

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Früherkennung diabetischer Kardiomyopathie durch MRT-
basierte Ausdehnungsanalyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

Vorgelegt von

Scholz, Astrid Barbara

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Bamberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Greulich

Tag der Disputation: 09.10.2020

*Ich möchte meiner Familie, Kilian und meinen Freunden
für die Unterstützung während meines Studiums danken.*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus.....	1
1.2 Definition und Relevanz des Prädiabetes.....	9
1.3 Sozioökonomische Relevanz und angenommene Entwicklung.....	10
1.4 Methoden der Herzbildgebung	11
1.4.1 Echokardiographie.....	11
1.4.2 Herzkatheteruntersuchung.....	12
1.4.3 CT.....	13
1.4.4 MRT.....	14
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Probanden und KORA.....	18
2.2 Klinische Kovarianten (Diabetes und Prädiabetes).....	19
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.4 MRT-Untersuchung	20
2.5 MRT-Datenauswertung	23
2.6 Statistik.....	28
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Beschreibung der Population	28
3.1.1 Risikofaktoren	29
3.2 SAX	32
3.2.1 SAX Strain	32
3.3 LAX.....	35
3.4 Strain vs HbA1c.....	37
3.5 Unterschiede zwischen den Gruppen.....	50
3.6 Reproduzierbarkeit	50
4 Diskussion.....	50
4.1 Ergebnisse und Ziele der Arbeit	50
4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Arbeiten.....	52
4.3 Limitationen der Untersuchung.....	53
4.3.1 Probanden	54
4.3.2 MRT-Strainanalyse mit CVi ⁴²	54
4.4 Schlussfolgerung.....	55

4.5	Ausblick.....	55
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	58
7	Abbildungsverzeichnis	66
8	Tabellenverzeichnis	66
9	Erklärung zum Eigenanteil	67
10	Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
CT	Computertomographie
DM1	Diabetes mellitus Typ-1
DM2	Diabetes mellitus Typ-2
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LAX	Long Axis (Längsachse)
LV/LVF	Linksventrikulär /-e Funktion
MRT	Magnetresonanztomographie
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
SAX	Short Axis (Kurzachse)
SSFP	Steady State Free Precession
V.a.	Verdacht auf
vs	versus
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, der „honigsüße Durchfluss“, ist eine chronische Stoffwechselerkrankung. Auch allgemein bekannt als Zuckerkrankheit, erhielt die Erkrankung ihren Namen durch den süß schmeckenden Urin, den Patienten mit erhöhtem Blutzuckerspiegel ausschieden. Da dieser früher zu diagnostischen Zwecken mitunter abgeschmeckt wurde, war dies namensgebend. Beschrieben wurde dieses Phänomen bereits im Jahre 1675 unter anderem von Thomas Willis, der seine Beobachtungen in seinem Werk „Pharmaceutice rationalis“ festhielt. Schon damals schloss er auf einen Zusammenhang zwischen der Art der Ernährung und dem Symptom des süßen Urins (1, 2). Diabetes mellitus ist eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch Störungen im endokrinen Haushalt zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämien) führen. Durch die anhaltende Hyperglykämie kommt es zu dem klassischen Symptomkomplex von erhöhter Urinausscheidung (Polyurie), starkem Durst (Polydipsie) und Gewichtsverlust (3). Wird eine bestimmte Schwelle der Blutzuckerkonzentration überschritten, kommt es zur Ausscheidung von Zuckermolekülen über die Niere, da die rückresorbierenden Transportsysteme überlastet sind. Insulin ist als anaboles Hormon der Hauptregulator im Zuckerstoffwechsel, da es als einziges Hormon den Blutzucker senkt. Es kann dabei entweder in seiner Sekretion gestört sein oder in seiner Wirkung an den Zellen. Kombinationen können ebenfalls auftreten (3). Zu unterscheiden sind vier Gruppen von Diabetes: Typ 1-, Typ 2-, Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) und andere Diabetestypen bekannter Ursache.

Diabetes mellitus Typ 1:

Typ 1-Diabetes (DM1) kennzeichnet sich durch einen absoluten Insulinmangel. Dieser ist bedingt durch eine autoimmune oder idiopathische Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen. Betroffen sind die endokrinen Langerhans-Inseln im Pankreasschwanz. Dadurch kommt es zum Verlust der Insulinproduktion und der Patient wird lebenslang Insulin-pflichtig. Betroffene

sind hauptsächlich im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter und meist vom schlanken Phänotyp. Bei der immunologischen Form lassen sich im Vergleich zur idiopathischen Form im Blut meist Auto-Antikörper (AK) finden. Dazu zählen unter anderem Inselzellantikörper (ICA), Insulinantikörper (IAA), Auto-AK gegen Glutamatdecarboxylase der β -Zellen (GAD), Auto-AK gegen Tyrosinphosphatase (IA-2) und Auto-AK gegen den Zinktransporter 8 der β -Zellen (ZnT8). Der GAD Auto-AK ist hierbei der häufigste und wird beim Screening getestet (4, 5). Auch zeigt sich eine Assoziation zu Gewebsantigenen, den HLA (Human Leukocyte Antigen) und einigen anderen autoimmunen Krankheitsprozessen (3, 5). Ursprung für den Ausbruch eines immunogenen DM1 mit Triggerung zur Auto-AK-Bildung kann beispielsweise ein Infekt oder eine andere Stresssituation sein. Die idiopathische Form betrifft nur einen kleinen Teil der an DM1 erkrankten Patienten. Hier findet sich keine Assoziation zu Autoimmunprozessen gegen die Insulin produzierenden β -Zellen des Pankreas. (3).

Die Erstdiagnose eines DM Typ-1 erfolgt häufig durch eine akute Übersäuerung des Blutes im Rahmen eines vermehrten Anfalls von Ketonkörpern (Ketoazidose) mit einer daraus resultierenden massiven Störung der Hämostase (4, 6). Die Pathogenese der Ketoazidose beruht auf dem absoluten Insulinmangel. Fehlt dieses anabole Hormon, werden die katabolen Gegenspieler wie Kortisol und Glukagon aktiv, um dem Körper durch Glukoneogenese in der Leber und Lipolyse Energie bereitzustellen. Beim Abbau von Fettsäuren fallen jedoch Ketonkörper an, die dann zu einer Ketoazidose führen. Diese Übersäuerung des Körpers in Kombination mit der massiven Hyperglykämie führt zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, was den Patienten in eine intensivüberwachungspflichtige Situation bringen kann.

Therapiert wird der DM1 mit der Substitution von Insulin, zum Beispiel in Form von Injektionen in das Unterhautfettgewebe.

Diabetes mellitus Typ 2:

Typ 2-Diabetes (DM2), der in Bezug auf diese Arbeit vorrangig behandelt wird, ist umgangssprachlich auch als „Altersdiabetes“ bekannt und ist der häufigste Diabetestyp (3). Betroffen sind im Vergleich zum DM1 meist ältere Menschen mit Neigung zu Übergewicht (siehe Tabelle 1). Jedoch erkranken auch zunehmend Jüngere an DM2, ebenfalls in Verbindung mit Übergewicht und mangelnder Bewegung (7). Ursächlich für einen DM2 ist durch das ständig erhöhte Angebot an Zuckermolekülen entweder primär die Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel oder eine eingeschränkte Insulinproduktion bei einer zusätzlichen Insulinresistenz. Bei den meisten Patienten ist die Manifestation eines DM2 assoziiert mit dem metabolischen Syndrom. Dabei liegt ein Symptomkomplex aus gestörter Glukosetoleranz, Übergewicht, Bluthochdruck und erhöhten Blutfettwerten (Hypercholesterinämie) vor (8, 9). Bei DM2 sind keine Autoantikörper gegen die Insulin produzierenden β -Zellen des Pankreas ursächlich, jedoch findet sich eine familiäre Häufung (10). Die genetische Komponente des DM2 ist dabei noch nicht vollständig geklärt und Thema von derzeitigen Forschungen. Unter anderem gibt es diesbezüglich Genom-assoziierte Untersuchungen (GWA = Genome-wide association Study) der Framing Heart Study. (11). Die Stoffwechsellage ist im Vergleich zu DM1 stabiler und die Symptome beginnen nicht abrupt, sondern schleichend. Dadurch werden viele Betroffene erst spät diagnostiziert, da auch die Folgeerscheinungen erst später auftreten. Allerdings nicht, ohne bis dahin bereits zum Teil irreversible Schäden zu verursachen.

Tabelle 1: Vergleich DM1 DM2

	Diabetes Typ-1	Diabetes Typ-2
Beginn	plötzlich	schleichend
Klinik	Polyurie, Polydipsie Ketoazidose Gewichtsverlust	unspezifisch Polyurie, Polydipsie
Alter	Kinder, Jugendliche	ältere Patienten
Phänotyp	schlank	übergewichtig
Insulin	Insulinmangel	Insulinresistenz
Auto-Antikörper	Ja	Nein
Therapie	Insulinsubstitution	Diät, Bewegung Gewichtsreduktion Orale Antidiabetika Insulinsubstitution Adipositaschirurgie (Kombinationen)

Die Therapie des DM2 wird individualisiert mit dem Patienten festgelegt. Zu Beginn kann oft noch durch Lifestyleänderung wie Bewegungssteigerung, Ernährungsumstellung und Raucherentwöhnung eingegriffen und der Blutzuckerspiegel positiv beeinflusst werden. Reicht das nicht mehr aus, werden im nächsten Schritt orale Antidiabetika eingesetzt (12). Erste Wahl ist nach der Nationalen Versorgungsleitlinie für DM2 dabei das zu den Biguaniden gehörende Metformin. Unter anderem, da es im Vergleich zu anderen Vertretern der oralen Antidiabetika nicht zu Hypoglykämien führt (13). Weiter gelingt durch Metformin eine gesicherte positive Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte (12, 14). Adipositaschirurgie, wie beispielsweise eine Magenverkleinerung, steht an letzter Stelle der Therapiemöglichkeiten. Kommt es im Verlauf der Erkrankung durch die zu Beginn erhöhte Insulinproduktion auch zu einem zunehmenden Sekretionsdefizit der β -Zellen des Pankreas, muss der Patient wie bei einem DM1 Insulin substituieren.

Gestationsdiabetes:

Ein Gestationsdiabetes tritt erstmals in der Schwangerschaft auf, ohne, dass vorab Störungen im Glukosestoffwechsel vorlagen (3, 15). Die Risikofaktoren einen Gestationsdiabetes zu entwickeln, sind dabei weitgehend identisch zu denen eines DM2. Durch die Umstellung des Hormon- und

Stoffwechselhaushaltes können insbesondere Frauen mit einer positiven Familienanamnese einen Gestationsdiabetes entwickeln (16). Dieser ist meist passager, jedoch neigen diese Frauen dazu, in einer Folgeschwangerschaft erneut einen GDM zu entwickeln. Auch kann es einige Jahre nach einer Schwangerschaft eher zu einer Manifestation eines DM2 kommen (17).

Sonderformen des Diabetes:

Andere Formen des Diabetes sind beispielsweise bedingt durch entzündliche oder tumoröse Erkrankungen des Pankreas, Endokrinopathien (z.B. Phäochromozytom), Medikamente (z.B. Glukokortikoide), Infektionen oder andere (genetische) Syndrome, die die Interaktionen von Insulin und Glukose betreffen können (3).

Diagnostik Diabetes mellitus:

Zum Ausschluss oder der Feststellung eines DM2 gelten bestimmte Diagnosekriterien. Dabei ist es Voraussetzung, dass die Messung durch standardisierte und qualitätsgesicherte Methoden erfolgt, um aussagekräftig zu sein. Messmethoden sind die Nüchternplasmaglukose (Goldstandard), der HbA1c, die Gelegenheitsplasmaglukose, und der orale Glukosetoleranztest (oGTT) (3, 18).

Für die Diagnose eines DM2 gilt nach der World Health Organization (WHO, Geneva 1998): Nüchternplasmaglukose von >126 mg/dl ($>7,0$ mmol/l) oder OGTT-2-h-Wert im venösen Plasma >200 mg/dl (>11 mmol/l) oder HbA1c $>6,5\%$ ($>4,8$ mmol/l) (18).

Der HbA1c, ein Langzeitblutzuckernachweis über die letzten 4-12 Wochen, misst, entsprechend der Überlebenszeit der roten Blutkörperchen, wie viele Glukosemoleküle sich an den roten Blutkörperchen angehaftet haben (Glykierung am Hämoglobin A). Damit bietet er auch eine geeignete Möglichkeit die Compliance von Patienten in der Therapie zu beurteilen und gegebenenfalls über weitere Beratung oder eine individualisierte Therapieumstellung zu entscheiden.

Der oGTT ist eine etwas aufwändigere Methode zur Abklärung einer Glukosetoleranzstörung. Hauptanwendung findet der oGTT besonders in der Frauenheilkunde zur Abklärung eines Gestationsdiabetes oder bei familiärer Vorbelastung, seltener findet er in der Alltagsroutine Anwendung.

Der nüchterne Patient erhält dabei eine glukosehaltige Trinklösung (75g Glukose), um danach die Verstoffwechslung anhand der Blutzuckerwerte innerhalb definierter Zeitintervalle zu messen. Die dabei geltenden Richtwerte wurden von der American Diabetes Association und den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der WHO festgelegt. Kommt es dabei zu Latenzen der Blutzuckersenkung innerhalb des 2-Stunden-Messintervalls, ist dies ein Hinweis auf einen gestörten Glukosestoffwechsel, bzw des Insulinhaushaltes. Der oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma soll bei Nicht-Diabetikern unter 200 mg/dl (<11 mmol/l) liegen.

Patienten mit einer abnormen Nüchternglukose („impaired fasting glucose“= IFG: 110-125 mg/dl), bzw einer Glukosetoleranzstörung („impaired glucose tolerance“ = IGT: 140-199 mg/dl), haben laut der ADDITION-Studie (“Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care”) ein erhöhtes Risiko innerhalb eines Jahres an einem DM2 zu erkranken (3, 18, 19). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) setzt hingegen die Grenzwerte einer abnormen Nüchternglukose bei ≥ 100 mg/dl (5,6mmol/l) und ≤ 126 mg/dl ($\leq 7,0$ mmol/l) (14).

Tabelle 2: Richtwerte Feststellung DM2, WHO

Stadien	Nüchternplasmaglukose	2-h-OGTT
Normal	<110 mg/dl	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l)
Störung im Glukosestoffwechsel/ Prädiabetes	<126 mg/dl	140-199 mg/dl
Diabetes	>126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)	>200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)

Nicht geeignet zur Diabetesdiagnostik sind herkömmliche Streifentests. Diese dienen der Selbstkontrolle des Patienten. Sie zeigen jedoch je nach Gerät eine

zu große Range an Messabweichungen, um als diagnostisches Mittel herangezogen werden zu können.

Spätfolgen des Diabetes:

Durch die erhöhten Blutzuckerspiegel, Insulinresistenz, und fehlende rechtzeitige optimale Therapie kommt es im Laufe einer Diabeteserkrankung zu Gefäßschäden. Dazu gehören Mikro- und Makroangiopathien (20). Mikroangiopathien betreffen insbesondere die feinen Gefäße der Augen, der Nieren und des Nervensystems (3). Makroangiopathien betreffen großlumigere Gefäße wie die des Herzens, des Gehirns und der peripheren Blutversorgung. Dies führt zu Folgeerkrankungen, die jedes Organsystem betreffen können. Beispiele für Folgen der Mikroangiopathie sind insbesondere die Retino- und Nephropathie und die Diabetische Polyneuropathie. Bei den Makroangiopathien ist speziell die diabetische Kardiomyopathie zu nennen (21, 22) (s.u.). Weiter leiden die Patienten durch die erhöhte Blutzuckerkonzentration auch an einer erhöhten Infektanfälligkeit, gestörter Wundheilung und weiteren Störungen (23).

Diabetische Kardiomyopathie:

Die zu Grunde liegenden Ursachen einer Kardiomyopathie sind sehr unterschiedlich. Neben entzündlichen Erkrankungen oder fibrotischen Umbauprozessen spielt in der Pathogenese auch der Diabetes eine große Rolle (21, 24-31). Diabetiker haben im Vergleich zu Nichtdiabetikern ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Vorkommnisse wie Ischämien (20), Herzinsuffizienz oder plötzlichen Herztod. Diabetes stellt laut der Framing-Heart Studie damit einen starken unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz dar (32).

Die Diabetische KM ist definiert durch eine Einschränkung der Herzleistung und Umbauprozesse am Herzen bei Patienten mit DM. Zu Beginn kommt es zu einer asymptomatischen linksventrikulären diastolischen Dysfunktion, ohne das

Vorliegen anderer Pathologien wie ischämische Erkrankungen, arterielle Hypertonie oder andere Ursachen (21, 30, 31, 33, 34).

Asymptomatisch bedeutet, dass die Ejektionsfraktion (EF) des Herzens noch nicht eingeschränkt ist. Die Veränderungen der Herzstruktur führen zu Störungen im Ausdehnungsverhalten in der Enddiastole. Folglich kommt es zu einem funktionellen Verlust der Kontraktionsfähigkeit und damit zu Einschränkungen der Auswurfleistung. In fortgeschrittenem Stadium kommt es weiter zu kompensatorischer Myokardhypertrophie, Fettauflagerungen und vermehrter Fibrose. Dies alles sind Faktoren, die die Herzleistung, insbesondere die EF, erheblich herabsetzen (35, 36).

Forschungsergebnisse aus anderen Vorarbeiten zeigen jedoch, dass es bei diabetischer KM nicht nur zu einer Störung in der Diastole kommt, sondern auch zu einer frühen Beeinträchtigung der linksventrikulären systolischen Funktion (37). Enmoto et al 2015 stellt in seiner Studie die Vermutung auf, dass die diastolische Dysfunktion zum normalen Alterungsprozess verursacht sein könne und nicht spezifisch für eine subklinische Schädigung durch DM stehe (38). Hingegen konnte eine abnorme longitudinale Strain beobachtet werden, welche damit einen früheren Marker für subklinische Myokardschäden durch DM darstellen könnte (38).

Die Ergebnisse der Framingham Heart Study weisen darauf hin, dass DM2 einen starken und unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellt. Bei Diabetikern liegt das Risiko für eine Herzinsuffizienz deutlich höher als bei Nichtdiabetikern. Kiencke et al zeigte 2010 in einer Studie, dass 48% der untersuchten Probanden mit DM eine diabetische Kardiomyopathie aufwiesen und im Laufe der Follow-up- Untersuchungen eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz nach NYHA (New York Heart Association) zeigten (37,5% vs 9.6%) (39).

Da die Veränderungen bereits im Prädiabetes-Stadium beginnen, ist das erhöhte Risiko auch auf dieses Patientenkollektiv übertragbar (35, 39).

1.2 Definition und Relevanz des Prädiabetes

Bei einem Prädiabetes liegt eine eingeschränkte Glukosetoleranz vor, die Kriterien für DM2 sind jedoch noch nicht vollständig erfüllt (40). Der Betroffene „spürt“ in diesem Stadium noch keines der typischen Symptome wie Polydipsie oder Polyurie. Eine Möglichkeit Patienten mit beginnender Glukosetoleranzstörung früher herauszufiltern, ergibt sich durch die Gesundheitsuntersuchungen ab dem 35. Lebensjahr. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf kardiovaskulären Erscheinungen: der Patient wird unter anderem auf erhöhten Blutdruck, erhöhte Cholesterinwerte, Nüchternglukose und auch auf Auffälligkeiten im Urin, wie zum Beispiel Glukose, gescreent (41). Problem dabei ist jedoch, dass längst nicht jeder diese Check-up-Untersuchung wahrnimmt. Da Folgeerscheinungen erst spät symptomatisch werden, Diabetes keine Schmerzen verursacht und der Patient vorerst auch sonst keine Einschränkungen erfährt, werden viele zu spät und mit einem bereits manifesten DM2 diagnostiziert.

Um das DM2-Erkrankungsrisiko einschätzen zu können, müssen mehrere Daten, mitunter anamnestisch, erhoben werden. Personen mit einer familiären Vorbelastung haben im Vergleich ein erhöhtes Risiko ebenfalls an DM2 zu erkranken (10). Weiter spielen aber auch Faktoren wie entzündliche oder tumoröse Erkrankungen, Medikamente die den Glukosestoffwechsel beeinträchtigen (z.B. Glukokortikosteroide wie Kortison), Körpergewicht/ Körperbau, Ernährung und Aktivitätsgrad eine Rolle (3).

Prädiabetes bedeutet demnach, dass der Patient noch keine für DM2 typischen Symptome wie eine pathologisch hohe Nüchternglukose oder Glukosurie zeigt, aber bereits eine leicht erhöhte Nüchternglukose und/oder eine verminderte Glukosetoleranz der Zellen aufweist (siehe Tabelle 2) (42). Doch bereits in diesem Vorstadium eines DM2 kommt es zu beginnenden Gefäßschäden und den damit nach sich ziehenden Folgen wie der diabetischen Kardiomyopathie (20, 39).

