

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

Diabetes, Rauchen und Sport –

Einflüsse auf das kardiovaskuläre System klinisch gesunder Probanden

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Anina Schafnitzel

aus

München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Fabian Bamberg
Mitberichterstatter:	PD Dr. Stephan Böse-O'Reilly
	Prof. Dr. Eva Grill
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Holger Hetterich
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	11.11.2021

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname: Schafnitzel, Anina

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema *Diabetes, Rauchen und Sport – Einflüsse auf das kardiovaskuläre System klinisch gesunder Probanden* 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, 30.11.2021

Anina Schafnitzel

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Publikationsliste	4
1 Einleitung	7
1.1 Diabetes mellitus und Prädiabetes.....	7
1.2 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren	7
1.3 Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)	8
1.4 Zielsetzung der Arbeit	9
2 Methoden und Ergebnisse	9
2.1 Probandenselektion und Datenakquise	9
2.2 Magnetresonanztomographie (MRT).....	10
2.3 Subklinische Krankheitslast ermittelt im Ganzkörper-MRT bei Probanden mit Prädiabetes, Diabetes und Kontrollen aus der Durchschnittsbevölkerung: Die KORA MRT Studie	11
2.4 Einfluss von Rauchen und körperlicher Inaktivität auf Herzfunktion und -struktur gesunder Probanden	13
3 Ausblick.....	15
4 Eigenanteil an den Arbeiten.....	16
5 Zusammenfassung.....	16
6 Summary	18
7 Publikation 1.....	20
8 Publikation 2.....	20
Literaturverzeichnis.....	21
Danksagung	24

Abkürzungsverzeichnis

AHA =	American Heart Association
BMI =	Body Mass Index
COPD =	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ECV =	Extrazelluläres Volumen
KORA =	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MESA =	Multiethnic Study of Atherosclerosis
MOLLI =	modified look-locker inversion recovery
MONICA =	monitoring trends and determinants in cardiovascular disease
MRT =	Magnetresonanztomographie
OGTT =	Oraler Glucose-Toleranztest
PER =	Peak Ejection Rate, maximale linksventrikuläre Auswurfrate
PFR1 =	Early Peak Filling Rate, maximale linksventrikuläre Füllungsrate bei passiver Füllung
PFR2 =	Late Peak Filling Rate, maximale linksventrikuläre Füllungsrate bei atrialer Kontraktion
WHO =	World Health Organization

Publikationsliste

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

F. Bamberg, H. Hetterich, S. Rospleszcz, R. Lorbeer, S.D. Auweter, C. Schlett, **A. Schafnitzel**, C. Bayerl, A. Schindler, T. Saam, K. Müller-Peltzer, W. Sommer, T. Zitzelsberger, J. Machann, M. Ingrisich, S. Selder, W. Rathmann, M. Heier, B. Linkohr, C. Meisinger, C. Weber, B. Ertl-Wagner, S. Massberg, M.F. Reiser, A. Peters

Diabetes 2017. 66, pp. 158-169

DOI: 10.2337/db16-0630

IF: 7,72

Association of smoking and physical inactivity with MRI derived changes in cardiac function and structure in cardiovascular healthy subjects

A. Schafnitzel, R. Lorbeer, C. Bayerl, H. Patscheider, S.D. Auweter, C. Meisinger, M. Heier, B. Ertl-Wagner, M. Reiser, A. Peters, F. Bamberg, H. Hetterich

Scientific Reports, 2019. 9, Article Number 18616.

DOI: 10.1038/s41598-019-54956-8

IF: 4,011

Subclinical changes in MRI-determined right ventricular volumes and function in subjects with prediabetes and diabetes.

H. Patscheider, R. Lorbeer, S. Auweter, **A. Schafnitzel**, C. Bayerl, A. Curta, W. Rathmann, M. Heier, C. Meisinger, A. Peters, F. Bamberg, H. Hetterich

European Radiology, 2018. 7: pp. 3105-3113.

DOI: 10.1007/s00330-017-5185-1

IF: 4,101

Association of glycemic status and segmental left ventricular wall thickness in subjects without prior cardiovascular disease: a cross-sectional study.

S. Rospleszcz, **A. Schafnitzel**, W. Koenig, R. Lorbeer, S. Auweter, C. Huth, W. Rathmann, M. Heier, B. Linkohr, C. Meisinger, H. Hetterich, F. Bamberg, A. Peters

BMC Cardiovascular Disorders 2018. 18, Article Number 162.

DOI: 10.1186/s12872-018-0900-7

IF: 1,950

Alcohol consumption, but not smoking is associated with higher MR-derived liver fat in an asymptomatic study population.

C. Bayerl, R. Lorbeer, M. Heier, C. Meisinger, S. Rospleszcz, **A. Schafnitzel**, H. Patscheider, S. Auweter, A. Peters, B. Ertl-Wagner, M. Reiser, F. Bamberg, H. Hetterich

PLoS One 2018. 13, p. e0192448.

DOI: 10.1371/journal.pone.0192448

IF: 2,740

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.

C. Storz, H. Hetterich, R. Lorbeer, S.D. Heber, **A. Schafnitzel**, H. Patscheider, S. Auweter, T. Zitzelsberger, W. Rathmann, K. Nikolaou, M. Reiser, C.L. Schlett, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, A. Peters, J. Schulz-Menger, F. Bamberg

European Heart Journal – Cardiovascular Imaging 2018. 19, pp. 701-708.

