

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Langfristiger prognostischer Wert des Ganzkörper-MRT für das Auftreten von kardialen und cerebrovaskulären Erkrankungen bei Diabetes mellitus



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

vorgelegt von
Elena Lochner
aus Frankfurt am Main

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Sabine Weckbach

Mitberichterstatter: PD Dr. Martin Füchtenbusch

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2015

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie des Diabetes mellitus	1
1.2 Langzeitkomplikationen bei Diabetes mellitus	1
1.2.1 Diabetische Makroangiopathie	2
1.2.2 Diabetische Mikroangiopathie	3
1.3 Diagnostik der diabetesassoziierten Langzeitkomplikationen.....	5
2 Ziele	8
3 Patienten und Methoden	9
3.1 Patienten.....	9
3.2 Ganzkörper-MRT-Protokoll	11
3.2.1 Beschreibung der Untersuchung	11
3.2.2 Auswertung der Aufnahmen	13
3.3 Follow-up der Patienten	14
3.4 Endpunkte der Studie	16
3.5 Statistik	17
4 Ergebnisse	19
4.1 Prognostischer Wert der Ganzkörper-MRT Untersuchung bezogen auf die Endpunkte der Studie.....	23
4.2 Ergänzende Werte von verschiedenen Befunden aus der Ganzkörper- MRT Untersuchung.....	27
4.3 Prognostischer Wert des Ganzkörper-MRT in Bezug auf kardiovaskulären und/oder cerebrovaskulären Tod.....	28
5 Diskussion	29
5.1 Einschränkungen	34
5.2 Schlussfolgerung	35
6 Zusammenfassung	37
7 Anhang	38
7.1 FOLLOW-UP FRAGEBOGEN Telefoninterview	38
7.2 FOLLOW-UP FRAGEBOGEN Akten	42
8 Literaturverzeichnis	45
Danksagung	53
Eidesstattliche Versicherung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebenskurve für das Auftreten eines MACCE	24
Abbildung 2: Angepasste Überlebensdiagramme für die aus der Untersuchung abgeleiteten atherosklerotisch veränderten Gefäßgebiete	25
Abbildung 3: Überlebenskurve für das Vorhandensein von Hypokinesie und/oder Akinesie	27
Abbildung 4: Ganzkörper-MRT eines 74 Jahre alten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendaten.....	9
Tabelle 2: Ganzkörper-MRT-Protokoll.....	12
Tabelle 3: Patientendaten in Bezug auf das Vorhandensein/Fehlen eines MACCE.....	19
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen den Befunden der Ganzkörper-MRT Untersuchung und MACCE	21

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus gehört in die Gruppe der Stoffwechselerkrankungen und zeichnet sich durch eine Hyperglykämie aus, die durch eine fehlerhafte Insulinsekretion und/oder -aktivität ausgelöst wird.

Diabetes mellitus Typ 1 betrifft nur ca. 5-10% der Diabetiker. Pathologische Grundlage ist ein Autoimmunprozess mit Zerstörung der β -Zellen des Pankreas, woraus ein absolutes Fehlen der Insulinsekretion resultiert. Der häufigere Typ 2 Diabetes entsteht durch eine Kombination aus Insulinresistenz und kompensatorisch vermehrter Insulinsekretion. Die chronische Hyperglykämie verursacht eine Reihe von Langzeitkomplikationen die vor allem Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße betreffen (1-3).

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich die Anzahl an Menschen mit Diabetes mellitus global mehr als verdoppelt und damit die Erkrankung zu einer der größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme aller Nationen gemacht (4). Eine internationale Studie hat gezeigt, dass die Lebenserwartung eines 50jährigen männlichen Diabetikers um 5,8 Jahre vermindert ist im Vergleich zu einem gleichaltrigen Nicht-Diabetiker. Bei an Diabetes erkrankten Frauen liegt die Lebenserwartung 6,4 Jahre unter denen einer Nicht-Diabetikern (5).

Diabetes nimmt global weiterhin in der Prävalenz zu und ist somit auch eine der führenden Todesursachen in Europa (6, 7). Im Jahr 2011 waren weltweit 366 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt und bis 2030 soll sich die Anzahl auf geschätzte 552 Millionen erhöhen, wobei sich die stärkste Zunahme für das Alter >65 Jahre ergibt (8, 9). Allein für Europa wird bis zum Jahr 2035 eine Steigerung auf nahezu 10 Millionen Menschen erwartet (6). Die drei Länder mit der höchsten Anzahl an Diabetikern im Jahr 2000 und auch 2030 sind Indien, China und Amerika (8).

1.2 Langzeitkomplikationen bei Diabetes mellitus

Makro- und mikrovaskuläre Komplikationen gehören zu der Hauptursache von Morbidität und Mortalität bei Diabetikern (10). Makrovaskuläre Komplikationen führen zu einem erhöhten Risiko von Myokardinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Erkrankung.

Pathophysiologisch bestehen hier Abnormalitäten im Endothel, in den glatten Muskelzellen der Blutgefäße und in der Thrombozytenfunktion. Hyperglykämie, ein zu hoher Anteil an freien Fettsäuren und Insulinresistenz, welche typisch für Diabetes sind, führen jeweils zu molekularen Mechanismen, die zur vaskulären Dysfunktion beitragen. Zu den Mechanismen gehören erniedrigte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, erhöhter oxidativer Stress, Störungen in der intrazellulären Signaltransduktion und Aktivierung von Rezeptoren für Glykierungsendprodukte (AGE, advanced glycation endproducts). Hinzu kommt, dass die Thrombozytenfunktion gestört ist und vermehrt prothrombotische Faktoren gebildet werden. Diese gesamten Mechanismen führen zu der Entstehung der Arteriosklerose und folglich zu dem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen (11).

Bei den mikrovaskulären Komplikationen, zu denen die Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie gehören, stimulieren metabolische und hämodynamische Faktoren die Expression von Cytokinen und Wachstumsfaktoren in den verschiedenen Gefäßsystemen. Die erhöhte Produktion des prosklerotischen Transforming Growth Factor beta (TGF β) in den Glomeruli und Tubuli der Niere führt dort zu einer Vermehrung der extrazellulären Matrix und die erhöhte Produktion des angiogenen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in der Retina führt zu Gefäßneubildungen (12, 13).

Es wird angenommen, dass die Hyperglykämie der entscheidende pathophysiologische Faktor für die Entwicklung von Makro- und Mikroangiopathien ist (14). Die mikroangiopathischen Komplikationen sowie auch die Makroangiopathien bei Typ 1-Diabetikern können durch eine intensive Blutzuckerkontrolle vermindert werden (15). Bei Typ 2-Diabetikern konnte dies in Bezug auf die makroangiopathischen Komplikationen nicht gezeigt werden (16).

1.2.1 Diabetische Makroangiopathie

Arteriosklerose ist eine systemische Erkrankung, die das gesamte arterielle Gefäßsystem betrifft. Läsionen an den Koronararterien, den extrakranialen hirnversorgenden Gefäßen und den unteren peripheren Arterien stehen klinisch im Vordergrund (17). Morphologisch gibt es keine großen Unterschiede zwischen den Läsionen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, allerdings zeigt sich bei Diabetikern eine schnellere Progression

und auch eine größere Ausdehnung der Arteriosklerose (18, 19). Wie bereits erwähnt, entstehen auf dem Boden der Arteriosklerose die makroangiopathischen Komplikationen des Diabetes mellitus, zu denen die cerebrovaskuläre Erkrankung (cAVK), die periphere arterielle Erkrankung (pAVK) und die koronare Herzerkrankung (KHK) gehören, welche wieder eingeteilt wird in instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI (20).

In einer Studie aus Italien wurden 1199 Typ 2-Diabetiker in dem Zeitraum von 2008 bis 2011 auf Makroangiopathien untersucht. Hier wurde bei 556 Patienten makroangiopathische Komplikationen festgestellt, 14,6% mit cAVK, 16% mit KHK und 10,6% mit pAVK (20). In der CODE-2 Studie wurden 7000 Patienten aus acht europäischen Ländern untersucht, davon wurde bei 33% Makroangiopathien diagnostiziert, 18% davon mit pAVK, 17% mit Angina pectoris und 9% mit Myokardinfarkt (21).

Durch die beschleunigte Arteriosklerose und dem damit verbundenem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ergibt sich ein zweifach-höheres Risiko für Myokardinfarkte, die Chance einen Schlaganfall zu bekommen liegt sogar 3,7-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung (14). Die Lebenserwartung bei Diabetikern ist signifikant reduziert und die kardiovaskulären Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache dar (22, 23).

1.2.2 Diabetische Mikroangiopathie

Die diabetische Nephropathie ist der häufigste Grund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und tritt bei ca. 30% der Diabetiker auf (24, 25). Klinisch manifestiert sie sich zu Beginn durch eine Mikroalbuminurie (Albuminkonzentration zwischen 30 und 300 mg/Tag), welche sich über eine Makroalbuminurie (> 300 mg/Tag (26)) in ein Nierenversagen fortsetzen kann. Der Übergang von einer Mikro- zu einer Makroalbuminurie dauert durchschnittlich 5 bis 10 Jahre. Bei Typ 1-Diabetikern kommt es nach dem Auftreten der Makroalbuminurie zu einem Anstieg des Blutdrucks und einer Abnahme der Nierenfunktion. Bei Typ 2-Diabetikern kann dies auch schon im Stadium der Mikroalbuminurie auftreten (27). In klinischen Studien zeigte sich, dass durch eine enge Blutzucker- (HbA1c <7%) und Blutdruckkontrolle (< 130/85) die Progression der Nephropathie verzögert werden kann (27). Allerdings spielt auch die Dauer des Diabetes eine Rolle in der Entwicklung einer Nephropathie (28).