Liegt bei einem Patienten der Verdacht auf eine Glukosetoleranzstörung und damit auf einen Prädiabetes vor, gelten nach der WHO seit 1998 folgende Diagnosekriterien:

- 2-h-oGTT: 140- 199 mg/dl
- Nüchternplasmaglukose WHO: 110-125 mg/dl

1.3 Sozioökonomische Relevanz und angenommene Entwicklung

In den Industriestaaten ist die Inzidenz der an DM2 erkrankenden Menschen steigend. Auch immer mehr Kinder und Jugendliche erkranken an DM2, was in Zusammenhang mit Übergewicht und gleichzeitigem Bewegungsmangel gebracht wird (7, 43-45). Seit 1980 ist laut einer Metastudie zum Diabetestrend die Prävalenz steigend. Durch die Kombination des Bevölkerungswachstums und der zunehmenden Alterung hat sich die Anzahl der DM2-Betroffenen nahezu vervierfacht (46). Dies zieht für Betroffene ein enormes Risiko nach sich, früh an Sekundärfolgen zu erkranken. Durch die steigende Prävalenz von DM werden auch die direkten und indirekten Kosten im Gesundheitswesen zunehmend steigen. Die direkten Kosten beziehen sich dabei auf die durch die Behandlung auftretenden Kosten, wie Krankenhausaufenthalte, Medikamente und sonstige Therapie. Die indirekten Kosten sind diese, die bei Krankheit durch den Arbeitsausfall, respektive Produktivitätsverlust entstehen.

Durch die Früherkennung von durch DM2 hervorgerufenen Folgeerkrankungen, sowie die Vermeidung oder das Hinauszögern einer DM2-Manifestation, könnte man diese Kostenfaktoren erheblich senken. Dabei werden gezielte Screening-Methoden, um frühzeitig nach zum Beispiel diabetesbedingten Organveränderungen zu suchen, zunehmend interessanter.

Eine mögliche Methode ist dabei die Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT). Bereits bei Patienten mit einem Prädiabetes, also noch nicht manifestem DM2, zeigen sich durch die Störung im Zucker- und Hormonhaushalt beginnende kardiovaskuläre Veränderungen (20). Diese können mittels einer MRT-basierten Ausdehnungsanalyse des Herzmuskels detektiert werden.

1.4 Methoden der Herzbildgebung

Neben konventionellen Röntgenaufnahmen des Thorax, die u.a. Aussage über Herzgröße und umgebendes Lungengewebe liefert, gibt es weitere Möglichkeiten der kardialen Beurteilung. Dazu zählen als wichtigste Vertreter die Echokardiographie, die Computertomographie (CT) und die MRT. In gezielten Fragestellungen kann auch die nuklearmedizinische Szintigraphie SPECT (=Singel.Photon Emmission Computer Tomographie) zur Anwendung kommen. Dabei wird mittels intravenös applizierten radioaktiven Tracern die Stoffwechselaktivität der Herzmuskelzellen unter Stress und in Ruhe verglichen. Liegt eine Ischämie vor, zeigt sich diese durch eine verminderte Aufnahme der Tracer und somit ein vermindertes Strahlensignal (47).

Echokardiographie, CT und MRT werden insbesondere zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion verwendet. Dazu zählen neben der visuellen und quantitativen Beurteilung von Wandbewegungsstörungen auch die Bestimmung der linksventrikulären Funktionsparameter wie enddiastolisches Volumen, endsystolisches Volumen, Ejektionsfraktion (=Auswurfleistung) und Schlagvolumen.

1.4.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine der am häufigsten angewendeten nichtinvasiven apparativen Untersuchungen des Herzens und gehört zur alltäglichen Basisdiagnostik in der Kardiologie (48). Es ist schnell verfügbar, allorts einsetzbar und kostengünstig im Vergleich zur CT oder MRT. Zudem wird der Patient keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt. Ein erfahrener Untersucher kann durch die Echokardiographie Rückschlüsse über Herzklappen, Herzstruktur und -funktion ziehen. Unter Einsatz der (Farb-) Duplexsonographie lassen sich durch die Frequenzverschiebung der ausgesandten Ultraschallwellen auch Flussgeschwindigkeit und Strömungsrichtung des Blutes dynamisch darstellen. Dies wird beispielsweise bei Stenosen oder der Frage nach Reflux bei Klappeninsuffizienz oder anderen Herzvitien relevant (49). Zu unterscheiden sind die transthorakale– und die transoesophageale Echokardiographie. Bei einer transoesophagealen Echokardiographie wird eine mobile Sonde durch die

Speiseröhre eingeführt und gibt durch fehlende knöcherne Abschirmung via Rippen und Brustbein eine bessere Darstellung als eine transthorakalen Echokardiographie.

Die 3D Darstellung ist in der Echokardiographie noch relativ neu. Dabei wird ein dreidimensionales Bild in Echtzeit geliefert. Sie ist in manchen Fällen hilfreich für ein besseres Verständnis der Zusammenhänge von Herzstruktur, -funktion und -pathologien (50).

Nachteil der Echokardiographie ist ihre hohe Inter- und Intra-variabilität (51). Dies bedeutet, es gibt zum Teil deutliche qualitative Unterschiede zwischen verschiedenen Anwendern und Anwendungen, da es keine einheitlichen Standards gibt (52). Weiter lässt sich durch eine Herzechokardiographie zwar gut zwischen normaler und abnormaler linksventrikulären Funktion differenzieren, jedoch kommt sie an ihre Grenzen, wenn es um genauere Beurteilung von Größe, Masse und Ausmaß der Funktionsstörung geht (53).

1.4.2 Herzkatheteruntersuchung

Die Darstellung der Ventrikel (Lävokardiographie) erfolgt durch eine kontrastmittelgestützte Herzkatheteruntersuchung. Die Lävokardiographie bezeichnet dabei die angiographische Darstellung des linken Ventrikels und die Dextrokardiographie die des rechten. Sie ist der Goldstandard zum Nachweis von Koronarstenosen und ermöglicht gleichzeitig eine direkte therapeutische Intervention (54). Da der Untersucher sich über eine Arterie (meist über die Leiste) Zugang verschaffen muss, zählt sie zu den invasiven Verfahren. Dadurch birgt die Untersuchungsmethode Risiken wie zum Beispiel (Nach-) Blutungen an der Einstichstelle, Ruptur instabiler Plaques (55) oder Herzrhythmusstörungen durch manuelle Reizung am Herzen (56). Weiter kann der Patient auf das dabei verwendete Jod-haltige Kontrastmittel (KM) allergisch reagieren. Zusätzlich kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Verschlechterung dieser führen, da es über den Urin ausgeschieden wird. Auch bei bekannter Schilddrüsenerkrankung ist eine strenge Indikationsstellung und spezielle Vorbereitung erforderlich, um Komplikationen zu vermeiden. Hinzu kommt die

nicht unerhebliche Strahlenbelastung für den Patienten. Die Ventrikulographie diente lange als Standarduntersuchung der Funktionsparameter des linken, seltener des rechten, Ventrikels (57). Nach und nach wurde sie diesbezüglich jedoch durch nicht-invasive Untersuchungsmethoden abgelöst (48, 55).

Bei kardial erkrankten Patienten mit Verdacht auf (V.a.) Stenosen der Herzkranzgefäße (KHK=koronare Herzkrankheit) oder als Herzinfarkt Diagnostik und -intervention sind Herzkatheteruntersuchungen jedoch nach wie vor primär indiziert (54, 58). Um eine angiographische Herzkatheteruntersuchung vorzubereiten und um eventuelle Begleitrisiken auszuschließen, sollte vorab eine Echokardiographie durchgeführt werden (59).

1.4.3 CT

Die Koronare CT-Angiographie bietet eine zuverlässige Untersuchungsmethode der Herzkranzgefäße. Mit ihr lässt sich unter anderem die Anatomie und der Kalkgehalt der Koronararterien bestimmen. Dieser gilt als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Vorkommnisse (60, 61). Durch ihre schnelle und präzise Darstellung der Koronararterien und der Herzmorphologie, bietet die CT eine kostengünstigere und nichtinvasive Alternative zur Herzkatheteruntersuchung und fand damit auch Einzug in die aktuellen Guidelines zur Beurteilung der KHK (62). Sie ist durch ihre hohe Ortsauflösung noch vor der MRT die erste Wahl bei der Darstellung von Koronargefäßen bzw. der Fragestellung nach dem Kalkgehalt (60). Ferner ist sie weniger kostenintensiv.

Nachteilig sind insbesondere die Strahlenbelastung und auch der Einsatz von Jod-haltigem KM, welches zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen kann. Zur Feststellung der (linksventrikulären) Funktionsparameter und der Volumen- und Morphologiebestimmung ist sie der Kardio-MRT unterlegen (48) und wird nur unter bestimmten Umständen (z.B. Herzschrittmacher, Unfähigkeit lange flach zu liegen, Platzangst) als Alternative genutzt.

1.4.4 MRT

Die MRT, oder auch Kernspintomographie ist der Goldstandard der Herzbildgebung (63, 64).

Der Aufbau und die Funktionsweise eines MR-Tomographen ist sehr komplex. Bildgebend sind hier keine Röntgenstrahlen wie bei einer CT, sondern ein durch magnetische Felder und hochfrequente elektromagnetische Wellen verstärktes elektrisches Signal. Möglich ist dies durch den Spin von Wasserstoffatomkernen (Protonen) im Untersuchungsobjekt. Der Spin ist ein elementar vorhandener Eigendrehimpuls von Protonen um ihre eigene Achse und am ehesten vergleichbar mit der Drehbewegung eines Kreisel. Diese Eigendrehbewegung stellt ein magnetisches Moment dar. Um die Magnetresonanz messbar zu machen, muss durch den MR-Tomographen zu Beginn ein starkes statisches Magnetfeld (B_0) erzeugt werden, welches die Spins in eine parallele Ausrichtung synchronisiert (Phasenkodierung). Anschließend daran wird eine hochfrequente elektromagnetische Welle generiert, welche die Spins energetisch anregt. Durch diesen Hochfrequenzimpuls beginnen sie sich in einer bestimmten Präzessionsbewegung (Ausweichbewegung), der so genannten Larmorfrequenz, zu bewegen, welche proportional zum Magnetfeld ist. Nach Beendigung des Hochfrequenz-Pulses kehren die Protonen wieder in ihre energetisch niedrigere und somit günstigere Grundposition zurück. Dabei wird die zuvor zugeführte Energie wieder an die Umwelt abgegeben und bildet ein elektrisches Signal. In den um den Patienten angelegten Spulen wird auf diese Weise eine Wechselspannung erzeugt, welche das MR-Signal bildet (65, 66). Durch gewebeabhängige Unterschiede in der Relaxationszeit kommt es zu unterschiedlichen Signalstärken. Das Signal wird von sensiblen Hochfrequenzempfängern aufgenommen und verstärkt. Daraus werden die MR-Schnittbilder generiert. Die während der Messung typischen Geräusche kommen durch elektromagnetischen Wechselfelder, durch das Ein- und Ausschalten der Spulen zustande (65). Da sich die Relaxationszeiten je nach Gewebe unterscheiden, ist so eine Differenzierung zwischen benachbarten Geweben möglich (66). Eine MRT Untersuchung besteht also aus den vier wesentlichen Schritten: der Anregung, der Phasenkodierung, der Echoerzeugung und dem

Empfang/der Messung der Signale (65). Da diese mehrfach wiederholt werden müssen, dauert eine MR-Untersuchung deutlich länger als eine CT. Die lange Untersuchungsdauer von bis zu 45min ist damit einer der Nachteile, den die Kernspintomographie mit sich bringt. Zeitweise führen auch die eingeschränkte Bewegungsfreiheit und die Atemstopps (bis zu 20sec) zu einer verminderten Toleranz seitens des Patienten.

Die repetitiven Atemstopps sind nötig, um Artefakte durch atmungsassoziierte Bewegungen zu verringern, um so eine bessere Darstellung zu erreichen (67, 68). Für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder andersartiger Dyspnoe ist das flache Liegen und Luftanhalten teilweise nicht möglich und einer der limitierenden Faktoren. Ein weiterer Nachteil ist, dass ein Kernspintomograph in Anschaffung und Unterhalt kostenintensiver ist als ein Computertomograph.

Einer der Vorteile der MRT ist, dass der Patient keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt wird. Gesundheitliche Beeinträchtigung durch eine MRT-Untersuchung sind bisher nicht nachgewiesen. Jedoch ist die MRT bei der Darstellung von Koronargefäßen unter einem Millimeter durch geringere Ortsauflösung gegenüber der CT-Angiographie im Nachteil (65). Dennoch kann mittels speziellen MRT Sequenzen, zum Beispiel einer 3D whole Heart Sequenz, der Verlauf der Koronargefäße dargestellt werden. Dies ist insbesondere bei Kindern mit angeborenem Herzfehler, als auch möglicherweise vorhandene Koronar-Aneurysmata von Bedeutung. Sie hat jedoch ihre deutlichen Stärken in ihrer hohen zeitlichen- und Weichteilauflösung. (49, 68)

Durch ihre Reproduzierbarkeit und somit geringe Intra- und Interobservervariabilität ist die MRT bestens geeignet für eine präzise und damit qualitativ hochwertige Darstellung und Verlaufsbeobachtung von myokardialen Strukturen und der Funktionsparameter (51, 69-71). Das verwendete KM Gadolinium zur Kontrastverstärkung ist in der Regel bei Patienten ohne vorangegangene allergoide Reaktion sehr gut verträglich. Zur Untersuchung werden nur kleine Menge benötigt und diese sind nur gering toxisch, bzw führen nur selten zu schweren allergischen Reaktionen (72). Genutzt wird dies insbesondere bei der Fragestellung nach Myokardischämien. Durch die vergleichsweise verspätete Anreicherung, dem „Late enhancement“, in

minderperfundiertem Herzmuskelgewebe, kann man so in der Myokardinfarkt Diagnostik bereits früh vitale von ischämischen Arealen abgrenzen (65, 66, 73).

Cine-SSFP:

Für die Bestimmung der kardialen Funktion wird in der klinischen Routine eine bestimmte Gradientenecho-Sequenz, die Steady-State Free Precession Sequenz (SSFP), verwendet, die sich durch ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis auszeichnen (68, 74). Dadurch erlauben sie es mit sehr kurzen Repitions- und Echozeiten zu messen. Daraus resultieren zum einen ein hoher Kontrast zwischen Blut und dem umgebenden Myokard, als auch eine geringe Empfindlichkeit für Flussartefakte. Um die Bilder den entsprechenden Phasen während eines Herzzyklus zuzuordnen oder auch als Startsignal zur Messung für den Scanner, wird die Kardio-MRT Untersuchung EKG getriggert (68). Zur vollständigen Abbildung des Herzens werden ca 12-15 Schichten benötigt. Diese werden neben der EKG-Triggerung im Atemstopp aufgenommen. Die im Cine-Modus akquirierten Bilder sind als Film abspielbar und veranschaulichen so den Herzzyklus für den Beobachter.

Cine SSFP Sequenzen bilden also Einzelschichten des Herzens in mehreren Phasen während des Herzzyklus ab und ermöglichen somit die gemeinsame Beurteilung von morphologischer und funktioneller Information. Sie gelten als Methode der Wahl zur Bestimmung der ventrikulären Funktion (65, 66, 75). Zudem zeichnen sie sich durch ihre schnellen Akquisitionszeiten aus. Damit eignet sie sich unter anderem besonders zur Echtzeitbildgebung des Herzens (76). Auch ist der Patient keiner langanhaltenden MR-Untersuchung ausgesetzt, womit sich die Toleranz zu einer solchen Untersuchung erhöht.

MRT Strain-Analyse:

Um über Therapie und Prognose einer Herzerkrankung Aussage treffen zu können, benötigt man eine geeignete Methode zum Nachweis der linksventrikulären Dysfunktion und deren Ausmaßes. Bisher wurde zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion (LVF) die LV-Ejektionsfraktion (EF) herangezogen. Da diese jedoch nur einen Teil der LV-Dysfunktion darstellt, ist sie als Marker zur bereits frühen Quantifizierung der linksventrikulären Funktion (LVF) nicht ausreichend (77, 78).

Eine junge Methode mit viel Potential bzgl. der Charakterisierung der LV-Dysfunktion stellt die kardiale Ausdehnungsanalyse (Strain-Analysis) dar. Sie ist sehr sensitiv bei der Detektion von Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels. Definiert wird das kardiale Dehnungsverhalten als die relative Veränderung der Muskelfaserlänge zwischen Systole und Diastole. Dabei ändert sich die Anordnung der Fasern im linken Ventrikel, wodurch komplexe Deformationsmuster entstehen (79). Um diese Komplexität zu erfassen, sind für die Bildgebung drei Richtungen beschrieben: radial, zirkumferentiell und longitudinal. Während der Systole beispielsweise kommt es longitudinal und zirkumferentiell zu Verkürzungen und somit negativen Strainwerten, radial kommt es zur Verdickung und damit positiven Strainvorzeichen (80).

Der ursprünglich für die Nachbearbeitung echokardiographischer Studien bestimmte Algorithmus des Feature-Tracking (81) findet nun in adaptierter Form als Standard bei den SSFP-Cine MRT-Protokollen Anwendung. Damit bietet es einen neueren MR-gestützten Ansatz zur Diagnostik globaler und regionaler Herzerkrankungen (30), womit sich weitere zeitaufwändige Kardio-MR-Scans reduzieren (82-84).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es das kardiale Ausdehnungsverhalten bevölkerungsbasiert in einer Kohorte frei von kardiovaskulären Erkrankungen durch Kardio-MR-Feature-Tracking zu beurteilen und die Zusammenhänge zu den diabetischen Risikofaktoren zu ermitteln zur Früherkennung der diabetischen Kardiomyopathie. Damit sollen Unterschiede im Ausdehnungsverhalten des

Herzens bei Probanden mit Prädiabetes, Diabetes und gesunden Kontrollen aufgezeigt werden.

Man geht davon aus, dass die subklinischen Erkrankungen bereits im prädiabetischen Stadium ansteigen. Derzeit gibt es noch keine alleinige Diagnostik-Methode zur Identifikation von diabetischer Kardiomyopathie. Eine MRT-basierte multiparametrische Strain-Analyse lässt jedoch erwarten, dass Patienten mit beginnender Kardiomyopathie bereits früh erkannt werden können.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden und KORA

Bei KORA ("Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg") handelt es sich um eine Forschungsplattform, initiiert und finanziert vom Helmholtz-Institut München (Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt). Sie entstand 1996 aus dem Herz-Kreislauf-Projekt MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) der WHO. Ziel der KORA Studien ist es mittels der gesammelten Daten den Gesundheitszustand der Bevölkerung einzuschätzen. Die vier Basisstudien S1-S4 bildeten die Grundlage für die bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien. Durch regelmäßige Nachbefragungen und Nachuntersuchungen wurden Veränderungen im Gesundheitszustand der Probanden über die Jahre festgehalten. Die KORA-S4 Studie (Basisstudie von 1999-2001, n=4.261) und dem F4 Follow-up 2013/2014 (FF4, n=2.279) hatte ihre Forschungsschwerpunkte auf Diabetes, Herz-, Kreislauf- und Lungenerkrankungen und deren Risikofaktoren. Bei der FF4-Studie insbesondere in Hinblick auf die Feststellung von subklinischen kardiovaskulären Erkrankungen (<https://www.helmholtz-muenchen.de/kora>).

Messgrößen waren dabei:

- Größe, Gewicht, Blutdruck, Puls
- Befragung zu Gesundheitszustand, Lebensumstände, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen
- Medikation
- Laboruntersuchungen wie Blutbild

- oGTT
- EKG
- Lungenfunktionstest
- Neurologische Untersuchung des peripheren Nervensystems
- Messung umweltbedingter Belastungen

Die Altersspanne wurde dabei zwischen 25 und 74 Jahren gelegt (85).

Die MRT-Daten für die Strain-Analyse stammten aus der KORA-MRT Studie, einer bevölkerungsbasierte Fall-Kohorten-Studie innerhalb der KORA S4 Kohorte und dem F4 Follow-up (FF4). Von 2006-2008 fanden Nachuntersuchungen mit 3.080 Probanden aus der Basisstudie statt (85, 86). Die MRT-Daten werden unter anderem verwendet, um bevölkerungsbasierte myokardinfarktbedingte Sterblichkeitsdaten für den Gesundheitsbericht zur Verfügung zu stellen (85). Diese Arbeit wurde vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung unterstützt (87).

Die Untersuchung für die KORA-MRT Studie wurde am Klinikum Großhadern in München am Institut für Klinische Radiologie durchgeführt. Dafür wurden aus der KORA FF4 Studie Probanden mit gestörter Glukosetoleranz und/oder erhöhter Nüchternglukose, sowie Diabetiker und gesunde Kontrollen zufällig ausgewählt. Um Diabetiker, Prädiabetiker und gesunde Kontrollen voneinander zu diskriminieren, wurde der oGTT angewendet.

Die MRT-Untersuchungen fanden alle an einem 3 Tesla Scanner (MAGNETOM® Skyra, Siemens) statt.