DOI: 10.1093/ehjci/jex190

IF: 22,673

Lack of association of MRI determined subclinical cardiovascular disease with dizziness and vertigo in a cross-sectional population-based study.

R. Lorbeer, H. Hetterich, R. Strobl, **A. Schafnitzel**, H. Patscheider, A. Schindler, K. Müller-Peltzer, W. Sommer, A. Peters, C. Meisinger, M. Heier, W. Rathmann, F. Bamberg, E. Grill

PLoS One 2017. 12, p. e0184858.

DOI: 10.1371/journal.pone.0184858

IF: 2,740

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus und Prädiabetes

Die Prävalenz von Diabetes mellitus ist zwischen 1980 und 2014 um 28,5% gestiegen¹. Neben dem manifesten Diabetes mellitus gibt es auch den Zustand des Prädiabetes, definiert als abnorme Nüchtern-glucose, gestörte Glucosetoleranz oder gering erhöhter HbA1c². Auch hier zeigt sich tendenziell eine steigenden Prävalenz³. Die Folgeerkrankungen von Diabetes sind hinreichend bekannt und ausführlich erforscht^{4,5}. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass auch Prädiabetiker bereits eine erhöhte kardiovaskuläre Krankheitslast aufweisen⁶⁻⁸. Die erste hier vorgestellte Arbeit untersucht die Assoziation von Prädiabetes und Diabetes und kardiovaskulären Veränderungen bei Probanden ohne vorbekannte Herzkreislauferkrankungen.

1.2 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

In einer Statistik der World Health Organization (WHO) von 2016 waren ischämische Herzerkrankung und Schlaganfall die zwei häufigsten Todesursachen (15,2 Millionen Todesfälle), gefolgt von der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)⁹. Diabetes führte zu 1,6 Millionen Todesfällen¹⁰. Bekanntlich gibt es für die ischämische Herzerkrankung und Schlaganfall mehrere große modifizierbare Risikofaktoren: Rauchen, körperliche Inaktivität, arterieller Hypertonus, erhöhte Blutfette, Diabetes mellitus^{11,12}. Des Weiteren haben nicht-modifizierbare Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht sowie eine positive Familienanamnese einen Einfluss auf das Risiko für Gefäßerkrankungen¹³. Der Einfluss all dieser Risikofaktoren auf Endpunkte wie „Schlaganfall“, „Koronare Herzerkrankung“ oder „Tod“ ist gut erforscht¹⁴⁻¹⁶. Weniger Informationen liegen über die Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit subklinischen Veränderungen vor^{17,18}. Die zweite der hier vorgestellten Arbeiten befasst sich subklinischen kardialen Veränderungen in Abhängigkeit der ausgewählten Risikofaktoren „körperliche Inaktivität“ und „Rauchen“.

Beide Arbeiten wurden im Rahmen der KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) verfasst.

1.3 Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)

Die Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) ist eine seit 1996 laufende Kohortenstudie des Helmholtz Zentrums München, die aus der Vorläuferstudie MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) entstanden ist¹⁹. Hier wird der Einfluss von Lebensumständen und Umwelteinflüssen auf auftretende Erkrankungen untersucht. Ein besonderer Fokus liegt auf kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen sowie Diabetes. Zu den Zielen gehört die Verbesserung der Bevölkerungsgesundheit, die Verbesserung von Prävention, Diagnostik und Therapie verschiedener Krankheiten sowie die Beratung politischer Entscheidungsträger bei gesundheitspolitischen Fragen²⁰.

Der Studie gehören ca. 18.000 Probanden zwischen 25 und 74 Jahren an, die zwischen 1984 und 2001 zum ersten Mal untersucht wurden. Aufgeteilt sind die Probanden in 4 Kohorten (S1 bis S4) und multiple Unter-Kohorten. Die Probanden werden in regelmäßigen Abständen zu Gesundheitszustand und Umwelteinflüssen befragt sowie zu unterschiedlichen Untersuchungen eingeladen. In der vorliegenden Arbeit zeigen wir die Ergebnisse einer Untersuchung von Probanden aus der vierten Follow-Up-Kohorte (FF4) der S4-Kohorte mittels Ganzkörper-MRT mit dem Fokus auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Parallel erfolgten unterschiedliche Untersuchungen im KORA Studienzentrum (unter anderem Blutdruckmessung, oraler Glucosetoleranztest, Bestimmung des Body Mass Index (BMI), Laboruntersuchungen sowie schriftliche Befragung zu Gesundheitszustand und Risikofaktoren). Insgesamt unterzogen sich 400 Probanden der Ganzkörper-MRT-Untersuchung.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen der Dissertation an der Klinik und Poliklinik am Klinikum Großhadern wurden zwei wissenschaftliche Arbeiten basierend auf der KORA FF4 MRT-Studie verfasst.

Im ersten Projekt, veröffentlicht in „Diabetes“ 2017 (IF 7,72), ging es um die subklinische Krankheitslast bei kardiovaskulär gesunden Probanden mit Diabetes, Prädiabetes und ohne Diabetes. Die Hypothese war, dass diese Krankheitslast von Gesunden zu Diabetikern ansteigt. Im Einzelnen wurde hier die Last an zerebralen Marklagerläsionen und Mikroblutungen, die Plaquelast in den Aa. carotides, die links- und rechtsventrikuläre Funktion sowie linksventrikuläre Strukturparameter, der Gesamtkörper- und Leberfettanteil gemessen.

