

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Campus Großhadern**

**Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke**

**Krankheitsspezifische Bildgebung mittels  
Ganzkörper-MRT bei langjährigem Diabetes mellitus**

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

**vorgelegt von  
Hannes Michael Findeisen**

**aus  
Köln**

**2007**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter: Prof. Dr. K. Parhofer**

**Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. K. A. Herrmann  
Prof. Dr. O. Schnell**

**Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

**Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2007**

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie des Diabetes mellitus.....	1
1.2	Diabetische Mikroangiopathie .....	2
1.3	Diabetische Makroangiopathie .....	4
1.4	Diagnostik diabetischer Langzeitkomplikationen.....	6
<b>2.</b>	<b>Ziele .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Patienten, Material und Methoden.....</b>	<b>10</b>
3.1	Patienten.....	10
3.2	Ganzkörper-MRT .....	12
3.3	Statistik.....	15
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>16</b>
4.1	Prävalenzen.....	17
4.2	Korrelation der Atherosklerosescores.....	22
4.3	Korrelation der kardiovaskulären Ereignisse .....	24
4.4	Korrelation der kardialen Funktionsparameter .....	24
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>25</b>
5.1	Prävalenzen.....	26
5.2	Korrelation der Atherosklerosescores.....	30
5.3	Korrelation der kardiovaskulären Ereignisse .....	32
5.4	Korrelation der kardialen Funktionsparameter .....	32
5.5	Einschränkungen.....	33
5.6	Schlussfolgerung.....	34
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>46</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>47</b>

# 1. Einleitung

---

## 1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Trotz aller Fortschritte der modernen Medizin ist Diabetes, vor allem durch die zunehmende Alterung der Menschheit, global weiter auf dem Vormarsch [88]. 1995 litten weltweit geschätzte 135 Millionen Menschen an Diabetes, für das Jahr 2025 geht man von einer Zunahme um 122% auf 300 Millionen aus, über 90% davon Typ 2 Diabetiker [41]. In den USA rechnet man zwischen 2000 und 2050 mit einer Zunahme der Diabetiker um 165% von elf auf 29 Millionen [9]. Für Europa und insbesondere auch für Deutschland ist die Datenlage zu Diabetes aus epidemiologischer Sicht lückenhaft. Im Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 waren in einer repräsentativen Stichprobe 4,7 % der Männer und 5,6% der Frauen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren an Diabetes mellitus erkrankt [78]. In einer populationsbasierten Untersuchung an Patienten der KORA-Studie (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) war in der Altersgruppe 55 bis 74 Jahre die Prävalenz des unentdeckten Diabetes mellitus mit 8,2% etwa so hoch wie die Häufigkeit des bekannten Diabetes mellitus in dieser Altersgruppe (8,4%). Die Häufigkeit des Typ 2 Diabetes in der älteren Bevölkerung scheint in Deutschland damit zu den höchsten in Europa zu zählen [63].

Die diabetischen mikro- und makroangiopathischen Langzeitkomplikationen erhöhen die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten deutlich. Die diabetische Mikroangiopathie ist eine der wichtigsten Ursachen für eine terminale Niereninsuffizienz, nicht-traumatische Amputationen und Blindheit in Europa und den USA [14]. Der Großteil der Morbidität und Mortalität bei Diabetes geht aber auf das Konto der makroangiopathischen Komplikationen [53,79]. Die American Diabetes Association (ADA) schätzt, dass Diabetiker ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen und Schlaganfälle haben [89]. Insgesamt reduziert Diabetes die durchschnittliche Lebenserwartung eines Menschen mittleren Alters um fünf bis zehn Jahre [23].

Obwohl der Höhepunkt der diabetischen Epidemie anscheinend noch lange nicht erreicht ist, stellt Diabetes bereits heute eine große Belastung für die Gesundheitssysteme dar. Diabetes verursachte im Gesundheitssystem der USA im Jahr 2002 Kosten von ca. 92 Milliarden Dollar. Die Kosten für Diabetiker liegen damit etwa doppelt so hoch wie für Patienten ohne

Diabetes. Zusätzlich schätzt man den wirtschaftlichen Schaden durch Fehltag, vorzeitige Mortalität und Arbeitsunfähigkeit auf 40 Milliarden Dollar, zusammen also etwa 132 Milliarden Dollar an Diabetes-assoziierten Kosten [33]. Die europäische Cost of Diabetes in Europe – type II (CODE-2)-Studie hat gezeigt, dass insbesondere die makroangiopathischen Komplikationen die Diabetes-assoziierten Kosten um ein vielfaches erhöhen [58,89].

Der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der diabetischen Langzeitkomplikationen kommt daher eine wachsende Bedeutung zu.

## **1.2 Diabetische Mikroangiopathie**

Zu den mikroangiopathischen Langzeitkomplikationen zählen vor allem die diabetesspezifische Retino- und Nephropathie. Die Ursache der diabetischen Neuropathie ist weniger gut geklärt, wahrscheinlich sind auch bei ihrer Entstehung mikroangiopathische Faktoren beteiligt.

Das früheste klinische Zeichen einer diabetischen Nephropathie ist eine erhöhte Proteinausscheidung im Urin mit einer Albuminurie zwischen 30 und 300 mg/Tag. Nach einer Diabetesdauer von 15 Jahren zeigt sich bei Typ 1 Diabetikern eine Prävalenz der Mikroalbuminurie von etwa 28%. Bei Typ 2 Diabetikern beträgt die Prävalenz bereits 10 Jahre nach Diagnosestellung ungefähr 26% [57]. Dieser Unterschied ist allerdings am ehesten auf das höhere Alter der Typ 2 Diabetiker und die bei Diagnosestellung oft bereits seit längerem bestehende Erkrankung zurückzuführen. Bei einem Teil der Patienten schreitet die diabetische Nephropathie über die Makroalbuminurie schließlich zur Niereninsuffizienz fort. Durch die hohe Prävalenz der Grunderkrankung ist Diabetes in den USA und Europa die häufigste Ursache für ein terminales Nierenversagen [54]. In Deutschland ist Diabetes bei mehr als jedem vierten Dialysepatienten (28%) die Ursache der Niereninsuffizienz [22].

Fast alle Diabetiker entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine diabetische Retinopathie. Bis zu 21% der Typ 2 Diabetikern haben diese bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [20]. Über die verschiedenen Stadien der nicht-proliferativen Retinopathie entwickelt sich schließlich die proliferative diabetische Retinopathie, charakterisiert durch Gefäßneubildungen an der Retina. Zur Erblindung können Komplikationen wie das Makulaödem, das sich während aller Stadien der Retinopathie entwickeln kann,

Netzhautablösungen, Glaskörper- bzw. epiretinale Blutungen oder ein neovaskuläres Glaukom führen. In den USA ist die diabetische Retinopathie bei Erwachsenen zwischen 20 und 74 Jahren die häufigste Ursache für eine neu aufgetretene Blindheit [20].

Die diabetische Neuropathie ist die häufigste Neuropathie in der westlichen Welt. Die Prävalenz bei Diabetikern reicht von 10% bis 90% abhängig von den zugrunde liegenden Diagnosekriterien [8,83]. Zur diabetischen Neuropathie gehören verschiedene klinische Syndrome, hierzu zählen die symmetrische Polyneuropathie, die fokale Mononeuropathie, die Mononeuropathia multiplex, die diabetische Radikulopathie und die diabetische autonome Neuropathie. Durch die kardiale autonome Neuropathie und die Beteiligung an der Genese des diabetischen Fußsyndroms trägt die diabetische Neuropathie erheblich zur Morbidität und auch Mortalität des Diabetes bei [8,83].

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) besteht aus verschiedenen Krankheitsbildern unterschiedlicher Ätiologie. Pathogenetisch beteiligt sind die diabetische Mikroangiopathie, Neuropathie und Makroangiopathie. Das DFS kann als rein neuropathisches, rein ischämisches oder gemischtes DFS vorliegen. Beim Vorliegen einer solchen Grundschädigung können durch Traumen und/oder Infektionen Ulzera, Nekrosen oder Gangrän entstehen. Im fortgeschrittenen Stadium des neuropathischen DFS kann es zur diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie, dem sog. Charcot-Fuß kommen [75]. Am Ende des DFS steht häufig die Amputation. Allein in Deutschland werden bei Diabetikern jedes Jahr etwa 26.000 Amputationen an den unteren Extremitäten durchgeführt [32].

Für Typ 1 Diabetes konnte im Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) und der Nachfolgestudie Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) gezeigt werden, dass eine intensivierete Blutzuckereinstellung das Auftreten und Fortschreiten der diabetischen Nephropathie positiv beeinflusst [76,92]. In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) konnte ein ähnlicher Effekt für Typ 2 Diabetes gezeigt werden [80]. Für die diabetische Retinopathie und Neuropathie wurde ebenfalls gezeigt, dass eine intensive Blutzuckereinstellung positive Effekte hinsichtlich Auftreten und Fortschreiten dieser Komplikationen hat [51,76,80]. Verschiedene Studien berichten im Zeitverlauf von einer Abnahme der Inzidenz mikroangiopathischer Komplikationen. Diese Entwicklung spiegelt am ehesten die verbesserte antidiabetische und antihypertensive Therapie sowie das verbesserte Patientenmanagement wider [19,62,64].

Viele Studien haben einen Zusammenhang zwischen der diabetischen Mikroangiopathie und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gezeigt. Alle Formen der diabetischen Mikroangiopathie sind als Prädiktoren für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität beschrieben worden. Für die Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass sie nicht nur einen Prädiktor, sondern einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität darstellt. Ob die diabetische Retinopathie und Neuropathie ebenfalls unabhängige Risikofaktoren darstellen ist nicht abschließend geklärt [4,10,14,82].

### **1.3 Diabetische Makroangiopathie**

Atherosklerose ist eine systemische Gefäßerkrankung. Die einzelnen Manifestationen wie die koronare Herzerkrankung (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) oder die cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK) treten selten isoliert auf, sondern gehen meist mit atherosklerotischen Veränderungen in den anderen Gefäßsystemen einher [47,48,50]. Der Befall mehrerer Gefäßgebiete hat über die lokalen Komplikationen hinaus auch eine prognostische Bedeutung. So haben Patienten mit atherosklerotischen Veränderungen an den Karotiden oder einer PAVK ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität [60,61,74]. Für Diabetiker sind diese Zusammenhänge von besonderer Bedeutung [36]. In einer Studie mit 1855 Patienten war ein Typ 2 Diabetes in der multiplen Regressionsanalyse der wichtigste und einzige unabhängige Risikofaktor für atherosklerotische Multimorbidität [47]. Zusätzlich verlaufen kardiovaskuläre Ereignisse und Komplikationen bei Diabetikern ausgesprochen häufig asymptomatisch und bleiben daher unerkant [3,17].

Zur Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse und Komplikationen bei langjährigen Diabetikern gibt es durch unterschiedliche Definitionen und Patientenkollektive verschiedene Daten in der Literatur. In der CODE-2-Studie (Durchschnittsalter 65,9 Jahre, durchschnittliche Diabetesdauer 9,3 Jahre) hatten 33% der Patienten mindestens eine makrovaskuläre Komplikation [89]. In der UKPDS lag diese Rate neun Jahre nach Diagnosestellung des Diabetes bei 20% [79].

Durch die Makroangiopathie haben Diabetiker ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität [23,73]. In der Framingham Heart Study zeigte sich

über den Untersuchungszeitraum von 30 Jahren ein zwei- bis zehnfach erhöhtes Risiko für KHK, Claudicatio intermittens, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [39]. Auch die Fortschritte in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse haben die Situation der Diabetiker nicht wesentlich verbessert. Die First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I) Studie zeigte über 30 Jahre einen Rückgang der kardiovaskulären Mortalität um 34% bei nichtdiabetischen Männern, bei Diabetikern zeigte sich dagegen weniger als ein Drittel dieses Rückgangs. Bei Frauen stand einer Abnahme um 27% bei Nichtdiabetikerinnen sogar eine Zunahme um 24% bei Diabetikerinnen gegenüber [29]. Ein aktuelles Update der NHANES-Studie bestätigt den fehlenden Erfolg in den Bemühungen die Mortalität weiblicher Diabetiker zu reduzieren [27].

Das erhöhte Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln stellt einen weiteren entscheidenden Grund für die hohe Mortalität von Diabetikern dar [39]. Verantwortlich für das vermehrte Auftreten einer Herzinsuffizienz ist neben der häufig gleichzeitig vorliegenden ischämischen Kardiomyopathie und hypertensiven Herzerkrankung die diabetische Kardiomyopathie. Die Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie ist nicht vollständig geklärt, wobei einer direkten myokardialen Schädigung und neuropathischen Mechanismen eine Rolle zugeschrieben wird. Die zusätzliche kardiale Schädigung durch die diabetische Kardiomyopathie wird oft herangezogen um die deutlich schlechtere Prognose von Diabetikern mit Herzinsuffizienz verglichen mit herzinsuffizienten Patienten ohne Diabetes zu erklären [12,52].

Äquivalent zur Mikroangiopathie konnte bei Typ 1 Diabetes auch für die Makroangiopathie gezeigt werden, dass eine intensive Blutzuckereinstellung deren Auftreten und Fortschreiten vermindert. In der EDIC-Studie zeigte sich eine verminderte Zunahme der Intima-Media-Dicke (IMT) an den Karotiden sowie eine 57prozentige Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse verglichen mit dem konventionellen Studienarm [77]. Im Falle des Typ 2 Diabetes zeigte sich in vielen, aber nicht allen Studien, dass Hyperglykämie ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen ist [70,71]. Im Unterschied zum Typ 1 Diabetes konnte bislang aber noch in keiner Studie durch eine intensive Blutzuckereinstellung eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos von Typ 2 Diabetikern erreicht werden.



## 1.4 Diagnostik diabetischer Langzeitkomplikationen

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität der diabetischen Langzeitkomplikationen ist eine frühzeitige Diagnose entscheidend. Für die Diagnostik mikroangiopathischer Komplikationen existieren eindeutige Empfehlungen. Die aktuellen Standards der ADA umfassen einmal im Jahr die Bestimmung des Albumins im Urin und des Serumkreatinins zum Ausschluss einer Nephropathie, die Untersuchung des Augenhintergrundes zum Screening auf eine Retinopathie sowie eine neurologische Anamnese und Untersuchung der unteren Extremitäten hinsichtlich einer peripheren oder autonomen Neuropathie [1]. Das Screening auf mikroangiopathische Veränderungen ist nicht nur relativ einfach durchzuführen, es erhält seine Bedeutung vor allem durch die sich hieraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen. In vielen Studien wurde inzwischen gezeigt, dass durch Optimierung der antidiabetischen und antihypertensiven Medikation sowie Einsatz anderer therapeutischer Maßnahmen wie etwa der Lasertherapie bei der diabetischen Retinopathie, eine Besserung oder zumindest eine Verlangsamung der mikroangiopathischen Erkrankungen herbeigeführt werden kann [1,11,28,51,80].