Die diabetische Retinopathie ist in Industrieländern die führende Ursache für Blindheit im erwerbstätigen Alter. Die nicht-proliferative Retinopathie zeichnet sich im frühen Stadium durch Mikroaneurysmen aus die bei Ruptur zu intraretinalen hämorrhagischen Blutungen führen können. Sie kann in die proliferative Retinopathie übergehen, bei der es zu Gefäßneubildungen an der Papille, Retina und Iris kommt. Als Komplikation können sich epiretinale- und Glaskörperblutungen, sowie Netzhautablösungen und ein Glaukom entwickeln, in jedem Stadium kann ein Makulaödem auftreten (29). Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Retinopathie ist die Dauer des Diabetes (29). In einer Studie aus Deutschland zeigte sich, dass nach einer Erkrankungszeit von 15 Jahren oder länger bei 90% der Diabetiker eine Retinopathie nachgewiesen werden konnte (30). Weitere Risikofaktoren sind eine schlechte Blutzucker- und Blutdruckeinstellung. Studien, wie die DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) und die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ergaben, dass ein niedriger bzw. ein gesenkter HbA1c-Wert bei Typ 1 und 2 Diabetikern mit einer geringeren Inzidenz für diabetische Retinopathie einhergeht (16, 31). Die UKPD Studie zeigte auch, dass ein niedriger HbA1c-Wert und eine Blutdruckeinstellung auf <150/85 mmHg die Progression der Retinopathie und die Notwendigkeit therapeutischer Eingriffe senken kann (16).

Die diabetische Polyneuropathie ist eine der häufigsten Langzeitkomplikationen und betrifft ca. 50% der Diabetiker (32). Die zwei Hauptgruppen sind die sensomotorische und autonome (kardiovaskuläre, gastrointestinale und urogenitale) Neuropathie. Die sensomotorische Neuropathie zeichnet sich durch Schmerzen, Parästhesien und Verlust der Sensibilität aus. Die Kombination aus diabetischer Neuropathie und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wird als diabetisches Fußsyndrom bezeichnet. Als Komplikation können Fußulzera und -infektionen, sowie ein Charcot-Fuß entstehen und auch Amputationen sind häufig nötig (33-35).

Die autonome Neuropathie führt am Herzen zu Myokardinfarkt, maligner Arrhythmie oder plötzlichem Tod, sowie am Magen zu Gastroparese und am Urogenitalsystem zu erektiler Dysfunktion und neurogenen Blasenfunktionsstörungen (34). Bis jetzt hat sich nur eine strenge Blutzuckerkontrolle als Prävention und Verlangsamung der Progression einer Neuropathie bewiesen (34, 36).

Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen den mikroangiopathischen und makroangiopathischen Komplikationen. Es zeigte sich zum Beispiel, dass

das Vorhandensein einer Albuminurie einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität darstellt sowie für kardiovaskuläre Ereignisse (37, 38). Bei Typ 2-Diabetikern steigt das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls proportional zu einer abfallenden glomerulären Filtrationsrate (GFR) (39). Für Typ 1-Diabetiker ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle beim Vorhandensein einer Retinopathie (40).

1.3 Diagnostik der diabetesassoziierten Langzeitkomplikationen

Weltweit bleiben 174,8 Millionen bzw. 45,8% aller Diabetiker (Erwachsene im Alter von 20-79 Jahren) unerkannt. Dies führt zu einer hohen Anzahl an diabetischen Langzeitkomplikationen und erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem (7). In der CODY-2 Studie (Cost of Diabetes in Europe – Type II) wurden die Kosten pro Jahr ermittelt, die bei der Betreuung von Diabetespatienten anfallen. Demnach ergeben sich für Patienten mit sowohl makro- wie auch mikroangiopathischen Komplikationen 3,5-fach höhere Kosten (5226 Euro) im Vergleich zu Patienten, die keinerlei Komplikationen aufweisen (1505 Euro) (21).

Die American Diabetes Association empfiehlt für das Screening der kardiovaskulären Erkrankungen jährlich die Untersuchung auf Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie, Bluthochdruck, Albuminurie und Raucherstatus (41). Auch die Bestimmung des Arm-Knöchel-Index (Ankle brachial Index, ABI) zeigt bei erniedrigten Werten ein erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse (42). Ein erweitertes Screening sollte durchgeführt werden bei typischer und atypischer kardialer Symptomatik oder einem abnormalen Ruhe-EKG (41). Zu den erweiterten Untersuchungen gehört das Belastungs-EKG, womit die Wahrscheinlichkeit und auch die Ausdehnung der koronaren Herzerkrankung abgeschätzt werden kann. Optimal ist eine kontinuierlich zunehmende Belastung für 8-12 Minuten, in denen der Sauerstoffbedarf des Herzmuskels ansteigt. Die Echokardiographie und auch die Stress-Echokardiographie stellen weitere Untersuchungsmethoden dar. Die Echokardiographie ist das am meisten verwendete und häufig das erste bildgebende Verfahren, das angewendet wird. Es eignet sich gut, um strukturelle, funktionelle und hämodynamische Abnormalitäten des Herzens und der großen Gefäße erkennen zu können (43). Mittels Ultraschall ist auch die Bestimmung der Intima-Media Dicke möglich. Ein Wert über 0,8mm ist ein früher Marker für Arteriosklerose in asymptomatischen Patienten und assoziiert mit einem erhöhten Risiko für

Myokardinfarkte (44). Durch die Stress-Echokardiographie konnte der Einsatz von hämodynamischen Herzkatheterverfahren reduziert werden. Die Untersuchung wird entweder unter aktiver Bewegung durchgeführt oder unter pharmakologischer Belastung, meist mit Dobutamin, wodurch die linksventrikuläre systolische und diastolische Herzfunktion sowie Wandabnormalitäten und eine durch Stress ausgelöste Myokardischämie beurteilt werden kann. Ein positives Ergebnis der Stress-Echokardiographie oder anhaltende Beschwerden trotz negativem Ergebnis stellen eine Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie dar. Als nicht invasives bildgebendes diagnostisches Verfahren steht auch die CT-Koronarangiographie zur Verfügung, welche besonders für Patienten geeignet ist, die sich keiner invasiven Katheteruntersuchung unterziehen können (43). Mittels einer CT Untersuchung kann auch der koronare Kalziumscore ermittelt werden, der als Surrogatparameter das Ausmaß der koronaren Arteriosklerose widerspiegelt und bei asymptomatischen Diabetikern mit induzierbarer Myokardischämie angewendet wird. Ein Kalziumscore von Null spricht mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gegen eine obstruktive koronare Herzerkrankung und ist mit einem sehr niedrigen Risiko für Tod oder Myokardinfarkt in den nächsten 3 bis 5 Jahren assoziiert (45-47). Die MRT-Untersuchung des Herzens eignet sich besonders für die Beurteilung der Herzfunktion und als kontrastverstärkte MRT zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik. Sie kann mit einem pharmakologischen Stresstest durch Dobutamingabe oder Adenosin kombiniert werden und dadurch auch Myokardischämie aufdecken (48-50). Einen diagnostischen Stellenwert hat auch die nuklearmedizinische Bildgebung des Herzens, welche vermehrt zum Einsatz kommt und besonders für die Erfassung der myokardialen Perfusion und Stoffwechselaktivität geeignet ist. Hierzu gehört die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und die Positronenemissionstomographie (PET) (43).

Für das Screening nach mikroangiopathischen Komplikationen wird eine optimale Blutzucker- und Blutdruckeinstellung empfohlen, um die Progression der Nephropathie und Retinopathie zu reduzieren. Bei Typ 1-Diabetikern mit einer Diabetesdauer von 5 Jahren sollte zusätzlich zur Diagnostik einer Nephropathie einmal jährlich die Bestimmung des Albumins im Urin erfolgen, sowie zum Nachweis einer Retinopathie eine umfassende Untersuchung des Augenhintergrunds. Für Typ 2-Diabetiker gelten diese Bestimmungen jeweils ab Diagnosestellung des Diabetes. Die Untersuchung des Augenhintergrunds sollte anfänglich jährlich stattfinden und kann bei einem negativen Befund auf

zwei Jahre erweitert werden. Um eine Polyneuropathie zu erfassen, werden jährlich neurologische Tests durchgeführt, welche das Vibrations- und Schmerzempfinden sowie die Fußreflexe beinhalten (41).

2 Ziele

Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit sind entsprechend:

1. Ermittlung der Inzidenzraten von cerebro- und kardiovaskulären Ereignissen sowie Bestimmung der Prävalenzraten von Befunden in der Ganzkörper-MRT-Untersuchung bei einer Kohorte von Diabetikern.
2. Bestimmung des prognostischen Wertes der Ganzkörper-MRT für die Vorhersage von cerebro- und kardiovaskulären Ereignissen bei der Kohorte Diabetiker.

Das Ganzkörper-MRT-Protokoll enthielt kardiale Untersuchungen mit Sequenzen für die späte Kontrastmittelaufnahme (late gadolinium enhancement LGE) und für die funktionelle Bildgebung, cerebrovaskuläre Untersuchungen mit T2-, T2*-, diffusionsgewichteter und FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)-Sequenz, sowie TOF (time-of-flight)-MR-Angiographie) und eine kontrastverstärkte MR-Angiographie der extrakraniellen, abdominalen und peripheren Gefäße.

Die Ergebnisse aus diesen MRT-Aufnahmen wurden mit den Ergebnissen aus einer systematischen Nachuntersuchung mittels eines Patienteninterviews sowie Analyse der Patientenakten korreliert, um die oben definierten Ziele unserer Studie erreichen zu können.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Das in dieser prospektiven Studie untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 65 Patienten (m=35, w=30) mit Diabetes mellitus Typ 1 (n=20) und 2 (n=45) und einer Diabetesdauer von 20 (+/- 8) Jahren zusammen, das durchschnittliche Alter liegt bei 63 (+/- 13) Jahren. Die Patienten waren regelmäßig in der Diabetesambulanz im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Standort Großhadern, vorstellig, die dort erhobenen klinischen und laborchemischen Parameter wurden für die Studie erfasst und ausgewertet. Dazu gehörten neben Alter, Geschlecht und Diabetestyp und -dauer unter anderem auch BMI (Body-Mass-Index), Hypertonie, Raucherstatus, Hyperlipoproteinämie und das Serumkreatinin. Des Weiteren wurde der kardiovaskuläre (Koronararterienstenose (n=12), Myokardinfarkt (n=7), koronararterieller Bypass (n=5)) und der cerebrovaskuläre Status erhoben (n=12), sowie das Vorhandensein von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen wie Nephropathie (n=26), Retinopathie (n=22) und diabetische Neuropathie (n=46) (51).