Im zweiten Projekt ging es um subklinische Veränderungen in der Herzfunktion und -struktur in Abhängigkeit von den Risikofaktoren Rauchen und körperliche Inaktivität. Die Hypothese war, dass Raucher und körperlich Inaktive eine schlechtere rechts- und linksventrikuläre Funktion haben sowie ein höheres Maß an Myokardnarben und diffuser Myokardfibrose. Diese Arbeit erschien 2019 in „Scientific Reports“ (IF 4,011).

2 Methoden und Ergebnisse

2.1 Probandenselektion und Datenakquise

Die 400 Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen rekrutierten sich aus dem vierten Follow-Up (FF4) der S4-KORA-Kohorte (n=2.279). Ausschlusskriterien waren: Alter > 72 Jahre, bekannte kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Apoplex oder Revaskularisierung) sowie MRT-Kontraindikationen, Klaustrophobie, Serumkreatinin \geq 1,3mg/dl, Allergie auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel.

Die Probanden wurden einem MRT-Ganzkörper-Protokoll unterzogen, des Weiteren erfolgte zwischen Juni 2013 und September 2014 die Untersuchung im KORA Studienzentrum einschließlich der folgenden Tests: Blutdruckmessung, Blutentnahme, oraler

Glukosetoleranztest, Bestimmung des BMI, Befragung bzgl. körperlicher Aktivität, Rauchverhalten und Medikation. Prädiabetes wurde dabei definiert als abnorme Glucosetoleranz (normaler Nüchtern-Blutzucker oder im Oralen Glucosetoleranztest (OGTT) erhöhte 2-Stunden-Werte zwischen 140 und 200mg/dl; und/oder erhöhter Nüchtern-Blutzucker zwischen 110 und 125mg/dl und normale Ergebnisse im OGTT).

2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Alle Probanden wurden im selben Gerät (Magnetom Skyra 3T, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Germany) untersucht. Das MRT-Protokoll enthielt eine kraniale MRT zur Ermittlung der Last von Marklagerveränderungen und Mikroblutungen, eine Messung der Plaquelast in den Aa. Carotides, die Evaluation der links- und rechtsventrikulären Herzfunktion, die Messung diffuser Myokardfibrose (T1-Mapping) sowie von Myokardnarben (Late Gadolinium Enhancement), Gesamtkörper- und Leberfettanteil.

Für die linksventrikuläre Funktion wurden Cine-Steady-State free Precession Sequenzen (10 Schichten, 25 Phasen) halbautomatisch mittels einer speziellen Software (cvi42; Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canada) durch zwei Auswerter analysiert²¹. Die Auswertung der rechtsventrikulären Parameter erfolgte manuell. Linksventrikuläre Füllungs- und Auswurfraten wurden anhand der gemessenen linksventrikulären Volumina berechnet. Dabei wurde unterschieden zwischen PER (Peak Ejection Rate), PFR1 (erste Füllungsphase, der passiven Ventrikelfüllung entsprechend) und PFR2 (zweite Füllungsphase, der Ventrikelfüllung durch atriale Kontraktion entsprechend)²².

Late Gadolinium Enhancement Sequenzen wurden 10 Minuten nach Applikation einer körperrgewichtsadaptierten Dosis Gadolinium-Kontrastmittel ebenfalls als 4-Kammer- und Kurzachsen-Schnitte akquiriert. Die Analyse erfolgte durch zwei erfahrene Auswerter, bei Differenzen erfolgte eine Konsensusbildung. Die Beurteilung erfolgte anhand des AHA 17-Segment-Modells²³. Gadolinium Kontrastmittel reichert sich nur im Extrazellularraum an und verkürzt so die dort gemessene T1 Relaxationszeit – das Bild wird an dieser Stelle hyperintens.

Infarkt- oder Narbengewebe enthält im Vergleich zu gesundem Myokard weniger gesunde Muskulatur und mehr Extrazellularraum, sodass durch Late Gadolinium Enhancement-Sequenzen Myokardnarben gut dargestellt werden können. Weniger sensitiv ist das Late Gadolinium Enhancement für diffuse Fibrosen – hierfür bietet sich die pixelweise Darstellung der T1 Relaxation im sogenannten T1 Mapping an.

Hierfür wurden ergänzend T1 modified look-locker inversion recovery (MOLLI) Sequenzen vor und 10 Minuten nach Kontrastmittelapplikation akquiriert. In einem basalen und mittventrikulären Schnitt wurde die innere und äußere Myokardkontur so eingezeichnet, dass Artefakte durch Blut oder Fett vermieden wurden; eine weitere Region of Interest wurde im intraventrikulären Blut markiert. Des Weiteren wurde den Probanden am Untersuchungstag eine Blutprobe zur Bestimmung des Hämatokrit entnommen. Aus den Werten der T1-Relaxation im Myokard und Blut vor und nach Kontrastmittel sowie dem Hämatokritwert kann mit Hilfe einer Formel das extrazelluläre Volumen (ECV) berechnet werden²⁴. Studien zufolge besteht eine enge Korrelation zwischen gemessenem ECV und Anteil der diffusen Myokardfibrose^{25,26}.