Verbreitete Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf eine diabetische Makroangiopathie sind die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI), die Duplexsonografie der Halsschlagadern einschließlich der Bestimmung der so genannten Intima-Media-Dicke (IMT) sowie Belastungs-EKG, Stressechokardiografie oder Myokardszintigrafie bei Verdacht auf eine KHK [1,31]. Pathologische Werte für den ABI oder die IMT weisen nicht nur auf eine Atherosklerose im jeweiligen Stromgebiet hin, sondern gelten auch als Marker für eine systemische Atherosklerose [31]. Bei Nachweis von atherosklerotischen Veränderungen ist daher eine Untersuchung auf gleichzeitige Komplikationen in anderen Gefäßsystemen ratsam. Auch nach den Standards der ADA gelten eine PAVK oder CAVK als Indikation für ein Screening auf eine KHK. Eine weitergehende Abklärung einer symptomatischen Atherosklerose oder bei Verdacht auf eine fortgeschrittene makroangiopathische Komplikation in einer Screeninguntersuchung kann mittels Computertomografie- (CT), Magnetresonanz- (MR) oder konventioneller Angiografie erfolgen.

Bei asymptomatischen Patienten kann nach den Standards der ADA eine Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI) erwogen werden. Eine absolute Indikation für eine

kardiovaskuläre Screeninguntersuchung gibt es bei asymptomatischen Diabetikern nicht. Das Vorhandensein mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren wird in den Standards der ADA von 2007 nicht mehr als Indikation für eine kardiale Belastungsuntersuchung empfohlen, da dies zum einen auf die Mehrheit der Diabetiker zutrifft und zum anderen in einer Studie gezeigt wurde, dass so keine verlässliche Identifizierung der Patienten mit pathologischen Befunden erreicht werden kann [1,69,84]. Trotz des bekannten Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen, insbesondere auch für unbemerkte Ereignisse gibt es bei asymptomatischen Patienten ohne bekannte Atherosklerose also keine eindeutigen Empfehlungen hinsichtlich eines kardiovaskulären Screenings. Dies liegt primär an fehlenden Daten hinsichtlich der richtigen Patientenselektion, der richtigen Screeningmethoden und Unklarheit über die prognostischen Konsequenzen möglicher therapeutischer Interventionen [1,5,21].

Die Gefäßdarstellung durch CT und MRT hat in den letzten Jahren rasante Fortschritte gemacht [38,65]. Die MR-Angiografie hat im Vergleich zu CT-Angiografie und konventioneller Angiografie den Vorteil, dass auf ionisierende Strahlung und nephrotoxische Kontrastmittel verzichtet werden kann. In mehreren Studien hat sich gezeigt, dass Sensitivität und Spezifität der MR-Angiografie mit dem Referenzstandard der digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) vergleichbar sind [25,66]. In der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch verschiedene Untersucher scheint die MR-Angiografie der DSA sogar überlegen zu sein [67]. Weitere Vorteile der MRT, insbesondere im Hinblick auf Diabetes, sind die Möglichkeiten zur Untersuchung des zentralen Nervensystems (ZNS), des Herzens und des diabetischen Fußes. Die MRT-Bildgebung der einzelnen Organsysteme ist im klinischen Alltag bereits etabliert. So sind MRT-Untersuchungen des ZNS heute klinischer Standard in der Diagnostik von ischämischen oder hämorrhagischen Läsionen [2,18,90]. Für Funktionsuntersuchungen des Herzens dient die MRT zunehmend sogar als Referenzstandard [24]. Außerdem ermöglicht die kardiale MRT eine Vitalitätsuntersuchung des Herzens, deren Sensitivität sogar der der Positronenemissionstomografie (PET) überlegen zu sein scheint [35]. Der MRT-Befund korreliert mit der Infarktausdehnung im histologischen Präparat und stellt das genaueste, nicht-invasive Verfahren zur Erfassung der Infarktausdehnung und Prädiktion einer funktionellen Erholung des Myokards dar [40]. MRT-Untersuchungen der Unterschenkel und Füße sind zum Nachweis diabetischer Veränderungen, insbesondere zur Unterscheidung zwischen neuropathischen und infektiösen Veränderungen wie Osteomyelitis geeignet [49,68]. Durch neue technische Möglichkeiten wie kontinuierlich bewegliche Untersuchungstische mit integrierten Oberflächenspulen und die Einführung der parallelen

Bildgebung ist es zudem möglich, vaskuläre Komplikationen in einer einzigen Ganzkörper-MRT-Untersuchung innerhalb einer akzeptablen Scanzeit zu erfassen [44].

Erste Screeningstudien mit Ganzkörper-MRT-Untersuchungen haben die Möglichkeiten dieser Methode bereits angedeutet [26,56]. In einer Studie mit 160 KHK-Patienten zum Nachweis abgelaufener Myokardinfarkte und gleichzeitiger Pathologien in anderen Gefäßgebieten, hatten fast 50% der Patienten mindestens eine Stenose  $> 50\%$  in einer extrazerebralen peripheren Arterie [45]. Diabetiker stellen ein ähnliches kardiovaskuläres Hochrisikokollektiv wie KHK-Patienten ohne Diabetes dar. Zum Teil wurde allein das Vorliegen eines Diabetes bereits als KHK-Äquivalent bewertet [30]. Die erwartete epidemiologische Entwicklung des Diabetes mellitus, die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und die Unklarheiten hinsichtlich eines geeigneten Screenings auf makrovaskuläre Komplikationen, unterstreichen zudem den Bedarf an neuen Untersuchungsmethoden. Die Ganzkörper-MRT-Untersuchung könnte daher gerade beim Diabetes Mellitus eine umfassende krankheitsspezifische Bildgebung der ubiquitären mikro- und makroangiopathischen Komplikationen ermöglichen.

## 2. Ziele

---

Das in dieser Studie eingesetzte Ganzkörper-MRT-Protokoll umfasst die Detektion von ischämischen und hypertensiven hämorrhagischen Läsionen im ZNS mittels T2\*-Sequenzen, FLAIR-Sequenzen und diffusionsgewichteter Aufnahmen, eine kardiale Funktionsbildgebung und Late Enhancement-Untersuchung (LE) zur Erfassung abgelaufener Myokardischämien, eine kontrastverstärkte Ganzkörper-MR-Angiografie mit Darstellung aller Gefäße des großen Kreislaufs mit Ausnahme der Koronargefäße sowie Weichteiluntersuchungen der Unterschenkel und Füße mittels STIR- und T1-w-Sequenzen zur Beurteilung von neuropathischen und infektiösen Veränderungen. Durch die Möglichkeiten dieser MRT-Technik ergeben sich folgende Ziele dieser Arbeit:

1. Erprobung des oben genannten MRT-Protokolls als krankheitsspezifische Bildgebung bei Diabetes Mellitus
2. Erfassung der Prävalenzen mikro- und makroangiopathischer Komplikationen bei langjährigen Diabetikern im MRT
3. Vergleich mit vorbekannten Komplikationen, einem gesunden Normalkollektiv und mit in der Literatur beschriebenen Prävalenzraten bei langjährigen Diabetikern
4. Erstellung eines die atherosklerotische Last eines Patienten repräsentierenden Scores
5. Korrelation dieses Scores mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Prädiktoren
6. Korrelation der im MRT gefundenen kardiovaskulären Ereignisse mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Prädiktoren
7. Korrelation der kardialen Funktionsparameter mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Prädiktoren

### **3. Patienten, Material und Methoden**

---

#### **3.1 Patienten**

Für diese offene, nicht-verblindete, nicht-randomisierte, prospektive Studie wurden Patienten mit einer Diabetesdauer von mindestens 10 Jahren rekrutiert, die in der Stoffwechselambulanz oder stationär im Klinikum Großhadern oder Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) behandelt wurden. Das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU wurde vor Beginn der Studie mit einer Fallzahlschätzung beauftragt. Ausgehend von vorbeschriebenen Prävalenzraten von ca. 20% für vaskuläre Komplikationen bei langjährigen Diabetikern, wurde eine Fallzahl von 65 Patienten empfohlen. Ausschlusskriterien für die Studie waren Alter unter 18 Jahren, Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie Herzschrittmacher u.a. elektronische oder metallische Implantate, Frauen im gebärfähigen Alter ohne negativen Schwangerschaftstest, Frauen in der Stillzeit, bekannte Allergie auf Gadolinium (Gd)-haltige Kontrastmittel sowie eine vorbekannte Anaphylaxie.

Von allen Diabetikern wurden mit Hilfe von Fragebögen und durch Auswertung von Arztberichten Daten zur medizinischen Vorgeschichte erhoben. Hierzu gehörten Angaben zu Alter, Geschlecht, Dauer des Diabetes, Diabetestyp, Hypertonie (Diagnose im Arztbericht oder Einnahme antihypertensiver Medikamente), Hyperlipoproteinämie (Diagnose im Arztbericht oder Einnahme lipidsenkender Medikamente), Rauchen (eingeteilt in 3 Kategorien, Raucher, ehemaliger Raucher > 3 Jahre und Nichtraucher), Vorhofflimmern (Diagnose im Arztbericht), Familienanamnese für vaskuläre Ereignisse (Schlaganfall oder Herzinfarkt bei Verwandten 1. Grades), Body-Mass-Index, antidiabetische Medikation, antihypertensive Medikation, lipidsenkende Medikation, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Vorliegen einer KHK (definiert als Z.n. Myokardinfarkt oder Ergebnis einer Koronarangiografie), eines Schlaganfalls oder interventionellen Maßnahmen an den Gefäßen in der Vorgeschichte.

Außerdem wurden Daten von routinemäßig durchgeführten technischen und laborchemischen Untersuchungen erhoben. Von der farbkodierten Duplexsonografie der Karotiden wurden Angaben zu Stenosen, Plaques und IMT erfasst. Aus Angaben zu den

Dopplerverschlussdrücken an der unteren Extremität wurde für jedes Bein der ABI berechnet. Die Berechnung des ABI erfolgte, indem der höhere Wert der beiden Fußarterien (Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior) durch den Dopplerverschlussdruck der Arteria brachialis geteilt wurde. Aus echokardiografischen Untersuchungen wurden Angaben zu linksventrikulären Wanddicke, Pumpfunktion und möglichen Wandbewegungsstörungen erfasst. Weiterhin wurden falls vorhanden, Ergometrie-, Myokardszintigrafie- und Herzkatheterergebnisse dokumentiert. Ergebnisse von MR-, CT- oder konventionellen Angiografien in der Vorgeschichte wurden ebenfalls dokumentiert.

An laborchemischen Untersuchungen wurden die letzten dokumentierten, maximal sechs Monate alten Werte von HbA1c, Serumkreatinin, Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin, Albumin im Spontanurin, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden erfasst.

Angaben zu mikroangiopathischer Komplikationen wurden ebenfalls aufgezeichnet. Retinopathie wurde über das Vorliegen einer augenärztlichen Diagnose definiert. Nephropathie wurde definiert als eine erhöhte Albuminausscheidung im Urin (Albumin-Kreatinin-Ratio über 30mg/g im Spontanurin an mindestens zwei unterschiedlichen Zeitpunkten) oder ein Serumkreatinin von über 1,4 mg/dl. Neuropathie wurde definiert als eine Vibrationsempfindung von unter 6/8 im Stimmgabeltest an einem Sprunggelenk.

Für die Kontrollgruppe wurde auf ein bereits existierendes Kollektiv von 200 gesunden Probanden ohne besonderes kardiovaskuläres Risikoprofil zurückgegriffen. Die Rekrutierung und Auswertung der MRT-Befunde erfolgte zwischen April 2003 und Januar 2005 im Rahmen einer Studie zum kardiovaskulären Screening mittels Ganzkörper-MRT. Ein Teil der Untersuchungsergebnisse zu diesem Kollektiv wurde bereits 2005 veröffentlicht [44].

Der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt. Allen Patienten wurde das Prinzip der Studie, ihre Zielsetzung, ihr Ablauf sowie ihr Nutzen und ihre potentielle Risiken vor dem Eintritt in die Studie mündlich und schriftlich genau erklärt. Zusätzlich erfolgte eine Aufklärung über die datenschutzrechtlichen Maßgaben für die Speicherung, Weitergabe und mögliche Veröffentlichung der Patientendaten. Die Einwilligung der Patienten zur Studie und das datenschutzrechtliche Einverständnis erfolgten ebenfalls mündlich und schriftlich.

### 3.2 Ganzkörper-MRT

Die MRT-Untersuchungen erfolgten auf einem 1,5 Tesla (n = 12) und einem 3 Tesla (n = 53) Ganzkörper-MR-Scanner (Magnetom Avanto und Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen), der jeweils mit einem System von 32 Empfangskanälen ausgestattet ist. Durch den am MRT Trio geringer verschiebbaren Untersuchungstisch war bei den am 3 Tesla-Scanner untersuchten Patienten eine Repositionierung für die Untersuchungen der Unterschenkel und Füße notwendig. Allen Patienten wurde das zugelassene Gadolinium(Gd)-haltige Standardkontrastmittel Omniscan (Gadodiamide, GE Healthcare) intravenös injiziert. Die Untersuchungsdauer betrug etwa 70 Minuten. Dabei wurden integrierte parallele Bildgebungstechniken (iPAT) und ein GRAPPA-Rekonstruktionsalgorithmus (generalized auto-calibrating partially parallel acquisition) mit Akzelerationsfaktoren zwischen 2 und 3 angewandt.

Die MRT-Untersuchung des Schädels umfasste eine morphologische Bildgebung des ZNS mittels T2-w- und T2\*-w-Sequenzen, T1-w-Sequenzen vor und nach Kontrastmittelapplikation, FLAIR-Sequenzen und diffusionsgewichtete Sequenzen sowie eine 3D-Time-of-flight-(TOF)-MRA zur Darstellung des Circulus Willisii. Die Kombination dieser in der Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen etablierten Sequenzen ermöglicht eine Erfassung von frischen und alten zerebralen Ischämien, Mikroblutungen sowie von Stenosen und aneurysmatischen Veränderungen der intrakraniellen Gefäße. In unserer Auswertung wurde das Vorhandensein von frischen und alten Ischämien, Mikroblutungen und chronischen ischämischen Veränderungen erfasst. Chronische ischämische Veränderungen wurden in drei Klassen unterteilt (keine, in der Altersnorm, über der Altersnorm). Die Auswertung der intrakraniellen Gefäße wird weiter unten beschrieben.

Die Funktionsuntersuchung des Herzens erfolgte mittels einer sog. trueFISP-Sequenz (fast imaging with steady-state precession). Zunächst erhält man im Zwei-, Drei- und Vier-Kammer-Blick eine Gesamtübersicht der kardialen Pumpfunktion sowie eine Beurteilung der Herzklappen. Im Anschluss daran wird der linke Ventrikel dargestellt. Auf dieser Grundlage können das linksventrikuläre Volumen, Hypertrophiezeichen und Wandbewegungsstörungen erfasst werden. Die Berechnung des enddiastolischen (EDV) sowie des endsystolischen Volumens (ESV) und der Auswurffraktion (EF) erfolgt semiautomatisch [91]. Die kardiale

Vitalitätsuntersuchung wurde mittels einer trueFISP Phase Sensitive Inversion Recovery-Sequenz (PSIR) durchgeführt [34]. Ein Infarktareal zeigt in den späten MRT-Aufnahmen eine erhöhte Kontrastmittelaufnahme, das sog. Late Enhancement (LE) oder Delayed Contrast Enhancement (DCE). In unserer Auswertung wurden EF, EDV, ESV Wandbewegungsstörungen (Normokinesie, Akinesie, Hypokinesie und Lokalisation) und LE (myokardiale Ausdehnung <50%, 50-75%, 75%-transmural und Lokalisation) erfasst.