2.2 Klinische Kovarianten (Diabetes und Prädiabetes)

Zur Detektion der Probanden mit Prädiabetes, bzw bisher noch nicht diagnostiziertem DM2, wurde als diagnostisches Mittel nach Goldstandard der oGTT genutzt. Dabei galten als Definition für Prädiabetiker die WHO-Kriterien von 1998 (18). Als Prädiabetiker zählten somit alle Probanden mit einer gestörten Nüchternplasmaglukose (>110 mg/dl) und/oder mit gestörter Glukosetoleranz, respektive einem 2-h-oGTT von 140-199 mg/dl. Als manifester Diabetes galt ein 2-h-oGTT von >200 mg/dl und/oder einer Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl. Bei den

gesunden Kontrollen lagen die Werte der Nüchternplasmaglukose unter 110mg/dl oder die des 2-h-oGGT unter 140 mg/dl.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es galten folgende Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung:

- Alter 25-72 Jahre
- Bereitschaft zu Ganzkörper-MRT-Untersuchung

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Probanden mit:

- Herzschrittmacher oder implantierten Defibrillator
- Z.n. Herzinfarkt, Revaskularisierungs-Eingriff
- zerebralen Aneurysma-Clips
- Nervenstimulatoren
- Ohrimplantaten
- Fremdkörpern im Auge (z.B. Metallspähne)
- andere implantierte Geräte (z.B. Insulin- oder Medikamentenpumpen)
- Probanden mit Verständigungsproblemen (z.B. fehlende deutsche Sprachkenntnisse)
- Demenzkranke
- Schwangere, stillende Mütter
- Probanden mit Klaustrophobie
- Allergie gegen Gadolinium-Präparate
- Serum-Kreatinin $\geq 1,3$ mg/dl.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians Universität München beraten und genehmigt (Projekt-Nr. 498-12). Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über den Nutzen der Studie und die Freiwilligkeit wurde von allen Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

2.4 MRT-Untersuchung

Um eine Einheitlichkeit der Bildgebung und eine hohe Auswertungsqualität zu erreichen, fanden die MRT-Untersuchungen alle am gleichen 3 Tesla Kernspintomographen statt (MAGNETOM® Skyra, Siemens Healthcare,

Erlangen, Germany). Der Ganzkörper-Scanner verfügt über eine 18 Kanal Körperspule und eine am Tisch befestigte Wirbelsäulen-Rasterspule. Die Ganzkörper-MRT-Untersuchung wurde innerhalb von drei Monaten nach der Befragung im Studienzentrum durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll dauerte circa eine Stunde pro Proband.

Zur Erfassung des Ausdehnungsverhalten in der Enddiastole, wurden die Cine-SSFP Sequenzen in einer Atemanhaltephase mit retrospektiver EKG-Triggerung gewonnen. Die Kurzachse (short axis=SAX) durch den linken Ventrikel wurde mit 10 Schichten und 25 Phasen pro Herzzyklus akquiriert. Abgebildet wurde der gesamte linke Ventrikel vom atrioventrikulären Klappenring bis zur Herzspitze. Die Sequenzparameter waren wie folgt:

- Repetitionszeit/Echozeit (TR/TE) 29,97/1,46 ms
- ST 8 mm
- Abstand 2mm
- field of view (FOV 297x360),
- Raster 240x160
- Anregungswinkel (flip angle=FA) von 62° SAX, 63° SAX
- Voxel-Größe 1,5x1,5mm²

Tabelle 3: KORA MRT-Sequenzparameter

MR-Sequence	Weighting / Sequence Type	ST (mm)	Voxel size, In-plane (mm ²)	FOV (mm)	Matrix	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Flip angle (°)
Cerebrum									
TOF	TOF	1	0.6 x 0.6	181 x 200	320 x 275	20	3.43	N/A	18
SWI	SWI	2.5	0.9 x 0.9	208 x 230	256 x 223	27	20	N/A	15
FLAIR	T2, SPACE	0.9	0.5 x 0.5	245 x 245	256 x 256	5000	389	1800	120
Plaque									
T1w carotid plaque	T1w fs	3	0.3 x 0.3	165 x 220	320 x 240	800	13	N/A	180
Cardiac Function / Myocardium									
Cine SAX	SSFP	8	1.5 x 1.5	297 x 360	240 x 160	29.97	1.46, 10sl	N/A	62
Cine LAX	SSFP	8	1.5 x 1.5	297 x 360	240 x 160	29.97	1.46	N/A	63
MOLLI	T1w	8	1.5 x 1.5	323 x 380	256 x 144	250 - 400	1.1	100 - 3500	35
LGE	FLASH	8	1.4 x 1.4	300 x 360	256 x 140	700 - 1000	1.55	280 - 345	20 - 55
Hepatic Adipose Content									
Dual-echo Dixon	VIBE	3	1.2 x 1.2	308 x 380	320 x 195	4.10	1.23; 2.46	N/A	9
Multi-echo Dixon	VIBE	4	1.8 x 1.8	393 x 450	256 x 179	8.90	1.23; 2.46; 3.69; 4.92; 6.15; 7.38	N/A	4
Spectroscopy	STEAM	N/A	30 x 30 x 30*	N/A	N/A	3000	12.00; 24.00; 36.00; 48.00; 72.00	N/A	N/A
Body Adipose Content / Anatomy									
Dual-echo Dixon	VIBE	1.7	1.7 x 1.7	488 x 716	256 x 256	4.06	1.26; 2.49	N/A	9
HASTE	T2	5	1.2 x 1.2	296 x 380	320 x 200	1000	91	N/A	131

- **Zu Tabelle 3: Cardiovascular Whole-Body MRI Protocol:** T2w: T2 weighted, FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery, 3D: Three dimensional, TOF: Time of flight, SWI: Susceptibility weighted imaging, T1w fs: T1 weighted fat saturated, HISTO: High-speed T2-corrected single-voxel spectroscopy, HASTE: Half fourier acquisition single shot turbo spin echo, GE: Gradient Echo, SSFP: Steady state with free precession, LV: Left ventricular, RV: Right ventricular, ESV: End-systolic volume, EDV: End-diastolic volume, EF: Ejection fraction, PSIR: Phase sensitive inversion recovery. *voxel size.

Anschließend wurde ein 4-Kammer Cine akquiriert (mit den selben Parametern wie die SAX). Darüberhinaus noch T1 Mapping Sequenzen (Molli pre und post contrast) und Late Gadolinium Enhancement Sequenzen 10 Minuten nach der Gabe von Gadopentate Dimeglumine (20 mml/kg, Gadovist, Bayer Healthcare, Berlin, Germany).

Die Aufnahmen wurden alle als Blindstudie durchgeführt und durch unabhängige Untersucher ausgewertet, ohne Kenntnis darüber, ob es sich um die Daten eines Prädiabetikers, Diabetikers oder einer gesunden Kontrolle handelte.

2.5 MRT-Datenauswertung

Für die Auswertung wurden die bei der MRT-Untersuchung akquirierten Cine-Sequenzen in der Kurzachse und dem 4-Kammerblick verwendet. Die Datensätze wurden in das Programm CVi⁴² (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) importiert und semiautomatisch nachbearbeitet. Cvi⁴² ist für die klinische Anwendung zugelassen, das Strain-Tool wurde bisher nur zu Forschungszwecken eingesetzt. Die semiautomatische Software beinhaltet ein Tool für die retrospektive Ausdehnungsanalyse, dessen Software auf Tissue Tracking (=Bewegungsanalyse) beruht (88, 89).

Basierend auf SSFP-Cine Bildgebung erlaubt eine reproduzierbare Bestimmung der kardialen Ausdehnung auf Intra- wie Interobserver-Level. Damit entspricht die Analyse mit CVi⁴² dem höchsten Niveau in seiner Ergebnispräzision (90, 91).

Nach dem Import der Datensätze in CVi⁴² wurden diese zunächst auf ihre Verwertbarkeit geprüft. War ein Datensatz unvollständig bzw durch Unschärfe oder abgebildetem linksventrikulären Ausflusstrakt ungeeignet für die Bearbeitung, wurde dies vermerkt, mit einem erfahrenen Anwender rückgesprochen und teilweise ausgeschlossen. Bei der Kurzachse mussten mindestens 50% des basisnahen Lumens von Myokard umgeben sein, um ausgewertet zu werden.

Die Ausdehnungsanalyse wurde entlang einer semiautomatisch definierten Endokard- und Epikardgrenze über einen Herzzyklus hinweg in der Standard Cine-MR-Bildgebung durchgeführt.

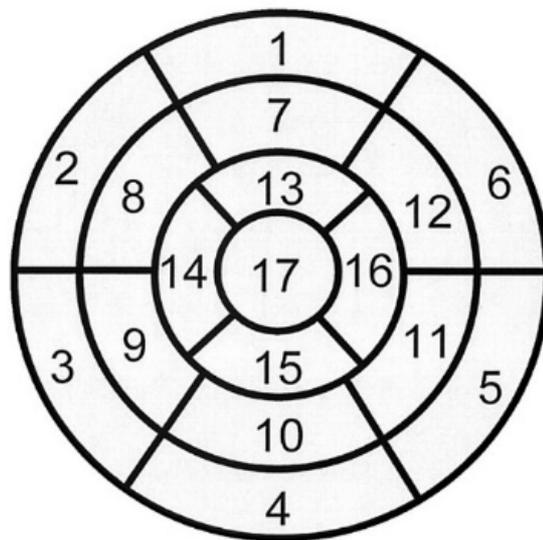
Ausgewertet wurde der linke Ventrikel. Grundsätzlich wurden die endo- und epikardialen Grenzen zu Beginn in der Enddiastole im 4-Kammerblick und Kurzachsenstapel gesetzt. Die Papillarmuskeln wurden bei der Auswertung gemäß dem Standard zum Lumen gezählt (92). Anhand des Blut-Myokard-Kontrastes erkannte die Software die linksventrikuläre Funktion (93). Nach der Festlegung der Insertionspunkte und der Überprüfung der Konturlinien berechnete CVi⁴² die Bewegungsmodelle. In manchen Fällen musste die automatisch gesetzte Linie der Konturen manuell korrigiert werden. Aus der Längsachse leitet sich die longitudinale und aus der Kurzachsen-Cine die zirkumferentielle und radiale Strain ab. Diese wurden als Kurvendiagramm angezeigt.

Die radiale und zirkumferentielle Strain wurden in der Kurzachse ausgewertet, jeweils unterteilt in endo (Endokard) und global (errechneter Mittelwert aus endo- und epikardialen Messungen). Die verschiedenen gepolten Vorzeichen ergeben sich durch die Verdickung der Myokardfasern durch Kontraktion in der radial Strain (positives Vorzeichen), beziehungsweise Verkürzung der Fasern (negatives Vorzeichen) in zirkumferentieller und longitudinaler Strain. Bei der radialen Strain ist der höchste Wert „max“ die Systole und „min“ die Diastole. Bei der zirkumferentiellen Strain umgekehrt. Es sind für endo- und global jeweils 3 repräsentative Schichten angegeben: 4, 7 und 9. Schicht 4 liegt basal, also klappennah, Schicht 7 liegt mittventrikulär und Schicht 9 apikal an der Herzspitze.

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Befunde als .txt-Datei ausgegeben und extern auf einem Flash-Drive gespeichert.

Die Einteilung der Herzsegmente erfolgte nach dem 17-Segment Modell der American Heart Association 2002 (17-Segment-Model-AHA, 2002) (94).

Left Ventricular Segmentation



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

Abbildung 1: 17 AHA Segmente, American Heart Association 2002

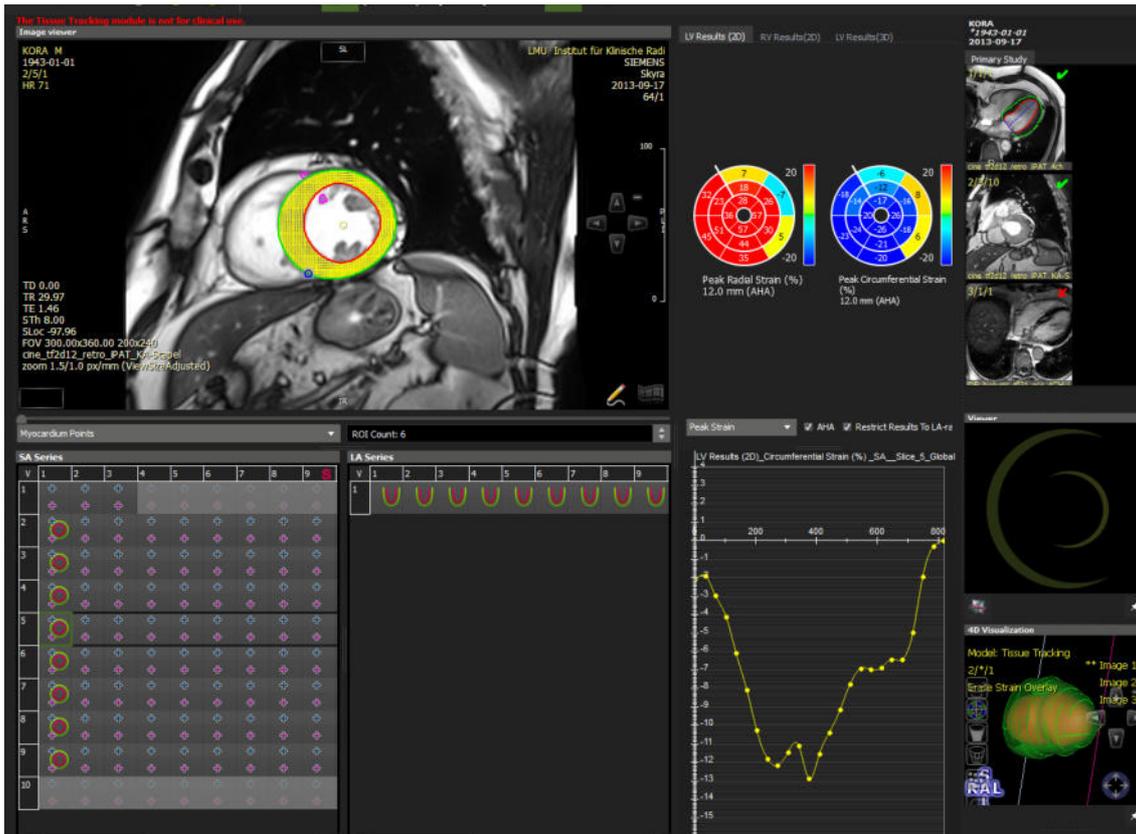


Abbildung 2: Semiautomatische 2D-Strain-Analyse durch CVi⁴² Feature Tracking, Kurzachse

Strain-Analyse der zirkumferentiellen Parameter in der SAX-Ansicht, CVi⁴². Für die Normierung der kardialen Segmente wurden der vordere und hintere Insertionspunkt als Referenzpunkte des rechten Ventrikels in der SAX-Ansicht manuell festgesetzt. Die rote Linie entspricht der inneren, die grüne Linie der äußeren Myokardgrenze. Rechts unten im Bild zeigt das Kurvendiagramm die erreichten Strain-Werte.

Oben rechts Abbildung der 17-Segmente, AHA, 2002

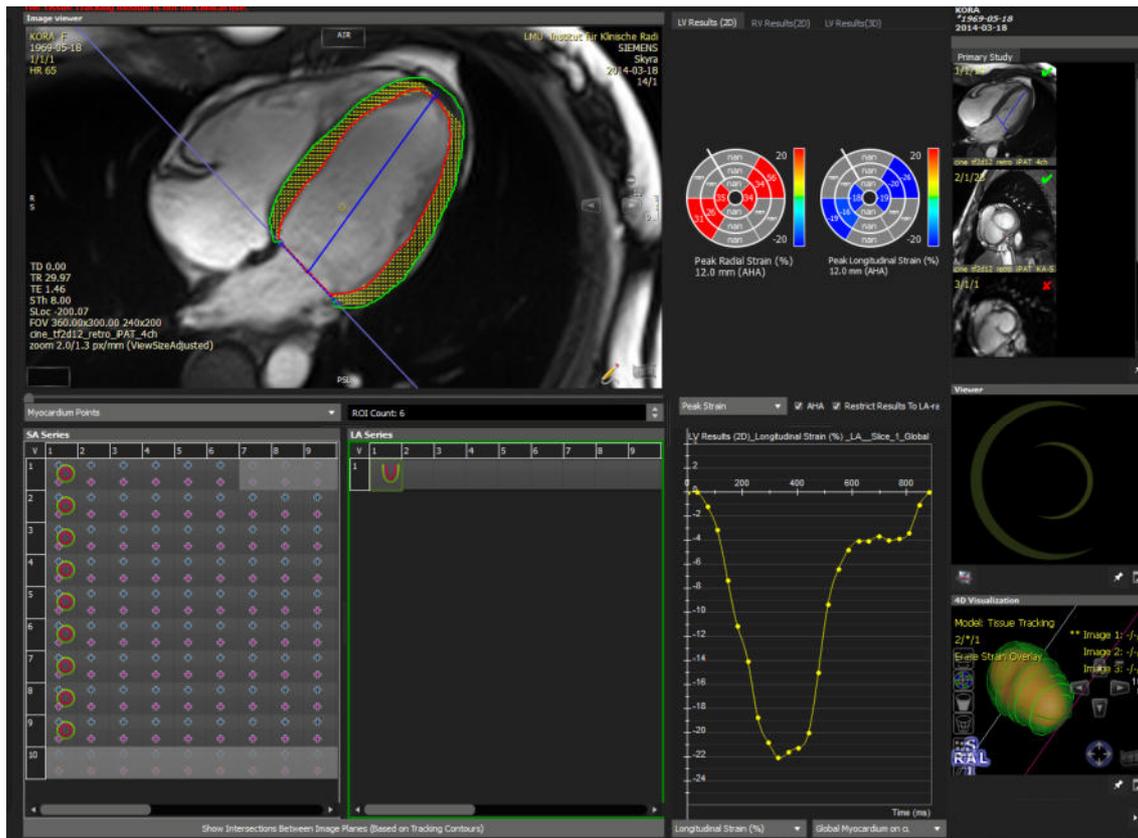


Abbildung 3: Semiautomatische 2D-Strain-Analyse durch CVi⁴² Feature Tracking, 4-Kammerblick

Linker Ventrikel im 4-Kammerblick, longitudinale Achse. Als Referenzpunkte wurden die Ansatzpunkte der Mitralklappe und die Herzspitze markiert. Die blaue Linie verbindet die Ansatzpunkte, CVi⁴². Die Längsachsenansicht konnte nur verwendet werden, wenn der linksventrikuläre Ausflusstrakt nicht mit abgebildet war.

Um die Intra- und Interobersvervariabilität zu ermitteln, wurden die Messungen in einem zeitlichen Abstand von circa 11 Wochen vom gleichen Anwender (A. Scholz, Reader 1) wiederholt durchgeführt. Darüber hinaus wurden 30 aufeinanderfolgende Probanden stichprobenartig von einem zweiten unabhängigen Reader (Dr. med. Tanja Hupka (geb. Zitzelsberger), Diagnostische Radiologie Universitätsklinikum Tübingen, Reader 2) ausgewertet. Zur Wahrung der Verblindung hatten die Auswerter keine Kenntnis

darüber, ob sie Daten eines Diabetikers, Prädiabetikers oder Gesunden auswerten.

2.6 Statistik

Die erhobenen Strainergebnisse wurden in absolute Werte umgewandelt. Den Kategorien (N) Gesamtpopulation, Kontrollen, Prädiabetiker und Diabetiker wurden Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und MRT-Ergebnisse gegenübergestellt. In einer normierten Tabelle wurden die Strainwerte unabhängig von Risikofaktoren ausgewertet mit Angabe von 3 Schichten, die jeweils Herzbasis, -mitte und -spitze darstellen.

Der errechnete Mittelwert wurde mit der jeweiligen \pm Standardabweichung angegeben. Unterschiede in den Gruppen wurden durch paarweisem T-Tests mit Bonferrikorrektur, ANOVA (analysis of variance) und Chi-Quadrat-Test erhoben und tabellarisch aufgeführt.

Das Verhalten von Strain vs HbA1c und die Strainwerte der Probanden mit und ohne Medikation wurden in Streudiagrammen dargestellt.

Als statistisch signifikant erachtet wurden p-Werte mit $p < 0,05$. Alle Analysen wurden mit Stata 14.1 durchgeführt (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Die Intra- und Interobserverreliabilität wurden mittels Bland-Altman-Diagrammen berechnet. Ein ICC (Intraklassen- Korrelationskoeffizient) von 1 steht dabei für volle Übereinstimmung, ein ICC von 0 (Null) für fehlende Übereinstimmung.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Population

Es wurden 400 Probanden in die MRT-Studie eingeschlossen (N=400). Diese hatten wie in den Ein- und Ausschlusskriterien näher beschrieben keinen Herzinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisierungseingriff in der Vorgeschichte und kein Late Gadolinium Enhancement im Kardio-MR. Von den 400 Teilnehmern der Kardio-MRT-Studie wurden 11 Messungen mit einem Late

gadolinium enhancement, welches auf narbige Veränderungen im Myokard hinweist, ausgeschlossen und 13 mit einer EF <55%. Weitere 29 in der LAX wegen unvollständiger Datensätze in der basalen oder apikalen Schicht.

Die Risikofaktoren der Teilnehmer der untersuchten Kohorte wie Rauchen, Hypertonie oder erhöhte Triglyceride sind in Tabelle 4 mit aufgeführt. Die Untersuchungsdauer betrug im Mittel 64,2±10 Minuten und es wurden im Schnitt 12,3±2,5 ml KM verabreicht. In 1,25% wurden Vorkommnisse wie Übelkeit (n=5) beobachtet und bei 2,5% wurde die Untersuchung vorzeitig abgebrochen (n=10.)

