changes in cardiac function, structure and volumes in an asymptomatic population.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 WH O (2014) Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva. Available via <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. Accessed 14 Mar 2016
- 2 WH O World Health Organization Diabetes Programme. Available via <http://www.who.int/diabetes/en/>. Accessed 10 Mar 2016
- 3 Federation IID IDF DIABETES ATLAS Seventh Edition, 2015. Available via <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>. Accessed 2016/10/16
- 4 Karve A, Hayward RA (2010) Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care* 33:2355-2359
- 5 (1999) Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation* 100:1132-1133
- 6 Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al (2007) Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 30:753-759
- 7 KORA Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg. Available via <https://www.helmholtz-muenchen.de/kora>. Accessed 21 Dec 2017
- 8 Holle R, Happich M, Löwel H, Wichmann HE, for the MKSG (2005) KORA - A Research Platform for Population Based Health Research. *Gesundheitswesen* 67 Sonderheft:19-25

- 9 Ho SY, Nihoyannopoulos P (2006) Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 92 Suppl 1:i2-i13
- 10 Baur LH (2008) Magnetic resonance imaging: the preferred imaging method for evaluation of the right ventricle. *Int J Cardiovasc Imaging* 24:699-700
- 11 Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T (2008) Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging* 28:67-73
- 12 Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 117:1436-1448
- 13 Kawut SM, Barr RG, Lima JA et al (2012) Right ventricular structure is associated with the risk of heart failure and cardiovascular death: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)--right ventricle study. *Circulation* 126:1681-1688
- 14 Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 117:1717-1731
- 15 Juilliere Y, Barbier G, Feldmann L, Grentzinger A, Danchin N, Cherrier F (1997) Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 18:276-280
- 16 Roifman I, Ghugre N, Zia MI et al (2016) Diabetes is an independent predictor of right ventricular dysfunction post ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 15:9
- 17 Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al (2001) Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37:183-188

- 18 Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R (1994) Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 128:301-307
- 19 Larose E, Ganz P, Reynolds HG et al (2007) Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts poor prognosis late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 49:855-862
- 20 Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW (1995) Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 25:1143-1153
- 21 de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C et al (1998) Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 32:948-954
- 22 Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C et al (2016) The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 18:71-80
- 23 Kawut SM, Lima JA, Barr RG et al (2011) Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 123:2542-2551
- 24 Yamada AT, Campos Neto Gde C, Soares J, Jr. et al (2007) Gender differences in ventricular volumes and left ventricle ejection fraction estimated by myocardial perfusion imaging: comparison of Quantitative Gated SPECT (QGS) and Segami software programs. *Arq Bras Cardiol* 88:256-261
- 25 Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA et al (2011) Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: The MESA-right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med* 183:659-667

- 26 Martinez-Selles M, Perez-David E, Yotti R et al (2015) Gender differences in right ventricular function in patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Neth Heart J* 23:578-584
- 27 Kaufmann MR, Barr RG, Lima JA et al (2013) Right ventricular morphology and the onset of dyspnea: the MESA-right ventricle study. *PLoS One* 8:e56826
- 28 Larghat AM, Swoboda PP, Biglands JD, Kearney MT, Greenwood JP, Plein S (2014) The microvascular effects of insulin resistance and diabetes on cardiac structure, function, and perfusion: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:1368-1376
- 29 Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT et al (2010) Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation* 122:138-144
- 30 Radenkovic D, Weingartner S, Ricketts L, Moon JC, Captur G (2017) T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Fail Rev* 22:415-430
- 31 Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA (2014) Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics* 34:377-395
- 32 Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S (2016) Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 18:89
- 33 Maestrini V, Treibel TA, White SK, Fontana M, Moon JC (2014) T1 Mapping for Characterization of Intracellular and Extracellular Myocardial Diseases in Heart Failure. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 7:9287
- 34 Schelbert EB, Messroghli DR (2016) State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology* 278:658-676

- 35 Ugander M, Oki AJ, Hsu LY et al (2012) Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J* 33:1268-1278
- 36 Satoh H, Sano M, Suwa K et al (2014) Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol* 6:585-601
- 37 Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG (2003) T1 mapping in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 5:353-359
- 38 Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE (2012) Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14:63
- 39 Moon JC, Messroghli DR, Kellman P et al (2013) Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013:92
- 40 De Castro S, Caselli S, Maron M et al (2007) Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Heart* 93:205-209
- 41 Pun SC, Figura M, Chow K, Haykowsky M, Thompson R, Paterson I (2011) A simple method for characterizing left ventricular remodeling by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13:P277
- 42 Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S et al (2017) Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study. *Diabetes* 66:158-169

- 43 WH O (2006) Definition and Diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva. Available via [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/). Accessed 14 Mar 2016
- 44 Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J et al (2013) Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15:35
- 45 Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU (2003) Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging* 17:323-329
- 46 Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C (2006) Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr* 7:430-438
- 47 Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al (2002) Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105:539-542
- 48 Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM et al (2015) Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J Am Heart Assoc* 4
- 49 Wong TC, Piehler KM, Kang IA et al (2014) Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J* 35:657-664



- 50 Brilla CG, Funck RC, Rupp H (2000) Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 102:1388-1393
- 51 Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK et al (2016) Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 65:44-52
- 52 Velagaleti RS, Gona P, Chuang ML et al (2010) Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:257-263
- 53 Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R (1985) Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1:43-47
- 54 Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al (1999) Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-1146
- 55 Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP (1974) Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29-34
- 56 Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M (2012) Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 379:2279-2290
- 57 (KBV) BBKB, (AWMF) AdWMF (1. Auflage, Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung. Available via <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/therapie>. Accessed 18/06/23 2018
- 58 Bansal N (2015) Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 6:296-303

- 59 Lily M, Godwin M (2009) Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 55:363-369
- 60 Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al (2006) Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 29:2102-2107

## 8 Danksagung

**In Liebe für meine Eltern, meine Oma und meinen Bruder, ohne deren Unterstützung und Rückhalt weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wären.**

Danken möchte ich in erster Linie meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Fabian Bamberg und meinem Betreuer PD Dr. med. Holger Hetterich für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit und die Möglichkeit wissenschaftlich in ihrem Team mitzuarbeiten. Die intensive wissenschaftliche Betreuung hat die beiden Veröffentlichungen und diese Doktorarbeit ermöglicht.

Weiterhin danken möchte ich insbesondere Roberto Lorbeer, der mich mit grenzenloser Geduld bei statistischen Fragestellungen unterstützt hat und somit wesentlich zum Erfolg der Arbeit beigetragen hat.

Danken möchte ich allen Beteiligten am KORA-Projekt, vor allem Dr. rer.nat. Sigrid Auweter, Dr. rer. nat. Sellner, Juliane Bock, Jacqueline Hermann für ihre freundliche und produktive Zusammenarbeit.

Besonders danken möchte ich allen Koautoren, die wesentliche wissenschaftliche Inhalte zu den Publikationen beigetragen haben.

Ein Dank gilt den beiden ebenfalls am KORA-Projekt beteiligten Doktoranden Anina Schafnitzel und Christian Bayerl für die freundschaftliche und hilfsbereite Zusammenarbeit und Unterstützung.

Danken möchte ich Prof. Dr. med. Maximilian Reiser und Prof. Dr. habil. Jens Ricke dafür, dass sie mir ermöglichen am Institut für Klinische Radiologie Großhadern zu promovieren.