Die 3D-Ganzkörper-MRA wurde in insgesamt vier Etagen aufgeteilt, die mit iPAT-Faktoren zwischen 2 und 3 gemessen wurden. Die erste Etage umfasste den Aortenbogen sowie die supraaortalen Gefäße mit den Aa. carotides (Auflösung 1,0 x 1,0 x 1,0, iPAT-Faktor 3). Anschließend folgten die Aorta abdominalis mit Nieren- und Viszeralarterien (Auflösung 1,4 x 1,1 x 1,2, iPAT-Faktor 3), Becken- und Oberschenkelarterien (Auflösung 1,1 x 1,1 x 1,1, iPAT-Faktor 2) und schließlich Unterschenkel- und Fußarterien (Auflösung 1,0 x 1,0 x 1,0, iPAT-Faktor 2) einschließlich TR-CE-Sequenz der unteren Waden- und Fußarterien (1.4 x 1.4 x 1.5, iPAT factor 3, temporal resolution 3.7 s /frame). Die Ergebnisse der MRA wurden zusammen mit zwei erfahrenen Radiologen des Instituts für klinische Radiologie der LMU München, Campus Großhadern ausgewertet. Für die Auswertung wurde der MRA-Befund in elf Segmente unterteilt: A. carotis communis, extrazerebrale A. carotis interna, Circulus willisi einschließlich der intrazerebralen A. carotis interna, A. vertebralis, Aorta, A. renalis, A. iliaca communis und A. femoralis, A. femoralis superficialis und A. poplitea, A. tibialis anterior, A. tibialis posterior, A. fibularis. [65]. In jedem einzelnen Segment wurden atherosklerotische Läsionen beurteilt und nach einem Schema mit sieben Grad (von normal bis Verschluss reichend) quantifiziert (Tab. 3.1). Aus dieser Quantifizierung erfolgte die Berechnung eines Atherosklerosescores. Um in diesem Score relevante atherosklerotische Läsionen zu betonen, wurden Grad 1 und Grad 2 gleich 1 gesetzt und die anderen Grade im Wert entsprechend um 1 reduziert. Um die hinter einer Unterschenkelamputation stehende PAVK zu erfassen, wurde zur Berechnung des Scores ein Verschluss von zwei der drei Unterschenkelarterien angenommen. Anschließend wurden alle Werte eines Patienten addiert und die Summe durch die Anzahl der untersuchten Gefäße geteilt. Auf die gleiche Art erfolgte die Berechnung eines Scores nur der hirnersorgenden und intrakraniellen Arterien (CAVK) sowie der peripheren Arterien (PAVK) einschließlich A. iliaca communis.



**Tabelle 3.1:** Quantifizierung der MR-Angiografie-Befunde

<b>Grad</b>	<b>Gefäßzustand</b>
1	Keine Veränderungen
2	Wandirregularitäten
3	Stenosen, nicht signifikant
4	Stenosen einzeln >50%
5	Stenosen multisegmental, mind. eine über 50%
6	Gefäß verdämmert
7	kompletter Verschluss
7a	ohne Rekonstitution
7b	mit Rekonstitution

Bei Patienten mit Verdacht auf ein diabetisches Fußsyndrom erfolgte zusätzlich eine Bildgebung der Füße mittels Short Tau Inversion Recovery- (STIR) und nativen bzw. fettgesättigten und kontrastverstärkten T1-w-Sequenzen. Ausgewertet wurden die Weichteilaufnahmen hinsichtlich Charcot-Fuß, Osteomyelitis, Weichteilödem, Ulzera und Fisteln.

**Tabelle 3.2:** Ausgewertete Parameter des MRT-Protokolls

<b>Schädel</b>	<b>Herz</b>	<b>Unterschenkel/Fuß</b>
frische Ischämie	Late Enhancement	Charcot-Fuß
alte Ischämie	Wandbewegungsstörungen	Osteomyelitis
chron. ischäm. Veränderungen	Ejection fraction	Weichteilödem
Mikroblutungen	EDV	Weichteilphlegmone
	ESV	Fistelgang
<b>Gefäße</b>		
Circulus willisi	Aa. iliacaе int.	
Aa. carotides int.	Aa. iliacaе com.	
Aa. carotides com.	Aa. femorales sup.	
Aa. vertebrales	Aa. tibiales ant.	
Aorta	Aa. tibiales post.	
Aa. renales	Aa. fibulares	

### 3.3 Statistik

Die Charakteristika des Patientenkollektivs werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Sofern von keiner Normalverteilung auszugehen ist, erfolgte die Angabe des Medians.

Die Korrelation der Atherosklerosescores sowie der kardialen Funktionsparameter mit klinischen und laborchemischen Parametern erfolgte mittels einer geschlechts- und altersadjustierten linearen Regression für kontinuierliche abhängige Variablen bzw. einer Chi<sup>2</sup>-Test für abhängige Variablen mit zwei Klassen. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei  $p < 0,05$  vermutet, bei  $p \leq 0,07$  wird von einem Trend hinzu einer statistisch signifikanten Korrelation gesprochen. Die Berechnungen erfolgten mit SAS 9.1.

Der Vergleich zwischen der Diabetikergruppe und der Kontrollgruppe erfolgte in einer segment-basierten Analyse mittels Mann-Whitney-Test mit einem signifikanten Unterschied ab einem p-Wert von  $<0,05$ .

## 4. Ergebnisse

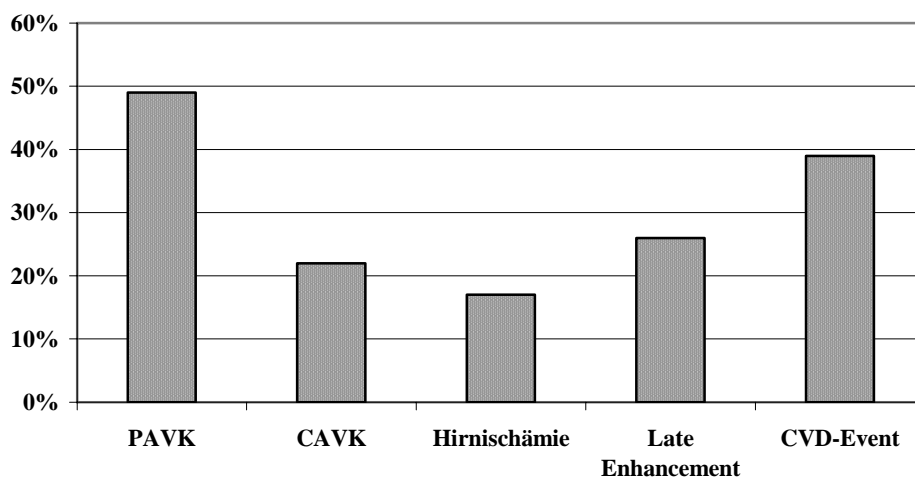
Insgesamt wurden 68 Patienten mit einer Diabetesdauer von mindestens 10 Jahren untersucht, von denen drei die Untersuchung vorzeitig abbrachen und nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden. Bei den restlichen 65 Patienten handelt es sich um 20 Typ 1 und 45 Typ 2 Diabetiker. Die Mittelwerte für Alter und Dauer des Diabetes betragen  $51,1 \pm 14,1$  bzw.  $29,6 \pm 12,5$  Jahre bei Typ 1 Diabetikern und  $69,3 \pm 7,8$  bzw.  $16,8 \pm 6,5$  bei Typ 2 Diabetikern. 35 der untersuchten Patienten waren Männer (Tab. 4.1).

**Tabelle 4.1:** Patientenkollektiv (Mittelwert  $\pm$  SD)

	Gesamt	Männer	Frauen	Typ 1 Diabetiker	Typ 2 Diabetiker
<b>Männer</b>	35/65 (54%)	35	0	12/20 (60%)	23/45 (51%)
<b>Frauen</b>	30/65 (46%)	0	30	8/20 (40%)	22/45 (49%)
<b>Typ 1 Diabetiker</b>	20/65 (31%)	12/35 (34%)	8/30 (27%)	20	0
<b>Typ 2 Diabetiker</b>	45/65 (69%)	23/35 (66%)	22/30 (73%)	0	45
<b>Alter (J)</b>	$63,7 \pm 13,1$ (65)	$64,3 \pm 13,6$ (35)	$63 \pm 13,2$ (30)	$51,1 \pm 14,1$ (20)	$69,3 \pm 7,8$ (45)
<b>Diabetesdauer (J)</b>	$20,8 \pm 10,6$ (63)	$21,1 \pm 12,0$ (34)	$20,6 \pm 8,9$ (29)	$29,6 \pm 12,5$ (20)	$16,8 \pm 6,5$ (43)
<b>Hypertonie</b>	56/65 (86%)	32/35 (91%)	24/30 (80%)	14/20 (70%)	42/45 (93%)
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	$136 \pm 15$ (63)	$134 \pm 14$ (34)	$137 \pm 16$ (29)	$133 \pm 15$ (19)	$137 \pm 15$ (44)
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	$77 \pm 10$ (63)	$77 \pm 10$ (34)	$78 \pm 9$ (29)	$76 \pm 7$ (19)	$78 \pm 11$ (44)
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	47/65 (72%)	26/35 (74%)	21/30 (70%)	9/20 (45%)	38/45 (85%)
<b>Raucher</b>	4/62 (7%)	3/32 (9%)	1/30 (3%)	1/18 (5%)	3/44 (7%)
<b>Exraucher</b>	22/62 (35%)	14/32 (44%)	8/30 (27%)	6/18 (33%)	16/44 (36%)
<b>Familienanamnese</b>	25/58 (43%)	12/29 (41%)	23/29 (45%)	5/17 (29%)	20/41 (49%)
<b>Vorhofflimmern</b>	8/65 (12%)	4/35 (11%)	4/30 (13%)	1/20 (5,0%)	7/45 (16%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$27,7 \pm 4,9$ (62)	$27,1 \pm 3,4$ (33)	$28,4 \pm 6,1$ (29)	$25,0 \pm 3,6$ (20)	$29 \pm 4,9$ (42)
<b>Retinopathie</b>	22/58 (38%)	12/30 (40%)	10/28 (36%)	11/19 (58%)	11/39 (28%)
<b>Nephropathie</b>	26/63 (41%)	17/34 (50%)	9/29 (31%)	7/20 (35%)	19/43 (44%)
<b>Neuropathie</b>	46/62 (74%)	24/32 (75%)	22/30 (73%)	11/19 (58%)	35/43 (81%)
<b>KHK</b>	24/65 (37%)	17/35 (49%)	7/30 (23%)	4/20 (20%)	20/45 (44%)
<b>CAVK</b>	12/65 (18%)	9/35 (26%)	3/30 (10%)	1/20 (5%)	11/45 (24%)
<b>PAVK</b>	18/65 (28%)	13/35 (37%)	5/30 (17%)	4/20 (20%)	14/45 (31%)
<b>Insulintherapie</b>	57/65 (88%)	29/35 (83%)	28/30 (93%)	20/20 (100%)	37/45 (82%)
<b>HbA1c (%)</b>	$7,4 \pm 1,1$ (60)	$7,5 \pm 1,2$ (32)	$7,2 \pm 1,1$ (28)	$7,5 \pm 1,1$ (18)	$7,3 \pm 1,2$ (42)
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	$1,2 \pm 0,3$ (60)	$1,3 \pm 0,3$ (32)	$1,1 \pm 0,2$ (28)	$1,2 \pm 0,4$ (19)	$1,2 \pm 0,2$ (41)
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	$101,6 \pm 31,1$ (60)	$102,9 \pm 28,3$ (32)	$100,1 \pm 34,5$ (28)	$98,7 \pm 17,5$ (18)	$102,9 \pm 35,5$ (42)
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	$50,2 \pm 15,5$ (60)	$47,9 \pm 14,1$ (32)	$52,9 \pm 16,7$ (28)	$55,5 \pm 15,4$ (18)	$47,9 \pm 15,1$ (42)
<b>Triglyzeride (mg/dl)</b>	$173,1 \pm 126,5$ (59)	$164,8 \pm 101,3$ (32)	$183,0 \pm 152,5$ (27)	$107,9 \pm 50,2$ (18)	$201,7 \pm 139,2$ (41)

## 4.1 Prävalenzen

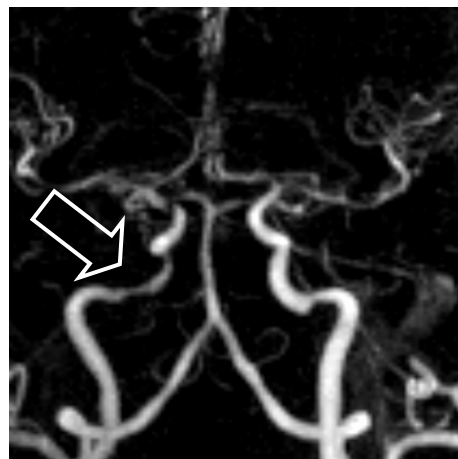
In allen untersuchten Organsystemen zeigte sich eine hohe Prävalenz an vaskulären Komplikationen (Tabelle 4.2 und Abb. 4.1). Insgesamt 22% der Patienten hatten mindestens eine Stenose über 50% im Bereich der intrazerebralen oder hirnversorgenden Arterien (Abb. 4.2 und 4.3), 49% hatten mindestens ein und 31% zwei oder mehr Gefäße mit Stenosen über 50% im Bereich der unteren Extremitäten. 57% hatten mindestens eine Stenose über 50% im gesamten Untersuchungsbereich.



**Abb. 4.1:** Patienten mit mindestens einer Stenose > 50% im jeweiligen Stromgebiet, bzw. einer zerebralen oder myokardialen Ischämie im MRT



**Abb. 4.2:** Hochgradige Stenose der A. carotis interna links



**Abb. 4.3:** Stenose des intracraniellen Anteils der A. carotis interna

Stenosen der intrazerebralen Arterien ab Grad 4 (entsprechend Stenosen > 50%) hatten 6% der Patienten. Karotisstenosen (Interna und Communis) zeigten sich in 3,9%, Stenosen der Vertebralarterien in 5,5% und Nierenarterienstenosen (NAST) in 4,7% der untersuchten Gefäße. Besonders ausgeprägt war die Atherosklerose an den unteren Extremitäten (Tab. 4.3). Es zeigten sich Stenosen in 8,5% der A. femoralis sup., in 21,4% der A. tibialis ant., in 23,4% der A. tibialis post. und 17,5% der A. fibularis. Die Anzahl der vollständigen Gefäßverschlüsse ist in Tabelle 4.4 aufgelistet. Bei zehn Patienten (15%) bestand radiologisch eine Interventionsindikation.