Die Gesamtpopulation bestand aus mittelalten Probanden im Mittel von 56,4±9,2 Jahre, davon 55,9% Männern. Die aus der MR-Bildgebung abgeleiteten linksventrikulären Ejektionsfraktion bewegten sich alle im Normalbereich. Der HbA1c des Gesamtkollektivs betrug 5,5±0,6%, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: HbA1c

Variable	Whole Sample	Control	Prediabetes	Diabetes	pvalue
	N=347	N=214 (61,7%)	N=92 (26,5%)	N=41 (11,8%)	
HbA1c (%)	5,5±0,6	5,3±0,3	5,6±0,3	6,5±1,0	<0,001

3.1.1 Risikofaktoren

In Tabelle 5 sind die Risikofaktoren der Population aufgeschlüsselt, worin sich diese unterscheiden und welche Veränderungen bereits im Kardio-MR sichtbar sind, unabhängig von der Strainanalyse.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass sich die Diabetiker im Schnitt älter waren als die Prädiabetiker und die Teilnehmer der Kontrollgruppe (p<0,001). Das Körpergewicht lag bei den Prädiabetikern und Diabetikern bis zu 10kg höher als in der Kontrollgruppe (p<0,001), wobei sich das höchste Körpergewicht mit 89,6±9,0 kg in der Gruppe der Prädiabetiker fand. Bei der Körpergröße ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen. 70,7% der Diabetiker hatten einen erhöhten Blutdruck, wohingegen es bei den

Prädiabetikern 42,4% und bei den Kontrollen nur 21,5% waren ($p < 0,001$). Ebenso signifikante Unterschiede fanden sich bei der Diastole ($p = 0,001$), wobei der höchste diastolische Blutdruckwert sich in der Gruppe der Prädiabetiker fand mit $78,1 \pm 9,7$ mmHg. Bei den Diabetikern betrug dieser $76,7 \pm 10,6$ mmHg. Weiter bestanden signifikante Veränderungen ($p = 0,001$) in der diastolischen myokardialen Masse (g) von $149,4 \pm 31,9$ bei den Diabetikern, $147,1 \pm 30,8$ bei den Prädiabetikern und $133,6 \pm 35,2$ bei den Kontrollen.

Tabelle 5: Risikofaktoren

Variable	Whole Sample	Control	Prediabetes	Diabetes	pvalue
	N = 347	N = 214 (61.7%)	N = 92 (26.5%)	N = 41 (11.8%)	
Age (years)	56.4 ± 9.2	54.5 ± 9.0	58.1 ± 9.0	62.4 ± 7.5	<0.001
Male Gender	194 (55.9%)	106 (49.5%)	58 (63.0%)	30 (73.2%)	0.006
Weight (kg)	81.9 ± 16.0	77.6 ± 15.2	89.6 ± 13.9	87.5 ± 16.8	<0.001
Height (cm)	171.3 ± 9.8	171.0 ± 10.3	172.1 ± 9.5	171.4 ± 7.3	0.687
BMI (kg/m ²)	27.8 ± 4.7	26.4 ± 4.1	30.3 ± 4.6	29.7 ± 4.8	<0.001
Waist Circumference (cm)	97.6 ± 13.7	92.9 ± 12.4	104.7 ± 11.6	106.0 ± 14.0	<0.001
Hip Circumference (cm)	106.5 ± 8.7	104.5 ± 7.8	110.8 ± 9.3	107.4 ± 8.0	<0.001
Waist-To-Hip Ratio	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	<0.001
Smoking					
never-smoker	123 (35.4%)	205 (95.8%)	88 (95.7%)	37 (90.2%)	0.124
ex-smoker	155 (44.7%)	4 (1.9%)	4 (4.3%)	3 (7.3%)	
Smoker	69 (19.9%)	5 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	
Systolic BP (mmHg)	120.3 ± 16.6	116.5 ± 15.2	124.9 ± 15.4	129.8 ± 19.9	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	75.2 ± 9.7	73.6 ± 9.2	78.1 ± 9.7	76.7 ± 10.6	0.001
Hypertension	114 (32.9%)	46 (21.5%)	39 (42.4%)	29 (70.7%)	<0.001
Total Cholesterol (mg/dL)	218.2 ± 36.3	216.0 ± 36.1	225.2 ± 31.5	214.0 ± 45.0	0.090
HDL Cholesterol (mg/dL)	62.7 ± 17.3	65.8 ± 17.8	59.3 ± 13.5	54.3 ± 18.0	<0.001
LDL Cholesterol (mg/dL)	139.6 ± 33.1	138.2 ± 32.4	145.1 ± 30.2	134.2 ± 41.2	0.138
Triglycerides (mg/dL)	127.8 ± 82.0	105.5 ± 61.0	151.1 ± 83.3	191.7 ± 120.5	<0.001
Dyslipidemia	231 (66.6%)	129 (60.3%)	70 (76.1%)	32 (78.0%)	0.007
Myocardial Mass, diastolic (g)	139.1 ± 34.3	133.6 ± 35.2	147.1 ± 30.8	149.4 ± 31.9	0.001
Myocardial Mass, systolic (g)	141.6 ± 38.1	134.1 ± 39.2	153.0 ± 32.8	154.6 ± 34.1	<0.001
Myocardial Mass, diastolic /BSA	71.2 ± 13.5	70.0 ± 13.8	72.4 ± 12.6	74.6 ± 13.0	0.074
Myocardial Mass, systolic /BSA	72.3 ± 15.2	70.1 ± 15.8	75.4 ± 13.7	77.0 ± 13.2	0.002
LV Ejection Fraction	70.1 ± 6.8	69.5 ± 6.3	71.5 ± 7.6	70.4 ± 7.1	0.050

3.2 SAX

Es ergibt sich ein SAX-Gesamtkollektiv von N=347. Davon hatten 41 einen manifesten Diabetes (11,8%), 92 wurden als Prädiabetiker klassifiziert (26,5%) und 214 befanden sich in der Kontrollgruppe (61,7%).

3.2.1 SAX Strain

In der normierten Tabelle 6 (n=347) wurden alle Risikofaktoren statistisch rausgerechnet (normiert) und nur die Strainveränderungen dargestellt.

Radial Strain:

Globalstrain systolisch: Mit $p=0,009$ zeigte sich in der basalen Schicht ein signifikanter Unterschied der Diabetiker mit $31,1\pm 11,9\%$ zur Gruppe der Prädiabetiker mit $34,8\pm 9,5\%$ und $35,0\pm 9,3\%$ bei den Kontrollen. In der mittventrikulären wie apikalen Schicht konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden.

Globalstrain diastolisch: In der basalen Schicht liegt der Unterschied zwischen der Prädiabetikergruppe und den Kontrollen (Prädiabetes $-1,1\pm 1,4\%$, Kontrollen $-0,8\pm 1,0\%$, Diabetiker $-1,0\pm 0,9\%$) mit $p=0,018$. In der apikalen Schicht war sowohl bei Diabetikern vs Kontrollen ($-0,6\pm 4,3\%$ vs $-2,6\pm 4,8\%$) ein signifikanter Unterschied ($p=0,02$), als auch bei den Prädiabetikern ($-0,9\pm 2,6\%$) vs Kontrollen mit $p=0,006$. In der mittleren Schicht zeigte sich kein Unterschied.

Endostrain systolisch: Hier sind keine signifikanten Unterschiede in der apikalen und basalen Schicht zu finden, jedoch in der mittventrikulären Schicht zwischen Prädiabetikern und Kontrollen mit $p=0,016$.

Endostrain diastolisch: In der basalen Schicht unterscheidet sich die Prädiabetikergruppe von der Kontrollgruppe mit $p=0,009$. Die apikale Schicht ist signifikant unterscheidend bei den Diabetikern ($-0,7\pm 5,0\%$) mit $p=0,023$, wie auch bei den Prädiabetikern ($-1,0\pm 3,0$) mit $p=0,007$ zur Kontrollgruppe ($-2,9\pm 5,3$).

Zirkumferentielle Strain:

Globalstrain diastolisch: In der basalen sowie apikalen Schicht unterschied sich die Gruppe der Prädiabetiker zu den Kontrollen (basal mit $p=0,005$, apikal mit $p=0,21$). Hingegen in der mitventrikulären Schicht oder in der Gruppe der Diabetiker zeigten sich keine Unterschiede.

Globalstrain systolisch: Bei der basisnahen Strain unterschieden sich hingegen signifikant die Werte der Diabetiker ($-17,0\pm 4,2\%$) zur Kontrollgruppe ($-19,2\pm 3,0\%$) mit $p=0,000$ als auch zu den Prädiabetikern ($-18,4\pm 3,1\%$) mit $p=0,045$.

Endostrain diastolisch: Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei den Prädiabetikern im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied in der basalen ($p=0,004$) und apikalen Schicht ($p=0,026$), keiner hingegen in der mittventrikulären Schicht.

Endostrain systolisch: Hier findet sich bei den Diabetikern ($-20,1\pm 4,4\%$) vs Kontrollgruppe ($-21,7\pm 3,2$) mit $p=0,013$ ein signifikanter Unterschied in der basalen Schicht. In der mitventrikulären Schicht findet sich der signifikante Unterschied mit $p=0,014$ zwischen den Prädiabetikern und Kontrollen. Die apikale Schicht bleibt ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: p-Werte Strain

			slice	variablename	Whole Sample	Control	Prediabetes	Diabetes	pvalue(global)	pvalue(to control)		pvalue(all)			r Strain vs. HbA1c
					N = 347	N = 214 (61.7%)	N = 92 (26.5%)	N = 41 (11.8%)		prediabetes vs control	diabetes vs control	prediabetes vs control	diabetes vs control	prediabetes vs diabetes	
radial	global	Systole (max)	4	u3mr13_rs4g max	35.0 ± 9.3	35.8 ± 8.5	34.8 ± 9.5	31.1 ± 11.9	0.012	0.738	0.006	1.000	0.009	0.104	-0.12
			7	u3mr13_rs7g max	47.7 ± 13.6	46.6 ± 12.9	50.6 ± 14.9	47.0 ± 13.7	0.055	0.035	1.000	0.052	1.000	0.468	0.02
			9	u3mr13_rs9g max	58.4 ± 15.7	58.6 ± 14.3	58.8 ± 14.5	56.2 ± 23.0	0.640	1.000	0.744	1.000	1.000	1.000	-0.09
		Diastole (min)	4	u3mr13_rs4g min	-0.9 ± 1.1	-0.8 ± 1.0	-1.1 ± 1.4	-1.0 ± 0.9	0.020	0.012	0.590	0.018	0.885	1.000	0.03
			7	u3mr13_rs7g min	-0.5 ± 1.4	-0.5 ± 1.3	-0.5 ± 1.5	-0.3 ± 1.6	0.482	1.000	0.461	1.000	0.692	1.000	0.13
			9	u3mr13_rs9g min	-1.9 ± 4.3	-2.6 ± 4.8	-0.9 ± 2.6	-0.6 ± 4.3	0.001	0.004	0.015	0.006	0.022	1.000	0.14
	endo	Systole (max)	4	u3mr13_rs4en max	44.1 ± 11.8	44.4 ± 10.9	44.9 ± 12.3	40.8 ± 14.8	0.142	1.000	0.138	1.000	0.207	0.178	-0.08
			7	u3mr13_rs7en max	60.5 ± 18.8	58.5 ± 17.9	65.0 ± 20.3	61.1 ± 18.4	0.020	0.011	0.811	0.016	1.000	0.803	0.03
			9	u3mr13_rs9en max	79.6 ± 78.6	75.6 ± 18.8	77.0 ± 18.4	103.9 ± 214.3	0.110	1.000	0.076	1.000	0.115	0.229	0.03
		Diastole (min)	4	u3mr13_rs4en min	-1.0 ± 1.3	-0.9 ± 1.1	-1.4 ± 1.6	-1.2 ± 1.1	0.009	0.006	0.324	0.009	0.486	1.000	0.02
			7	u3mr13_rs7en min	-0.5 ± 1.6	-0.6 ± 1.5	-0.5 ± 1.7	-0.3 ± 1.8	0.575	1.000	0.587	1.000	0.881	1.000	0.13
			9	u3mr13_rs9en min	-2.1 ± 4.9	-2.9 ± 5.3	-1.0 ± 3.0	-0.7 ± 5.0	0.001	0.005	0.015	0.007	0.023	1.000	0.14
circumferential	global	Diastole (max)	4	u3mr13_cs4g max	1.1 ± 1.4	0.9 ± 1.1	1.5 ± 2.0	1.2 ± 1.1	0.006	0.003	0.401	0.005	0.601	1.000	-0.02
			7	u3mr13_cs7g max	0.8 ± 1.9	0.9 ± 2.0	0.7 ± 1.7	0.5 ± 1.7	0.401	0.836	0.435	1.000	0.653	1.000	-0.11
			9	u3mr13_cs9g max	2.8 ± 7.4	3.8 ± 8.5	1.2 ± 3.0	1.4 ± 7.2	0.012	0.014	0.127	0.021	0.190	1.000	-0.10
		Systole (min)	4	u3mr13_cs4g min	-18.7 ± 3.3	-19.2 ± 3.0	-18.4 ± 3.1	-17.0 ± 4.2	0.000	0.115	0.000	0.172	0.000	0.045	0.15
			7	u3mr13_cs7g min	-23.2 ± 3.6	-22.9 ± 3.6	-23.9 ± 3.6	-23.0 ± 3.4	0.068	0.044	1.000	0.066	1.000	0.514	-0.02
			9	u3mr13_cs9g min	-25.6 ± 3.4	-25.7 ± 3.1	-25.7 ± 3.3	-24.6 ± 4.7	0.126	1.000	0.091	1.000	0.136	0.246	0.12
	endo	Diastole (max)	4	u3mr13_cs4en max	1.3 ± 1.7	1.1 ± 1.4	1.7 ± 2.4	1.5 ± 1.5	0.004	0.002	0.221	0.004	0.331	1.000	-0.01
			7	u3mr13_cs7en max	0.9 ± 2.2	1.0 ± 2.3	0.8 ± 1.9	0.6 ± 2.0	0.515	0.998	0.579	1.000	0.869	1.000	-0.11
			9	u3mr13_cs9en max	3.2 ± 8.7	4.4 ± 10.0	1.4 ± 3.5	1.7 ± 8.8	0.016	0.018	0.153	0.026	0.230	1.000	-0.09
		Systole (min)	4	u3mr13_cs4en min	-21.5 ± 3.4	-21.7 ± 3.2	-21.5 ± 3.3	-20.1 ± 4.4	0.016	1.000	0.008	1.000	0.013	0.091	0.12
			7	u3mr13_cs7en min	-26.1 ± 4.0	-25.7 ± 4.0	-27.1 ± 4.0	-26.4 ± 3.7	0.017	0.009	0.580	0.014	0.869	1.000	-0.05
			9	u3mr13_cs9en min	-29.1 ± 3.5	-29.1 ± 3.3	-29.3 ± 3.1	-28.4 ± 4.9	0.352	1.000	0.410	1.000	0.616	0.479	0.09

- **Zu Tabelle 6: p-Werte Strain:** Pvalue (global): pvalue aus ANOVA, H0: Mittelwert aller drei Gruppen ist gleich. Wenn $p < 0.05$ => mindestens einer der drei Mittelwerte ist unterschiedlich.
Pvalue (Tocontrol): pvalue aus t-test zur Kontrollgruppe mit Bonferroni-Korrektur für 2x testen, H0: Mittelwerte sind jeweils gleich. Wenn $p < 0.05$ => Mittelwert ist signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe.
Pvalue (all): pvalue aus t-test, paarweise, mit Bonferroni-Korrektur für 3x testen, H0: Mittelwerte sind jeweils gleich. Wenn $p < 0.05$ => Mittelwert ist signifikant unterschiedlich zur Referenzgruppe.
 r = pearsonscher Korrelationskoeffizient (lineare Korrelation).
pvalue(tocontrol) [pre]diabetes vs control und pvalue(all) pre]diabetes to control sind nicht die gleichen, wegen unterschiedlicher Bonferroni-Korrektur: pvalue(tocontrol) ist für 2x testen adjustiert, pvalue(all) für 3x testen, deshalb ist pvalue(all) immer größer.

3.3 LAX

Die Auswertung der longitudinalen Strain anhand der Vierkammer-Cine Sequenz war nur bei einem deutlich kleineren Kollektiv von $n=261$ Probanden möglich; die übrigen wurden auf Grund einer unsaubereren Angulation des Vierkammerblickes und damit dem Einfluss des linksventrikulären Ausflusstraktes ausgeschlossen. Von den $N=261$ befanden sich 28 Probanden in der Diabetiker-, 69 in der Prädiabetiker- und 164 in der Kontrollgruppe. Bei der statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Longitudinale Strain

				Whole Sample	Control	Prediabetes	Diabetes			
			variablename	N = 261	N = 164	N = 69	N = 28	pvalue (mindestens eine Gruppe ist unterschiedlich)	pvalue control vs prediabetes	pvalue control vs diabetes
longitudinal	global	max	U3MR13_LSMAX	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.8	0.4 ± 0.9	0.719	1	0.881
		min	U3MR13_LSMIN	-20.1 ± 3.1	-20.2 ± 2.7	-20.3 ± 3.8	-18.9 ± 3.2	0.122	1	0.096
	endo	max	U3MR13_LSENMAX	0.3 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.8	0.5 ± 1.0	0.445	1	0.409
		min	U3MR13_LSENMIN	-20.6 ± 3.3	-20.7 ± 2.9	-20.8 ± 4.1	-19.3 ± 3.2	0.0904	1	0.0803

3.4 Strain vs HbA1c

In den Streudiagrammen zeigte sich keine deutliche Trennkante der Strainwerte zwischen den Probanden mit oder ohne Medikation, siehe Abb. 4-27. Auch in der tabellarischen Gegenüberstellung konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden ($P > 0,05$), siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Korrelation HbA1c und Strain

	With medication		Without medication	
	N = 23		N = 18	
	rho	p-value	rho	p-value
rs4glmax	-0.45	0.033	-0.32	0.194
rs7glmax	-0.21	0.335	-0.20	0.417
rs4glmin	0.11	0.605	-0.21	0.397
rs7glmin	0.51	0.014	0.25	0.311
rs4enmax	-0.39	0.062	-0.31	0.206
rs7enmax	-0.20	0.372	-0.18	0.487
rs4enmin	0.13	0.564	-0.26	0.291
rs7enmin	0.50	0.016	0.31	0.205
cs4glmax	-0.14	0.525	0.19	0.446
cs7glmax	-0.54	0.008	-0.27	0.274
cs4glmin	0.38	0.075	0.30	0.231
cs7glmin	0.19	0.374	0.22	0.383
cs4enmax	-0.14	0.534	0.21	0.409
cs7enmax	-0.54	0.008	-0.36	0.148
cs4enmin	0.30	0.165	0.30	0.231
cs7enmin	0.15	0.493	0.11	0.652
	With Medication		Without Medication	
	N = 20		N = 8	
	rho	p-value	rho	p-value
lsmin	0.35	0.126	0.43	0.299
lsmax	-0.06	0.788	0.14	0.752
lsenmin	0.34	0.142	0.29	0.501
lsenmax	-0.06	0.796	-0.05	0.935

Strain vs HbA1c Abb 4-27

r = pearsonscher Korrelationskoeffizient (lineare Korrelation)