Tabelle 1: Patientendaten

	Total	Männer	Frauen
Diabetes mellitus Typ1	20 (31%)	12 (34%)	8 (27%)
Diabetes mellitus Typ 2	45 (69%)	23 (66%)	22 (73%)
Diabetesdauer	20,8 +/-10,6	21,1 +/-12,0	20,6 +/-8,9
Alter	63,7 +/-13,1	64,3 +/-13,6	63 +/-13,2
Hypertonie	54 (83%)	31 (89%)	23 (77%)
Systolischer Blutdruck	136 +/-15	134 +/-14	137 +/-16
Diastolischer Blutdruck	77 +/-10	77 +/-10	78 +/-9
Hyperlipoproteinämie	42 (65%)	23 (66%)	19 (63%)

Raucher	4 (6%)	3 (9%)	1 (3%)
BMI (kg/m ²)	27,7 +/-4,9	27,1 +/-3,4	28,4 +/-6,1
Retinopathie	22 (34%)	12 (34%)	10 (33%)
Nephropathie	26 (40%)	17 (48%)	9 (30%)
Neuropathie	46 (71%)	24 (69%)	22 (73%)
KHK	24 (37%)	17 (49%)	7 (23%)
Cerebrovaskuläre Erkrankung	12 (18%)	9 (26%)	3 (10%)
Periphere arterielle Erkrankung	18 (28%)	13 (37%)	5 (17%)
HbA1c (%)	7,4 +/-1,1	7,5 +/-1,2	7,2 +/-1,1
Kreatinin (mg/dL)	1,2 +/-0,3	1,3 +/-0,3	1,1 +/-0,2
LDL-Cholesterin	100,6 +/-31,0	102,4 +/-28,6	101,3 +/-29,7
HDL-Cholesterin	49,2 +/-15,2	47,2 +/-14,5	52,6 +/-14,7
Triglycerin	173,1 +/-126,5	168,3 +/-101,9	195,1 +/-153,7

Quelle: Weckbach et al. 2009

Die Patienten haben sich im Zeitraum von Juni 2005 bis Dezember 2006 einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung unterzogen. Einschlusskriterium für das Ganzkörper-MRT war eine Dauer des Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 von mindestens 10 Jahren und die Einwilligung zu der Untersuchung. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, dazu gehören Schwangerschaft, eine bekannte allergische Reaktion auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel, eine Kreatinin-Clearance von unter 30ml/min per 1.73m², sowie Herzschrittmacher, implantierte Defibrillatoren oder andere metallische Implantate und ferromagnetische Fremdkörper (51).

Die hier vorgestellte Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt und die Einwilligung der Patienten zu der Studie erfolgte mündlich und schriftlich.

3.2 Ganzkörper-MRT-Protokoll

3.2.1 Beschreibung der Untersuchung

Die MRT-Untersuchung erfolgte auf einem 1,5 Tesla (n=12) (Magnetom Avanto) und einem 3 Tesla (n=53) (Magnetom Trio) Ganzkörper-MRT (Siemens Medical Solution, Germany), ausgestattet mit jeweils 32 Empfangskanälen. Es wurden integrierte parallele Bildgebungstechniken (iPAT), sowie eine GRAPPA-Rekonstruktion (generalized auto-calibrating partially parallel acquisition) mit Akzelerationsfaktoren zwischen 2 und 3 angewandt. Die mittlere Untersuchungszeit betrug 70 Minuten. Alle Patienten bekamen das gadoliniumhaltige Kontrastmittel Omniscan (Gadodiamide, GE Healthcare) intravenös injiziert (51).

Für die Untersuchung des Gehirns erfolgten T2-w- und T2*-w-Sequenzen, T1-w-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe, fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR)-Sequenzen und diffusionsgewichtete Sequenzen, sowie eine TOF(time-of-flight)-MRA (MR-Angiographie) der intrakraniellen Gefäße, wie dem Circulus Willisii, den Vertebralarterien und den intracerebralen Karotiden(51).

Die Funktionsuntersuchung des Herzens erfolgte durch TrueFISP (fast imaging with stady state procession) mit einem iPAT-Faktor von 4 und einer Zeitauflösung von 48 ms. Hierdurch erhält man einen Zwei-, Drei-, und Vier-Kammerblick des Herzens.

Die Vitalitätsuntersuchung des Herzens erfolgte durch Bestimmung der späten Kontrastmittelaufnahme (late gadolinium enhancement (LGE)) mittels einer trueFISP phase sensitive inversion recovery (PSIR) Sequenz(51).

Die 3D-Ganzkörper-MRA erfasste die Karotiden (Auflösung: 1.0 x 1.0 x 1.0 mm³, iPAT-Faktor 3), die abdominale Aorta und Nierenarterien (Auflösung: 1.4 x 1.1 x 1.2 mm³, iPAT-Faktor 3), Becken-und Oberschenkelarterien (Auflösung: 1.1 x 1.1 x 1.1 mm³, iPAT-Faktor 2) und die Unterschenkelarterien (Auflösung: 1.0 x 1.0 x 1.0 mm³, iPAT-Faktor 2). Zusätzlich erfolgte bei Patienten, die mit dem 3 Tesla MRT untersucht wur-

den, eine Time-resolved-MRA der unteren Waden- und Fußarterien (Auflösung: 1.4 x 1.4 x 1.5 mm³, iPAT-Faktor 3, Zeitauflösung 3,7s/frame) (51).

Tabelle 2: Ganzkörper-MRT-Protokoll

Zeit (min)	Schädel	Herz	Füße	MRA
5			T1 koronar STIR	
15	Diffusion axial T2 T2* FLAIR koronar TOF			
20		Funktion: Kurzachse 2/3/4-Kammer- blick		
30 1.KM-Gabe				Karotiden Unterschenkel
35	T1 axial			
45 2.KM-Gabe				Abdomen Oberschenkel
50		Vitalität: LGE (late gado- linium enhance- ment) -> trueFISP PSIR		
55			Fett gesättigte T1 koronar	
65 3.KM-Gabe			3 Tesla: zeitaufgelöste MRA	

Quelle: Weckbach et al. 2009

3.2.2 Auswertung der Aufnahmen

Die MRT-Aufnahmen wurden von zwei erfahrenen Radiologen (>11 und >4 Jahre Erfahrung) des Instituts für klinische Radiologie der LMU München, Campus Großhadern ausgewertet (51).

Die Aufnahmen des Gehirns wurden zum einen auf das Vorhandensein abgelaufener Infarkte untersucht. Diese wurden definiert als Areale mit hoher Signalintensität von mindestens 3mm in einer T2-w-Sequenz mit einem korrespondierenden Areal von niedriger Signalstärke in der FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)-Sequenz. Zum anderen wurden Marklagerläsionen erfasst, welche sich als periventrikuläre und subkortikale Hyperintensitäten in der FLAIR- und T2-w-Sequenz darstellten (52). Als positiver Befund wurde entweder ein erfasstes Infarktareal oder ein über der Altersnorm liegendes Ausmaß an Läsionen gewertet (52).

Zur Erfassung der globalen Herzfunktion und Berechnung der Ejektionsfraktion, dem endsystolischen und enddiastolischen Volumen wurde das Bildnachbearbeitungsprogramm ARGUS (Siemens Healthcare) verwendet (51). Die regionale Herzfunktion wurde danach beurteilt, ob eine normale Wandbewegung (Normokinesie) oder Wandbewegungsstörungen (Hypokinesie oder Akinesie) vorlagen und wurden nach der myokardialen Segmentanalyse der American Heart Association ausgewertet (52, 53). Ein abgelaufener Myokardinfarkt stellte sich durch die vermehrte Aufnahme von Kontrastmittel in den vorher erwähnten späten MRT-Sequenzen dar (LGE) (54).

Die kardialen Befunde wurden als positiv gewertet, wenn mindestens ein myokardiales Segment mit entweder einer beeinträchtigten linksventrikulären Funktion oder dem Auftreten eines Late-Enhancement erfasst wurde (52).

Die Ganzkörper-Magnetresonanzangiographie (MRA) wurde durch multiplanare Rekonstruktionen und MIP-Rekonstruktionen (maximum intensity projections) ausgewertet, um arteriosklerotische Veränderungen in den Gefäßen erfassen zu können. Diese wurden eingeteilt in:

- 1) Keine oder milde Wandirregularitäten
- 2) Nicht-signifikante Stenose
- 3) Einzelne signifikante Stenose von >50%
- 4) Multisegmentale Stenosen, mind. eine davon >50%

- 5) Partieller Gefäßverschluss
- 6) Kompletter Gefäßverschluss (52).

Insgesamt wurden 22 Gefäßsegmente untersucht, von denen alle bis auf den Circulus Willisii und die abdominale Aorta bilateral waren. (1) A. carotis communis, (2) A. carotis externa, (3) A. carotis interna/Circulus Willisii, (4) A. vertebralis, (5) Aorta abdominalis, (6) A. renalis, (7) A. iliaca communis/A.femoralis, (8) A. iliaca interna, (9) A.femoralis superficialis/A. politea, (10) A. tibialis anterior, (11) A. tibialis posterior, (12) A. peronea (51).

Zusammenfassend wurde bei der Auswertung der Ganzkörper-MRT-Aufnahmen auf folgende Punkte geachtet:

- a) Vorhandensein oder Fehlen pathologischer Veränderungen, die durch das MRT-Protokoll erfasst werden konnten.
- b) die Anzahl der Gefäßgebiete (cerebrovaskulär, kardial und periphere arterielle Gefäße) mit arteriosklerotischen Veränderungen (52).
- c) Vessel Score, welcher ein Score zur Beurteilung des arteriosklerotischen Gefäßstatus der Patienten ist. Der Score setzt sich zusammen aus allen erfassten Graden aus der MRA, geteilt durch alle untersuchten Gefäße. Dadurch erhält man einen durchschnittlichen und mit allen Patienten vergleichbaren Wert (51).

3.3 Follow-up der Patienten

Das Follow-up der Patienten erfolgte zwischen Juli 2011 und Mai 2012. Es wurden zwei standardisierte Fragebögen eingesetzt (siehe Anhang):

- 1. Fragebogen zur Datenerhebung aus den Patientenakten
- 2. Fragebogen zur telefonischen Befragung der Patienten

Die Fragebögen unterschieden sich in Inhalt und Aufbau nicht, nur wurde für die Patientenbefragung die medizinische Terminologie für die Patienten verständlich formuliert.