**Tabelle 4.2:** Anzahl der Patienten mit Stenosen > 50%

Stromgebiet	Absolut	Prozent	Stromgebiet	Absolut	Prozent
Circ. willisi	4	6%	Aa. iliac. int.	1	2%
Aa. carot.	8	13%	Aa. fem. sup.	7	11%
Aa. vert.	6	9%	Aa. tib. ant.	18	28%
Aorta	0	0%	Aa. tib. post.	18	28%
Aa. ren.	5	8%	Aa. fib.	16	25%
Aa. iliac. com.	1	2%			

**Tabelle 4.3:** Anzahl der einzelnen Gefäße mit Stenosen > 50%

Stromgebiet	Absolut	Prozent	Stromgebiet	Absolut	Prozent
A. carotis	10	3,9%	A. iliaca int.	1	0,8%
A. vertebralis	7	5,5%	A. femoralis sup.	11	8,5%
Aorta	0	0%	A. tibialis ant.	27	21,4%
A. renalis	6	4,7%	A. tibialis post	29	23,4%
A. iliaca com.	1	0,8%	A. fibularis	22	17,5%

**Tabelle 4.4:** Verschlüsse pro Gefäß

Stromgebiet	Absolut	Prozent	Stromgebiet	Absolut	Prozent
A. carotis	1	0,8%	A. iliaca int.	0	0,0%
A. vertebralis	1	0,8%	A. femoralis sup.	4	3,1%
Aorta	0	0%	A. tibialis ant.	15	11,9%
A. renalis	1	0,8%	A. tibialis post	19	15,3%
A. iliaca com.	0	0,0%	A. fibularis	9	7,1%

16 Patienten (26%) zeigten ein positives kardiales Late Enhancement als Hinweis auf eine abgelaufene irreversible Myokardischämie. Neun dieser Patienten zeigten zusätzlich hypo- oder akinetische myokardiale Wandbewegungsstörungen. Bei vier der 16 Patienten konnte eine nichtischämische Ursache des Late Enhancements bildmorphologisch nicht ausgeschlossen werden. Ischämische Hirnläsionen (einschließlich lakunärer Infarkte) zeigten sich bei 17%, chronische ischämische Veränderungen lagen bei 28% oberhalb der Altersnorm. Bei zusammengerechnet 39% der Patienten ergab sich aus den MRT-Befunden der Verdacht auf ein kardiovaskuläres Ereignis (ischämischer Hirninfarkt oder Myokardischämie) in der Vorgeschichte (Tab. 4.5).

**Tabelle 4.5:** kardiale und zerebrale ischämische Läsionen

<b>Ereignis</b>	<b>Absolut</b>	<b>Prozent</b>	
<b>Hirnschämien</b>	<b>10</b>	<b>17%</b>	
<b>chron. ischäm. Veränderungen</b>	<b>17</b>	<b>28%</b>	<b>über der Altersnorm</b>
<b>Late Enhancement</b>	<b>16</b>	<b>26%</b>	
<b>CVD-Event</b>	<b>24</b>	<b>39%</b>	

Eine Weichteiluntersuchung der Füße wurde bei 32 Patienten durchgeführt. Ein Charcot-Fuß wurde in sieben (22%) der untersuchten Patienten gefunden. Eine Osteomyelitis zeigte sich bei einem, Fistelgänge bei zwei Patienten. Ein unspezifisches Weichteilödem zeigte sich bei 8 (25%) der 32 untersuchten Patienten.

Ein erheblicher Teil der gefundenen vaskulären Komplikation war bislang unbekannt (Abb. 4.6). Von 60 Patienten, darunter alle mit Pathologien in der MRA, lagen aktuelle, als normale Screeninguntersuchung durchgeführte Duplexsonografien der Karotiden vor. Fünf (50%) der in der MRA beschriebenen Stenosen waren aus der Ultraschalluntersuchung bekannt, die anderen fünf waren neue Befunde. Für eine im Ultraschall beschriebene 50-prozentige Stenose fand sich in der MRA kein Korrelat. Von den 7 Vertebralisstenosen war lediglich eine aus einer früheren MRA bekannt. In vier der anderen sechs Stenosen wurde im Anschluss an die MRA eine Duplexsonografie durchgeführt, in der der Befund der MRA bestätigt wurde.

Keiner der fünf Patienten mit Nierenarterienstenose (bei einem Patienten beidseits) hatte diese in der Vorgeschichte dokumentiert (Abb. 4.4).



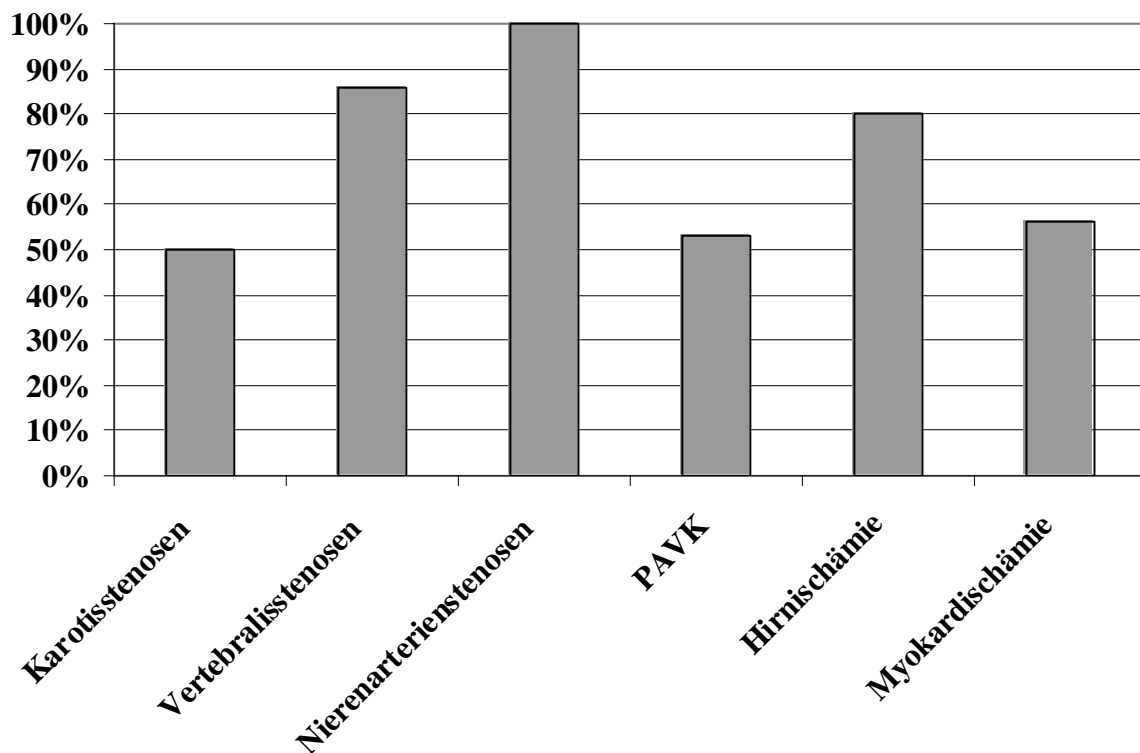
**Abb. 4.4:** Beidseits hochgradige Stenose der Aa. renales

Nur bei 15 (47%) der 32 Patienten mit einer PAVK in der MRA war eine PAVK vor der MRT-Untersuchung gesichert (Z.n. Angioplastie, Z.n. Unterschenkelamputation, MRA, DSA oder Duplexsonografie der Beine in der Vorgeschichte,  $n = 7$ ), oder konnte aufgrund eines pathologischen Arm-Knöchel-Index ( $< 0,9$  oder  $> 1,4$ ) vermutet werden ( $n = 8$ ). Dopplerverschlussdruckmessungen zur Bestimmung des Knöchel-Arm-Index lagen bei insgesamt 49 Patienten vor (bei 7 Patienten mit PAVK in der MRA fehlte der ABI). Bei 13 der 15 Patienten mit gesicherter oder vermuteter PAVK zeigten sich in der MRT-Untersuchung in mindestens zwei Gefäßen höhergradige Stenosen ( $\geq$  Grad 5, Abb. 4.5), bei den restlichen zwei Patienten nur in einem Gefäß. Elf Patienten mit PAVK bekamen im Anschluss an die MRA eine Duplexsonografie der Beinarterien, in zehn Fällen konnten die Stenosen sonografisch bestätigt werden. Zusammen mit den bekannten Vorbefunden lag bei 14 der 20 Patienten mit PAVK an mindestens zwei Gefäßen eine zweite Bildgebung vor, in der der Befund der MRA weitgehend bestätigt werden konnte.



**Abb. 4.5:** Beidseitiger Verschluss der Aa. tibiales post.. Schwere atherosklerotische Veränderungen der A. fibularis links

Bei sieben (44%) der 16 Patienten mit positivem Late Enhancement in der MRT-Untersuchung war ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte bekannt. Von den neun Patienten mit Late Enhancement und ohne bekannten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten fünf eine bekannte KHK. Bei zwei der fünf Patienten konnte eine Myokardnarbe außerdem in einer Myokardszintigrafie bestätigt werden. Ein aus der Vorgeschichte bekannter Nicht-ST-Hebungsinfarkt wurde in der MRT nicht gesehen.



**Abb. 4.6:** Anteil der Neudiagnosen im MRT in Prozent



Von den zehn in der MRT beschriebenen ischämischen Hirnläsionen waren nur zwei große ischämische Hirninfarkte bekannt (20%). Bei den nur in der MRT beschriebenen Läsionen handelte es sich vor allem um kleinere zumeist lakunäre Läsionen. Ein aus der Vorgeschichte sicher bekannter Hirnstamminfarkt wurde in der MRT nicht gesehen. Für zwei anamnestisch beschriebene Schlaganfälle fand sich MRT-morphologisch kein Korrelat.

Im Kontrollkollektiv aus 200 gesunden Erwachsenen zeigten sich kaum atherosklerotische Veränderungen. Lediglich 12 Patienten (6%) zeigten Wandveränderungen oder Stenosen der Karotiden (communis und interna). Ein Patient (0,5%) zeigte eine Stenose einer A. renalis. Wandveränderungen oder Stenosen einer oder mehrerer der drei Unterschenkelarterien zeigten bloß 28 (14%) der 200 Patienten. Die übrigen untersuchten Gefäße zeigten keinerlei atherosklerotische Veränderungen. Nur zwei Patienten (1%) des Kontrollkollektivs zeigten ein positives Late Enhancement sowie myokardiale Wandbewegungsstörungen als Hinweis auf eine abgelaufene Ischämie. Im statistischen Vergleich zeigten sich vaskuläre Pathologien in den Karotiden, den Unterschenkel- und Oberschenkelarterien sowie im Myokard (Late enhancement) signifikant häufiger ( $p = < 0,001$ ) in der Diabetikergruppe.

## 4.2 Korrelation der Atherosklerosescores

Die Berechnung des Gesamtscores aus allen untersuchten Gefäßen ergab Werte zwischen 1 und maximal 2,86, wobei insgesamt 22 Patienten den Wert 1 hatten. Bei fehlender Normalverteilung erfolgte die Berechnung des Medians (1,18). Auf Grund der mit 65 Patienten eher kleinen Studiengruppe wurde in der Analyse nur für Alter und Geschlecht als die zwei wichtigsten nicht beeinflussbaren Risikofaktoren korrigiert. Auch nach Korrektur für die jeweilige andere Variable waren hohes Alter ( $p = 0,0008$ ) und männliches Geschlecht ( $p = 0,03$ ) signifikant mit einem erhöhten Score assoziiert. Die übrigen Parameter wurden anschließend ebenfalls für Alter und Geschlecht korrigiert und auf eine Assoziation mit einem erhöhten Gesamtscore getestet (Tab. 4.6). Eine signifikante Korrelation zeigte sich für KHK ( $p = 0,005$ ), hohes Serumkreatinin ( $p = 0,006$ ), Retinopathie ( $p = 0,007$ ) und den Gebrauch von Insulin ( $p = 0,01$ ). Ein Trend zeigte sich außerdem für Dauer des Diabetes ( $p = 0,07$ ), erhöhtes LDL-Cholesterin ( $p = 0,06$ ) und für eine für vaskuläre Ereignisse positive Familienanamnese ( $p = 0,06$ ). Der Diabetestyp (Typ 2 Diabetes) war nur in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Score assoziiert. Nach Korrektur für Alter und Geschlecht wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang mehr gefunden. BMI, Rauchen, Hypertonie,

systolische Blutdruckwerte, Albumin-Kreatinin-Ratio, Hyperlipidämie, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, HbA1c, Nephropathie und Neuropathie waren nicht signifikant mit dem Gesamtscore assoziiert.

**Tabelle 4.6:** Assoziation des Atherosklerosescores

Parameter	p-Wert	r <sup>2</sup>	Parameter	p-Wert	r <sup>2</sup>
Alter	<b>0,0008</b>	<b>0,22</b>	Nephropathie	0,15	0,25
Männliches Geschlecht	<b>0,03</b>	<b>0,22</b>	Neuropathie	0,66	0,24
Diabetestyp	0,47	0,23	Retinopathie	<b>0,007</b>	<b>0,31</b>
Diabetesdauer	0,07	0,26	Gesamtcholesterin	0,82	0,23
KHK	<b>0,005</b>	<b>0,32</b>	LDL-Cholesterin	0,06	0,28
Hypertonie	0,38	0,23	Triglyzeride	0,68	0,23
Hyperlipidämie	0,24	0,24	HbA1c	0,78	0,23
Familienanamnese	0,06	0,26	Kreatinin	<b>0,006</b>	<b>0,33</b>
Rauchen	0,53	0,23	Albumin-Kreatinin-Ratio	0,09	0,15
BMI	0,66	0,24	Insulintherapie	<b>0,01</b>	<b>0,3</b>

Für den PAVK-Score ergaben sich Werte zwischen 1 und 3,75 bei einem Median von 1,17. Hohes Alter und männliches Geschlecht waren ebenfalls nach Korrektur für die jeweils andere Variable signifikant mit einem erhöhten Atherosklerosescore assoziiert (Alter:  $p = 0,002$ , Geschlecht:  $p = 0,04$ ). Nach Korrektur für Alter und Geschlecht waren ein niedriger Knöchel-Arm-Index ( $p = 0,007$ ) sowie ein hohes Serumkreatinin ( $p = 0,008$ ) mit einem hohen PAVK-Score signifikant assoziiert. Ein Trend zeigte sich hier für KHK ( $p = 0,05$ ) und Diabetesdauer ( $p = 0,07$ ).

Im Falle des CAVK-Scores ergaben sich Werte zwischen 1 und 2,86 bei einem Median von 1,00. Nach Korrektur für die jeweils andere Variable fand sich für hohes Alter nur ein Trend ( $p = 0,055$ ), während männliches Geschlecht nicht mit einem hohen Score korreliert war ( $p = 0,15$ ). Eine signifikante Korrelation fand sich nur für KHK ( $p = 0,0006$ ). Eine im Ultraschall gemessene hohe Intima-Media-Dicke war nicht signifikant mit einem hohen CAVK-Score assoziiert ( $p = 0,1$ ).

### 4.3 Korrelation der kardiovaskulären Ereignisse

Ein positives Late Enhancement als Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarkts korrelierte nach Korrektur für die jeweils andere Variable signifikant mit hohem Alter ( $p = 0,02$ ) und männlichem Geschlecht ( $p = 0,003$ ). Für einen ischämischen Hirninfarkt ergab sich in keiner der durchgeführten Analysen ein statistisch signifikanter Wert.

Zusätzlich wurden diese beiden Einzeluntersuchungen kombiniert (positives Late Enhancement und/oder ischämischer Hirninfarkt) und als Äquivalent eines abgelaufenen kardiovaskulären Ereignisses in der Vorgeschichte auf statistische Korrelationen untersucht. Nach Korrektur für die jeweils andere Variable fand sich eine signifikante Korrelation von hohem Alter ( $p = 0,03$ ) und männlichem Geschlecht ( $p = 0,002$ ) mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte. Außerdem zeigte sich nach Korrektur für Alter und Geschlecht eine signifikante Korrelation für HDL-Cholesterin ( $p = 0,04$ ). Für einen hohen Gesamtscore ergab sich ein Trend hin zu einer statistisch signifikanten Korrelation ( $p = 0,06$ ).