2.3 Subklinische Krankheitslast ermittelt im Ganzkörper-MRT bei Probanden mit

Prädiabetes, Diabetes und Kontrollen aus der Durchschnittsbevölkerung: Die KORA

MRT Studie

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit bei Probanden mit Prädiabetes und Diabetes ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen bereits subklinische kardiovaskuläre Veränderungen vorliegen.

Die Probanden waren im Mittel 56,3 Jahre alt und teilte sich auf in 57,8% Männer und 42,2% Frauen. Insgesamt hatten 54 (13,5%) Probanden einen Diabetes mellitus, 103 (25,8%) Probanden fielen in die Kategorie „Prädiabetes“.

Dabei zeigte sich, dass Probanden mit Prädiabetes im Vergleich zu normoglykämischen Kontrollen eine erhöhte Karotis-Plaquelast (35% vs. 17,5%, $p=0,024$), einen höheren Leberfettanteil (9,6% vs. 4,1%, $p<0,001$), Gesamtfettanteil ($15,3 \pm 5,3$ Liter vs. $10,7 \pm 4,7$ Liter, $p<0,001$) sowie eine höhere Rate an Late Gadolinium Enhancement (6% vs. 0,9%, $p=0,03$) hatten. Erniedrigt war bei Prädiabetikern im Vergleich zu normoglykämischen Kontrollen das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen, das linksventrikuläre Schlagvolumen ($42,9 \pm 7,9$ ml/m² vs. $47,8 \pm 9,9$ ml/m², $p<0,001$), die PER ($337,5 \pm 113,6$ ml/s vs. $378,5 \pm 139,1$ ml/s, $p<0,001$) als Zeichen einer reduzierten linksventrikulären Kontraktilität sowie die PFR1 ($190,0 \pm 86,1$ ml/s vs. $255,8 \pm 122,8$ ml/s, $p<0,001$) als Zeichen einer reduzierten linksventrikulären Compliance. Dabei fiel bei den Parametern PFR1, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, linksventrikuläres Schlagvolumen und PER eine stufenweise Abnahme der erhobenen Werte auf von normoglykämischen Kontrollen über Probanden mit Prädiabetes bis zu Probanden mit Diabetes.

Nicht signifikant nach Adjustierung waren die Differenzen an Marklagerläsionen oder Mikroblutungen, an Myokardmasse oder am Gesamtkörperfettanteil.

Bislang konzentrieren sich Forschung und präventive Maßnahmen vor allem auf Patienten mit Diabetes. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bereits bei Probanden mit Prädiabetes ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen signifikante kardiovaskuläre und metabolische Veränderungen vorliegen, die zu einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen führen. Die signifikanten Ergebnisse entsprechen den Erwartungen und auch den bisherigen Studienergebnissen, wobei bislang jedoch vor allem Ultraschall (Carotisplaques^{27,28}, Herzfunktion^{29,30}) verwendet wurde. Auch einzelne MRT-Studien zeigten tendenziell eine höhere Krankheitslast bei Prädiabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollen³¹⁻³³, hier liegen allerdings nur begrenzt Ergebnisse vor und diese waren häufig nach Adjustierung nicht mehr signifikant. Da ein prädiabetischer Stoffwechsel durch Lifestyle-Interventionen positiv beeinflusst werden kann³⁴, sollten sich entsprechende Maßnahmen auch auf diese Bevölkerungsgruppe (2019 in Europa 4,4%³⁵) fokussieren. Im Jahr 2019 kostete Diabetes laut

der International Diabetes Federation weltweit mindestens 760 Mrd. US-Dollar³⁵. Entsprechende präventive Maßnahmen könnten somit auch zur Kostensenkung beitragen.

2.4 Einfluss von Rauchen und körperlicher Inaktivität auf Herzfunktion und -struktur gesunder Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Rauchen und körperlicher Inaktivität auf die Herzfunktion und -struktur gesunder Probanden untersucht. Es gibt in der Literatur einige Studien, die sich mit dem Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf gesunde Probanden beschäftigen – meist wurde jedoch die Echokardiographie eingesetzt. Nur wenige Studien haben hier MRT verwendet. Noch weniger Daten gibt es zum Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf diffuse Myokardfibrose (ECV / Fibrosevolumen) oder Myokardnarben (Late Gadolinium Enhancement) bei Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

Das Rauch- und Sportverhalten der Probanden wurde mittels Fragebogen ermittelt. Aus der KORA MRT Studie wurden links- und rechtsventrikuläre Funktionsparameter sowie linksventrikuläre Strukturparameter (Myokardmasse, Late Gadolinium Enhancement, T1 Mapping) verwendet.

Die Studienpopulation (n= 381) teilte sich in 43% Frauen und 58% Männer. Die meisten Probanden berichteten über regelmäßige körperliche Aktivität von mindestens einer Stunde pro Woche (60%). 20% der Probanden waren aktive Raucher, 44% Ex-Raucher und 36% Nie-Raucher. Männer waren häufiger Raucher oder ehemalige Raucher und häufiger körperlich inaktiv im Vergleich zu Frauen.

Die gemessenen links- und rechtsventrikulären Parameter waren insgesamt innerhalb des Normbereiches. Bei 11 Probanden zeigte sich ein Late Gadolinium Enhancement.