Die Eingangsfrage beider Bögen beinhaltet, ob die Patienten seit ihrer Ganzkörper-MRT-Untersuchung 2005/2006 einen Arzt aufsuchen oder in ein Krankenhaus eingeliefert werden mussten. Bejahten dies die Patienten, wurden mit den folgenden Fragen die

Gründe für den Arztbesuch bzw. den Krankenhausaufenthalt ermittelt. Hier konzentrieren wir uns auf den kardio- und cerebrovaskulären Status sowie auf die diabetesassoziierten chronischen Folgekrankheiten.

In beiden Fragebögen wurden folgende Parameter erhoben:

a) Makroangiopathien

Das kardiovaskuläre System wurde unter anderem durch die Frage nach einer neu aufgetretenen koronaren Herzerkrankung erfasst. Diese kann sich als Angina pectoris oder Myokardinfarkt äußern. Desweiteren wurde eine Herzinsuffizienz erfasst, eingeteilt in NYHA-Stadien.

Der Fragebogen zur Aktenbearbeitung enthielt zusätzlich die koronaren Revaskularisationsverfahren wie die perkutane koronare Intervention oder das Bypassverfahren.

Das cerebrovaskuläre System wurde durch Fragen nach einer neu aufgetretenen cAVK (cerebrale arterielle Verschlusskrankheit), Karotisstenose oder einem abgelaufenem Schlaganfall erfasst. Ebenfalls enthalten waren Fragen nach Revaskularisation der Karotiden mittels Stent oder Thrombendarteriektomie.

Als letztes in die Kategorie der Makroangiopathien gehört die pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), die durch Angabe der Gehstrecke nach der Fontaine Klassifikation ermittelt wurde. Auch erfasst wurden Therapieverfahren wie Revaskularisation mittels Thrombendarteriektomie oder Bypass, sowie Amputation.

b) Mikroangiopathien

Enthalten waren Fragen nach Retinopathie, Nephropathie und peripherer sensomotorischer Polyneuropathie, diese durch angeben von Taubheitsgefühlen und verminderter Temperatur- und Schmerzwahrnehmung insbesondere der Unterschenkel und Füße.

Um die Patienten kontaktieren zu können, wurden die Angaben zur Person in den jeweiligen Akten herangezogen. Waren diese veraltet und unter ihnen die Patienten nicht mehr zu erreichen, wurde über die Telefonauskunft und das Einwohnermeldeamt versucht, die neuen Kontaktdaten zu erfassen.

Machte sich während des Telefoninterviews bemerkbar, dass die Patienten nicht ausreichend über ihren Gesundheitszustand informiert waren, wurde die gegebenenfalls vorhandene Pflegekraft oder die zuständige Hausarztpraxis kontaktiert.

Um die Datenerhebung zu vervollständigen, wurden die Akten von allen Patienten eingesehen, um eventuelle bei dem Telefoninterview nicht erwähnte, aber für die Studie relevante Krankheitsgeschehen zu erfassen und um die Patientenangaben vergleichen zu können. Ausgewählte Therapieverfahren, wie zum Beispiel die koronaren Revaskularisationsverfahren (perkutane koronare Intervention und Bypassverfahren) sowie die Revaskularisation der Karotiden mittels Stent oder Thrombendarteriektomie konnten durch die Informationen aus den Akten besser beurteilt und erfasst werden.

Bei Widersprüchen in den Angaben der Patienten und den Informationen in den Akten, wurden die Berichte in den Arztbriefen und die Ergebnisse von ärztlichen Untersuchungen bevorzugt. Für den Fall, dass Patienten telefonisch nicht erreichbar waren, die aktuellen Kontaktdaten nicht ermittelt werden konnten und keine Hausarztpraxis angegeben war, wurden die Informationen ausschließlich aus den Akten bezogen.

Alle Patienten wurden über Ablauf und Zielsetzung der Studie, sowie datenschutzrechtliche Maßnahmen unterrichtet. Für die Auskunft bei behandelnden Ärzten stimmten die Patienten schriftlich einer Entbindung von der Schweigepflicht zu.

3.4 Endpunkte der Studie

Folgende klinische Endpunkte wurden für die Studie definiert und als MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular event) zusammengefasst:

- kardialer und cerebrovaskulärer Tod
- nicht-fataler Myokardinfarkt
- koronare Revaskularisationsverfahren wie die perkutane koronare Intervention oder das Bypassverfahren,
- cerebrovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall und Revaskularisation der Karotiden mittels Stent oder Thrombendarteriektomie.

Traten in dem Zeitraum der Nachbeobachtung mehrere Ereignisse dieser definierten Endpunkte auf, wurde das erste aufgetretene Krankheitsgeschehen als Endpunkt aus-

gewählt. Bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Krankheitsereignisse wurde das schwerwiegendste Ereignis ausgewählt.

Die Auswahl als Endpunkt aus den gesammelten Informationen der Fragebögen wurde von einem unabhängigen und verblindeten Komitee (mit einem Internisten (>20 Jahre Erfahrung) validiert (52).

3.5 Statistik

Aufgrund der nicht-parametrischen Verteilung wurden metrische Variablen als Median mit Interquartilsabstand angegeben und mittels des Wilcoxon-Sign Rank Test verglichen. Kategorische Variablen wurden in relativer und absoluter Häufigkeit beschrieben und Unterschiede in der Verteilung wurden mittels Fisher Exact Test oder χ^2 -Test verglichen (52).

Für die Ermittlung des prognostischen Wertes der Ganzkörper-MRT für das Auftreten der Endpunkte der Studie wurden zunächst stratifizierte Kaplan-Meier-Kurven bestimmt und Unterschiede mittels Log-rank Test untersucht. Die Diagramme beziehen sich auf eine Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren (52).

Anschließend wurden entsprechende nicht-adjustierte Hazard-rates unter Verwendung von Cox-Hazard-Modellen mit einer fehlerbehebenden Wahrscheinlichkeit erstellt. Dabei wurden für die Adjustierung alle Kovariaten inkludiert, die sich mit einem $p < .10$ in der univariaten Analyse gezeigt hatten. Im Falle von starker Kolinearität wurde die stärkere Kovariate, also diejenige mit dem kleineren P-Wert, bevorzugt. Anhand dieser Kolinearitätsanalyse wurden die Kovariaten Geschlecht, Alter und bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen sowie bekannter Schlaganfall ermittelt und in die Analyse einbezogen (52).

Um den stärksten unabhängigen Prädiktor (der Befund der MRT-Ganzkörperuntersuchung) zu ermitteln, wurde anfangs ein Cox-Regressionsmodell erarbeitet, welches alle erhobenen Befunde der Ganzkörper-MRT-Untersuchungen enthielt. Aus diesem Modell wurden schrittweise alle nicht-signifikanten Ergebnisse entfernt bis nur noch die signifikanten Kovariaten enthalten waren. Hieraus wurde ein zweites Modell erstellt, das zusätzlich den Vessel Score enthielt. Für das prognostische Unterscheidungsvermögen für die Vorhersage eines MACCE wurde die C-Statistik dieser Cox-Regressionsmodelle

durch dediziertes SAS Macro (Mayo Klinik, Rochester, Minn) bestimmt. Ob sich der prognostische Wert signifikant erhöht, wenn ein weiterer positiver Befund aus der MRT-Untersuchung zu dem bereits existierenden Modell hinzugefügt wird, wurde mittels eines -2 Log-Wahrscheinlichkeitstests ermittelt (52).

Die proportionale Hazard-Annahme wurde für alle positiven Befunde der Ganzkörper-MRT-Untersuchung unter Verwendung der kumulativen Summen der martingalen Residuen (Kolmogorov-Smirnov Test) für alle univariaten Cox-Regressionmodelle getestet. Es wurden keine Abweichungen festgestellt. Es wurde ein zweiseitiger Test mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ angewendet und alle Analysen wurden mittels SAS, Version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt (52).

4 Ergebnisse

Von 65 Patienten, die sich einer Ganzkörper-MRT Untersuchung unterzogen haben, konnten 61 Patienten im Follow-up erfasst werden. Dieses betrug durchschnittlich 70 Monate (IQR, 57-72 Monate). Die vier verlorenen Patienten unterschieden sich in Geschlecht, Alter oder Diabetesdauer nicht von den verbliebenen 61 Patienten. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 18 Typ 1-Diabetikern und 43 Typ 2-Diabetikern zusammen. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 19 Jahre (IQR, 14-28 Jahre) (52).

Tabelle 3: Patientendaten in Bezug auf das Vorhandensein/Fehlen eines MACCE

Parameter	Alle Patienten (n=61)	Patienten mit MACCE (n=14)	Patienten ohne Ereignis (n=47)	Hazard Ratio	P-Wert
Männer	31 (51)	13 (93)	18 (38)	11.3	.007
Alter (Jahre)*	67,5 (56,7-71,8)	70,6 (67,5-76,1)	65,4 (48,3-71,3)	1.1	.03
DM Typ 1	18 (30)	2 (14)	16 (34)	0.4	.23
DM Dauer*	19 (14-28)	18 (12-33)	19 (14-28)	1.0	.56
HbA1c (%)*	7,2 (6,5-7,9)	7,15 (6,6-7,8)	7,2 (6,5-7,9)	0.9	.47
Hypertension	52 (85)	14 (100)	38 (81)	5.9	.23
Hyperlipidämie	43 (70)	11 (79)	32 (68)	1.5	.54
LDL (mg/dL)*	95 (82-116)	95,5 (80,5-110)	95 (83-116)	1.0	.88

HDL (mg/dL)*	47 (41-59)	44 (32-50)	48 (42-61)	1.0	.11
Triglyceride (mg/dL)*	129 (105-207)	134 (116-186)	129 (94-212)	1.0	.59
Raucher	3 (5)	1 (7)	2 (4)	2.6	.29
Body Mass Index*	27,3 (24,1-29,8)	25,9 (23,4-28,4)	27,6 (24,1-30,8)	0.9	.27
Medikamente					
ACE/AT-II	43 (70)	10 (71)	33 (70)	1.1	.91
Antihypertensiva	41 (67)	12 (86)	29 (62)	2.7	.16
Lipidsenker	36 (59)	9 (64)	27 (57)	1.3	.65
Thrombozytenaggregationshemmer	32 (52)	7 (50)	25 (53)	1.0	.99
Insulintherapie	53 (87)	12 (86)	41 (87)	0.7	.57
Bekannte Vorerkrankungen					
Kardiovaskuläre Erkrankung	23 (38)	10 (71)	13 (28)	5.1	.005
Myokardinfarkt	16 (26)	7 (50)	9 (19)	3.8	.01
Cerebrovaskuläre Erkrankung	21 (34)	7 (50)	14 (30)	2.3	.13
Schlaganfall	3 (5)	2 (14)	1 (2)	5.1	.02

Quelle: Bamberg et al. 2013

Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit Prozentangaben in Klammern.