### 4.4 Korrelation der kardialen Funktionsparameter

Für die in der MRT bestimmten kardialen Funktionsparameter EDV, ESV und EF erfolgte ebenfalls eine Korrelation mit den bereits genannten Risikofaktoren und Prädiktoren. Keiner der genannten Parameter korrelierte signifikant mit hohem Alter oder männlichem Geschlecht. Die untersuchten Parameter wurden daher nicht für Alter und Geschlecht korrigiert, sondern univariat analysiert. Für das EDV zeigte sich nur für Serumkreatinin ( $p = 0,06$ ) und LDL-Cholesterin ( $p = 0,06$ ) ein Trend hin zu einer statistisch signifikanten Korrelation. Für das ESV zeigte sich in der univariaten Analyse eine hochsignifikante Korrelation mit Serumkreatinin ( $p = <0,0001$ ). Außerdem korrelierte das ESV signifikant mit diastolischen Blutdruckwerten ( $p = 0,01$ ) und dem Gesamtscore ( $p = 0,01$ ). Ein Trend hin zu einer signifikanten Korrelation zeigte sich für eine vorbekannte KHK ( $p = 0,05$ ). Eine niedrige EF korrelierte signifikant mit Serumkreatinin ( $p = 0,002$ ), diastolischen Blutdruckwerten ( $p = 0,03$ ), KHK ( $p = 0,02$ ) und einem hohen Gesamtscore ( $p = 0,001$ ). Für Diabetestyp, Diabetesdauer, Hypertonie, Hyperlipidämie, BMI, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, HbA1c und mikroangiopathische Veränderungen zeigte sich bei keinem Parameter eine signifikante Korrelation.

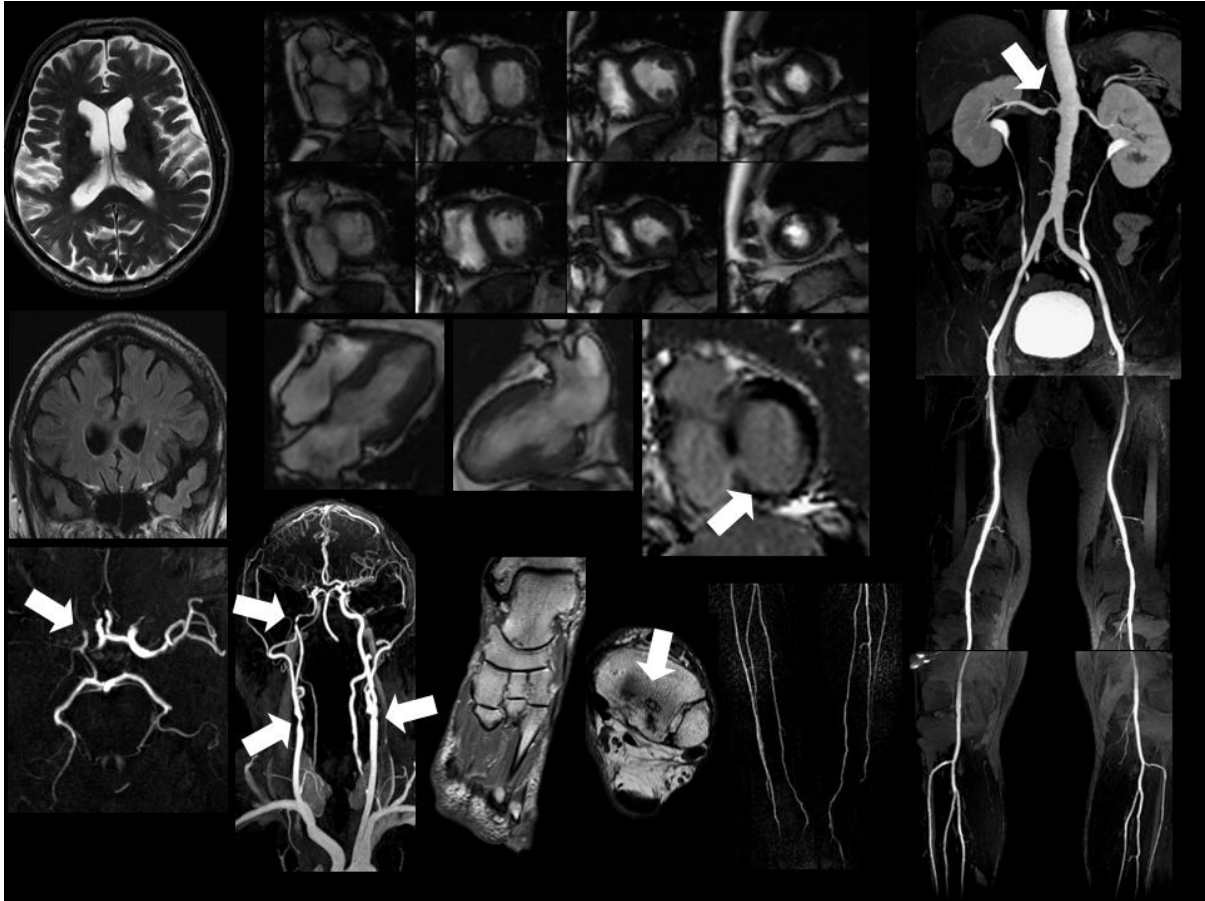
## 5. Diskussion

---

Die für die nächsten Jahrzehnte erwartete Zunahme der Inzidenz macht Diabetes zu einer der großen Herausforderungen für die Gesundheitssysteme [53,79]. Von den vielfältigen diabetischen Langzeitkomplikationen sind besonders die makrovaskulären Komplikationen für einen Großteil der hohen Diabetes-assoziierten Morbidität, Mortalität und Kosten verantwortlich [53,89]. Der systemische Charakter der Atherosklerose ist bei der diabetischen Makroangiopathie besonders ausgeprägt [47]. Diese hohe Prävalenz vaskulärer Multimorbidität hat über den lokalen Befund hinaus eine Bedeutung, da sie die Prognose des Patienten zum Teil deutlich verschlechtert [60]. Erschwerend kommt hinzu, dass ein Großteil der vaskulären Komplikationen gerade bei Diabetikern asymptomatisch verläuft und daher häufig unerkannt bleibt. Hier fehlen eindeutige Empfehlungen hinsichtlich vaskulärer Screeninguntersuchungen bei asymptomatischen Diabetikern ohne bekannte Atherosklerose. Geeignete Verfahren zur Diagnostik makroangiopathischer Komplikationen sind daher essentiell zur Verminderung der hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

In der Diagnostik symptomatischer oder vermuteter makroangiopathischer Komplikation ist die MRT im klinischen Alltag bereits etabliert. Sie hat sich als geeignete Methode zur Abklärung einer CAVK, PAVK oder Herzinsuffizienz erwiesen. Zusätzlich zur Darstellung eines spezifischen Befundes ermöglicht die Ganzkörper-MRT-Untersuchung ein umfassendes Screening auf asymptomatische atherosklerotische Komplikationen in einer einzigen Untersuchung. Aus dem Nachweis unbekannter vaskulärer Läsionen könnten sich sowohl lokale therapeutische Konsequenzen, als auch die Notwendigkeit einer verstärkten Sekundärprophylaxe sowie prognostisch relevante Daten ergeben.

Die Ganzkörper-MRT kann dem gerade bei Diabetikern oft systemischen Ausmaß der Atherosklerose eine entsprechend umfassende, nicht-invasive und ohne Strahlung auskommende Diagnostik gegenüberstellen. In dieser Studie wurde daher das Potential dieser Methode als krankheitsspezifische Bildgebung beim Diabetes Mellitus untersucht.



**Abb. 5.1:** Übersicht über eine MRT-Ganzkörperuntersuchung eines 70 Jahre alten Patienten mit Typ 2 Diabetes seit 33 Jahren. In der Angiografie zeigen sich höhergradige Stenosen beider Aa. carotis communes, eine Stenose der intrazerebralen A. carotis interna rechts, ein Abbruch der A. cerebri media rechts, eine Stenose der rechten Nierenarterie sowie Wandunregelmäßigkeiten der Aorta abdominalis. Das Late enhancement zeigt einen transmuralen Hinterwandinfarkt. Die Weichteilbildgebung zeigt einen kleinen Knocheninfarkt im Talus.

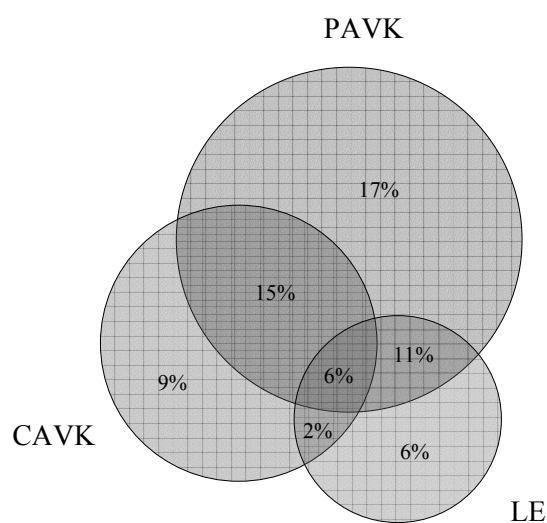
## 5.1 Prävalenzen

Die Untersuchung mittels Ganzkörper-MRT erbrachte in unserem Kollektiv aus langjährigen Diabetikern erwartungsgemäß sehr hohe Prävalenzraten vaskulärer Komplikationen. In der Angiografie hatten 57% (n = 37) der Patienten mindestens eine Stenose über 50%. Keinerlei Wandveränderungen (Grad 1) in allen untersuchten Gefäßen zeigten 29% (n = 19). Die Prävalenzrate für eine PAVK lag bei 49% (n = 32) für mindestens eine Stenose über 50% und bei 31% (n = 20) für zwei oder mehr Stenosen. Bei allen 32 Patienten war mindestens eine Unterschenkelarterie mitbetroffen. Die Prävalenzrate der CAVK betrug 22% (n = 14), wobei

hier vor allem die Karotiden betroffen waren. Die Prävalenz ischämischer Hirninfarkte einschließlich kleiner lakunärer Infarkte lag in der MRT bei 17% (n = 10). Kombiniert man die nachgewiesenen ischämischen Hirninfarkte zur CAVK dazu, kommt man auf eine Prävalenzrate zerebrovaskulärer Komplikationen von sogar 32% (n = 21).

Da die Koronarien im durchgeführten Untersuchungsprotokoll nicht dargestellt wurden, lässt sich eine ähnlich Aussage zur Prävalenz der KHK im untersuchten Kollektiv nicht treffen. Die Prävalenz abgelaufener Myokardischämien in der MRT lag bei 26% (n = 16). Durch Kombination der klinischen Daten mit den MRT-Daten (positives Late Enhancement) kann man die Prävalenz einer KHK definiert als Herzkatheterbefund oder Z.n. Myokardinfarkt (dokumentierter Myokardinfarkt und/oder positives Late Enhancement) auf mindestens 43% (n = 28) schätzen.

Schaut man sich die vaskuläre Multimorbidität (Abb. 5.1 und 5.2) an, ergibt sich folgendes Ergebnis: 6% (n = 4) der untersuchten Patienten hatten im MRT eine zerebrovaskuläre Komplikation, eine PAVK mit mindestens einer Stenose über 50% und ein positives Late Enhancement. 28% (n = 18) hatten in zwei Gebieten mindestens eine Komplikation und 32% (n = 21) nur in einem Gebiet. Nimmt man die klinischen Daten zur KHK dazu hatten 14% (n = 9) mindestens eine Komplikation in allen drei Gebieten, 29% (n = 19) in zwei Gebieten und 25% (n = 16) nur in einem Gebiet. 25% (n = 16) hatten keinerlei Wandveränderungen in der Angiografie und keinen pathologischen Befund in den ZNS- bzw. Herz-Sequenzen.



**Abb. 5.2** : Vaskuläre Multimorbidität im MRT (in Prozent)

Beim Vergleich der Prävalenzen mit in der Literatur vorhandenen Daten muss berücksichtigt werden, dass es zwischen den meisten Studien wenig Übereinstimmung in der Selektion der Patienten gibt, insbesondere hinsichtlich Alter der Patienten, Dauer des Diabetes und vor allem Definition der vaskulären Komplikationen und durchgeführten Screeningmethoden.

Für die Prävalenz der PAVK bei Diabetikern reichen die Daten von 3,6% in einer schwedischen Studie (685 Typ 2 Diabetiker, Durchschnittsalter 54 Jahre, durchschnittliche Diabetesdauer 6,5 Jahre) [85], bis hin zu Raten von 20 bis 30% im Screening mittels ABI [50]. Eine Studie aus Deutschland (1743 Typ 2 Diabetiker, Alter  $72,5 \pm 5,4$  Jahre, durchschnittliche Diabetesdauer 6 Jahre) fand mittels ABI eine Prävalenz der PAVK von 26,3% bei Diabetikern verglichen mit 15,3% bei Nichtdiabetikern [46]. Die Prävalenz der PAVK liegt in unserem Kollektiv mit 49% deutlich darüber, allerdings ist der ABI ungeeignet zur Erfassung einer leichten PAVK mit Stenosen an nur einer Unterschenkelarterie. Die von uns gefundene Prävalenz von 31% für Stenosen an zwei oder mehr Gefäßen entspricht dafür relativ gut den in der Literatur gefundenen Daten.

Die oben erwähnte schwedische Studie ergab für TIA und Schlaganfall eine Prävalenz von 5,4%. Die europäische CODE-2-Studie (7000 Patienten, Durchschnittsalter 65,9 Jahre, durchschnittliche Diabetesdauer 9,3 Jahre) fand ebenfalls eine Prävalenz des Schlaganfalls von 5% [89]. Eine koreanische Studie zeigte eine Prävalenz von extrakraniellen Stenosen (>40%) der A. carotis interna von 5,2% (406 Typ 2 Diabetiker zwischen 40 und 79 Jahren, Diabetesdauer  $7,7 \pm 6,6$  Jahre) ansteigend bis zu 9,5% bei Patienten zwischen 70 und 79 Jahren. Ein Review von 2006 fand Prävalenzraten für Karotisstenosen bei Diabetikern zwischen 6 und 7% [87]. Unsere Prävalenzraten für zerebrovaskuläre Komplikationen lagen mit 13% für Karotisstenosen und 17% für ischämische Hirninfarkte leicht über den in der Literatur beschriebenen Werten. Bei den Hirninfarkten handelte es sich allerdings vor allem um kleine, lakunäre Infarkte, die bei einem asymptomatischen Verlauf praktisch nur in der MRT diagnostiziert werden können.

In einer Studie aus Großbritannien zeigte sich eine Prävalenz der KHK in einem Kollektiv aus 10709 Typ 1 und Typ 2 Diabetikern (Alter  $61,4 \pm 17$  Jahre) von 25,2% [55]. In der VA Cooperative Study (Alter  $60 \pm 8,7$  Jahre, Diabetesdauer  $11,5 \pm 7,5$  Jahre) zeigte sich eine Prävalenz für eine KHK von 39% [42]. In der CODE-2-Studie hatten 9% der Typ 2 Diabetiker einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte [89]. Eine Studie zur Häufigkeit

unbekannter Myokardinfarkte bei Diabetikern mittels Myokardszintigrafie ergab eine Prävalenz von 18% verglichen mit 7% bei Nichtdiabetikern (Alter  $63 \pm 8$  Jahre) [15]. Die geschätzte KHK-Prävalenz von 43% in unserem Kollektiv stimmt gut mit den Daten aus der VA Cooperative Study überein. Die Raten für vorbekannte und unbemerkte Myokardinfarkte liegen mit 12 bzw. 14% ebenfalls im Rahmen der in der Literatur vorbeschriebenen Werte.