Probanden mit regelmäßiger körperlicher Aktivität zeigten im Vergleich zur Gruppe ohne körperliche Aktivität bessere systolische und diastolische Funktionsparameter (u.a. höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (70,8% (95%CI 69,2-72,3%) vs. 68,4% (95%CI 66,8-

70,1%), $p < 0,05$), PER (374,6ml/s (95%CI 398,7-350,5ml/s) vs. 335,8ml/s (95%CI 361,2-310,4ml/s), $p = 0,033$), PFR1 (254,2ml/s (95%CI 234,4-274,0ml/s) vs. 204,8ml/s (95%CI 183,9-225,7ml/s), $p = 0,001$), rechtsventrikuläres Schlagvolumen (46,6ml (95%CI 44,9-48,4ml) vs. 43,6ml (95%CI 41,8-45,4ml), $p = 0,020$)). Keine signifikanten Assoziationen gab es zwischen körperlicher Aktivität und rechtsventrikulärem enddiastolischem/endsystolischem Volumen, rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion, Late Gadolinium Enhancement, Fibrosevolumen und ECV.

Bei Rauchern zeigte sich im Vergleich zu Nichtrauchern ein niedrigeres rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (80,6ml (95%CI 76,7-84,5ml) vs. 85,5ml (95%CI 82,6-88,3ml), $p = 0,048$) sowie höheres ECV (0,25% (95%CI 0,24–0,26%) vs. 0,24% (95%CI 0,24–0,26%), $p < 0,01$) und Fibrosevolumen (34,3 ml (95%CI 32,5–36,0 ml) vs. 31,0 ml (95%CI 29,6–32,3 ml), $p < 0,01$).

Bei rechtsventrikulärem endsystolischem Volumen, Schlagvolumen und Ejektionsfraktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern, Ex- und Nichtrauchern.

Bezüglich der Funktionsparameter decken sich diese Ergebnisse größtenteils mit den Erwartungen wie auch den bisher vorliegenden Studienergebnissen. Im Gegensatz zu einer der bislang größten MRT-Kohortenstudien (Multiethnic Study of Atherosclerosis, MESA³⁶) konnten wir auch einen Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion und körperlicher Aktivität nachweisen, was sich möglicherweise durch die unterschiedlichen Studienpopulationen (MESA = multi-ethnisch, KORA = kaukasisch) sowie die bessere Bildqualität in der KORA Studie (MESA = 1,5 Tesla, KORA = 3 Tesla) erklären lässt.

Oxidativer Stress und chronische Entzündungen können ein Remodeling des Myokards erzeugen, womit das höhere ECV und Fibrosevolumen bei Rauchern erklärt werden kann. Wir konnten keine erhöhte Rate an Late Gadolinium Enhancement bei Rauchern nachweisen. Dies ist möglicherweise erklärbar durch den geringen Anteil an Rauchern an der Studienkohorte und dementsprechend niedriger statistischer Power.

3 Ausblick

Zusammenfassend kann man aus den Ergebnissen der beiden Arbeiten schließen, dass bereits bei kardiovaskulär gesunden Probanden subklinische kardiovaskuläre Veränderungen nachweisbar sind in Abhängigkeit der modifizierbaren Risikofaktoren „Diabetes“, „Rauchen“, „körperliche Inaktivität“. Auch bei Probanden mit Prädiabetes sind bereits Veränderungen vorhanden. Die Wichtigkeit von Primär- und Sekundärprävention wird einmal mehr unterstrichen.

Es zeigte sich zudem, dass bei kardiovaskulär gesunden Rauchern bereits ein höheres ECV und damit eine stärker ausgeprägte diffuse myokardiale Fibrose vorliegt. Myokardiale Fibrose kann das Outcome bei kardialen Erkrankungen beeinflussen³⁷, verändert die Elektrophysiologie und Mechanik des Herzens und ist somit auch ein guter Früherkennungsmarker für eine höhere myokardiale Vulnerabilität. Zum Thema „kardiovaskuläre Risikofaktoren“ und Late Gadolinium Enhancement / T1 Mapping gibt es nur wenige, teilweise auch widersprüchliche Ergebnisse^{38,39}, sodass hier noch weitere Forschungsarbeiten notwendig sind.

MRT wird bislang nicht als Screeningmethode bei Gesunden eingesetzt, der Kosten-Nutzen-Aufwand spricht auch aktuell noch dagegen. Möglicherweise ändert sich dies in der Zukunft mit Weiterentwicklung der Technik. Aktuell zu diskutieren wäre jedoch die MRT-Diagnostik in der Prävention bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes. Hier können mehrere sinnvolle Untersuchungen, die auch heute schon teilweise eingesetzt werden (Abdomensonographie zur groben Einschätzung des Leberfettgehaltes sowie Untersuchung der abdominellen Aorta, Echokardiographie zur Evaluation myokardialer Wanddicken und rechts/linksventrikulärer Funktionsparameter, cCT/cMRT zur Evaluation mikroangiopathischer Veränderungen oder subklinischen zerebralen Infarkten, Duplexsonographie der A. carotis zur Bestimmung von Plaquelast und Stenosegrad) in einer Untersuchung zusammengefasst werden. Der Vorteil bestünde darin, dass der Patient nur zu einem Termin erscheinen muss und damit die Chance auf eine höhere Nutzung dieser präventiven Maßnahme bestünde.