- control
- prediabetes
- diabetes

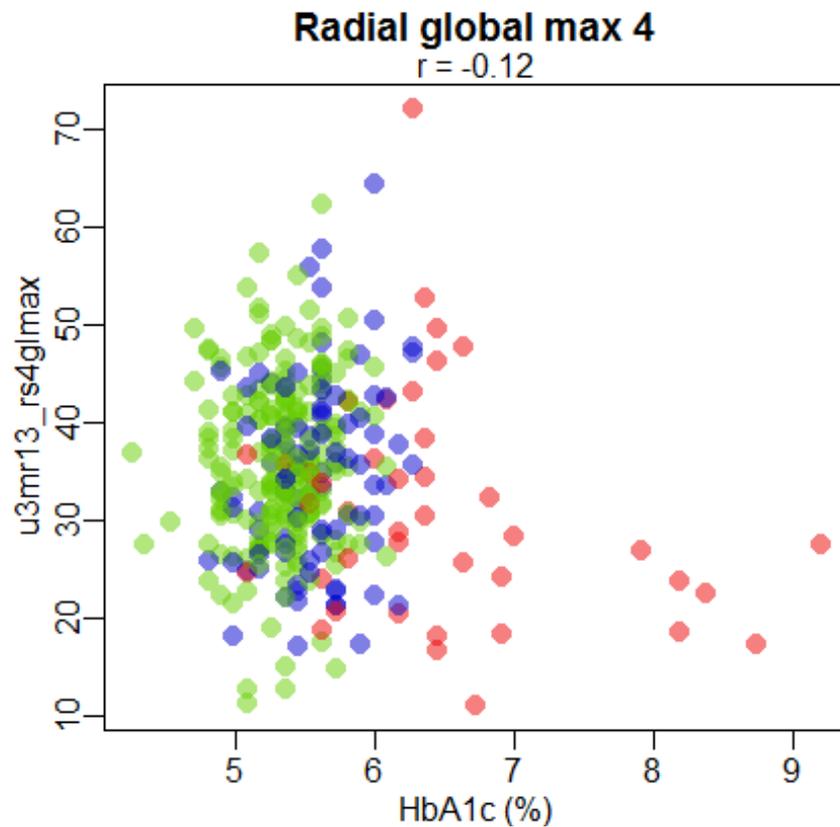


Abbildung 4: Radial global max basal

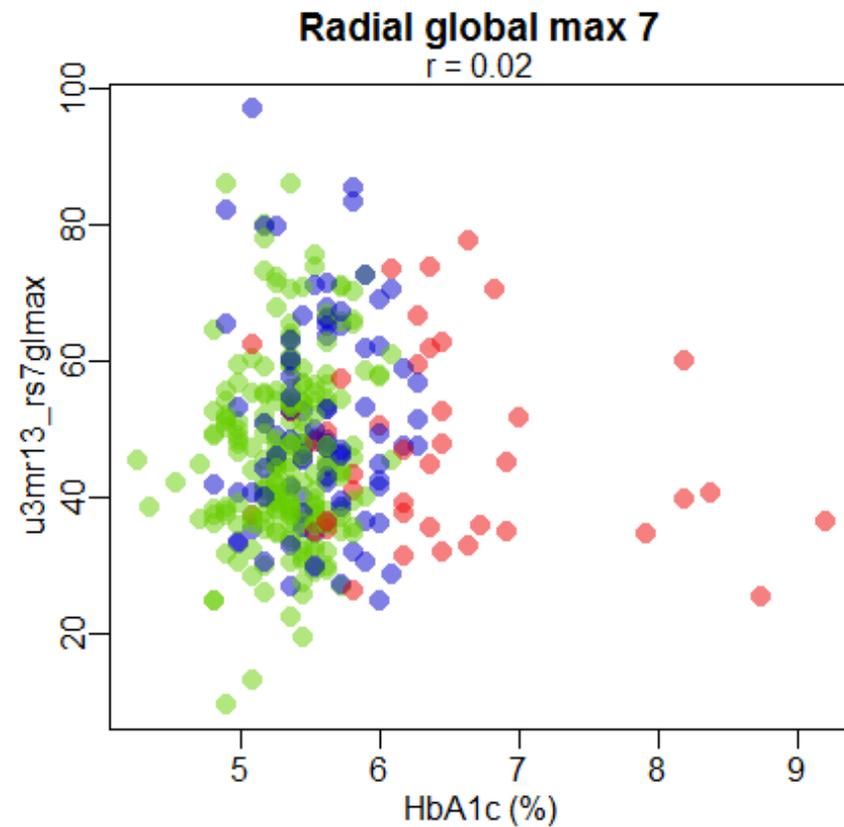


Abbildung 5: Radial global max mittventrikulär

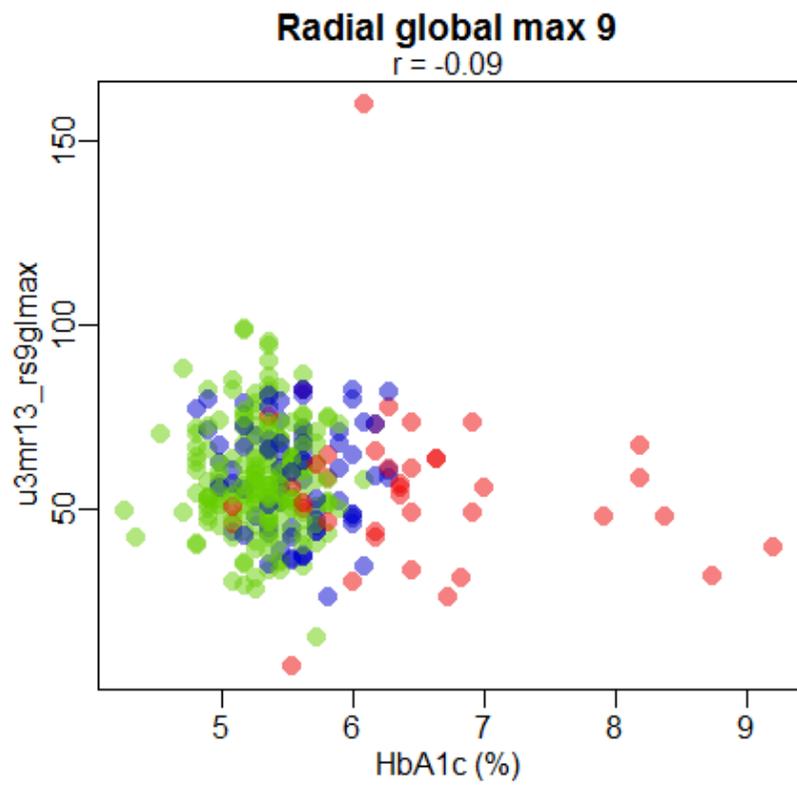


Abbildung 6: Radial global max apikal

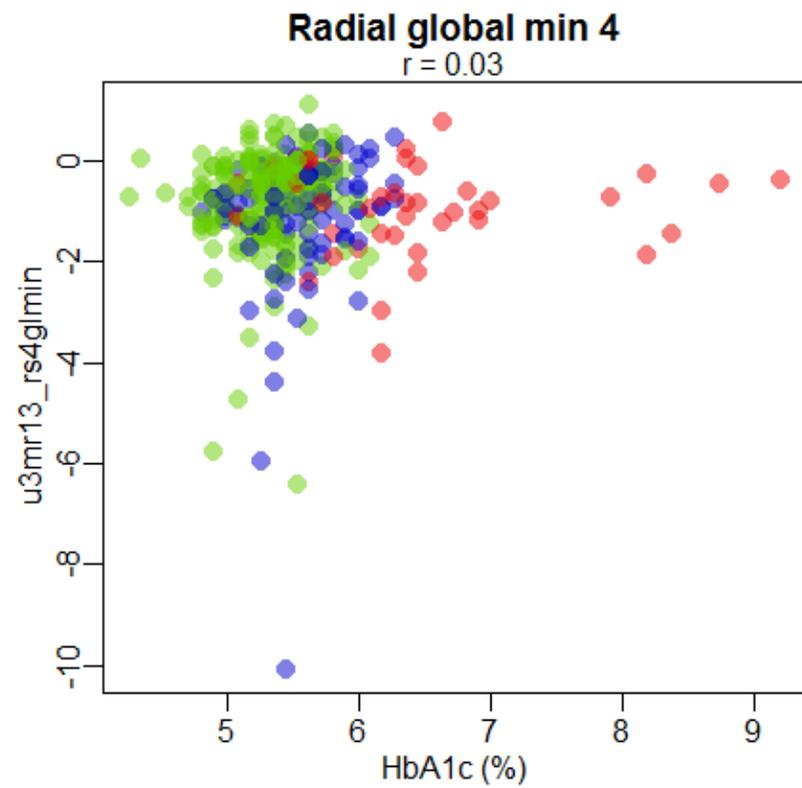


Abbildung 7: Radial global min basal

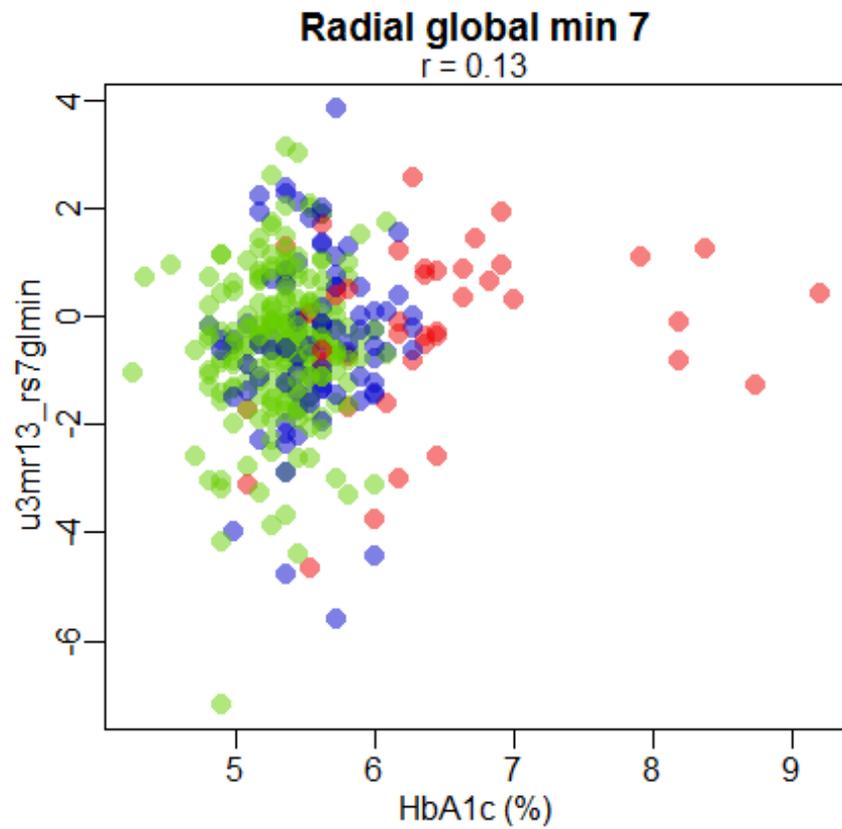


Abbildung 8: Radial global min mittventrikulär

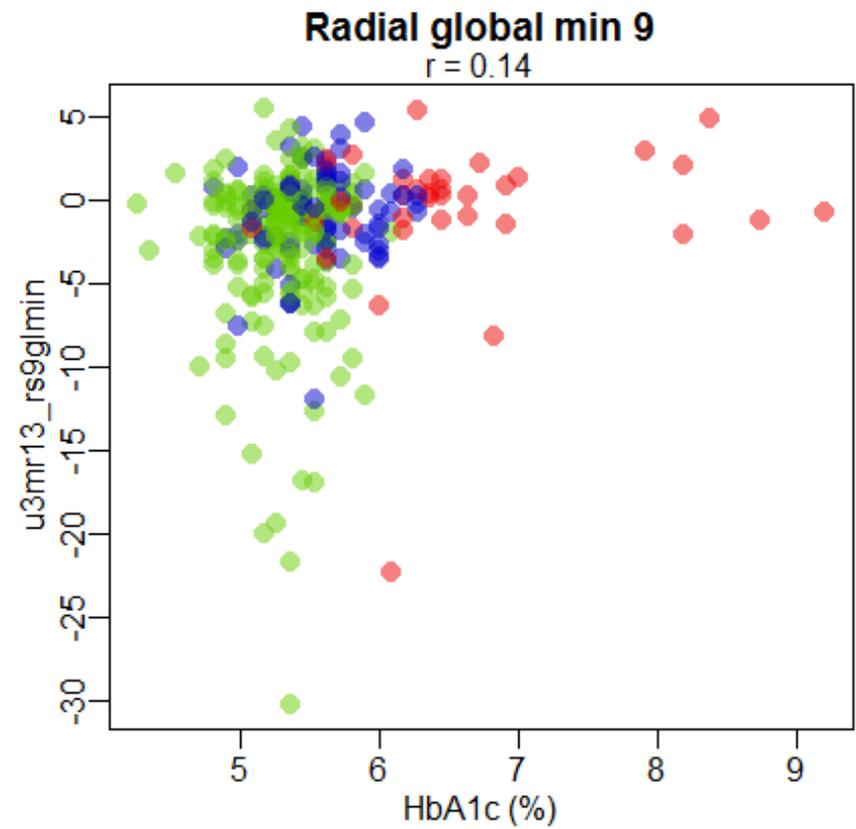


Abbildung 9: Radial global min apikal

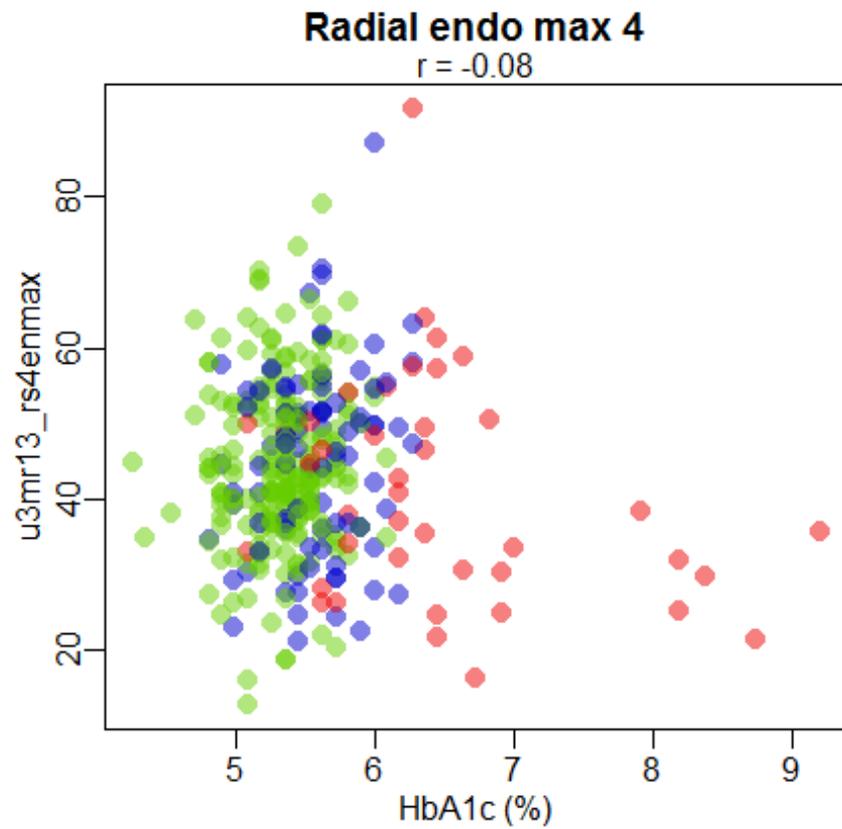


Abbildung 10: Radial endo max basal

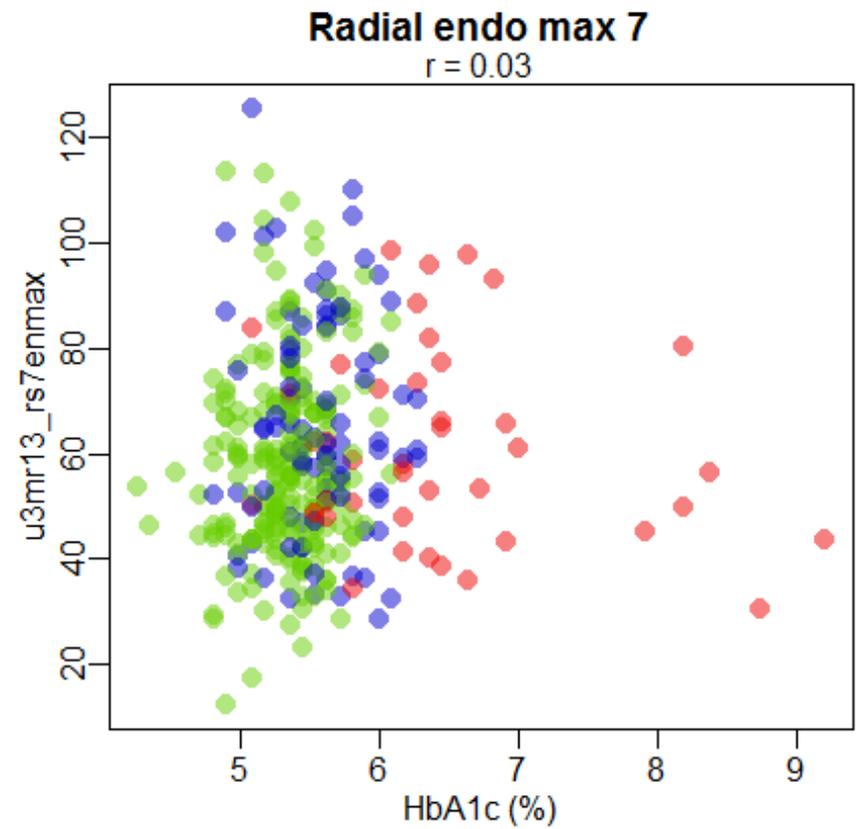


Abbildung 11: Radial endo max mittventrikulär

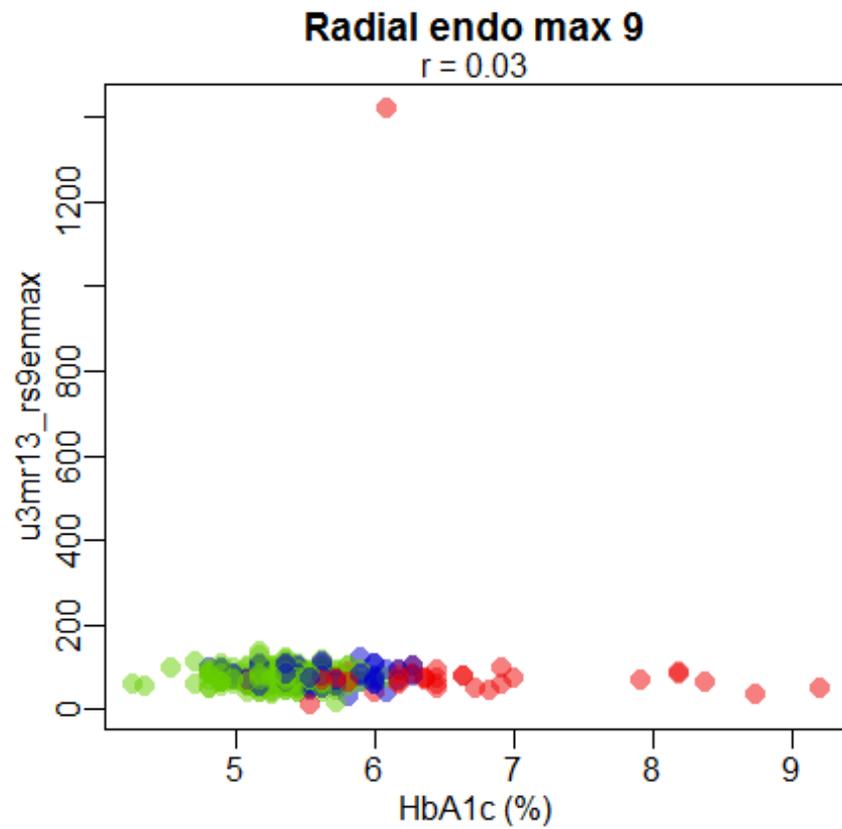


Abbildung 12: Radial endo max apikal

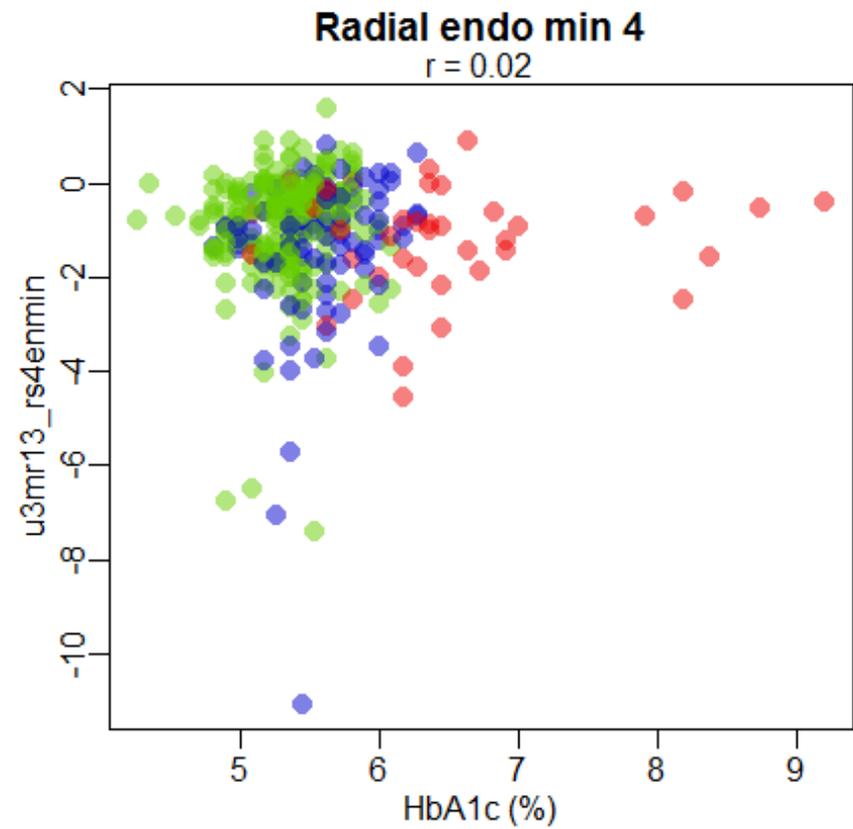


Abbildung 13: Radial endo min basal

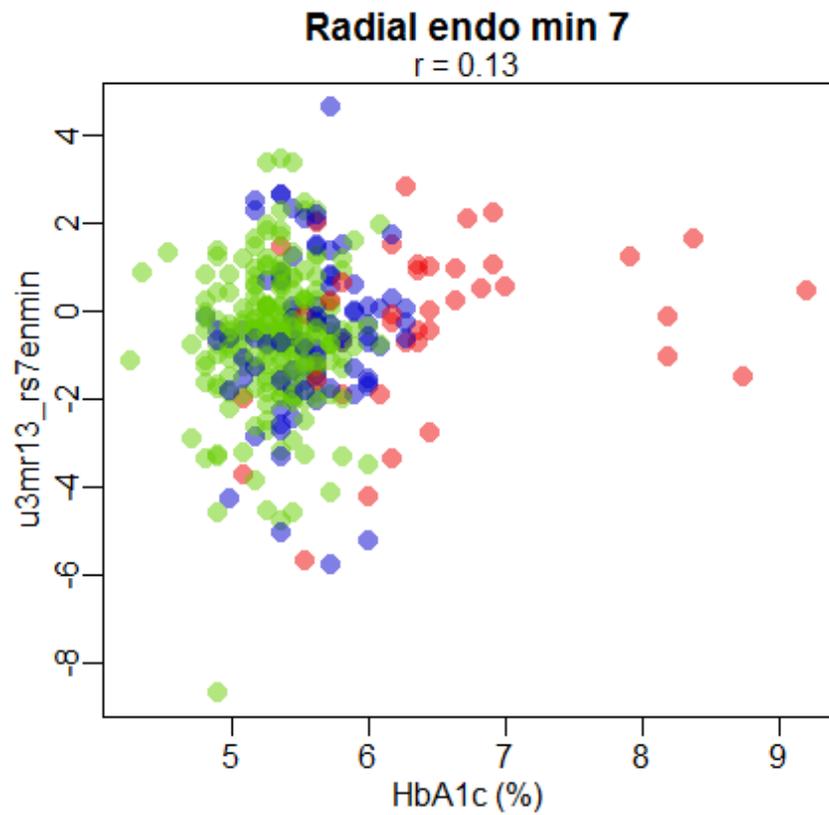


Abbildung 14: Radial endo min mittventrikulär

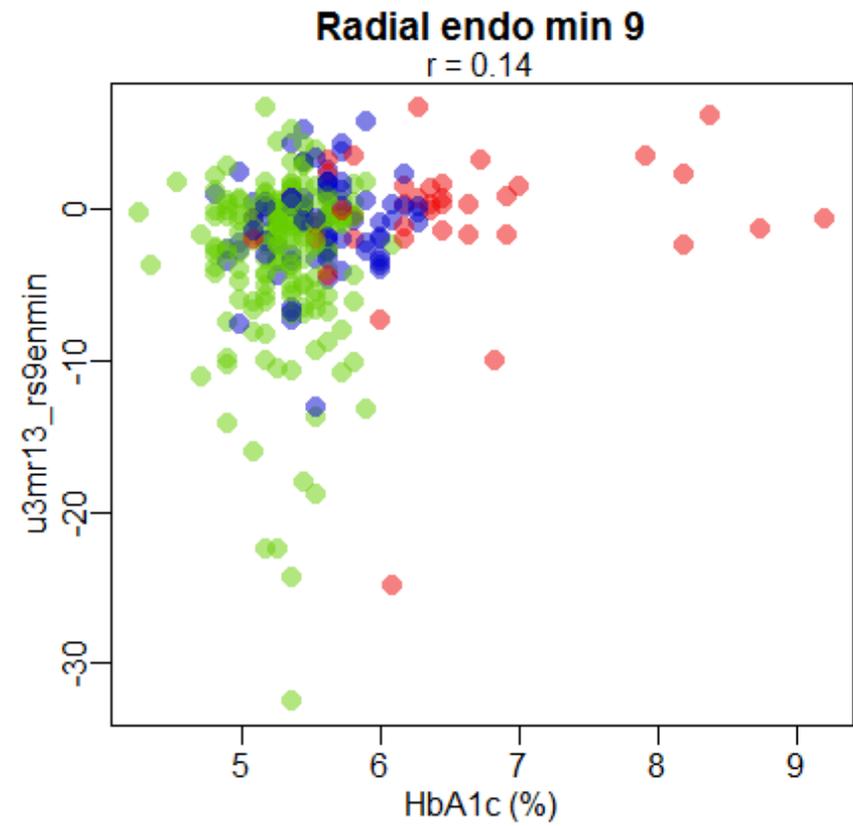


Abbildung 15: Radial endo min apikal

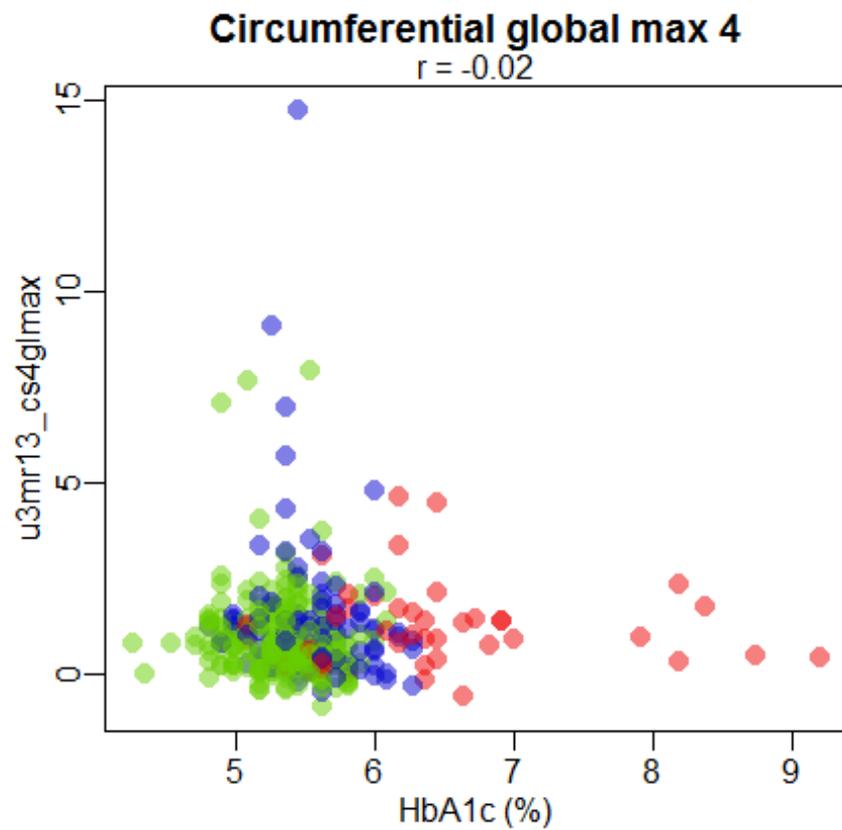


Abbildung 16: zirkumferentiell global max basal

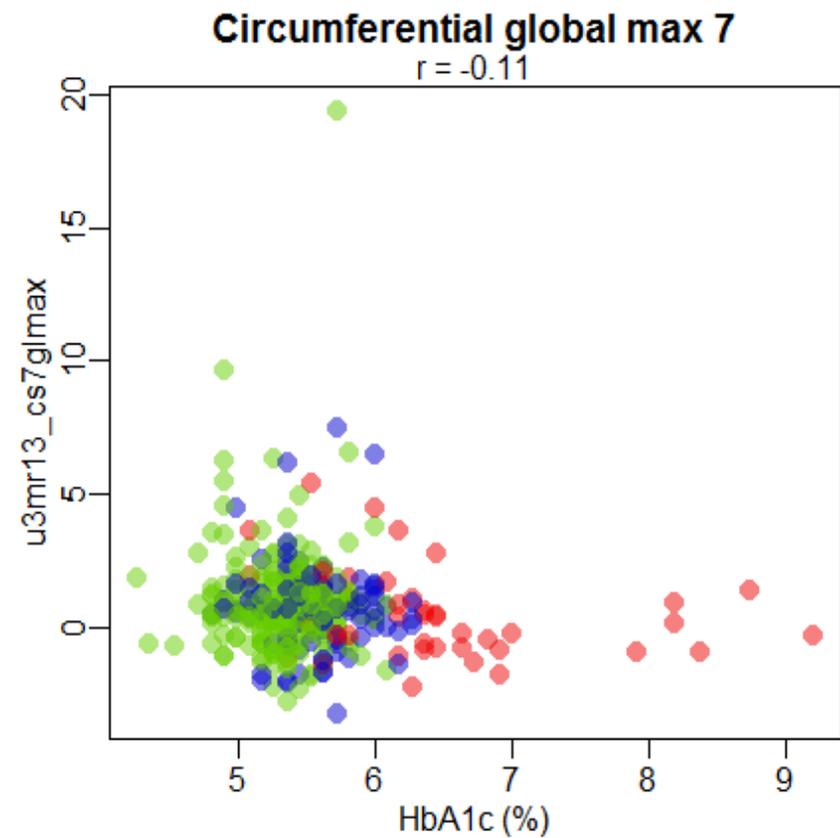


Abbildung 17: zirkumferentiell global max mittventrikulär

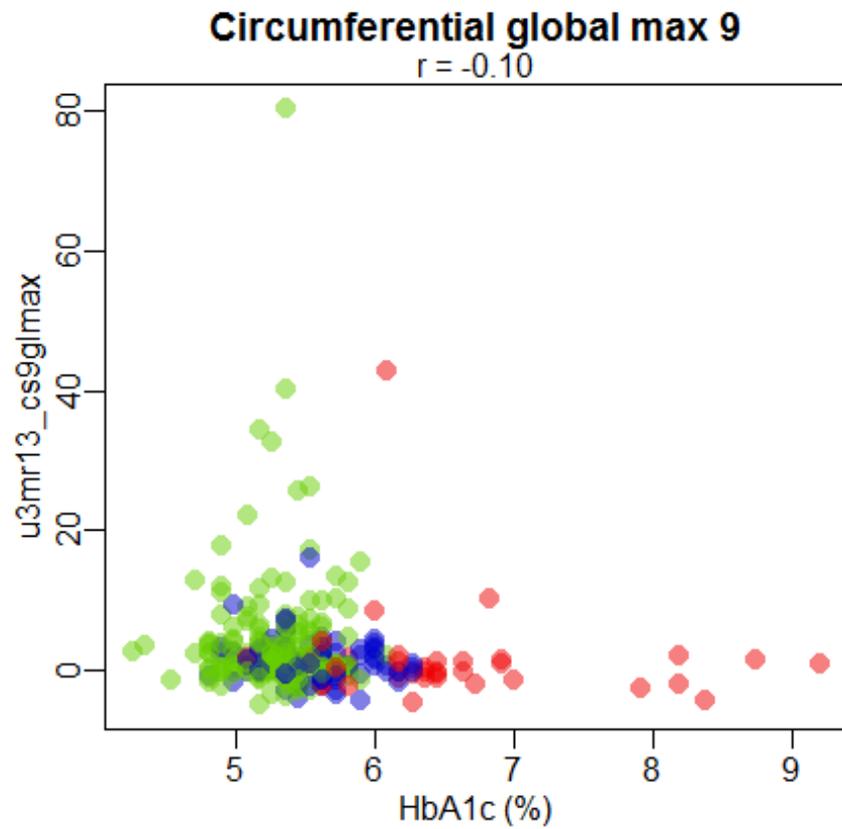


Abbildung 18: zirkumferentiell global max apikal

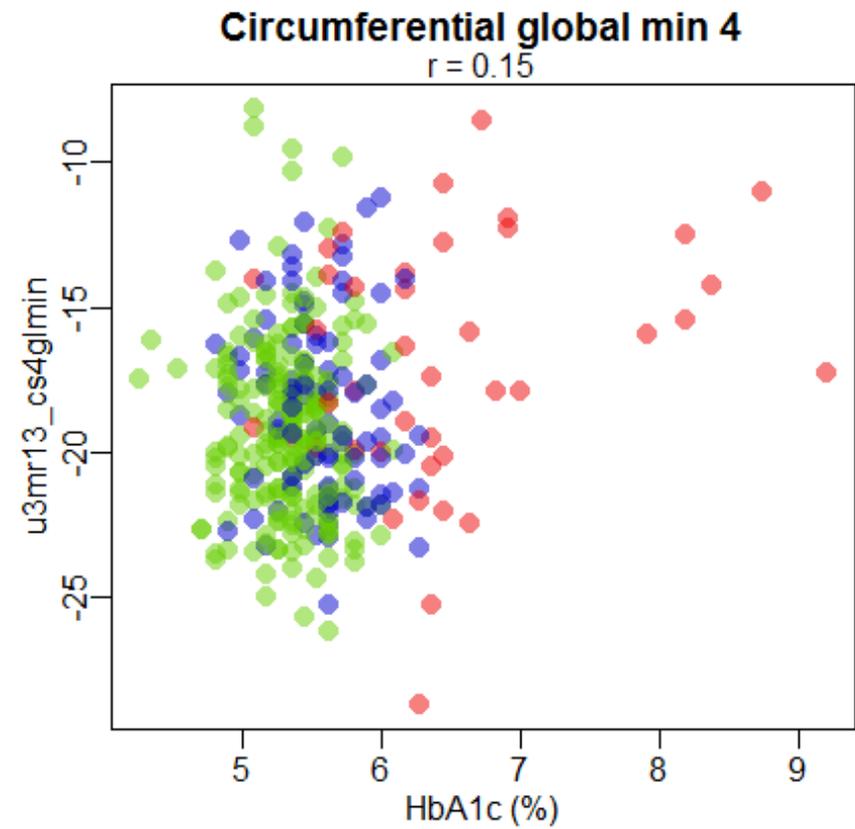


Abbildung 19: zirkumferentiell global min basal

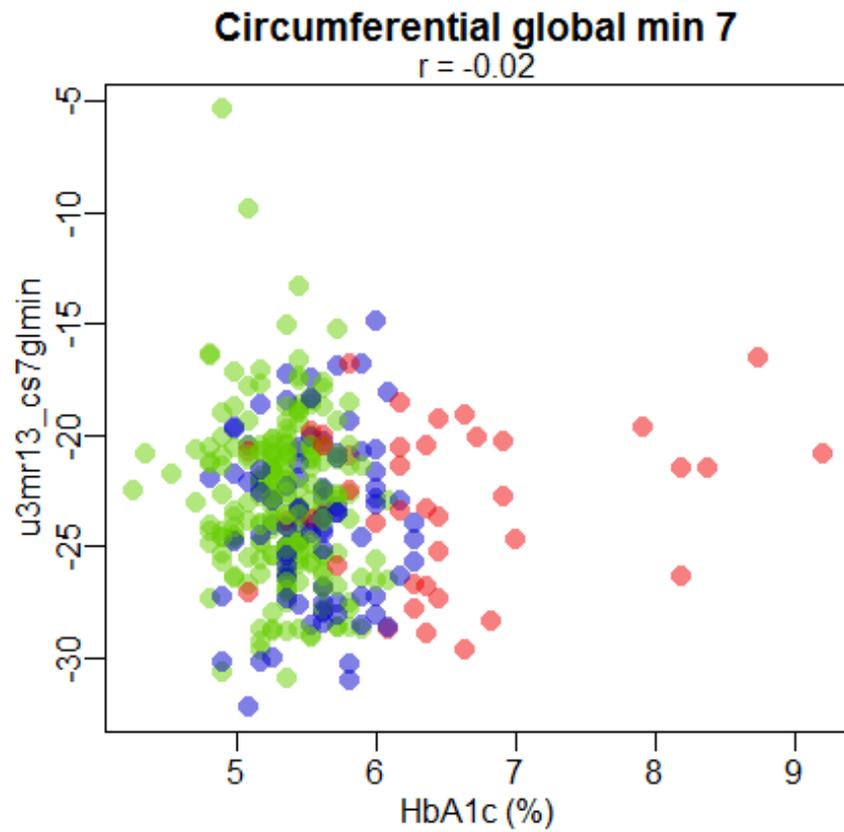


Abbildung 20: zirkumferentiell global min mittventrikulär

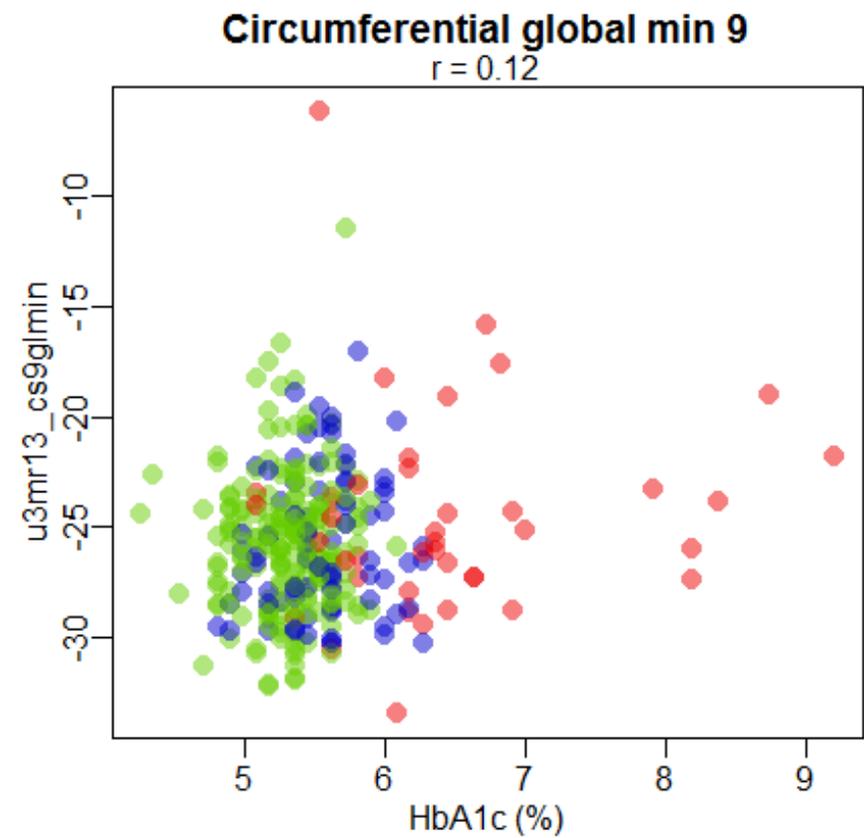


Abbildung 21: zirkumferentiell global min apikal

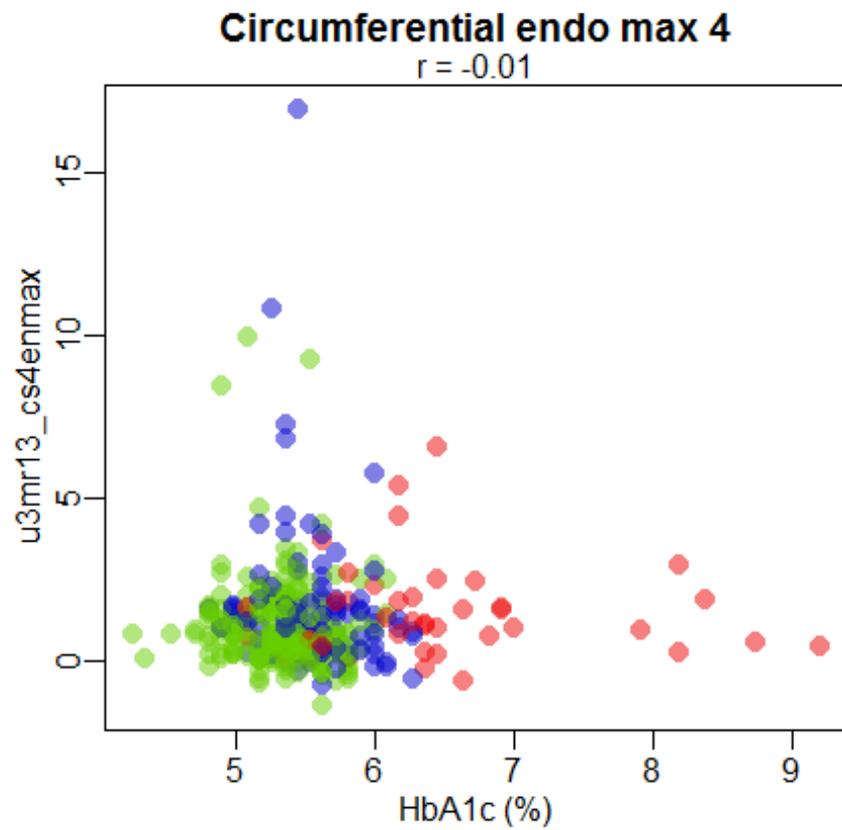


Abbildung 22: zirkumferentiell endo max basal

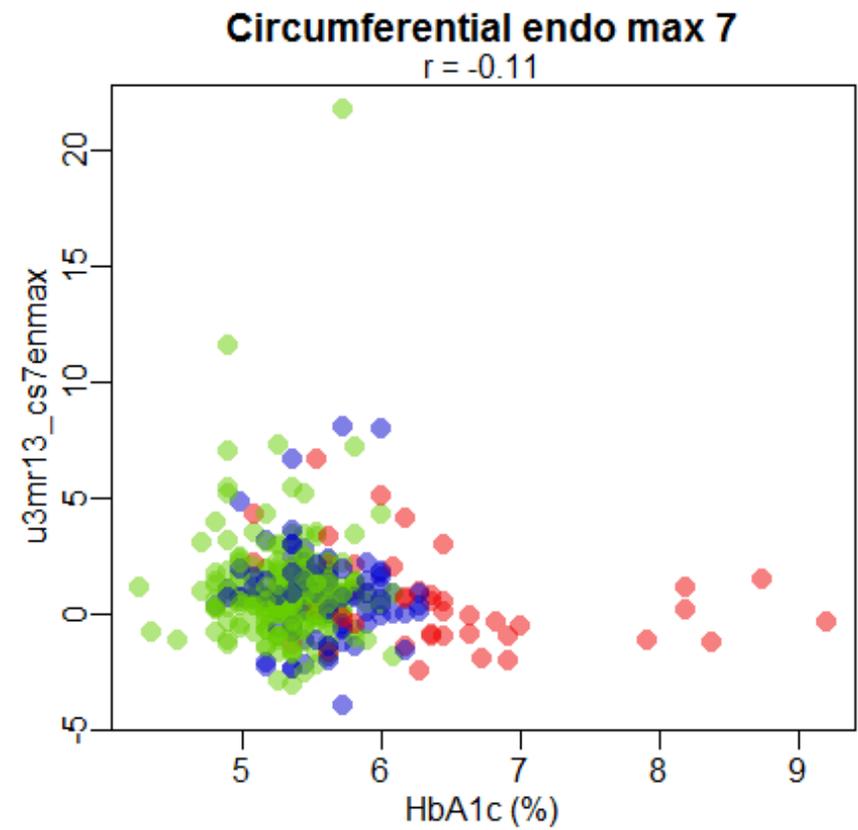


Abbildung 23: zirkumferentiell endo max mittventrikulär

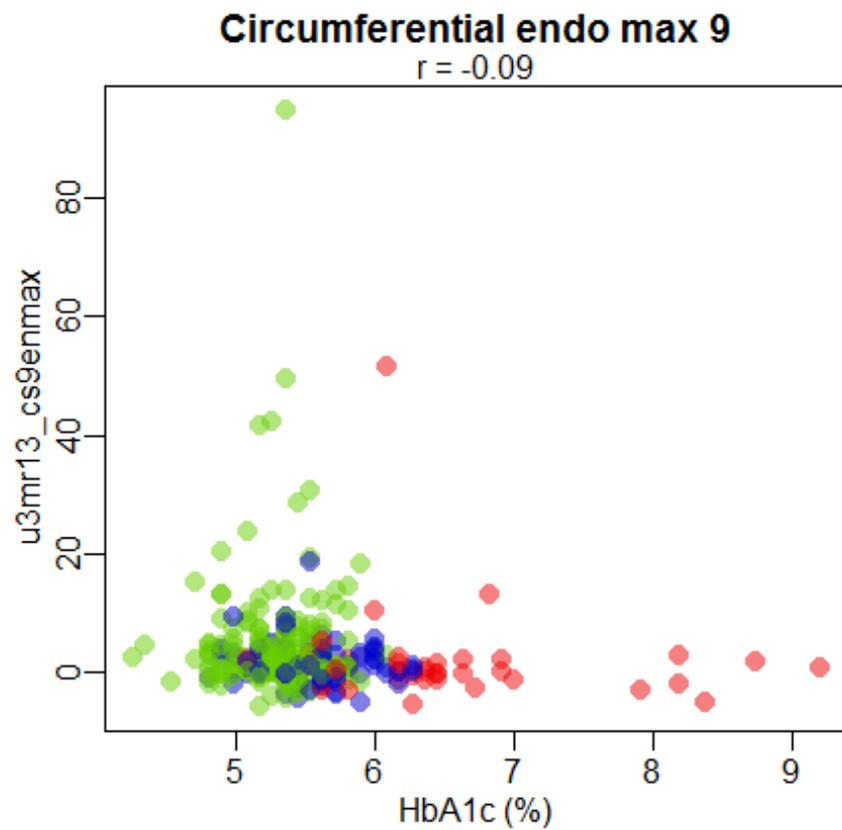


Abbildung 24: zirkumferentiell endo max apikal

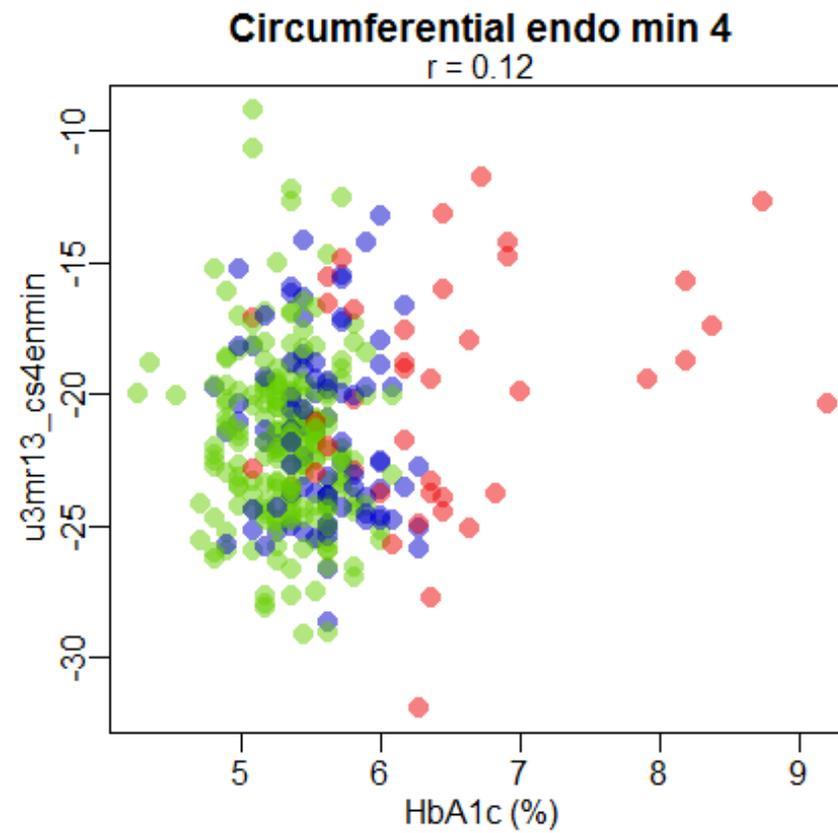


Abbildung 25: zirkumferentiell endo min basal

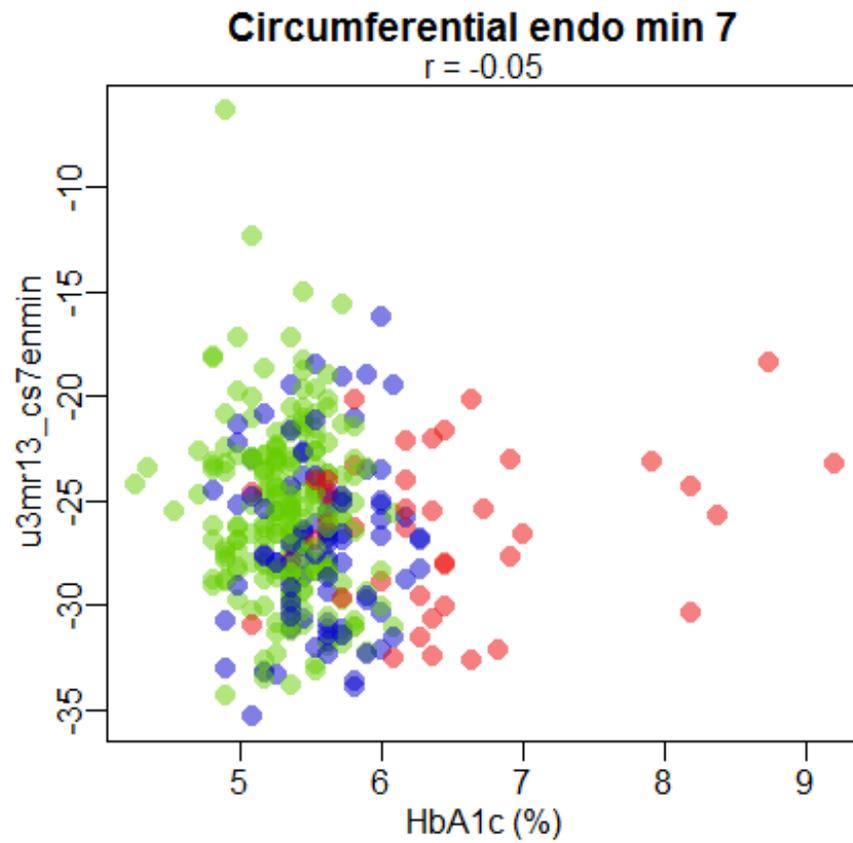


Abbildung 26: zirkumferentiell endo min mittventrikulär

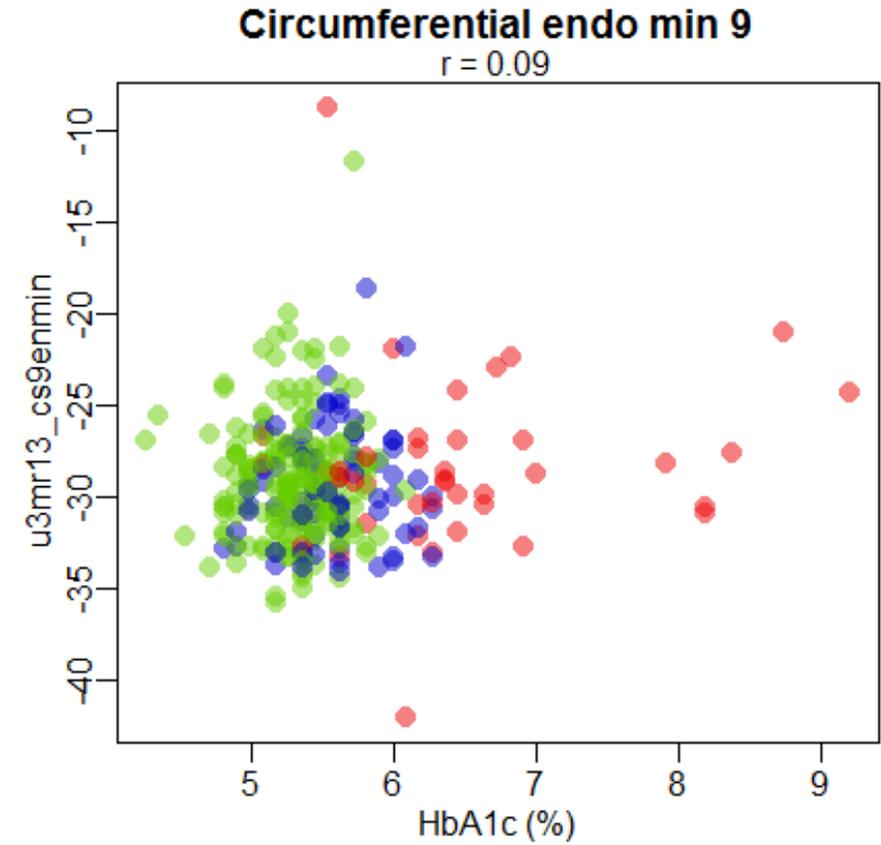


Abbildung 27: zirkumferentiell endo min apikal

3.5 Unterschiede zwischen den Gruppen

Die Anzahl der Diabetiker war mit $N=41$ deutlich geringer als die der Prädiabetiker ($N=92$) und die der Kontrollen ($N=214$). Im Schnitt waren die Diabetiker älter ($61,2 \pm 7,5$ Jahre).

Wie in der statistischen Auswertung gezeigt, waren die Strainergebnisse in der Diabetikergruppe teilweise besser als die der Prädiabetiker. Besonders in der Diastole in den basisnahen und Abschnitten zeigten die Prädiabetiker schlechtere zirkumferentielle und radiale Strainwerte als die Diabetiker und Kontrollen. Die Gruppe der Diabetiker hingegen hatte schlechtere Strainwerte in den basisnahen Abschnitten in der Systole. Statistisch signifikante Veränderungen des Strainverhaltens waren sowohl bei den Diabetikern als auch den Prädiabetikern in der zirkumferentiellen und radialen Strain zu finden. Nicht hingegen in der longitudinalen Strainanalyse.

Zwischen den Gruppen mit oder ohne Medikation bezüglich des Ausdehnungsverhaltens konnte kein Unterschied aufgezeigt werden.

3.6 Reproduzierbarkeit

Die Datenauswertung kardialen Ausdehnung erfolgte retrospektiv mit CVi^{42} Feature Tracking auf Intra- und Interobserver-Reliabilität. Berechnet wurden die Messunterschiede mittels Bland-Altman-Diagrammen.

Die geringsten Abweichungen fanden sich in der Intrarater-Reliabilität mit einem ICC zwischen 0.79 und 0.93. Der ICC der Interrater-Reliabilität für die radiale Strain war mit 0.59 nur mäßig. Eine gute Übereinstimmung fand sich jedoch bei der longitudinalen (ICC 0.73) und zirkumferentiellen Strain (ICC 0.70)

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse und Ziele der Arbeit

Da die Anzahl der Prädiabetiker zunehmend steigt, ist somit längerfristig auch eine Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen zu erwarten (42, 86). Daher ist dauerhaft eine Anpassung von Diagnostik und Therapie nötig, um Betroffene mit asymptomatischem Prädiabetes frühzeitig zu identifizieren.

Durch MR-basiertes multiparametrisches Feature-Tracking wurden in dieser Fall-Kohorten-Studie Strainwerte von Diabetikern, Prädiabetikern und Gesunden miteinander verglichen. Wie auch bereits in anderen Studien beschrieben, konnten wir zeigen, dass die Bilderauswertung mittels CV_i^{42} , basierend auf SSFP MRT-Bildern, zu reproduzierbaren Ergebnissen führte (ICC Interrater-Reliabilität bis 0.73) (90, 91).