** Angabe als Median mit IQR in Klammern*

Die Prävalenz an positiven Ergebnissen in der Ganzkörper-MRT Untersuchung war mit 66% hoch und verteilte sich relativ gleichmäßig zwischen dem kardiovaskulären, cerebrovaskulären und dem peripheren arteriellen System (36% vs. 39% vs. 43%, P= .76). Die höchste Prävalenz im kardialen System konnte der späten Kontrastmittelaufnahme (late gadolinium enhancement (LGE) mit 28% zugeordnet werden. Im cerebrovaskulären System stellte sich dies für die pathologische Ausprägung von Marklagerläsionen mit 23% heraus. Zusammenfassend ergab sich, dass durchschnittlich ein vaskuläres System betroffen war (IQR, 0-2) und der durchschnittliche Vessel Score 1,14 betrug (IQR, 1,00-1,50) (52).

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen den Befunden der Ganzkörper-MRT Untersuchung und MACCE

Parameter	Alle Patienten (n=61)	Patienten mit MACCE (n=14)	Patienten ohne Ereignis (n=47)	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
				Hazard Ratio*	P-Wert	Hazard Ratio*	P-Wert
Kardiale Bildgebung							
Alle myokardialen Befunde	22 (36)	12 (86)	10 (21)	13.50 (3.98, 69.77)	.0003	5.52 (0.870, 42.97)	.07
LGE (jedes Segment)	17 (28)	9 (64)	8 (17)	6.90 (2.42, 21.62)	.0006	1.28 (0.35, 4.94)	.73
Hypokinesie/Akinesie (jedes Segment)	12 (20)	9 (64)	3 (6)	11.49 (4.06, 36.00)	<.0001	12.87 (2.33, 122.90)	.008
Hypokinesie	9 (15)	7 (50)	2 (4)				
Akinesie	5 (8)	4 (29)	1 (2)				

Cerebrovaskuläre Bildgebung							
Alle cerebrovaskulären Befunde	24 (39)	8 (57)	16 (34)	2.11 (0.76, 6.18)	.17	2.10 (0.53, 9.11)	.32
Marklagerläsionen	14 (23)	1 (7)	13 (28)	0.29 (0.03, 1.21)	.17	0.16 (0.01, 1.27)	.13
Karotisstenoze	11 (18)	7 (50)	5 (11)	5.39 (1.91, 15.26)	.002	2.58 (0.79, 8.89)	.15
Bildgebung der peripheren Gefäße							
Alle peripheren Stenosen	26 (43)	10 (71)	16 (34)	3.82 (1.33, 12.96)	.02	2.88 (0.72, 15.99)	.17
Median der Anzahl an peripheren Stenosen	0 (0-2)	2 (1-4)	0 (0-1)	1.69 (1.30, 2.19)	<.0001	1.55 (1.07, 2.35)	.02
Zusammenfassung kardiovaskulärer Befunde							
Median der Anzahl an abnormalen Gefäßebieten	1 (0-2)	2 (2-3)	1 (0-1)	3.90 (2.20, 7.48)	<.0001	3.26 (1.20, 10.70)	.03
Vessel Score [°]	1.14 (1.00-1.50)	1.60 (1.41-2.05)	1.00 (1.00-1.32)	13.19 (4.51, 40.07)	<.0001	11.25 (1.93, 78.19)	.01

Quelle: Bamberg et al. 2013

LGE=Late gadolinium enhancement

Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit Prozentangaben in Klammern.

° Die Angabe in Klammern bezieht sich auf den IQR

MACCE beinhaltet kardialen und cerebrovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Karotisrevaskularisation und koronare Revaskularisation.

Die multivariate Analyse enthält alle Kovariaten mit $p < .10$ aus der univariaten Analyse (Geschlecht, Alter, kardiovaskuläre Erkrankung oder Schlaganfall in der Vorgeschichte)

**Die Angabe in Klammern sind 95%ige Konfidenzintervalle*

4.1 Prognostischer Wert der Ganzkörper-MRT Untersuchung bezogen auf die Endpunkte der Studie

Im Follow-up der Patienten stellte sich heraus, dass bei 14 Patienten ein MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular event) aufgetreten ist. Sechs von diesen 14 Patienten (43%) erlagen einem kardialen oder cerebrovaskulären Tod, davon starben fünf Patienten an einem Myokardinfarkt und ein Patient an einem Schlaganfall.

Vier Patienten erlagen einem nicht-kardialen bzw. nicht-cerebrovaskulären Tod, zwei davon starben an einem septischen Schock, ein Patient durch ein Glioblastom und ein weiterer Patient an einem Prostatakarzinom. Diese Patienten wurden nicht in die Gruppe der MACCE aufgenommen, allerdings wurde ihr Todeszeitpunkt in den Hazard Berechnungen registriert.

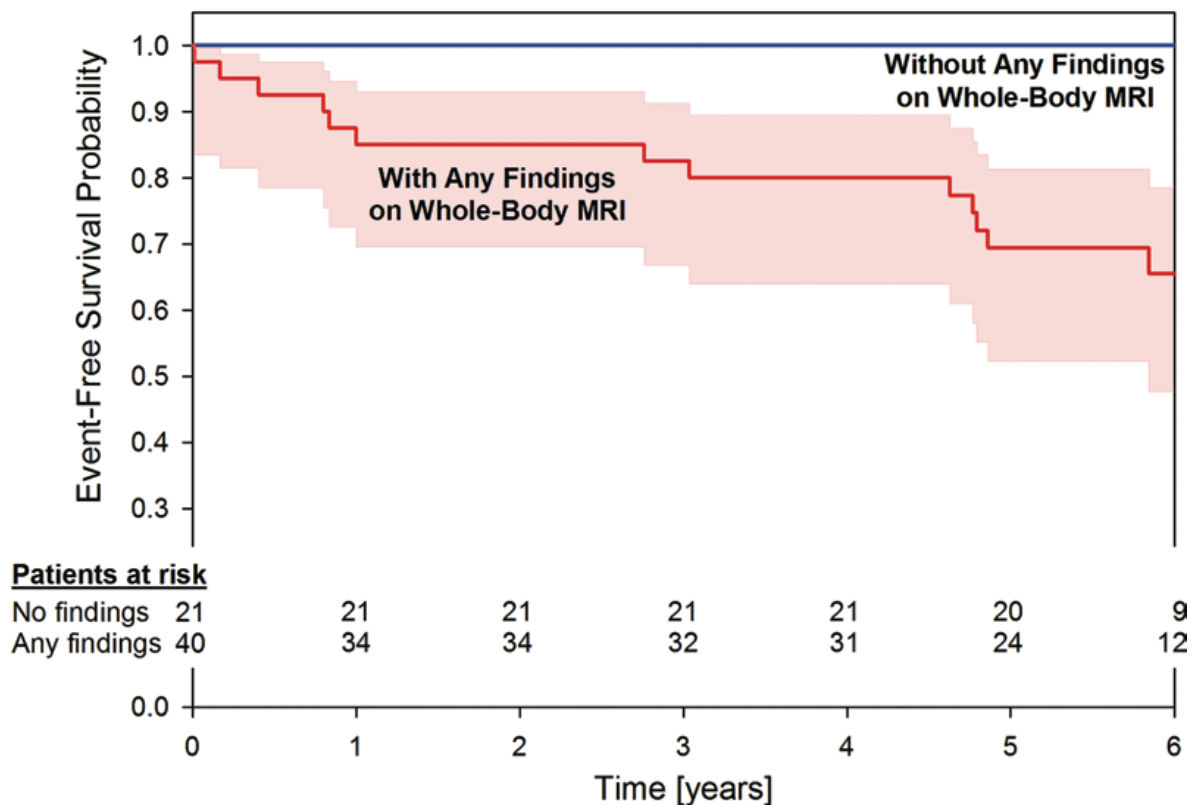
Von den verbliebenen acht der 14 Patienten ohne letalen Ausgang entwickelten drei Patienten einen Myokardinfarkt und weitere drei einen Schlaganfall. Es mussten sich vier Patienten einer koronaren Revaskularisation unterziehen sowie drei Patienten einer Karotisrevaskularisation (52).

Es stellte sich heraus, dass vor allem ein männliches Geschlecht (Hazard Ratio (HR): 11.3, $P = .007$), das Alter (HR: 1.1 pro Jahr, $P = .03$), eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung (HR: 5.1, $P = .005$), ein abgelaufener Myokardinfarkt (HR: 3.8, $P = .01$) und ein abgelaufener Schlaganfall (HR: 5.1, $P = .02$) signifikant mit der Entwicklung eines MACCE assoziiert waren (52).

Die durchschnittliche Zeitspanne von der Ganzkörper-MRT Untersuchung und der Entwicklung des ersten MACCE betrug 35 Monate (IQR, 10-58 Monate), welches eine durchschnittliche Eventrate von 4,2% pro Jahr ergibt.

Wurden in der Auswertung der Ganzkörper-MRT Aufnahmen keine ischämischen und/oder atherosklerotischen Läsionen nachgewiesen, konnte in dem Follow-up ein MACCE ausgeschlossen werden. Das Vorhandensein nur einer dieser Läsionen ergab allerdings eine steigende Ereignisrate von 20% in 3 Jahren und 35% in 6 Jahren (52).