Die Prävalenz der Nierenarterienstenosen lag mit 8% ( $n = 5$ ) unter den in der Literatur angegebenen Werten von 16-17%. Allerdings hatten in den Studien zur Prävalenz der NAST bei Diabetikern alle untersuchten Patienten eine manifeste Hypertonie [13,81,93]. Der Unterschied kann also zum Teil durch ein unterschiedliches Risikoprofil bedingt sein.

Insgesamt liegt der Großteil der Ergebnisse im oberen Bereich oder über den in der Literatur beschriebenen Prävalenzraten. Auf Grund des Alters und der Diabetesdauer des Patientenkollektivs und durch die hohe Sensitivität der Untersuchungsmethode entspricht dieses Ergebnis den Erwartungen.

Im Vergleich mit den Vorbefunden zeigt sich ein sehr hoher Anteil an bislang unbekanntem Befunden. Der Anteil der in der MRT-Untersuchung neu entdeckten Befunde lag in jedem untersuchten Gebiet bei mindestens 50%. Zu erwarten war die große Zahl unbekannter Stenosen der intrakraniellen (75%), Vertebral- (86%) und Nierenarterien (100%), da hier durch das fehlende Screening in der Regel nur symptomatische Stenosen diagnostiziert werden. Durch das vermehrte Auftreten von stummen Myokardischämien und kleinen lakunären Hirninfarkten bei Diabetikern, war hier ebenfalls eine hohe Zahl unbekannter Läsionen zu erwarten (56 bzw. 80%). Auffällig ist, dass auch im Bereich der Karotiden und der unteren Extremitäten, die einer Diagnostik eigentlich leichter zugänglich sind und häufig routinemäßig auf atherosklerotische Veränderungen untersucht werden, die Hälfte der Befunde Neudiagnosen waren. 50% der Karotisstenosen waren nicht vorbeschrieben, obwohl alle diese Patienten eine Duplexuntersuchung der Karotiden erhalten hatten. Ebenso hatten 53% der Patienten mit mindestens einer Stenose  $> 50\%$  in den unteren Extremitäten keine vorbeschriebene oder vermutete PAVK.

Die Zahl der gesicherten Vorbefunde, die nicht im MRT gesehen wurden, ist gering. Ein Hirnstamminfarkt wurde, am ehesten wegen der fehlenden Feinschichtung des Hirnstamms,



nicht gesehen, ebenso wurde ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt vermutlich wegen der geringen Ausprägung nicht beschrieben.

Bei zwei anamnestisch beschrieben, nicht dokumentierten Schlaganfällen ohne klinische Residuen und ohne morphologisches Korrelat in der MRT handelt es sich am ehesten nur um transiente ischämische Attacken. Für eine im Ultraschall beschriebene Karotisstenose fand sich MRT-morphologisch kein Korrelat. Allerdings konnte bereits eine frühere in der klinischen Routine durchgeführte Angiografie diese Stenose nicht bestätigen. Zwei Patienten zeigten grenzwertig pathologische ABI (0,89 bzw. 1,46) ohne PAVK in der MRA.

Das jüngere, nur mit vereinzelten kardiovaskulären Risikofaktoren behaftete Kontrollkollektiv, zeigte im Vergleich zu den Diabetikern nur einen Bruchteil der vaskulären Läsionen. 14% (n = 28) zeigten atherosklerotischer Wandveränderungen oder Stenosen der Unterschenkelarterien. Einschließlich Wandveränderungen hatten hier sogar 62% (n = 40) der Diabetiker atherosklerotische Läsionen. In den Karotiden zeigten sich im Kontrollkollektiv Wandveränderungen oder Stenosen bei 6% (n = 12), verglichen mit 34% (n = 22) bei den Diabetikern. In beiden Stromgebieten waren atherosklerotische Veränderungen bei Diabetikern also etwa fünfmal so häufig. In den übrigen untersuchten Gefäße fanden sich im Kontrollkollektiv, bis auf eine einzelne Nierenarterienstenose, keinerlei atherosklerotische Veränderungen. Nur bei 1% (n = 2) des Kontrollkollektivs zeigte sich ein positives Late Enhancement als Hinweis auf eine abgelaufene myokardiale Ischämie. Die bei den Diabetikern durchgeführten ZNS-Untersuchungen lagen beim Kontrollkollektiv nicht in vergleichbarer Form vor. Die Prävalenzraten im Kontrollkollektiv sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer kardiovaskulärer Screeninguntersuchungen mittels Ganzkörper-MRT bei gesunden Erwachsenen [26]. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Kollektiven ( $p = < 0,001$  für CAVK, PAVK und Late enhancement) betont nicht nur das kardiovaskuläre Risiko der Diabetiker sondern unterstreicht auch die Spezifität der eingesetzten Screeningmethode.

## **5.2 Korrelation der Atherosklerosescores**

Aus den Daten der Ganzkörperangiografie wurde versucht einen Score zu entwickeln, der die gesamte atherosklerotische Last des Patienten abbildet. Um das Konzept dieses Scores zu prüfen wurden die Ergebnisse mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und

Prädiktoren korreliert. Trotz des geringen Umfangs des Patientenkollektivs zeigte sich, dass der berechnete Score nach Korrektur für Alter und Geschlecht der Patienten mit mehreren wichtigen und in einer Einmalmessung sinnvoll zu bestimmenden Parametern signifikant oder zumindest im Trend korrelierte. Ein hohes Serumkreatinin war signifikant mit einem erhöhten Score assoziiert. Serumkreatinin und chronische Niereninsuffizienz sind sowohl als Prädiktor, als auch als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen beschrieben [10,16]. Für die diabetische Retinopathie, die auch als Prädiktor einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität beschrieben ist [82], zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation. Außerdem waren im Trend eine positive Familienanamnese, Diabetesdauer und Retinopathie mit einem erhöhten Score assoziiert. Für die Diabetesdauer wurde in vielen, wenn auch nicht in allen Studien eine Korrelation mit kardiovaskulären Komplikationen gezeigt [43,55,86].

Da die Koronarien in der MRA nicht dargestellt wurden erfolgte eine Korrelation des Scores mit einer vorbekannten KHK (definiert als Herzkatheterbefund oder Z.n. Myokardinfarkt). Hier zeigte sich, dem systemischen Charakter der diabetischen Makroangiopathie entsprechend, eine signifikante Korrelation zwischen dem Score und einer KHK.

Eine Korrelation mit den Diagnosen Hyperlipidämie und Hypertonie war auf Grund ihrer Häufigkeit (86% bzw. 72%) nicht zu erwarten. Ebenso ist die fehlende Korrelation von HbA1c, Blutdruckwerten, Gesamt- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeriden nicht überraschend, da es sich hier um einmalige Messungen in den meisten Fällen unter Therapie handelte. Hinzu kommt, dass die meisten untersuchten Patienten als Hochrisikokollektiv hinsichtlich Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hypertonie besonders aggressiv therapiert wurden. Dies zeigt sich z.B. anhand der relativ guten Werten für HbA1c (7,4%) und LDL-Cholesterin (101 mg/dl). Die fehlende Korrelation von Rauchen ist am ehesten dadurch zu erklären, dass bis auf drei alle Patienten Nichtraucher waren, oder zumindest seit mehreren Jahren das Rauchen aufgegeben hatten.

Für den Diabetestyp zeigte sich nur in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation. Diese spiegelte am ehesten das jüngere Alter der Typ 1 Diabetiker wider, da der Diabetestyp nach Korrektur für das Alter keine signifikante Assoziation mehr aufwies.

Zusätzlich zur Erstellung des Gesamtscores erfolgte eine entsprechende Berechnung von Scores nur der hirnersorgenden und intrakraniellen Arterien (CAVK) sowie der peripheren Arterien (PAVK) einschließlich A. iliaca communis. Für den PAVK-Score zeigte sich eine signifikante Korrelation mit einem niedrigen ABI. Für den CAVK-Score wurde eine entsprechende Korrelation mit der IMT nicht gefunden. Beide Scores korrelierten signifikant (CAVK) oder zumindest im Trend (PAVK) mit einer vorbekannten KHK. Von den untersuchten Risikofaktoren und Prädiktoren war neben Alter und Geschlecht nur ein hohes Serumkreatinin mit einem hohen PAVK-Score assoziiert.

### **5.3 Korrelation der kardiovaskulären Ereignisse**

Um zu prüfen, ob Patienten mit einem hohen Atherosklorescore auch vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte haben, wurden in der MRT gefundene Myokardinfarkte (positives Late Enhancement) und ischämische Hirninfarkte mit dem Score korreliert. Für Myokardinfarkt und Hirninfarkt getrennt zeigte sich keine Korrelation. Für die Kombination als kardiovaskuläres Ereignis, das heißt positives Late Enhancement und/oder Hirninfarkt zeigte sich in der Korrelation mit dem Score ein Trend ( $p = 0,06$ ). Dieser Unterschied könnte durch die in der Einzeluntersuchung zu geringe Anzahl der Ereignisse erklärt werden.

Für die Korrelation der Ereignisse mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Prädiktoren wurden aus dem gleichen Grund keine signifikanten Korrelationen erwartet. Dennoch zeigte sich hier für LE und CVD-Event eine signifikante Korrelation mit Alter und Geschlecht. Für einen ischämischen Hirninfarkt ergab sich auch hier in keiner Korrelation ein statistisch signifikanter Wert.

### **5.4 Korrelation der kardialen Funktionsparameter**

Auf Grund der hohen Prävalenz und Mortalität der Herzinsuffizienz, kommt der Einschätzung der Herzfunktion bei Diabetikern eine besondere Bedeutung zu [7,72]. Durch die in der Ganzkörperuntersuchung beinhaltete kardiale Funktionsdiagnostik erhält man die genaueste nicht-invasive Bestimmung von Herzvolumen und Auswurfraction bei Patienten mit Herzinsuffizienz [6]. Im untersuchten Kollektiv lag der Mittelwert der Auswurfraction bei 57% ( $\pm 14$ ). Alter, Diabetesdauer, PAVK, ischämische Herzerkrankung, Hypertonie,

Hyperglykämie und hohes Serumkreatinin sind bekanntermaßen mit einer Herzinsuffizienz bei Diabetes assoziiert [7,37,59]. Von diesen Faktoren korrelierten in unserem Kollektiv in der univariaten Analyse Serumkreatinin, hoher diastolischer Blutdruck und KHK signifikant mit einer niedrigen Auswurfraction. Ein hoher Atherosklerosescore, der auch die PAVK beinhaltet korrelierte ebenfalls signifikant mit einer niedrigen EF. Da Alter und Geschlecht keine signifikante Korrelation zeigten, erfolgte keine Korrektur für diese Parameter.

## **5.5 Einschränkungen**

Die größte Schwäche dieser Studie liegt in der Tatsache, dass nur ein kleines und selektioniertes Kollektiv untersucht wurde. Alle Ergebnisse und Aussagen die gemacht werden, müssen unter diesem Aspekt betrachtet werden. Die gefundenen Prävalenzraten sind sicher nicht repräsentativ, sondern erlangen eine Bedeutung erst durch ihre weitgehende Übereinstimmung mit großen epidemiologischen Studien. Die durchgeführten Korrelationen werden wegen der geringen Größe des Kollektivs ebenfalls in ihrer Aussagekraft begrenzt. Durch die konkludenten Ergebnisse ermöglichen sie lediglich begründete Vermutungen, die allerdings in größeren Untersuchungen bestätigt werden müssen.

Bei der Zahl der Neudiagnosen muss in Betracht gezogen werden, dass bei einigen Patienten keine Screeninguntersuchungen mittels ABI oder Karotidensonografie vorlagen. Diese Unvollständigkeit spiegelt allerdings wahrscheinlich eher den im klinischen Alltag zu erwartenden Zustand wider.

Das Fehlen eines Goldstandards als Vergleich kann als Mangel dieser Studie angeführt werden. Allerdings ist die diagnostische Genauigkeit und Validität der MRT bereits in vielen Studien untersucht worden und stellt in allen untersuchten Bereichen inzwischen selbst den Referenzstandard dar oder kommt diesen zumindest nahe.

## 5.6 Schlussfolgerung

Die Studie konnte zeigen, dass eine diabetesspezifische Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT eine umfassende und zuverlässige Darstellung diabetischer Langzeitkomplikationen ermöglicht.

Die Qualität der gewonnenen Aufnahmen war zum allergrößten Teil gut bis hervorragend. In jedem untersuchten Bereich waren deutlich weniger als 10% der gewonnenen Bilder durch Artefakte oder technische Komplikationen nicht beurteilbar. Die Abbruchrate lag trotz einer Untersuchungszeit von etwa 70 min bei unter 5%. Bei den untersuchten Patienten wurden keine Nebenwirkungen oder Schäden durch die erfolgte Untersuchung beobachtet.

Die gefundenen Prävalenzraten vaskulärer Komplikationen zeigen sowohl die Zuverlässigkeit, als auch den Wert dieser Untersuchungsmethode bei der Auffindung bislang unbekannter Läsionen. Während fast alle der vorbeschriebenen Befunde gesehen wurden, darunter auch Schlaganfälle und Myokardinfarkte, waren je nach Untersuchungsgebiet 50 bis 100% der in der MRT gefundenen Läsionen Neudiagnosen. Selbst in Untersuchungsgebieten mit regelmäßigem Screening war noch mindestens die Hälfte der MRT-Befunde unbekannt. Die im Vergleich zum Kontrollkollektiv um ein Vielfaches höheren Prävalenzraten unterstreichen ebenfalls den möglichen Nutzen dieser Untersuchungsmethode für das Hochrisikokollektiv Diabetiker.

Im Vergleich mit Prävalenzraten großer epidemiologischer Studien lagen unsere Ergebnisse meist im oberen Bereich oder zum Teil etwas darüber. Ein derartiges Ergebnis war allerdings auf Grund des im Vergleich hohen Alters sowie der langen Diabetesdauer in unserem Patientenkollektiv und vor allem durch die höhere Sensitivität unserer Screeningmethode zu erwarten. Eine Übertragbarkeit der Prävalenzraten auf ähnliche Diabetikerkollektive ist damit zwar nicht gesichert, erscheint aber durchaus möglich.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass sich aus den Ergebnissen der Ganzkörper-MR-Angiografie ein Score errechnen lässt, der zuverlässig die atherosklerotische Last des Patienten abbildet. Trotz der geringen Größe der Studienpopulation korrelierte der Score mit den wichtigsten in einer Einmalmessung sinnvoll zu bestimmenden kardiovaskulären Risikofaktoren und Prädiktoren wie hohes Alter, männliches Geschlecht, Niereninsuffizienz,

Retinopathie und familiäre Belastung. Außerdem bestand eine signifikante Assoziation zu einer unabhängig festgestellten KHK. Diese Assoziation legt nahe, dass ein derartiger Score den gesamten Gefäßstatus des Patienten repräsentieren kann.

Für die Kombination von Myokardinfarkten und ischämischen Hirninfarkten zeigte sich ein Trend hin zu einer Korrelation mit einem hohen Atherosklerosescore. Dies entspricht der Beobachtung, dass Patienten mit atherosklerotischer Multimorbidität ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben.