Veränderungen im Strainverhalten traten nicht nur bei Diabetikern, sondern auch bei Prädiabetikern auf. Besonders in der zirkumferentiellen und radialen Strain waren signifikante Unterschiede darstellbar. Dies zeigt, dass es bereits im prädiabetischen Stadium zu pathologischen Veränderungen im kardiovaskulären System kommt, die, insbesondere in der Diastole, zu einem Strainmissverhalten führen. Erhöhte Blutglukosewerte stellen dabei einen direkten Risikofaktor für die Entstehung der Kardiomyopathie dar (21, 22, 30, 31). Dies konnte bei dem hiesigen Kollektiv jedoch nicht nachvollzogen werden.

Grund dafür, dass in unserer Studie die Strainwerte bei Probanden mit Prädiabetes teilweise schlechter als die der Diabetiker waren, könnte dadurch beeinflusst sein, dass die Gruppe der bei uns untersuchten Diabetiker hinsichtlich ihres HbA1c sehr gut eingestellt war ($HbA1c: 6,5 \pm 1,0$). Zudem sind Patienten mit einem bereits diagnostiziertem Diabetes mellitus meist in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle.

Auch kann die Einnahme von Metformin ursächlich dafür sein, dass die Strainwerte besser ausfielen. Metformin mit seiner unter anderem protektiven Wirkung an den kardiovaskulären Endpunkten sorgt für eine Verbesserung der kardiomyozytären Kontraktilität. Eine Studie 2011 von Aguilar zeigte, dass es unter Therapie mit Metformin zu einer geringeren Sterberate bei Patienten mit Diabetes und bestehender Herzinsuffizienz kam (95). Bei einer Studie 2015 an Kardiomyozyten von Mäusen, erschienen im Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, konnte nachgewiesen werden, dass Metformin die Funktion des endoplasmatischen Retikulums der Herzmuskelzellen stabilisierte und somit positiv inotrope Effekte nach sich zog (96). Da nach der diätetischen Einstellung zu Beginn einer Therapie bei Diabetes-Typ 2 meist die Metformintherapie begonnen wird, kann dies Grund für die besseren Strainwerte

unserer Diabetiker im Vergleich zu den asymptomatischen Prädiabetikern sein. Damit stützen die gewonnenen Ergebnisse auch die Resultate der oben genannten Studien zu Metformin.

Weiter kann es im Verlauf der diabetischen Stoffwechselerkrankung zu kardiovaskulärem Remodelling durch körpereigene Kompensationsmechanismen kommen (97). Diese sind noch weitestgehend unverstanden, bieten jedoch Ansatz für weitere Untersuchungen und Therapiemöglichkeiten.

4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Arbeiten

Die MR-basierte Kardio-Strainanalyse ist ein neueres diagnostisches Mittel zur Erfassung globaler und regionaler Herzerkrankungen (30, 89). In früheren Kardio-MR und Echokardiographie-Studien stellte sich heraus, dass es bereits im prädiabetischen Stadium zu pathologischen Veränderungen kommt. Wie auch Qiaos in seiner Arbeit an Hasenherzen bereits zeigen konnte, treten pathologische Veränderungen des longitudinalen und zirkumferentiellen Endostrains bereits im prädiabetischen Stadium auf (37). Speziell die Verminderung der diastolischen linksventrikulären Füllung scheint bereits in der frühen Phase der Diabeteserkrankung aufzutreten (98, 99). Die frühe diabetische Kardiomyopathie scheint somit im Speziellen die Diastole zu betreffen. Die Ergebnisse der hiesigen Fall-Kohorten-Studie, in der signifikante Unterschiede der kardiomyozytären Ausdehnung von Prädiabetikern und Diabetikern zu den gesunden Kontrollen charakterisiert werden konnten, untermauern diese Resultate. Diese Unterschiede zeigten sich hier insbesondere in der zirkumferentiellen und der radialen diastolischen Strain.

In einer Arbeit von Nakai et al 2009 wurde beschrieben, dass, verglichen zu den Kontrollen, Patienten mit Diabetes mit einer normalen linksventrikulären Funktion longitudinal und zirkumferentiell ein eingeschränktes Strainverhalten zeigten. Je länger der Diabetes bereits andauerte, desto eingeschränkter war insbesondere die longitudinale Strain. Dabei wurde auch festgestellt, dass die LVF alleinig nicht ausreichend ist, um eine subklinische kardiale Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes darzustellen (100). In unserer Studie war die veränderte longitudinale Strain nicht nachvollziehbar ($p > 0,05$). Grund dafür ist am ehesten, dass im

4-Kammerblick nur ein Segment abgebildet wurde, wodurch 2/3 der Werte fehlen. Dort befindliche Pathologien werden somit nicht erfasst. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass es in unserer Arbeit keine signifikanten Unterschiede im longitudinalen Strainverhalten gab.