4 Eigenanteil an den Arbeiten

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst zwei Publikationen. Beide Publikationen befassen sich mit subklinischen Veränderungen kardiovaskulärer Parameter bei kardiovaskulär gesunden Probanden. Die Doktorandin ist Koautorin der ersten Publikation *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*. Dabei war die Doktorandin maßgeblich an der Planung der Studie, Datenakquise und Auswertung beteiligt. Sie arbeitete intensiv an der Publikation mit und konnte wesentliche intellektuelle Inhalte beitragen.

Die Doktorandin ist Erstautorin der Publikation *Association of smoking and physical inactivity with MRI derived changes in cardiac function and structure in cardiovascular healthy subjects*. Hypothesengenerierung, Design der Studie, Datenerhebung, Auswertung und wissenschaftliche Darstellung der Ergebnisse erfolgte hauptsächlich und eigenständig durch die Doktorandin. Es erfolgte regelmäßige Rücksprache mit dem Betreuer PD Dr. med. Holger Hetterich und Prof. Dr. med. Fabian Bamberg. Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Roberto Lorbeer. Mit den anderen Koautoren herrschte ein reger Informationsaustausch; die Publikation wurde von allen Koautoren revidiert.

5 Zusammenfassung

In einer Statistik der World Health Organization 2016 wurde gezeigt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen immer noch die Haupt-Todesursache weltweit sind¹⁰. Für kardiovaskuläre Erkrankungen gibt es nicht-modifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren, zu den letzteren zählen körperliche Inaktivität, Rauchen und Diabetes mellitus⁴⁰. Mittlerweile gibt es neben der großen Anzahl an Diabetikern⁴¹ auch eine steigende Anzahl an sogenannten „Prädiabetikern“ mit gestörtem Glukosemetabolismus, bei denen ein manifester Diabetes mellitus droht, jedoch sich nicht zwingend entwickeln muss⁴². Besteht ein Diabetes mellitus, gilt es, die multiplen

drohenden Folgeerkrankungen zu vermeiden. Die Hinweise darauf, dass auch Prädiabetiker bereits einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unterliegen, mehren sich.

Die Fragestellung in den vorliegenden Arbeiten war, ob es bei kardiovaskulär gesunden Probanden mit Prädiabetes messbare subklinische kardiovaskuläre Veränderungen gibt⁴³; des Weiteren wurden Herzfunktion und -struktur von Probanden mit unterschiedlicher körperlicher Aktivität und Raucheranamnese verglichen⁴⁴. Beide Arbeiten erfolgten im Rahmen der KORA Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg). Eine Kohorte von 400 Probanden der FF4-Follow Up Studie wurde einer Ganzkörper MRT sowie eine Untersuchung im KORA Studienzentrum unterzogen.

Dabei zeigte sich, dass Probanden mit Prädiabetes im Vergleich zu normoglykämischen Kontrollen eine erhöhte Karotis-Plaquelast, einen höheren Gesamtkörper- und Leberfettanteil sowie eine höhere Rate an Late Gadolinium Enhancement hatten. Erniedrigt war bei Prädiabetikern das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen, das linksventrikuläre Schlagvolumen sowie die PER als Zeichen einer reduzierten linksventrikulären Kontraktilität.

Probanden mit geringer körperlicher Aktivität hatten im Vergleich zu Probanden mit regelmäßiger körperlicher Aktivität eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ein niedriges rechtsventrikuläres Schlagvolumen sowie erniedrigte PER und PFR1.

Raucher zeigten ein erniedrigtes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen sowie höhere Fibrosevolumina (ermittelt mittels T1 Mapping). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei körperlicher Inaktivität und rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion oder linksventrikulär-strukturellen Parametern (Fibrose/Late Gadolinium Enhancement) sowie bei Rauchen und linksventrikulärer Funktion und rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion.

Die Ergebnisse zeigen, dass es bei kardiovaskulär gesunden Probanden in Abhängigkeit ausgewählter modifizierbarer Risikofaktoren bereits subklinische Veränderungen gibt. Dies betont einmal mehr die Notwendigkeit eines frühen Ansatzes in der Risikoreduktion zur Vermeidung manifester kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse. MRT kann dabei als Instrument zur Prävention dienen, bei dem die Patienten in einem einzigen

Untersuchungsgang viele sonst durchgeführte Untersuchungen zusammengefasst bekommen (z.B. Echokardiographie, Abdomensonographie, Duplexsonographie der Carotiden) – weitere, mit den Standardtechniken nicht zu erhebende Informationen sind dabei ein weiterer Vorteil (Late Gadolinium Enhancement, T1 Mapping). Zu beachten ist dabei jedoch das Risiko negativer Folgen von Zufallsbefunden⁴⁵, mit dem entsprechend bewusst und strukturiert umgegangen werden muss.

6 Summary

Statistical analyzes done by the World Health Organization in 2016 showed that cardiovascular diseases still are the main cause of death worldwide¹⁰. There are non-modifiable and modifiable cardiovascular risk factors, the latter including physical inactivity, smoking and diabetes mellitus⁴⁰. Meanwhile there is, besides the large number of diabetics⁴¹, a rising number of so-called “prediabetics” with impaired glucose metabolism. Here a manifest diabetes mellitus is imminent, but not compulsory⁴². With diabetes mellitus, it is important to prevent multiple threatening secondary diseases. There is growing evidence that prediabetics have an increased cardiovascular risk, as well.