Abbildung 1: Überlebenskurve für das Auftreten eines MACCE



Quelle: Bamberg et al. 2013

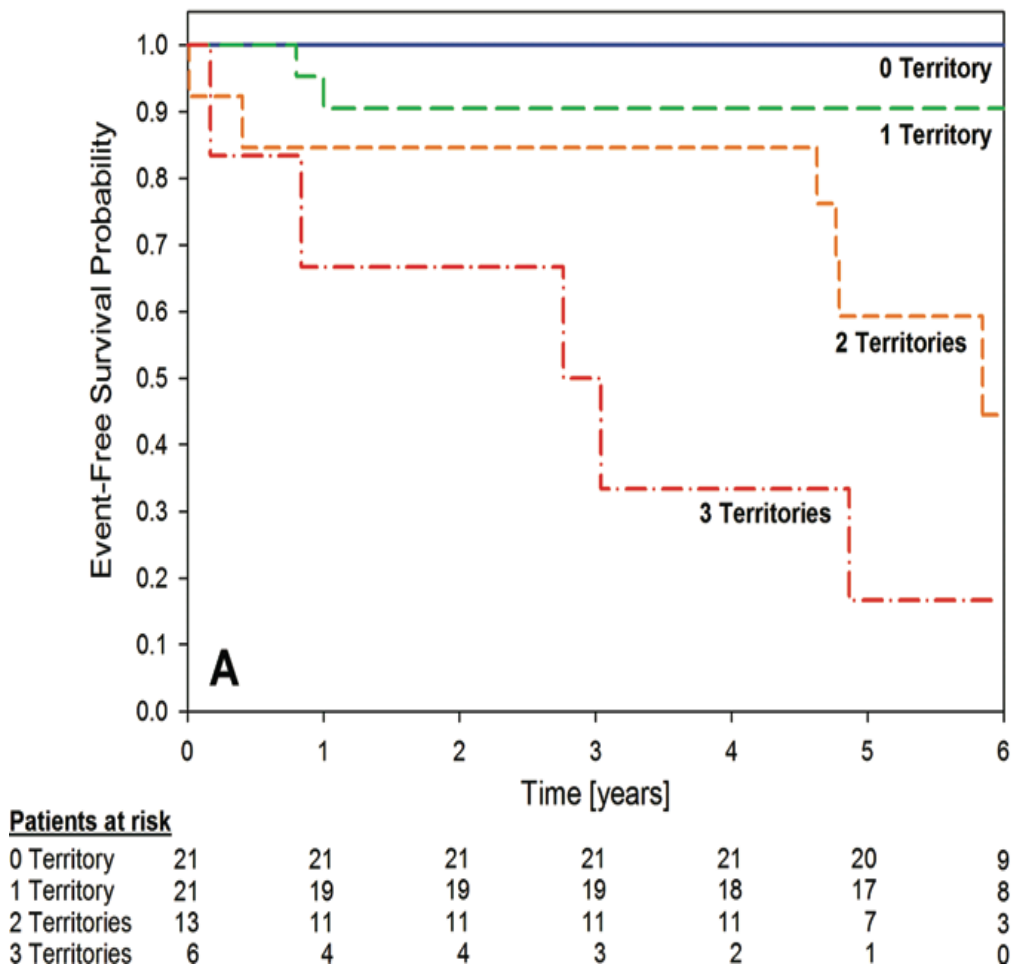
Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten mit und ohne positiven Befund in der Ganzkörper-MRT Untersuchung für das Auftreten eines MACCE ($P < .0001$, Log-rank Test)

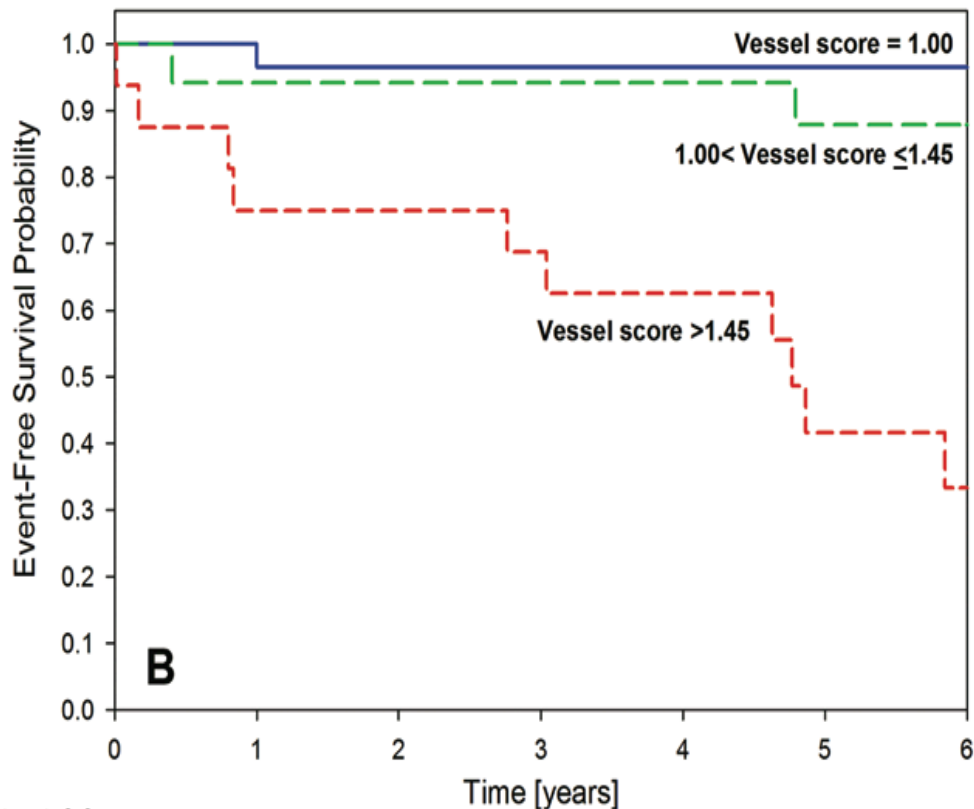
Im Vergleich zu Patienten ohne MACCE, war das Auftreten eines MACCE bei den betroffenen Patienten mit einer höheren Prävalenz an positiven Befunden in der Bildgebung des Herzens, der Karotiden, der peripheren Gefäße, sowie auch generell in der Zusammenfassung der positiven Ergebnisse in der Ganzkörper-MRT-Untersuchung, verbunden. Beispiele hierfür sind zum einen die betroffenen Gefäßgebiete bei Patienten mit MACCE mit einem Median von 2 (IQR: 2-3) und Patienten ohne MACCE mit einem Median von 1 (IQR: 0-1) oder auch der Vessel Score, der bei Patienten mit MACCE ein Median von 1.6 (IQR: 1.4 – 2.1) aufwies, gegen einen Median von 1 (IQR: 1.0 – 1.3) bei Patienten ohne MACCE (52).

Wie Tabelle 4 zeigt, sind in der univariaten Analyse die meisten positiven Befunde aus der Ganzkörper-MRT-Untersuchung mit dem Auftreten eines MACCE assoziiert. Die multivariate Analyse hat allerdings ergeben, dass sich nur das Vorhandensein von Hy-

pokinesie und/oder Akinesie ($p = .03$), sowie die aus der Ganzkörper-Untersuchung abgeleiteten betroffenen Gefäßgebiete mit atherosklerotischen Veränderungen auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines MACCE, ergänzend zu klinischen Befunden, übertragen lassen (52).

Abbildung 2: Angepasste Überlebensdiagramme für die aus der Untersuchung abgeleiteten atherosklerotisch veränderten Gefäßgebiete





<u>Patients at risk</u>							
VS = 1.00	28	27	27	27	27	26	14
1.00 < VS ≤ 1.45	17	16	16	16	16	13	9
VS > 1.45	16	12	12	11	9	6	1

Quelle: Bamberg et al. 2013

Kaplan-Meier Überlebenskurven für Patienten entsprechend der Ergebnisse aus der Ganzkörper-MRT-Untersuchung für das Auftreten eines kardiovaskulären Endpunkts (MACCE).

A: Anzahl an Gefäßgebieten mit nachweisbaren Veränderungen in der Ganzkörper-MRT-Untersuchung ($p < .001$, Log-rank Test). Mehrere betroffene Gebiete sind mit einem schlechteren Ausgang assoziiert.

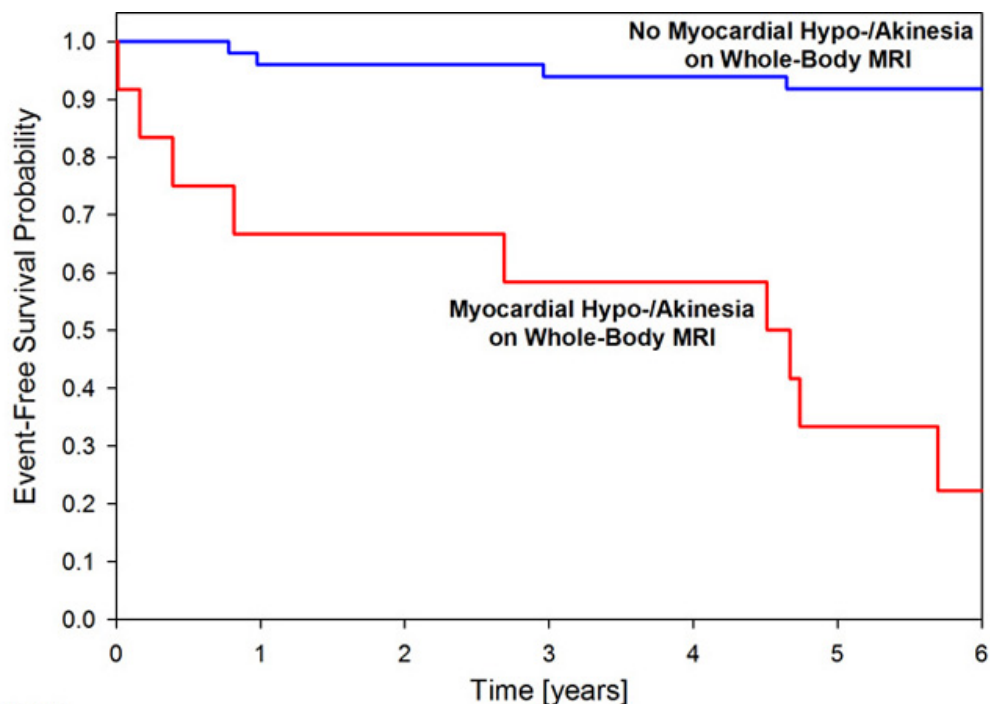
B: Mithilfe der Ganzkörper-MRT Untersuchung errechneter Vessel Score ($p < .0001$, Log-rank Test). Ein hoher Vessel Score ist mit einem schlechteren Ausgang assoziiert.