Die teilweise besseren Ergebnisse der Diabetiker verglichen mit den Werten der Prädiabetiker pflichten den Resultaten einer Abhandlung von Aguilar 2011 über Metformin bei, dass dieses eine protektive Wirkung in kardiovaskulären Endpunkten zu haben scheint. Die dortigen Ergebnisse beschreiben durch geringere Mortalität von ambulant betreuten Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz unter Metformintherapie, als bei Probanden ohne Metformin (95). Ebenso positiv inotrope Effekte konnten durch die Einnahme von Metformin nachgewiesen werden (96). Hinzu kommen die körpereigenen Kompensationsmechanismen (Remodeling), die sich im Verlauf einer Diabeteserkrankung unter guter Blutglukoseeinstellung abzeichnen (97).

4.3 Limitationen der Untersuchung

Die Fall-Kohorten-Studie war von begrenzter Größe. Insbesondere die Gruppe der Diabetiker (N=41 von 400) und Prädiabetiker (N=92) machten nur einen relativ kleinen Anteil aus. Um weitere fundierte Ergebnisse bezüglich der prädiabetischen Strainveränderungen zu erhalten, sind weitere Studien und ein größeres Kollektiv nötig.

Da die retrospektive Analyse der MR-Daten nur in 2D erhoben wurden, sind in der longitudinalen Achse die anteriore und posteriore Ausdehnung nicht abgebildet. Somit ist nicht die vollständige Herzfläche abgebildet und die global Strainwerte geben nicht das komplette Ausmaß der kardialen Bewegungsstörungen ab. Die Auswertung mit der CVi⁴²-Software ist zwar auf einem hohen reproduzierbaren Level, muss jedoch noch weiter geprüft und verbessert werden, um stabile Strainwerte zu erhalten.

Weiter wurden nur MRT-taugliche Probanden untersucht, welche mitunter Kontrastmittel erhielten. Damit gelten die Ergebnisse nur für ein MR-taugliches Kollektiv, da durch beispielsweise Platzangst oder KM-Unverträglichkeit Teilnehmer ausgeschlossen wurden.

Die Gruppe der Diabetiker war hinsichtlich des HbA1c sehr gut eingestellt. Es ist anzunehmen, dass das Verhalten der Studienteilnehmer betreffend Gesundheit und Prävention nicht dem Handeln der Allgemeinbevölkerung entspricht.

4.3.1 Probanden

Diabetes als einer der unabhängigen Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Schäden betrifft ein immer größer werdendes Patientenkollektiv (42). Ist ein Diabetes mellitus diagnostiziert, wird in der Regel durch diätetische Umstellung und schließlich dem Beginn einer Medikation therapeutisch eingegriffen. Da zu Beginn regelmäßige Kontrollen zur Einstellung der Blutglukose notwendig sind, werden diese Patienten häufiger Check-ups unterzogen als asymptomatisch Betroffene. Durch die fehlende Einbindung in Therapieprogramme der Prädiabetiker, werden auch Komorbiditäten wie Hypertonie, Dyslipidämie und Übergewicht nicht frühzeitig therapiert. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Gruppe der Diabetiker in der hiesigen Studie sehr gut betreut und eingestellt war. Damit spiegeln die Diabetiker hier nicht die Allgemeinbevölkerung wider. Zum einen war das Kollektiv der DM-Probanden verhältnismäßig klein und hinzu kommt die gute Einstellung des HbA1c. Dies spricht dafür, dass die Ergebnisse ein eher gesundheitsbewusstes Kollektiv repräsentieren.

4.3.2 MRT-Strainanalyse mit CVi⁴²

Die Strainanalyse anhand von MRT-Bildern wie hier durchgeführt, bietet ein aufkommendes Potential als alleinige Diagnostikmethode zur Identifikation DM-assoziiertes Kardiomyopathie. Insbesondere in der Früherkennung von asymptomatischen Prädiabetikern zum Ausschluss, respektive Nachweis einer diastolischen Dysfunktion. Im Vergleich zur Echokardiographie ist die Akquirierung der Bilder untersucherunabhängig (51, 70). Die retrospektive Auswertung mit CVi⁴² bewies eine hohe Reproduzierbarkeit auf Inter- und Intraobserverlevel, wie auch in anderen Untersuchungen beschrieben (Morton 2012, Hor 2010).(90, 91). Bei der Auswertung der hiesigen MRT Datensätze mussten die durch CVi⁴² automatisch erkannten Konturen und Referenzpunkte oft nachträglich korrigiert werden, da diese durch die Software verschoben

wurden. Die Software erkennt somit noch nicht alle Bilder fehlerfrei, was jedoch stark von der Qualität der Daten abhängt. Im 4-Kammerblick wurde nur ein Segment abgebildet, wodurch 2/3 der Werte fehlen. Dort befindliche Pathologien werden somit nicht erfasst. Um repräsentative und stabile Strainwerte zu erhalten, müssen auch im 4-Kammerblick alle Anteile abgebildet werden. Zur Verbesserung der Software bedarf es weitere Tests und Überprüfungen an größeren Fallzahlen.