The present works’ issue was if there are measurable subclinical cardiovascular changes in cardiovascular healthy prediabetic subjects⁴³; furthermore we compared cardiac function and structure depending on physical activity and smoking status⁴⁴. Both manuscripts were prepared as part of the KORA study (Cooperative Health Research in the Area of Augsburg). A cohort of 400 subjects out of the FF4 follow up study underwent whole body MRI and an examination at the KORA study centre.

We saw that subjects with prediabetes had a higher amount of carotic plaques, a higher amount of whole body and liver fat as well as a higher rate of Late Gadolinium Enhancement, compared to normoglycemic controls. In prediabetic subjects, left ventricular enddiastolic,

endsystolic and stroke volumes and PER were reduced as a sign of a lower left ventricular contractility.

Subjects with low physical activity had reduced left ventricular ejection fractions, stroke volumes, PER and PFR1, compared to subjects with subjects with regular physical activity.

Smokers showed reduced right ventricular enddiastolic volumes and higher fibrosis volumes (measured via T1 mapping). There were no significant associations between physical activity and right ventricular ejection fraction or left ventricular structural parameters (fibrosis/Late Gadolinium Enhancement), and between smoking and left ventricular function or right ventricular ejection fraction.

We conclude that there are risk factor dependent subclinical changes in cardiovascular healthy subjects. This underlines once more the importance of early interventions for risk reduction in order to prevent manifest cardiovascular diseases and events. MRI can be an instrument for prevention. Patients can in only one step combine multiple examinations (for example ultrasound cardiac, abdominal, carotid examinations). Further information not included in the regularly executed examinations are another benefit (Late Gadolinium Enhancement, T1 Mapping). The risk of negative sequelae due to incidental findings⁴⁵ has to be considered; a sensible and structured approach is of importance.

7 Publikation 1

DOI: 10.2337/db16-0630

8 Publikation 2

DOI: 10.1038/s41598-019-54956-8

Literaturverzeichnis

- 1 Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)* **387**, 1513-1530, doi:10.1016/s0140-6736(16)00618-8 (2016).
- 2 Punthakee, Z., Goldenberg, R. & Katz, P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian journal of diabetes* **42 Suppl 1**, S10-s15, doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.003 (2018).
- 3 Alberti, K. G. Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed? *Diabetes, obesity & metabolism* **9 Suppl 1**, 12-16, doi:10.1111/j.1463-1326.2007.00764.x (2007).
- 4 Zheng, Y., Ley, S. H. & Hu, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology* **14**, 88-98, doi:10.1038/nrendo.2017.151 (2018).
- 5 Orasanu, G. & Plutzky, J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* **53**, S35-42, doi:10.1016/j.jacc.2008.09.055 (2009).
- 6 Brannick, B., Wynn, A. & Dagogo-Jack, S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* **241**, 1323-1331, doi:10.1177/1535370216654227 (2016).
- 7 Wilson, M. L. Prediabetes: Beyond the Borderline. *The Nursing clinics of North America* **52**, 665-677, doi:10.1016/j.cnur.2017.07.011 (2017).
- 8 Zand, A., Ibrahim, K. & Patham, B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist DeBakey cardiovascular journal* **14**, 289-297, doi:10.14797/mdcj-14-4-289 (2018).
- 9 World Health Organization. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)* **388**, 1459-1544, doi:10.1016/s0140-6736(16)31012-1 (2016).
- 10 World Health Organization. *The top 10 causes of death*, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>> (2018).
- 11 O'Donnell, M. J. *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet (London, England)* **376**, 112-123, doi:10.1016/s0140-6736(10)60834-3 (2010).
- 12 Yusuf, S. *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)* **364**, 937-952, doi:10.1016/s0140-6736(04)17018-9 (2004).
- 13 Bisciglia, A., Pasceri, V., Irimi, D., Varveri, A. & Speciale, G. Risk Factors for Ischemic Heart Disease. *Reviews on recent clinical trials* **14**, 86-94, doi:10.2174/1574887114666190328125153 (2019).
- 14 Weckbach, S. *et al.* Systemic cardiovascular complications in patients with long-standing diabetes mellitus: comprehensive assessment with whole-body magnetic resonance imaging/magnetic resonance angiography. *Investigative radiology* **44**, 242-250, doi:10.1097/RLI.0b013e31819a60d3 (2009).
- 15 Warburton, D. E., Nicol, C. W. & Bredin, S. S. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **174**, 801-809, doi:10.1503/cmaj.051351 (2006).
- 16 U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*, <<https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>> (2014).
- 17 Rosen, B. D. *et al.* Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **47**, 1150-1158, doi:10.1016/j.jacc.2005.08.078 (2006).