Die stratifizierte Analyse hat gezeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Typ-1- und Typ-2 Diabetikern in Bezug auf die Ereignisrate gibt ($p = .23$). Somit hat sich in diesen beiden Gruppen, unter Berücksichtigung aller Ergebnisse aus der MRT-Untersuchung, auch kein Unterschied in der prognostischen Aussage gezeigt.

4.2 Ergänzende Werte von verschiedenen Befunden aus der Ganzkörper-MRT Untersuchung

Von allen Befunden aus der Ganzkörper-MRT Untersuchung waren die späte Kontrastmittelaufnahme (Late gadolinium enhancement (LGE)), Hypokinesie und/oder Akinesie und die Karotisstenose die stärksten Prädiktoren und zeigten unabhängig voneinander einen prognostischen Wert ($P = .02$, $.02$ und $.009$). Diese drei Prädiktoren erreichten zusammen eine Statistik von 0.848 (95% CI: 0.743, 0.952) für das Auftreten eines MACCE. Durch hinzufügen des Vessel Scores erhöhte sich die Statistik signifikant auf 0.904 (95% CI: 0.839, 0.969; $P = .01$) (52).

Abbildung 3: Überlebenskurve für das Vorhandensein von Hypokinesie und/oder Akinesie



Patients at risk

No Hypo-/Akinesia	49	47	47	46	45	40	19
Hypo-/Akinesia	12	8	8	7	7	4	1

Quelle: Bamberg et al. 2013

Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patienten mit und ohne Hypokinesie und/oder Akinesie in mindestens einem myokardialen Segment im Ganzkörper-MRT für das Auftreten eines MACCE ($P = .0001$, Log-rank Test)

4.3 Prognostischer Wert des Ganzkörper-MRT in Bezug auf kardio- vaskulären und/oder cerebrovaskulären Tod

Eine Erhöhung des atherosklerotischen Vessel Scores ging mit einem 3.5-fach höherem Risiko für kardialen und cerebrovaskulären Tod einher (HR: 3.6; 95% CI: 1.6, 10.3). Jedes Gefäßgebiet mit ischämischen und/oder atherosklerotischen Veränderungen war mit einem 11-fach höheren Risiko assoziiert (HR: 10.6; 95% CI: 2.5, 53.6 für jedes Gebiet) (52).

5 Diskussion

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat mittlerweile eine führende Rolle in der Diagnostik verschiedener Organsysteme, wie zum Beispiel in der Beurteilung der kardialen Funktion oder der Erfassung des kardiovaskulären System mittels MR-Angiographie (55). Für die Untersuchung des Gehirns ist die MRT die Methode der Wahl um zum Beispiel Infarkte, Mikroblutungen und mikrovaskuläre Veränderungen darzustellen und die MRT-Untersuchung erlaubt bei Diabetikern die Differenzierung zwischen einer Osteomyelitis und der neuropathischen Fußerkkrankung (51, 56).

Die MRT-Untersuchung stellt ein nicht-invasives und ohne ionisierende Strahlung auskommendes Verfahren mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit und großem Bildumfang dar, welches auf einem hohen Weichteilkontrast und einer hohen räumlichen, wie auch zeitlichen Auflösung beruht (55, 57). Durch technische Verbesserungen, wie der Einführung von parallelen Bildgebungstechniken (parallel acquisition techniques, PAT), kontinuierlichen Tischbewegungen, Mehrkanalempfangsspulen und neuen Sequenzen, konnte die Untersuchungszeit auch für komplexe Ganzkörperuntersuchungen auf etwa 60 Minuten verkürzt werden und so die Ganzkörper-MRT-Untersuchung für die klinische Routine zugänglich machen (52, 58-61). Das Ganzkörper-MRT wird bereits erfolgreich für das Erfassen von Knochenmetastasen, hämatologischen Knochenmarkserkrankungen, wie dem Multiplen Myelom, zum Screening im Rahmen der Früherkennung von Tumorerkrankungen, zur systemischer Bildgebung benigner Tumoren und bei rheumatischen Erkrankungen, eingesetzt (62-66). Die Ganzkörper-3D-Magnetresonanztomographie gewann durch kontinuierliche Tischbewegungen mit integrierten „phased-array“ - HF - Oberflächenspulen an Qualität und ermöglicht das Erfassen der gesamten Arterien von den Karotiden bis zu den Unterschenkelarterien (59).

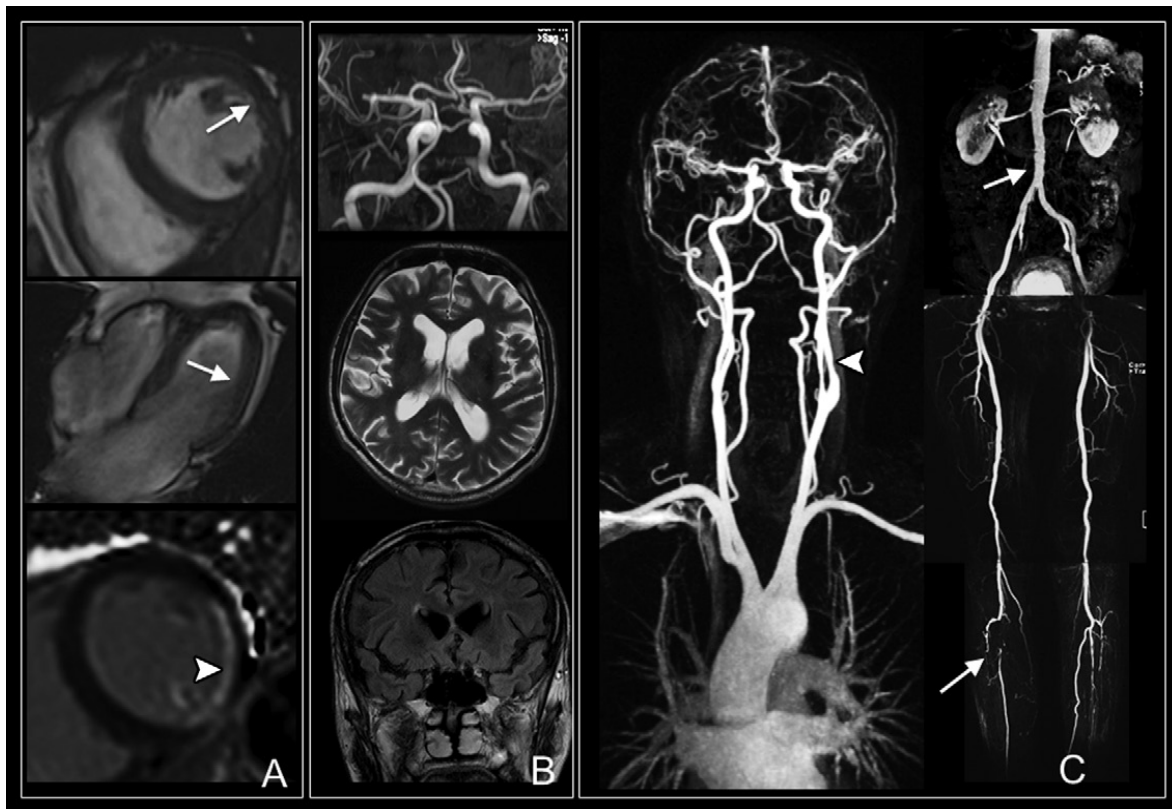
Diabetiker sind eine heterogene Patientengruppe mit unterschiedlichen Risikofaktoren. Die vaskuläre Multimorbidität, cerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse und eine beeinträchtigte Herzfunktion sind bekannte Risikofaktoren mit ungünstiger Prognose. Bisher wurden diese Risikofaktoren nur isoliert betrachtet. Eine kombinierte Betrachtung dieser Risikofaktoren dürfte zu einer besseren Einstufung der Diabetiker in Niedrig- oder Hochrisikopatienten führen und zu einer effektiven Therapieplanung und Abschätzung der Krankheitsprognose beitragen .

Die Ganzkörper-MRT-Untersuchung ist eine vielversprechende Technik, die in einer einzigen Untersuchung „one-step-shop“ präzise Aussagen zu dieser wichtigen Fragestellung ermöglichen kann. Anerkannte, alternative diagnostische Verfahren zur Risikoabschätzung bei Diabetikern sind das Belastungs-EKG, die quantitative hochauflösende B-Bild-Sonographie mit Dopplersonographie der Karotiden, die Stress-Echokardiographie, die Myokard-Perfusions-Szintigraphie, das Kardio-CT mit Kalzium-Score und die CT-Koronarangiographie (67).

Alle diese Techniken haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile. Trotz der hohen Spezifität und Sensitivität der Ganzkörper-MRT-Untersuchung als zuverlässiges technisches Verfahren mit hoher Reproduzierbarkeit dürfen die Nachteile nicht unerwähnt bleiben. Zum einen gibt es allgemeine Kontraindikationen wie Herzschrittmacher und Defibrillatorsysteme, implantierte Pumpsysteme, ferromagnetische Fremdkörper und eine Allergie auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel. Die Untersuchungszeit für eine Ganzkörperuntersuchung ist mit ca. 60 Minuten lang und somit bei unruhigen Patienten artefaktanfällig. Für manche Patienten ist eine MRT-Untersuchung aufgrund einer Klaustrophobie gar nicht erst möglich. Zum anderen ist die Ganzkörper-MRT-Untersuchung ein Verfahren mit hohen Kosten und geringer Verfügbarkeit und bei der Ganzkörperbildgebung besteht die Gefahr für falsch positive und weiter abklärungsbedürftige Befunde (68).

In der Studie von Weckbach et al. (51) wurde die Ganzkörper-MRT-Untersuchung als krankheitsspezifische Bildgebung bei Diabetes mellitus untersucht und in unserer Studie die dort erhobenen Ergebnisse verwendet, um den prognostischen Wert des Ganzkörper-MRT in Bezug auf kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern abschätzen zu können.