4.4 Schlussfolgerung

Durch das Kardio-MR-Feature-Tracking bietet sich eine neue reproduzierbare Untersuchung für die Detektion der diabetischen Kardiomyopathie. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf Störungen der diastolischen Ausdehnung, wodurch es zu einer verminderten ventrikulären Füllung kommt. Es ist zu erwarten, dass solche Beeinträchtigungen im Ablauf eines Herzzyklus durch die Strainanalyse früh erkannt werden können. Damit hätte man neben der Echokardiographie ein neues diagnostisches Mittel bei bekannten Glukosestoffwechselstörungen. Die MR-basierte Strainanalyse unterliegt dabei keinen untersucherabhängigen Fähigkeiten, sondern ist untersucherunabhängig reproduzierbar und hoch sensitiv. Somit ist im Vergleich zur Echokardiographie untersucherunabhängig eine unterschiedliche Ausprägung der Erkrankung aufzeigbar.

Um weitere fundierte Ergebnisse bezüglich der prädiabetischen Strainveränderungen zu erhalten, sind weitere Studien und ein größeres Kollektiv nötig. Für eine reproduzierbare Ergebnisqualität bietet sich daher die MR-gestützte MR-Strainanalyse mit anschließender Auswertung mit CV_i^{42} an. Das Programm liefert eine hohe Präzision der Ergebnisse auf Intra- und Interobserverlevel.

4.5 Ausblick

Erhöhte Blutglukose gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Durch steigende Zahlen von Diabetikern und somit auch Prädiabetikern ist eine Zunahme diabetischer Sekundärerkrankungen und damit auch der diabetischen Kardiomyopathie zu erwarten. Durch die bereits früh

beginnende diastolische Funktionsstörung kommt es aufgrund eines Defekts der Relaxation zu einer verminderten ventrikulären Füllung (in der Diastole). Als alleiniger Risikofaktor für kardiale Pathologien spielt Diabetes eine immer größere Rolle für die präventive Diagnostik und Versorgung.

Bisher gibt es noch kein Raster zur Erfassung der symptomlosen Patienten. Der oGGT bietet nur eine Einteilung in Prädiabetiker und Diabetiker, zeigt jedoch nicht das individuelle Ausmaß der kardiovaskulären Schädigung auf. Bei erhöhten Nüchternglukosewerten oder gestörter Glukosetoleranz sind meist schon Schäden vorhanden.

Früherkennung und die Möglichkeit einer baldigen therapeutischen Intervention, Jahre vor einer klinischen Manifestation, wären ein großer Benefit für dieses Patientenkollektiv. Auf längere Sicht ist eine Anpassung von Diagnostik und Therapie zur frühen Identifikation asymptomatischer Patienten notwendig.

Die MRT-basierte multiparametrische Strainanalyse bietet dabei ein großes Potential als neue Methode in der klinischen Anwendung. Durch Kardio-MR-Feature-Tracking sind durch Veränderungen im kardiomyozytären Ausdehnungsverhalten individuell unterschiedliche Ausprägungen der Erkrankung beurteilbar, unabhängig von veränderten Blutglukosewerten.

Neben MRT und Echo-Strain-Diagnostik ist längerfristig auch eine Kopplung mit weiteren Verfahren wie Biomarkern denkbar, welche bei Veränderungen der ventrikulären Relaxation frei werden. Dies steckt jedoch noch in den Anfängen und bedarf noch weiterer Studien (30). Gleiches gilt für neue Target-Therapien, die bei bestehender diabetischer Kardiomyopathie unterstützend in Remodellingprozesse eingreifen könnten. Jedoch müssen auch diese Mechanismen noch weiter erforscht werden (97).

5 Zusammenfassung

In unserer Gesellschaft mit stetig steigenden Zahlen Diabeteserkrankter ist ebenfalls mit einer Zunahme von daraus resultierenden kardiovaskulären Sekundärkomplikationen zu rechnen. Unter anderem kommt es früh zu einer

gestörten Ausdehnung der Kardiomyozyten, welche bereits im prädiabetischen Stadium detektierbar ist.

In der hiesigen bevölkerungsbasierten Fallkohorten-Studie innerhalb der S4-KORA MRT-Studie und dem F4 Follow-up wurde mittels MR-gestützter multiparametrischer Strainanalyse der Fokus auf subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen gelegt. Ziel war es Unterschiede im Strainverhalten zwischen Diabetikern (N=41) Prädiabetikern (N=92) und gesunden Kontrollen (N=214) untersucherunabhängig und auf einem hohen reproduzierbaren Level aufzuzeigen und dass diese bereits im prädiabetischen Stadium beginnen. Die 347 Probanden waren im Schnitt $56,4 \pm 9,2$ Jahre alt und durften keine Vorerkrankungen wie stattgehabten Herzinfarkt, bekannte Kardiomyopathie, KHK, Herzinsuffizienz, Klappenvitien oder einliegendes Fremdmaterial aufweisen.

Bei allen Probanden wurden im Rahmen der KORA-MRT-Studie Cine-SSFP Bilder akquiriert. Diese MRT-Datenpakete wurden retrospektiv mit CVi⁴², einem Tool für semiautomatische Strainanalyse, bearbeitet und schließlich statistisch ausgewertet. Analysiert wurde die zirkumferentielle und radiale Strain (global und endo) in der Kurzachse und in einer longitudinalen Ebene durch zwei unabhängige Reader.

Die hier erarbeiteten Ergebnisse zeigen, dass es bereits im prädiabetischen Stadium zu einer Veränderung des Strainverhaltens kommt. Insbesondere in der radialen und zirkumferentiellen Strain kam es in der Gruppe der Prädiabetiker gehäuft zu pathologischen Veränderungen. Beispielsweise in der radialen Endostrain zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit $p=0,0016$ (diastolisch) und mit $p=0,009$ (systolisch) zwischen Prädiabetikern und Kontrollen. Ebenfalls in der zirkumferentiellen Global- und Endostrain konnten signifikante Unterschiede mit $p<0,05$ dargestellt werden. Die Gruppe der Diabetiker zeigte partiell bessere Strainwerte als die der Prädiabetiker. Gründe dafür können mitunter bereits erfolgte ärztliche Betreuung mit diätetischer und medikamentöser Einstellung der Blutglukose und körpereigene Remodellingprozesse sein. Zudem war die Gruppe der teilnehmenden Diabetiker hinsichtlich des Blutzuckers sehr gut eingestellt ($HbA1c 6,5 \pm 1,0$). In der

longitudinalen Strainanalyse hingegen wurden im Vergleich zu vergleichbaren Studien keine signifikanten Unterschiede gefunden ($p > 0,05$). Dies war jedoch aufgrund unvollständigen Bildmaterials mit $N=261$ ein deutlich kleineres Kollektiv. Wir konnten somit feststellen, dass die Strain-Analyse mittels MR-Feature-Tracking eine geeignete Methode zum Nachweis subklinischer diabetischer Kardiomyopathie darstellt. Sie zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit für die Quantifizierung, auch des pathologischen Ausdehnungsverhaltens des Myokards. Dadurch erscheint die Methode sehr gut bei Patienten mit Prädiabetes oder eines metabolischen Risikoprofils einsetzbar, um potentiell eine beginnende diabetische Kardiomyopathie frühzeitig identifizieren zu können.

Die Ergebnisse der bevölkerungsbasierten Studie implizieren, dass dem Kollektiv der Prädiabetiker umfassendere Untersuchungen und therapeutische Einbindung zukommen sollte. Bereits in diesem Stadium unterliegen diese Probanden einem erhöhten unabhängigen Risiko für die Entstehung einer diabetischen Kardiomyopathie. Durch eine baldige bedarfsgerechte Therapie und Lifestyleänderung kann nicht nur die Manifestation Diabetes verzögert werden, es vermeidet auch das Aufkommen der diabetischen Kardiomyopathie und anderen mit Diabetes vergesellschafteten Sekundärkomplikationen.

6 Literaturverzeichnis

1. Furdell EL. Fatal thirst : diabetes in Britain until insulin. Leiden [u.a.]: Brill; 2009. XII, 194 p.
2. Pharmaceutice rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore. - [1]. Ed. postrema. ed. Hagae Com. 1675.
3. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
4. Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. Journal of diabetes investigation. 2014;5(1):115-8.
5. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Osawa H, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). Journal of diabetes investigation. 2012;3(6):536-9.

6. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *Jornal de pediatria*. 2016.
7. Kao KT, Sabin MA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Australian family physician*. 2016;45(6):401-6.
8. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1422-4.
9. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: a practical guide to origins and treatment: Part II. *Circulation*. 2003;108(13):1537-40.
10. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgard C, et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2015;18(6):762-71.
11. Florez JC, Manning AK, Dupuis J, McAteer J, Irenze K, Gianniny L, et al. A 100K genome-wide association scan for diabetes and related traits in the Framingham Heart Study: replication and integration with other genome-wide datasets. *Diabetes*. 2007;56(12):3063-74.
12. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65(3):385-411.
13. Choi YH, Lee MG. Effects of enzyme inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of metformin in rats: involvement of CYP2C11, 2D1 and 3A1/2 for the metabolism of metformin. *British journal of pharmacology*. 2006;149(4):424-30.
14. <dm-therapie-1aufl-vers4-kurz_2014.pdf> 2014 [Available from: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html>].
15. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12:23.
16. <Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf>. 2011.
17. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9677):1773-9.
18. World Health O, International Diabetes F. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
19. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early Detection and Treatment of Type 2 Diabetes Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Simulation of the Results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes care*. 2015;38(8):1449-55.
20. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes care*. 2007;30(3):753-9.

21. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2009;52(10):2001-14.
22. Younis A, Younis A, Tzur B, Peled Y, Shlomo N, Goldenberg I, et al. Metabolic syndrome is independently associated with increased 20-year mortality in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15(1):149.
23. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007;23(1):3-13.
24. Altun G, Babaoglu K, Binnetoglu K, Ozsu E, Yesiltepe Mutlu RG, Hatun S. Subclinical Left Ventricular Longitudinal and Radial Systolic Dysfunction in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2016;33(7):1032-9.
25. Bradley TJ, Slorach C, Mahmud FH, Dunger DB, Deanfield J, Deda L, et al. Early changes in cardiovascular structure and function in adolescents with type 1 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15:31.
26. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):307-15.
27. Biere L, Donal E, Terrien G, Kervio G, Willoteaux S, Furber A, et al. Longitudinal strain is a marker of microvascular obstruction and infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *PloS one*. 2014;9(1):e86959.
28. Dalen H, Thorstensen A, Romundstad PR, Aase SA, Stoylen A, Vatten LJ. Cardiovascular risk factors and systolic and diastolic cardiac function: a tissue Doppler and speckle tracking echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):322-32.e6.
29. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):2026-33.
30. Lorenzo-Almoros A, Tunon J, Orejas M, Cortes M, Egido J, Lorenzo O. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):28.
31. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart failure reviews*. 2012;17(3):325-44.
32. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *The American journal of cardiology*. 1974;34(1):29-34.
33. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(15):1547-55.
34. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Progress in cardiovascular diseases*. 1985;27(4):255-70.

35. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 1991;68(1):85-9.
36. Zabalgaitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2001;87(3):320-3.
37. Qiao YY, Zeng M, Li RJ, Leng ZT, Yang J, Yang Y. Layer-specific myocardial strain analysis: investigation of regional deformation in a rabbit model of diabetes mellitus during different stages. *Medical ultrasonography*. 2016;18(3):339-44.
38. Enomoto M, Ishizu T, Seo Y, Yamamoto M, Suzuki H, Shimano H, et al. Subendocardial Systolic Dysfunction in Asymptomatic Normotensive Diabetic Patients. *Circ J*. 2015;79(8):1749-55.
39. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann J, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *European journal of heart failure*. 2010;12(9):951-7.
40. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes care*. 2006;29(6):1263-8.
41. Gesundheits-Check-up: Bundesministerium für Gesundheit; 2019 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/checkup.html>].
42. Alberti KG. Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed? *Diabetes, obesity & metabolism*. 2007;9 Suppl 1:12-6.
43. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128(15):1623-33.
44. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(3):311-21.
45. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
46. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1513-30.
47. Schoepf UJ, editor. *CT imaging of myocardial perfusion and viability : beyond structure and function*. Berlin; Heidelberg [u.a.]: Springer; 2014.
48. Gigliotti OS, Babb JD, Dieter RS, Feldman DN, Islam AM, Marmagkiolis K, et al. Optimal use of left ventriculography at the time of cardiac catheterization: a consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015;85(2):181-91.
49. Otto RC, editor. *New developments in imaging : sonography; interventional sonography; cine CT; MRI; sonography during neurosurgery; [papers presented at a teleconference held between San Francisco and Zurich, Dec. 2, 1985]*. Stuttgart; New York: Thieme

Thieme Medical Publ.; 1986.

50. Kapoor PM, Muralidhar K, Nanda NC, Mehta Y, Shastry N, Irpachi K, et al. An update on transesophageal echocardiography views 2016: 2D versus 3D tee views. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2016;19(Supplement):S56-s72.

51. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *European heart journal*. 2000;21(16):1387-96.

52. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.

53. Alexis JA, Costello B, Iles LM, Ellims AH, Hare JL, Taylor AJ. Assessment of the accuracy of common clinical thresholds for cardiac morphology and function by transthoracic echocardiography. *Journal of echocardiography*. 2016.

54. Schuijf JD, Shaw LJ, Wijns W, Lamb HJ, Poldermans D, de Roos A, et al. Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(8):1110-7.

55. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*. 2008;118(5):586-606.

56. Hombach V, editor. *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie : Technik, Klinik, Therapie*. Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 2001.

57. Higgins CB. Which standard has the gold? *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(7):1608-9.

58. Bestehorn H-P. *Interventionelle Kardiologie : Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge; 10 Tabellen*. 2. Aufl. ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2001. XIII, 210 p.

59. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, et al. [Diagnostic heart catheterization]. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(8):475-512.

60. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):126-40.

61. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(5):807-14.

62. Stacul F, Sironi D, Grisi G, Belgrano M, Salvi A, Cova M. 64-Slice CT coronary angiography versus conventional coronary angiography: activity-based cost analysis. *La Radiologia medica*. 2009;114(2):239-52.
63. Pattynama PM, De Roos A, Van der Wall EE, Van Voorthuisen AE. Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging. *American heart journal*. 1994;128(3):595-607.
64. Cheong BY. Cardiovascular magnetic resonance imaging and computed tomography. *Texas Heart Institute journal*. 2010;37(3):316-8.
65. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Froehlich JM, Nanz D, Prueßmann KP. *Wie funktioniert MRI? : eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung; mit ... 9 Tabellen*. 6. Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2009. XI, 172 p.
66. Hombach V, Kozerke S, editors. *Cardiovascular magnetic resonance imaging : textbook and atlas; with 18 tables*. Stuttgart: Schattauer; 2013.
67. Scott AD, Keegan J, Firmin DN. Motion in cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2009;250(2):331-51.
68. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European heart journal*. 2004;25(21):1940-65.
69. Debatin JF, Nadel SN, Paolini JF, Sostman HD, Coleman RE, Evans AJ, et al. Cardiac ejection fraction: phantom study comparing cine MR imaging, radionuclide blood pool imaging, and ventriculography. *J Magn Reson Imaging*. 1992;2(2):135-42.
70. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American journal of cardiology*. 2002;90(1):29-34.
71. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki J, et al. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology*. 1990;174(3 Pt 1):763-8.
72. Granata V, Cascella M, Fusco R, dell'Aprovitola N, Catalano O, Filice S, et al. Immediate Adverse Reactions to Gadolinium-Based MR Contrast Media: A Retrospective Analysis on 10,608 Examinations. *BioMed research international*. 2016;2016:3918292.
73. Bratis K, Henningsson M, Grigoratos C, Omodarme MD, Chasapides K, Botnar R, et al. Clinical evaluation of three-dimensional late enhancement MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2016.
74. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2614-62.
75. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. 2001;219(3):828-34.

76. Moghari MH, Barthur A, Amaral ME, Geva T, Powell AJ. Free-breathing whole-heart 3D cine magnetic resonance imaging with prospective respiratory motion compensation. *Magnetic resonance in medicine*. 2018;80(1):181-9.
77. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European heart journal*. 2016;37(15):1196-207.
78. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(4):409-20.
79. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1988-2001.
80. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(2 Pt 1):260-74.
81. Li R-J, Yang J, Yang y, Ma N, Jiang B, Sun Q-W, et al. Speckle tracking echocardiography in the diagnosis of early left ventricular systolic dysfunction in type II diabetic mice. *BMC cardiovascular disorders*. 2014;14:141.
82. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):789-93.
83. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomedical sciences instrumentation*. 2000;36:197-202.
84. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-6.
85. Holle R, Happich M, Lowel H, Wichmann HE. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2005;67 Suppl 1:S19-25.
86. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S, Lorbeer R, Auweter SD, Schlett CL, et al. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study. *Diabetes*. 2017;66(1):158-69.
87. Laxy M, Stark R, Meisinger C, Kirchberger I, Heier M, von Scheidt W, et al. The effectiveness of German disease management programs (DMPs) in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: results from an observational longitudinal study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:77.
88. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2011(48).
89. Kadiyala M, Toole R, Bertman K, Pollack S, Reichek N. Feature Tracking: a novel method to analyze myocardial strain: Results from the CMR strain study

in healthy volunteers. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13(Suppl 1):P14.

90. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:43.

91. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(2):144-51.

92. Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR Imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology*. 2002;223(1):263-9.

93. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2614-62.

94. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.

95. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circulation Heart failure*. 2011;4(1):53-8.

96. Teng AC, Miyake T, Yokoe S, Zhang L, Rezende LM, Jr., Sharma P, et al. Metformin increases degradation of phospholamban via autophagy in cardiomyocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(23):7165-70.

97. Battiprolu PK, Lopez-Crisosto C, Wang ZV, Nemchenko A, Lavandero S, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy and metabolic remodeling of the heart. *Life sciences*. 2013;92(11):609-15.

98. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ, de Jong HW, Lubberink M, Romijn JA, et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(16):1524-32.

99. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43-51.

100. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(8):926-32.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 17 AHA Segmente, American Heart Association 2002.....	25
Abbildung 2: Semiautomatische 2D-Strain-Analyse durch CVi ⁴² Feature Tracking, Kurzachse.....	26
Abbildung 3: Semiautomatische 2D-Strain-Analyse durch CVi ⁴² Feature Tracking, 4-Kammerblick.....	27
Abbildung 4: Radial global max basal.....	38
Abbildung 5: Radial global max mittventrikulär.....	38
Abbildung 6: Radial global max apikal.....	39
Abbildung 7: Radial global min basal.....	39
Abbildung 8: Radial global min mittventrikulär.....	40
Abbildung 9: Radial global min apikal.....	40
Abbildung 10: Radial endo max basal.....	41
Abbildung 11: Radial endo max mittventrikulär.....	41
Abbildung 12: Radial endo max apikal.....	42
Abbildung 13: Radial endo min basal.....	42
Abbildung 14: Radial endo min mittventrikulär.....	43
Abbildung 15: Radial endo min apikal.....	43
Abbildung 16: zirkumferentiell global max basal.....	44
Abbildung 17: zirkumferentiell global max mittventrikulär.....	44
Abbildung 18: zirkumferentiell global max apikal.....	45
Abbildung 19: zirkumferentiell global min basal.....	45
Abbildung 20: zirkumferentiell global min mittventrikulär.....	46
Abbildung 21: zirkumferentiell global min apikal.....	46
Abbildung 22: zirkumferentiell endo max basal.....	47
Abbildung 23: zirkumferentiell endo max mittventrikulär.....	47
Abbildung 24: zirkumferentiell endo max apikal.....	48
Abbildung 25: zirkumferentiell endo min basal.....	48
Abbildung 26: zirkumferentiell endo min mittventrikulär.....	49
Abbildung 27: zirkumferentiell endo min apikal.....	49

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich DM1 DM2.....	4
Tabelle 2: Richtwerte Feststellung DM2, WHO.....	6
Tabelle 3: KORA MRT-Sequenzparameter.....	22
Tabelle 4: HbA1c.....	29
Tabelle 5: Risikofaktoren.....	31
Tabelle 6: p-Werte Strain.....	34
Tabelle 7: Longitudinale Strain.....	36
Tabelle 8: Korrelation HbA1c und Strain.....	37

9 Erklärung zum Eigenanteil

Ich versichere, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig verfasst habe. Alle übernommenen Stellen und verwendeten Quellen wurden in der Arbeit gekennzeichnet und angegeben.

Die Studie ist ein Follow-up der KORA-MRT Studie ("Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg"), einer Forschungsplattform des Helmholtz-Instituts München (Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt). Prof. Dr. med. F. Bamberg und von Fr. Dr. med. T. Hupka waren an der Konzeption der Arbeit beteiligt, betreuten diese und korrigierten das Manuskript.

Die cvi⁴²-Schulung und die Inter-Reliabilität wurde von Fr. Dr. med. Hupka durchgeführt. Die Datenauswertung und die Intra-Reliabilität erfolgte durch Astrid Scholz.

Die statistische Auswertung wurde von Susann Rospleszcz durchgeführt.

10 Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. K. Nikolaou und Prof. Dr. med. F. Bamberg für die Möglichkeit bedanken, in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen zu promovieren. Für die Begleitung und Unterstützung während meiner Arbeit danke ich auch meiner Betreuerin Dr. med. T. Hupka, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Auch für die statistische Ausarbeitung von Frau Rospleszcz möchte ich mich bedanken.

Weiter gilt meinen Eltern, Geschwistern und meinem Freund Kilian besonderer Dank für den Beistand während meiner Zeit als Studentin und Doktorandin.