- 18 Aaron, C. P. *et al.* Physical activity and right ventricular structure and function. The MESA-Right Ventricle Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* **183**, 396-404, doi:10.1164/rccm.201003-0469OC (2011).
- 19 Holle, R., Happich, M., Lowel, H. & Wichmann, H. E. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* **67 Suppl 1**, S19-25, doi:10.1055/s-2005-858235 (2005).
- 20 Helmholtz Zentrum München. *KORA Ziele & Forschungsschwerpunkte*, <<https://www.helmholtz-muenchen.de/kora/ueber-kora/ziele-forschungsschwerpunkte/index.html>> (2021).
- 21 Schulz-Menger, J. *et al.* 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**, 1-19, doi:10.1186/1532-429x-15-35 (2013).
- 22 Caudron, J., Fares, J., Bauer, F. & Dacher, J. N. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics* **31**, 239-259, doi:10.1148/rg.311105049 (2011).
- 23 Hundley, W. G. *et al.* 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* **55**, 2614-2662, doi:10.1016/j.jacc.2009.11.011 (2010).
- 24 Storz, C. *et al.* 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* **19**, 701-708, doi:10.1093/ehjci/jex190 (2018).
- 25 Cui, Y. *et al.* Association between myocardial extracellular volume and strain analysis through cardiovascular magnetic resonance with histological myocardial fibrosis in patients awaiting heart transplantation. *J Cardiovasc Magn Reson* **20**, 25, doi:10.1186/s12968-018-0445-z (2018).
- 26 Diao, K. Y. *et al.* Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* **18**, 92, doi:10.1186/s12968-016-0313-7 (2016).
- 27 Faeh, D., William, J., Yerly, P., Paccaud, F. & Bovet, P. Diabetes and pre-diabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity. *Cardiovascular diabetology* **6**, 32, doi:10.1186/1475-2840-6-32 (2007).
- 28 Schram, M. T. *et al.* Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* **43**, 176-181, doi:10.1161/01.hyp.0000111829.46090.92 (2004).
- 29 Kowsari, A. A. & Hosseinsabet, A. Evaluation of the Right Ventricular Function in Prediabetes: A 2-D Speckle Tracking Echocardiographic Study. *Ultrasound in medicine & biology* **42**, 1321-1329, doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.01.011 (2016).
- 30 Skali, H. *et al.* Cardiac structure and function across the glycemic spectrum in elderly men and women free of prevalent heart disease: the Atherosclerosis Risk In the Community study. *Circulation. Heart failure* **8**, 448-454, doi:10.1161/circheartfailure.114.001990 (2015).
- 31 van Agtmaal, M. J. M. *et al.* Prediabetes Is Associated With Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study. *Diabetes care* **41**, 2535-2543, doi:10.2337/dc18-1132 (2018).
- 32 Velagaleti, R. S. *et al.* 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, doi:10.1161/circimaging.109.911438 (2010).
- 33 Stacey, R. B., Leaverton, P. E., Schocken, D. D., Peregoy, J. A. & Bertoni, A. G. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J* **170**, 923-928, doi:10.1016/j.ahj.2015.08.003 (2015).

- 34 Brannick, B. & Dagogo-Jack, S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* **47**, 33-50, doi:10.1016/j.ecl.2017.10.001 (2018).
- 35 *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium., <<https://www.diabetesatlas.org>>* (2019).
- 36 Heckbert, S. R. *et al.* Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **48**, 2285-2292, doi:10.1016/j.jacc.2006.03.072 (2006).
- 37 Espeland, T., Lunde, I. G., B, H. A., Gullestad, L. & Aakhus, S. Myocardial fibrosis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* **138**, doi:10.4045/tidsskr.17.1027 (2018).
- 38 Cha, M. J., Kim, S. M., Kim, H. S., Kim, Y. & Choe, Y. H. Association of cardiovascular risk factors on myocardial perfusion and fibrosis in asymptomatic individuals: cardiac magnetic resonance study. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* **59**, 1300-1308, doi:10.1177/0284185118757274 (2018).
- 39 Turkbey, E. B. *et al.* Prevalence and Correlates of Myocardial Scar in a US Cohort. *Jama* **314**, 1945-1954, doi:10.1001/jama.2015.14849 (2015).
- 40 O'Donnell, C. J. & Elosua, R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Revista espanola de cardiologia* **61**, 299-310 (2008).
- 41 World Health Organization. Diabetes. (2018).
- 42 Hostalek, U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clinical diabetes and endocrinology* **5**, 5, doi:10.1186/s40842-019-0080-0 (2019).
- 43 Bamberg, F. *et al.* 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, doi:10.2337/db16-0630 (2017).
- 44 Schafnitzel, A. *et al.* Association of smoking and physical inactivity with MRI derived changes in cardiac function and structure in cardiovascular healthy subjects. *Scientific reports* **9**, 18616, doi:10.1038/s41598-019-54956-8 (2019).
- 45 Hegenscheid, K. *et al.* Potentially relevant incidental findings on research whole-body MRI in the general adult population: frequencies and management. *European radiology* **23**, 816-826, doi:10.1007/s00330-012-2636-6 (2013).

Danksagung

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

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

Des Weiteren danke ich allen Beteiligten am KORA-Projekt, vor allem Dr. rer. nat. Sigrid Auweter, Dr. rer. nat. Sellner, Prof. Dr. Annette Peters für die stets freundliche und produktive Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gebührt auch den ebenfalls am KORA-Projekt beteiligten Doktoranden Hannah Patscheider und Christian Bayerl für die stete Hilfsbereitschaft. Auch danke ich allen Ko-Autoren der vorliegenden Publikationen, die wesentliche wissenschaftliche Inhalte beigetragen haben.

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

Zu guter Letzt danke ich meiner Mutter, die während der Promotionszeit meine Erholungsphasen außergewöhnlich schön gestaltet hat.