Im untersuchten Kollektiv korrelierten ein hoher Atherosklerosescore sowie eine vorbekannte KHK mit einer eingeschränkten kardialen Auswurffraktion. Dies unterstreicht die Bedeutung der Atherosklerose neben der Hypertonie und der diabetischen Kardiomyopathie bei der Entstehung der Herzinsuffizienz bei Diabetikern. Diese kombinierte myokardiale Schädigung führt zu einer hohen Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Diabetikern und verschlechtert die Prognose deutlich. Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz sollten daher einen festen Platz im Diabetesmanagement erhalten. Durch die Integrierung der kardialen Funktionsdiagnostik in das Untersuchungsprotokoll ermöglicht die Ganzkörper-MRT zusätzlich zur Erhebung des vaskulären Status eine einfache und validierte Beurteilung der kardialen Pumpleistung.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Ganzkörper-MRT bei symptomatischer oder asymptomatischer Atherosklerose nicht nur eine zuverlässige Darstellung des betroffenen Gefäßsystems, sondern gleichzeitig auch ein Screening auf vorliegende Veränderungen und Läsionen in anderen Gebieten ermöglicht. Durch die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Multimorbidität und asymptomatischer Läsionen stellen Diabetiker ein Hochrisikokollektiv dar, in dem diese Methode ihr Potential voll entfalten kann. Das kardiovaskuläre Screening mittels Ganzkörper-MRT könnte dazu beitragen, weitere interventionspflichtige Stenosen zu finden sowie Patienten zu identifizieren, die einer weiterführenden kardialen Diagnostik, oder auf Grund bislang unbekannter kardiovaskulärer Ereignisse einer intensivierten medikamentösen Therapie bedürfen.

Die Korrelation des errechneten Atherosklerosescore mit bekannten Risikofaktoren und Prädiktoren der Atherosklerose sowie einer vorbekannten KHK unterstreicht die gemeinsame Ätiologie der makroangiopathischen Komplikationen beim Diabetes Mellitus. Ein solcher

Atherosklerosescore auf der Basis des gesamten Gefäßstatus ermöglicht eine verlässliche und präzise Definition der Atherosklerose. Der Einsatz in größeren prospektiven Studien könnte die Vergleichbarkeit zwischen den Studien erhöhen, oder die Identifizierung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Prädiktoren ermöglichen. Außerdem könnte ein Score auf der Grundlage des Gesamtgefäßstatus ähnlich der IMT oder dem ABI selbst ein prognostischer Marker sein oder sogar eine Abschätzung des kardiovaskulären Risikos der Patienten ermöglichen.

## 6. Zusammenfassung

---

*Hintergrund:* Die diabetische Makroangiopathie ist die Hauptursache diabetischer Morbidität und Mortalität. Mit einer hoch innovativen MRT-Technik wurde in dieser Studie der vaskuläre Status (außer Koronararterien) von 65 langjährigen Typ 1 und Typ 2 Diabetiker erfasst, um das Screening-Potential der Methode zu untersuchen und Prädiktoren einer vaskulären Multimorbidität bei Diabetes zu identifizieren.

*Methodik:* Das an einem 1,5 Tesla oder 3,0 Tesla eingesetzte Protokoll umfasste eine MRT-Bildgebung des Schädels, eine kardiale Funktions- und Vitalitätsbildgebung, eine kontrastverstärkte Ganzkörper-MR-Angiografie sowie Weichteiluntersuchungen der Unterschenkel und Füße. Die Prävalenz der gefundenen Komplikationen wurde erfasst und mit vorbekannten Befunden verglichen. Die in der Angiografie gefundene Atherosklerose wurde in jedem Gefäß in 6 Stufen kategorisiert und hieraus ein Gesamtscore errechnet. Die Assoziation dieses Scores mit einer KHK (klinisch) und anderen klinischen und biochemischen Parametern wurde untersucht (Generalized Linear Model, alters- und geschlechtsadjustiert, SAS 9.1).

*Ergebnisse:* Im MRT zeigte sich eine sehr hohe Prävalenz vaskulärer Komplikationen. Zusätzlich waren je nach Untersuchungsgebiet 50-100% der entdeckten Läsionen Neudiagnosen, wobei fast alle vorbekannten Befunde im MRT gesehen wurden. In der Assoziation des Atherosklerosescores zeigte sich Alter ( $p=0,0008$ ) und männliches Geschlecht ( $p=0,03$ ) signifikant mit dem Score assoziiert ( $r^2=0,23$ ). Nach Alters- und Geschlechterkorrektur war der Score mit unabhängig festgestellter KHK ( $r^2=0,32$ ;  $p=0,005$ ), Retinopathie ( $r^2=0,31$ ;  $p=0,007$ ), Serumkreatinin ( $r^2=0,34$ ;  $p=0,007$ ) sowie nur grenzwertig mit der Diabetesdauer ( $r^2=0,26$ ;  $p=0,07$ ) assoziiert.

*Schlussfolgerung:* Mit einer kardiovaskulären MRT-Ganzkörperuntersuchung ließen sich in unserem Kollektiv von langjährigen Diabetikern zuverlässig bekannte und zahlreiche unbekannte vaskuläre Läsionen nachweisen. Ein auf dem MRT-Befund basierender Atherosklerosescore war nach Korrektur für Alter und Geschlecht signifikant mit wichtigen, in einer Einmalmessung sinnvoll zu bestimmenden, kardiovaskulären Risikofaktoren und Prädiktoren sowie mit einer vorbekannten KHK assoziiert. Die Ganzkörper-MRT-Untersuchung ist eine viel versprechende Methode, um für wissenschaftliche und klinische Fragestellungen einen umfassenden vaskulären Status bei Diabetikern zu erheben.



## 7. Literaturverzeichnis

---

- [1] A. American Diabetes, Standards of Medical Care in Diabetes--2007, *Diabetes Care* 30 (suppl\_1) (2007) S4-41.
- [2] A. Arboix, J.L. Marti-Vilalta, J. Pujol, M. Sanz, Lacunar cerebral infarct and nuclear magnetic resonance. A review of sixty cases, *Eur Neurol* 30 (1) (1990) 47-51.
- [3] A.D. Association, Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes, *Diabetes Care* 26 (12) (2003) 3333-3341.
- [4] A. Avogaro, C. Giorda, M. Maggini, E. Mannucci, R. Raschetti, F. Lombardo, S. Spila-Alegiani, S. Turco, M. Velussi, E. Ferrannini, A.o.C.D.I.S.d.S. for the Diabetes and Informatics Study Group, Incidence of Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetic Men and Women: Impact of microvascular complications, treatment, and geographic location, *Diabetes Care* 30 (5) (2007) 1241-1247.
- [5] R. Bagheri, M. Schutta, R.G. Cumarantunge, M.L. Wolfe, K. Terembula, B. Hoffman, S. Schwartz, S.E. Kimmel, S. Farouk, N. Iqbal, M.P. Reilly, Value of Electrocardiographic and Ankle-Brachial Index Abnormalities for Prediction of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus, *The American Journal of Cardiology* 99 (7) (2007) 951-955.
- [6] N.G. Bellenger, M.I. Burgess, S.G. Ray, A. Lahiri, A.J.S. Coats, J.G.F. Cleland, D.J. Pennell, Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable?, *Eur Heart J* 21 (16) (2000) 1387-1396.
- [7] A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing, D.E. Bonds, G.L. Burke, D.C. Goff, Jr., Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly With Diabetes, *Diabetes Care* 27 (3) (2004) 699-703.
- [8] A.J.M. Boulton, A.I. Vinik, J.C. Arezzo, V. Bril, E.L. Feldman, R. Freeman, R.A. Malik, R.E. Maser, J.M. Sosenko, D. Ziegler, Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 28 (4) (2005) 956-962.
- [9] J.P. Boyle, A.A. Honeycutt, K.M.V. Narayan, T.J. Hoerger, L.S. Geiss, H. Chen, T.J. Thompson, Projection of Diabetes Burden Through 2050: Impact of changing demography and disease prevalence in the U.S, *Diabetes Care* 24 (11) (2001) 1936-1940.
- [10] J.J. Cao, J.I. Barzilay, D. Peterson, T.A. Manolio, B.M. Psaty, L. Kuller, J. Wexler, A.J. Bleyer, M. Cushman, The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study, *Atherosclerosis* 187 (2) (2006) 372-377.
- [11] E.Y. Chew, F.L. Ferris, K.G. Csaky, R.P. Murphy, E. Agron, D.J.S. Thompson, G.F. Reed, A.P. Schachat, The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: The early treatment diabetic retinopathy follow-up study, *Ophthalmology* 110 (9) (2003) 1683-1689.

- [12] S.S. Coughlin, J.D. Neaton, A. Sengupta, L.H. Kuller, Predictors of Mortality from Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in 356,222 Men Screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial, *Am. J. Epidemiol.* 139 (2) (1994) 166-172.
- [13] J.P. Courreges, J. Bacha, E. Aboud, P. Pradier, Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes, *Diabetes Metab* 26 Suppl 4 (2000) 90-96.
- [14] M. Cusick, A.D. Meleth, E. Agron, M.R. Fisher, G.F. Reed, G.L. Knatterud, F.B. Barton, M.D. Davis, F.L. Ferris, III, E.Y. Chew, G. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research, Associations of Mortality and Diabetes Complications in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 27, *Diabetes Care* 28 (3) (2005) 617-625.
- [15] A.J. DeLuca, S. Kaplan, W.S. Aronow, R. Sandhu, A. Butt, A. Akoybyan, M.B. Weiss, Comparison of Prevalence of Unrecognized Myocardial Infarction and of Silent Myocardial Ischemia Detected by a Treadmill Exercise Sestamibi Stress Test in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus, *The American Journal of Cardiology* 98 (8) (2006) 1045-1046.
- [16] W.B. Eijkelpamp, Z. Zhang, B.M. Brenner, M.E. Cooper, R.B. Devereux, B. Dahlöf, H. Ibsen, W.F. Keane, L.H. Lindholm, M.H. Olsen, H.H. Parving, G. Remuzzi, S. Shahinfar, S.M. Snapinn, K. Wachtell, D. de Zeeuw, Renal function and risk for cardiovascular events in type 2 diabetic patients with hypertension: the RENAAL and LIFE studies, *J Hypertens* 25 (4) (2007) 871-876.
- [17] E. Faglia, M. Manuela, Q. Antonella, G. Michela, C. Vincenzo, C. Maurizio, M. Roberto, M. Alberto, Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: An open-label randomized pilot study, *American Heart Journal* 149 (2) (2005) e1-e6.
- [18] J.B. Fiebach, P.D. Schellinger, A. Gass, T. Kucinski, M. Siebler, A. Villringer, P. Olkers, J.G. Hirsch, S. Heiland, P. Wilde, O. Jansen, J. Rother, W. Hacke, K. Sartor, B. for the Kompetenznetzwerk Schlaganfall, Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging, *Stroke* 35 (2) (2004) 502-506.
- [19] P. Finne, A. Reunanen, S. Stenman, P.-H. Groop, C. Gronhagen-Riska, Incidence of End-stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes, *JAMA* 294 (14) (2005) 1782-1787.
- [20] D.S. Fong, L. Aiello, T.W. Gardner, G.L. King, G. Blankenship, J.D. Cavallerano, F.L. Ferris, III, R. Klein, Diabetic Retinopathy, *Diabetes Care* 26 (1) (2003) 226-229.
- [21] U.S.P.S.T. Force\*, Screening for Coronary Heart Disease: Recommendation Statement, *Ann Intern Med* 140 (7) (2004) 569-572.
- [22] U. Frei, H. Schober-Halstenberg, Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSI-Niere Jahresbericht 2005/2006, Berlin, 2006.
- [23] L.S. Geiss, W.H. Herman, P.J. Smith, Mortality in non-insulin-dependent diabetes, NIH and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 1995.

- [24] R.J. Gibbons, P.A. Araoz, E.E. Williamson, The Year in Cardiac Imaging, *Journal of the American College of Cardiology* 48 (11) (2006) 2324-2339.
- [25] E. Gjonnaess, B. Morken, G. Sandbaek, E. Stranden, C.E. Slagsvold, J.J. Jorgensen, M. Nylaende, M. Abdelnoor, R. Dullerud, Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Angiography, Colour Duplex and Digital Subtraction Angiography of the Lower Limb Arteries from the Aorta to the Tibio-peroneal Trunk in Patients with Intermittent Claudication, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 31 (1) (2006) 53-58.
- [26] S.C. Goehde, P. Hunold, F.M. Vogt, W. Ajaj, M. Goyen, C.U. Herborn, M. Forsting, J.F. Debatin, S.G. Ruehm, Full-Body Cardiovascular and Tumor MRI for Early Detection of Disease: Feasibility and Initial Experience in 298 Subjects, *Am. J. Roentgenol.* 184 (2) (2005) 598-611.
- [27] E.W. Gregg, Q. Gu, Y.J. Cheng, K.M.V. Narayan, C.C. Cowie, Mortality Trends in Men and Women with Diabetes, 1971-2000, *Ann Intern Med* (2007) 0000605-200708070-200700167.
- [28] U.K.P.D.S. Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38, *BMJ* 317 (7160) (1998) 703-713.
- [29] K. Gu, C.C. Cowie, M.I. Harris, Diabetes and Decline in Heart Disease Mortality in US Adults, *JAMA* 281 (14) (1999) 1291-1297.
- [30] S.M. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala, M. Laakso, Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction, *N Engl J Med* 339 (4) (1998) 229-234.
- [31] C. Hayashi, O. Ogawa, S. Kubo, N. Mitsuhashi, T. Onuma, R. Kawamori, Ankle brachial pressure index and carotid intima-media thickness as atherosclerosis markers in Japanese diabetics, *Diabetes Research and Clinical Practice* 66 (3) (2004) 269-275.
- [32] G. Heller, C. Günster, H. Schellschmidt, Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland?, What is the frequency of diabetes-related lower leg amputations in Germany? (9) (2004) 429-433.
- [33] P. Hogan, T. Dall, N. P, Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002, *Diabetes Care* 26 (3) (2003) 917-932.
- [34] A. Huber, K. Bauner, B.J. Wintersperger, S.B. Reeder, F. Stadie, E. Mueller, M. Schmidt, E. Winnik, M.F. Reiser, S.O. Schoenberg, Phase-sensitive inversion recovery (PSIR) single-shot TrueFISP for assessment of myocardial infarction at 3 tesla, *Invest Radiol* 41 (2) (2006) 148-153.
- [35] P. Hunold, K. Brandt-Mainz, L. Freudenberg, F.M. Vogt, T. Neumann, S. Knipp, J. Barkhausen, Myokardiale Vitalitätsdiagnostik mit kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie - Vergleich des 'late enhancement'-Konzepts mit der Positronen-Emissions-Tomographie, Evaluation of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging - comparison of the late enhancement technique with positronemission tomography (7) (2002) 867-873.

- [36] E. Ingelsson, L.M. Sullivan, J.M. Murabito, C.S. Fox, E.J. Benjamin, J.F. Polak, J.B. Meigs, M.J. Keyes, C.J. O'Donnell, T.J. Wang, R.B. D'Agostino, Sr., P.A. Wolf, R.S. Vasan, Prevalence and Prognostic Impact of Subclinical Cardiovascular Disease in Individuals With the Metabolic Syndrome and Diabetes, *Diabetes* 56 (6) (2007) 1718-1726.
- [37] C. Iribarren, A.J. Karter, A.S. Go, A. Ferrara, J.Y. Liu, S. Sidney, J.V. Selby, Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes, *Circulation* 103 (22) (2001) 2668-2673.
- [38] H.K. Kabul, K.D. Hagspiel, Cross-sectional vascular imaging with CT and MR angiography, *J Nucl Cardiol* 13 (3) (2006) 385-401.
- [39] W.B. Kannel, D.L. McGee, Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study, *JAMA* 241 (19) (1979) 2035-2038.
- [40] R.J. Kim, E. Wu, A. Rafael, E.-L. Chen, M.A. Parker, O. Simonetti, F.J. Klocke, R.O. Bonow, R.M. Judd, The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction, *N Engl J Med* 343 (20) (2000) 1445-1453.
- [41] H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman, Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections, *Diabetes Care* 21 (9) (1998) 1414-1431.
- [42] M.S. Kirkman, M. McCarren, J. Shah, W. Duckworth, C. Abaira, The association between metabolic control and prevalent macrovascular disease in Type 2 diabetes: The VA Cooperative Study in diabetes, *Journal of Diabetes and its Complications* 20 (2) (2006) 75-80.
- [43] V.A. Koivisto, L.K. Stevens, M. Mattock, P. Ebeling, M. Muggeo, J. Stephenson, B. Idzior-Walus, Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group, *Diabetes Care* 19 (7) (1996) 689-697.
- [44] H. Kramer, S.O. Schoenberg, K. Nikolaou, A. Huber, A. Struwe, E. Winnik, B.J. Wintersperger, O. Dietrich, B. Kiefer, M.F. Reiser, Cardiovascular Screening with Parallel Imaging Techniques and a Whole-Body MR Imager, *Radiology* 236 (1) (2005) 300-310.
- [45] S.C. Ladd, J.F. Debatin, A. Stang, K. Broman, S. Moebus, M. Nuefer, E. Gizewski, I. Wanke, A. Doerfler, M.E. Ladd, J. Benemann, R. Erbel, M. Forsting, A. Schmermund, K.H. Jockel, Whole-body MR vascular screening detects unsuspected concomitant vascular disease in coronary heart disease patients, *Eur Radiol* 17 (4) (2007) 1035-1045.
- [46] S. Lange, C. Diehm, H. Darius, R. Haberl, J.R. Allenberg, D. Pittrow, A. Schuster, B. von Stritzky, G. Tepohl, H.J. Trampisch, High Prevalence of Peripheral Arterial Disease and Low Treatment Rates in Elderly Primary Care Patients with Diabetes, *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* (10) (2004) 566-573.
- [47] P. Lanzer, Vascular multimorbidity in patients with a documented coronary artery disease, *Z Kardiol* 92 (8) (2003) 650-659.

- [48] J.P. Lekakis, C.M. Papamichael, A.T. Cimponeriu, K.S. Stamatelopoulos, T.G. Papaioannou, J. Kanakakis, M.K. Alevizaki, A. Papapanagiotou, A.T. Kalofoutis, S.F. Stamatelopoulos, Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis, *The American Journal of Cardiology* 85 (8) (2000) 949-952.
- [49] B.A. Lipsky, A.R. Berendt, H.G. Deery, J.M. Embil, W.S. Joseph, A.W. Karchmer, J.L. LeFrock, D.P. Lew, J.T. Mader, C. Norden, J.S. Tan, Diagnosis and treatment of diabetic foot infections, *Clin Infect Dis* 39 (7) (2004) 885-910.
- [50] S.P. Marso, W.R. Hiatt, Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes, *Journal of the American College of Cardiology* 47 (5) (2006) 921-929.
- [51] C.L. Martin, J. Albers, W.H. Herman, P. Cleary, B. Waberski, D.A. Greene, M.J. Stevens, E.L. Feldman, Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion, *Diabetes Care* 29 (2) (2006) 340-344.
- [52] T.H. Marwick, Diabetic heart disease, *Heart* 92 (3) (2006) 296-300.
- [53] J.B. Meigs, Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus, *Acta Diabetol* 40 Suppl 2 (2003) S358-361.
- [54] M. Molitch, R. DeFronzo, M. Franz, W. Keane, C. Morgensen, H. Parving, M. Steffes, A.D. Association, Nephropathy in Diabetes, *Diabetes Care* 27 (90001) (2004) 79S-83.
- [55] C.L. Morgan, C.J. Currie, N.C. Stott, M. Smithers, C.C. Butler, J.R. Peters, The prevalence of multiple diabetes-related complications, *Diabet Med* 17 (2) (2000) 146-151.
- [56] A. Napoli, C. Catalano, M. Anzidei, K. Lanciotti, F.A. Calabrese, B. Cavallo Marincola, C. Zini, P.L. Di Paolo, T. Kyventidis, R. Passariello, Imaging the whole body atherosclerosis: high resolution magnetic resonance angiography using blood-pool agent. Initial clinical experience, *Minerva Cardioangiol* 55 (3) (2007) 291-301.
- [57] D.J. Newman, M.B. Mattock, A.B. Dawnay, S. Kerry, A. McGuire, M. Yaqoob, G.A. Hitman, C. Hawke, Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications, *Health Technol Assess* 9 (30) (2005) iii-vi, xiii-163.
- [58] G.A. Nichols, J.B. Brown, The Impact of Cardiovascular Disease on Medical Care Costs in Subjects With and Without Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 25 (3) (2002) 482-486.
- [59] G.A. Nichols, T.A. Hillier, J.R. Erbey, J.B. Brown, Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors, *Diabetes Care* 24 (9) (2001) 1614-1619.
- [60] P.E. Norman, W.A. Davis, D.G. Bruce, T.M.E. Davis, Peripheral Arterial Disease and Risk of Cardiac Death in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study, *Diabetes Care* 29 (3) (2006) 575-580.
- [61] D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal, T.A. Manolio, G.L. Burke, S.K. Wolfson, G. The Cardiovascular Health Study Collaborative Research, Carotid-Artery Intima and

- Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults, *N Engl J Med* 340 (1) (1999) 14-22.
- [62] G. Pambianco, T. Costacou, D. Ellis, D.J. Becker, R. Klein, T.J. Orchard, The 30-Year Natural History of Type 1 Diabetes Complications: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Experience, *Diabetes* 55 (5) (2006) 1463-1469.
- [63] W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks, H. Lowel, C. Meisinger, R. Holle, G. Giani, High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000, *Diabetologia* 46 (2) (2003) 182-189.
- [64] P. Rossing, The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes, *Diabetologia* 48 (8) (2005) 1439-1444.
- [65] S.G. Ruehm, M. Goyen, J. Barkhausen, K. Kroger, S. Bosk, M.E. Ladd, J.F. Debatin, Rapid magnetic resonance angiography for detection of atherosclerosis, *The Lancet* 357 (9262) (2001) 1086-1091.
- [66] F.K.W. Schaefer, P.J. Schaefer, C. Altjohann, M. Bourne, F. DeCobelli, M. Goyen, P.D. Griffiths, L. Kopka, K.F. Kreitner, J. Link, K. Oberholzer, C. Pering, C. Poeckler-Schoeninger, S.G. Ruehm, M.R. Sachoran, G. Schulte-Altendorneburg, O.S. Springer, P. Steiner, A. Wall, J. Winterer, B. Tombach, A multicenter, site-independent, blinded study to compare the diagnostic accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography using 1.0 M gadobutrol (Gadovist(TM)) to intraarterial digital subtraction angiography in body arteries, *European Journal of Radiology* 61 (2) (2007) 315-323.
- [67] S.O. Schoenberg, M. Essig, P. Hallscheidt, M.J. Sharafuddin, A.H. Stolpen, M.V. Knopp, W.T. Yuh, Multiphase magnetic resonance angiography of the abdominal and pelvic arteries: results of a bicenter multireader analysis, *Invest Radiol* 37 (1) (2002) 20-28.
- [68] M.E. Schweitzer, W.B. Morrison, MR imaging of the diabetic foot, *Radiologic Clinics of North America* 42 (1) (2004) 61-71.
- [69] R. Scognamiglio, C. Negut, A. Ramondo, A. Tiengo, A. Avogaro, Detection of Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of the American College of Cardiology* 47 (1) (2006) 65-71.
- [70] E. Selvin, J. Coresh, S.H. Golden, F.L. Brancati, A.R. Folsom, M.W. Steffes, Glycemic Control and Coronary Heart Disease Risk in Persons With and Without Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Arch Intern Med* 165 (16) (2005) 1910-1916.
- [71] E. Selvin, K. Wattanakit, M.W. Steffes, J. Coresh, A.R. Sharrett, HbA1c and Peripheral Arterial Disease in Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study, *Diabetes Care* 29 (4) (2006) 877-882.
- [72] D.M. Shindler, J.B. Kostis, S. Yusuf, M.A. Quinones, B. Pitt, D. Stewart, T. Pinkett, J.K. Ghali, A.C. Wilson, S.I. The, Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry, *The American Journal of Cardiology* 77 (11) (1996) 1017-1020.

- [73] J. Stamler, O. Vaccaro, J.D. Neaton, D. Wentworth, Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial, *Diabetes Care* 16 (2) (1993) 434-444.
- [74] P.G. Steg, D.L. Bhatt, P.W.F. Wilson, R. D'Agostino, Sr., E.M. Ohman, J. Rother, C.-S. Liao, A.T. Hirsch, J.-L. Mas, Y. Ikeda, M.J. Pencina, S. Goto, R.R.I. for the, One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis, *JAMA* 297 (11) (2007) 1197-1206.
- [75] H. Stiegler, [Diabetic foot syndrome], *Herz* 29 (1) (2004) 104-115.
- [76] G. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research, Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy, *N Engl J Med* 342 (6) (2000) 381-389.
- [77] G. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research, Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes, *N Engl J Med* 353 (25) (2005) 2643-2653.
- [78] W. Thefeld, Prevalence of diabetes mellitus among adults in germany, *Gesundheitswesen* 61 (1999) S83-S89.
- [79] R. Turner, C. Cull, R. Holman, United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-Year Update of a Randomized, Controlled Trial on the Effect of Improved Metabolic Control on Complications in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus, *Ann Intern Med* 124 (1\_Part\_2) (1996) 136-145.
- [80] UKPDS, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *The Lancet* 352 (9131) (1998) 837-853.
- [81] J. Valabhji, S. Robinson, C. Poulter, A.C. Robinson, C. Kong, C. Henzen, W.M. Gedroyc, M.D. Feher, R.S. Elkeles, Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension, *Diabetes Care* 23 (4) (2000) 539-543.
- [82] M.V. van Hecke, J.M. Dekker, C.D.A. Stehouwer, B.C.P. Polak, J.H. Fuller, A.K. Sjolie, A. Kofinis, R. Rottiers, M. Porta, N. Chaturvedi, Diabetic Retinopathy Is Associated With Mortality and Cardiovascular Disease Incidence: The EURODIAB Prospective Complications Study, *Diabetes Care* 28 (6) (2005) 1383-1389.
- [83] A.I. Vinik, A. Mehrabyan, Diabetic neuropathies, *Medical Clinics of North America* 88 (4) (2004) 947-999.
- [84] F.J.T. Wackers, L.H. Young, S.E. Inzucchi, D.A. Chyun, J.A. Davey, E.J. Barrett, R. Taillefer, S.D. Wittlin, G.V. Heller, N. Filipchuk, S. Engel, R.E. Ratner, A.E. Iskandrian, Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects: The DIAD study, *Diabetes Care* 27 (8) (2004) 1954-1961.
- [85] P.E. Wandell, C. Gafvels, Patients with type 2 diabetes aged 35-64 years at four primary health care centres in Stockholm County, Sweden: Prevalence and

- complications in relation to gender and socio-economic status, *Diabetes Research and Clinical Practice* 63 (3) (2004) 195-203.
- [86] S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, L. Lennon, Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease, *Heart* 90 (12) (2004) 1398-1403.
- [87] J.S. Weiss, B.E. Sumpio, Review of Prevalence and Outcome of Vascular Disease in Patients with Diabetes Mellitus, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 31 (2) (2006) 143-150.
- [88] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King, Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care* 27 (5) (2004) 1047-1053.
- [89] R. Williams, L. Van Gaal, C. Lucioni, Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes, *Diabetologia* 45 (7) (2002) S13-17.
- [90] K. Winbeck, K. Bruckmaier, T. Etgen, H.G. von Einsiedel, M. Rottinger, D. Sander, Transient Ischemic Attack and Stroke Can Be Differentiated by Analyzing Early Diffusion-Weighted Imaging Signal Intensity Changes, *Stroke* 35 (5) (2004) 1095-1099.
- [91] B.J. Wintersperger, K. Nikolaou, O. Dietrich, J. Rieber, M. Nittka, M.F. Reiser, S.O. Schoenberg, Single breath-hold real-time cine MR imaging: improved temporal resolution using generalized autocalibrating partially parallel acquisition (GRAPPA) algorithm, *Eur Radiol* 13 (8) (2003) 1931-1936.
- [92] G. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research, Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study, *JAMA* 290 (16) (2003) 2159-2167.
- [93] A. Zuccala, F. Losinno, A. Zucchelli, P. Zucchelli, Renovascular disease in diabetes mellitus: treatment by percutaneous transluminal renal angioplasty, *Nephrol. Dial. Transplant.* 13 (suppl\_8) (1998) 26-29.



## 8. Danksagung

---

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Klaus Parhofer für die Unterstützung, die er mir im Rahmen der Doktorarbeit und weit darüber hinaus gewährt hat. Seine Bereitschaft mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, hat mir bei der Durchführung dieser Arbeit sehr geholfen.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Frau Dr. Sabine Weckbach, für die fruchtbare Zusammenarbeit und die geduldige und ausgiebige Einführung in die Magnetresonanztomografie.

Frau Renée Stark danke ich für ihre kompetente Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Ich danke allen Patienten, die durch ihre Mitwirkung an der Studie diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Herzlich danken möchte ich außerdem Frau Dr. Katharina Kehl für ihre Unterstützung und insbesondere ihre Geduld beim wiederholten Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir Studium und Promotion ermöglicht haben und deren Unterstützung ich mir immer sicher sein konnte.

## 9. Lebenslauf

---

**Name:** Hannes Michael Findeisen

**Geburtsort:** Köln

**Geburtstag:** 25.05.1978

### **Schulbildung und Bundeswehr**

---

1984 – 1997	Grundschule und Gymnasium in Köln
1994 – 1995	Cushing Academy, Ashburnham MA, USA
11/1996	Teilnahme am Test für medizinische Studiengänge
09/1997 – 07/1998	Grundwehrdienst

### **Studium**

---

WS 1998/99 – WS 2000/01	Studium an der Universität Köln
08/2000	Ärztliche Vorprüfung
SS 2001 – SS 2005	Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
03/2002	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2004	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09.11.2005	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
16.11.2005	Erhalt der ärztlichen Approbation

### **Praktisches Jahr**

---

Innere Medizin	Ludwig-Maximilians-Universität Medizinische Klinik II und III – Klinikum Großhadern
Chirurgie	Universität Zürich, Spital Uster
Neurologie	Ludwig-Maximilians-Universität Neurologische Klinik - Klinikum Großhadern

### **Beruf**

---

seit 03/2006	Assistenzarzt Medizinische Klinik II, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern
--------------	--

### **Dissertation**

---

09/2005 – 12/2007	Krankheitsspezifische Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT bei langjährigem Diabetes Mellitus unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Parhofer Ludwig-Maximilians-Universität München Medizinische Klinik II – Klinikum Großhadern
-------------------	--