Abbildung 4: Ganzkörper-MRT eines 74 Jahre alten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2



Quelle: Bamberg et al. 2013

Ganzkörper-MRT eines 74 Jahre alten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 21 Jahren und verschiedenen positiven Befunden.

A: Die kardiale Darstellung in Kurzachse (oberes Bild) und 4-Kammer Blick (mittleres Bild) zeigt eine beeinträchtigte Funktion mit anterolateraler Hypokinesie (Pfeile). Eine späte Kontrastmittelaufnahme (delayed contrast enhancement (DCE)) (unteres Bild) zeigt sich im anterolateralen Myokard (Pfeilkopf) und ist hinweisend auf einen abgelaufenen Myokardinfarkt.

B: Die cerebrale Darstellung zeigt normale intracerebrale Arterien in der TOF(time-of-flight)-MRA (MR-Angiographie) (oberes Bild). Keine vaskulären Residuen in der axialen T2-w-Sequenz (mittleres Bild) und coronaren fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR)-Sequenz (unteres Bild).

C: Die vaskuläre Darstellung mittels der durch Kontrastmittel verstärkten MR-Angiographie, zeigt eine 50%ige Stenose der linken Karotis interna (Pfeilkopf) und multisegmentale luminale Unregelmäßigkeiten der abdominalen Arterien (oberer Pfeil) sowie der Ober- und Unterschenkelarterien mit starker Atherosklerose und Gefäßverschluss im Bereich der Trifurkation (unterer Pfeil).

Diabetiker haben typischerweise eine multifokale, asymmetrische Ausprägung von Atherosklerose (55) und in der REACH-Studie mit 68 236 Patienten zeigte sich, dass Patienten mit einer in mehreren Gefäßregionen auftretender Atherosklerose, ein erhöh-

tes kardiovaskuläres Risiko haben. Die kardiovaskuläre Ereignisrate für ein Jahr lag bei Patienten mit nur einem betroffenen Gefäßgebiet bei 5% und bei Patienten mit drei betroffenen Gefäßgebieten bei 26% (55, 69).

In einer Studie von Hansen et al. (70) stellte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen der durch eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung ermittelten Atherosklerose und dem Ausmaß an viszeralem Fett, Insulinresistenz und der Höhe des Adiponektinwerts dar.

Kwong et al. (71) konnten in einer Studie bei 30 von 107 Diabetikern ohne Nachweis eines Myokardinfarktes (definiert als kein bekannter abgelaufener Myokardinfarkt und keine Q-Wellen im EKG) in der kardialen MRT-Untersuchung eine späte Kontrastmittelaufnahme ermitteln, was eine Prävalenz von 28% ergab. Das Vorhandensein eines LGE (late gadolinium enhancement) ging hier mit einem 4-fach höheren Risiko einher, ein MACE zu entwickeln. Dieses Ergebnis war unabhängig von klinischen Parametern, EKG-Untersuchungen und linksventrikulärer Funktion. Auch Yoon et al. (72) konnten in einer ihrer Studien mit 181 Patienten mit abnormen Nüchternblutglucosewerten (impaired fasting glucose, (IFG)) und 151 Diabetikern nachweisen, dass das Auftreten einer späten Kontrastmittelaufnahme bei Patienten mit IFG eine Prävalenz von 25% ergab und in der Gruppe der Diabetiker sogar eine von 38%. Weiterhin ergab sich in dieser Studie, dass das Vorhandensein eines LGE bei Diabetikern und auch bei den Patienten mit abnormen Nüchternblutglucosewerten ein unabhängiger und vor allem der stärkste Prädiktor für das Auftreten eines MACE war. Dies konnte auch in einer weiteren Studie von Yoon et al. (73) mit 120 Diabetikern gezeigt werden.

Die Ergebnisse der eben erwähnten Studien sind weitgehend übereinstimmend mit denen unserer Studie. Bei uns erreichte im kardialen System die späte Kontrastmittelaufnahme (late gadolinium enhancement (LGE) mit 28% die höchste Prävalenz. Für das Auftreten eines MACE (major adverse cardiac event) ergab sich ein 7-fach höheres Risiko. Diese Ergebnisse wurden allerdings in der statistischen Signifikanz abgeschwächt, nachdem sie in den Kontext bisher abgelaufener kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Ereignisse gesetzt wurden (52).

Im cerebrovaskulären System hat eine pathologische Ausprägung von Marklagerläsionen mit 23% die höchste Prävalenz. Schmidt et al. (74) haben in ihrer Studie in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang gefunden zwischen dem Auftreten

von Marklagerläsionen und dem Alter, der Erkrankung an Diabetes, einer Herzerkrankung, arterieller Hypertonie und der Ausprägung einer extrakraniellen Karotisstenose. In aktuelleren Studien lässt sich die Assoziation mit Diabetes mellitus allerdings nicht mehr so deutlich nachweisen. In einer Studie von Bryan et al. (75) mit 614 Diabetikern und auch in einer Studie von Brundel et al. (76) konnte kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Vernooij et al. (77) hat die Korrelation von Marklagerläsionen und dem Alter der Patienten bestätigt. Da wir in unserer Studie Patienten mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren untersucht haben, kann unser Prävalenzwert auch mit dem Alter der Patienten zusammenhängen. Weiterhin besteht unsere Studie aus einem kleinen Patientenkollektiv. Diese Faktoren tragen dazu bei, dass wir keine prognostische Aussage aus der Gehirndiagnostik gewinnen können.

Von den einzelnen Werten des Ganzkörper-MRT-Protokolls stellten sich nur die Hypokinesie und/oder Akinesie als signifikanter Vorhersagewert eines MACCE dar. Dieses Ergebnis kann darauf zurückgeführt werden, dass bei 38% unserer Patienten klinisch eine koronare Herzerkrankung (KHK) nachgewiesen wurde, aber nicht alle dieser Patienten entwickelten Abnormalitäten in der Wandbewegung des Herzens, die ein bekannter starker Prädiktor für Mortalität sind (52).

Weiterhin stellte sich heraus, dass ein Fehlen pathologischer Befunde in der Ganzkörper-MRT-Untersuchung mit einem Ausbleiben von kardiovaskulären oder cerebrovasculären Ereignissen einherging und das für die gesamte Zeitspanne des Follow-up von fast 6 Jahren. Dieses Ergebnis kann zum einen von hoher Bedeutung für die Behandlung diabetischer Patienten sein, zum anderen erklärt es die Ergebnisse vorheriger Studien (78-80), die gezeigt haben, dass das Fehlen einer späten Kontrastmittelaufnahme oder eine normale kardiale Perfusion zukünftige Ereignisse trotzdem nicht ausschließen. Somit lassen sich die Ergebnisse unserer Arbeit in die Richtung deuten, dass die prognostische Aussagekraft mit einer Erweiterung der Bildgebung auf eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung zunimmt (52).

Unsere Daten zeigen außerdem, dass Werte wie der Vessel Score für Atherosklerose (HR: 12.0 (95% CI: 2.5, 67.3) pro Erhöhung), oder die Anzahl an atherosklerotisch veränderten Gefäßgebieten (HR: 3.2 (95% CI: 1.4, 8.2) für jedes Gebiet) starke Prädiktoren für das Auftreten eines MACCE sind, unabhängig von Anamnese oder Demo-

graphie der Patienten. Diese Aussage gilt auch, wenn man die Endpunkte auf kardialen und cerebrovaskulären Tod beschränkte (52).

Beim Einsatz der Ganzkörper-MRT in der Onkologie wird auf mögliche finanzielle Einsparpotenziale hingewiesen (81-83). Ähnliche Effekte sind auch in der Anwendung bei Diabetikern zu erwarten.

Neben einer Reduktion von Einzeluntersuchungen spielt auch der Zeitgewinn bis zur Diagnosestellung und Therapieentscheidung eine große Rolle, ein Faktor, der bei Betrachtung der Liegedauer von stationären Patienten nicht unterschätzt werden darf.

Bei den eingeschränkten Ressourcen im Gesundheitssystem können betriebs- und volkswirtschaftliche Gesichtspunkte nicht vernachlässigt werden, die jedoch im Rahmen dieser Studie nicht ausreichend berücksichtigt werden konnten (81).

5.1 Einschränkungen

Die Studie ist monozentrisch und behandelt nur ein kleines Patientenkollektiv von 61 im Follow-up erfassten Patienten, was die Aussagen und Ergebnisse in ihrer Generalisierbarkeit limitiert. Die von uns erhobenen Prävalenzwerte lassen keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen zu, dienen aber als Anregung für größer angelegte Studien.

Auch konnte durch die geringe Patientenanzahl keine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern erfolgen und keine prognostische Aussage aus den Ergebnissen der cerebralen Diagnostik getroffen werden (52).

In unserer Kohorte gab es mit 38% eine hohe Anzahl an Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) und anderen Risikofaktoren wie eine lange Erkrankungszeit mit Diabetes mellitus von durchschnittlich 19 Jahren. Dies kann die hohe Ereignisrate von 4,2% erklären. Diese Ergebnisse dürften jedoch nur für Patienten mit langer Diabetesdauer gelten (52).

Wir haben andere bildgebende Verfahren wie die CT-Untersuchung für den koronaren Kalziumscore oder myokardiale Perfusionsverfahren als Vergleich nicht einbezogen und auch der Zusammenhang unserer Ergebnisse mit anderen bekannten kardiovaskulären und cerebrovaskulären Risikofaktoren wurde in unserer Studie nicht untersucht (52).

Die in der Ganzkörper-MRT-Untersuchung erhobenen pathologischen Befunde mit klinischer Bedeutung wurden dem behandelten Arzt mitgeteilt. Dies hat möglicherweise die Behandlungsstrategie geändert und das Auftreten eines MACCE verzögert bzw. verhindert. Alle für die Endpunkte wichtigen Interventionen wurden allerdings erst 12 Monate nach Studienbeginn, inklusive MRT-Bildgebung, durchgeführt (52).

5.2 Schlussfolgerung

Die Untersuchung mittels Ganzkörper-MRT ist ein nicht-invasives, risikoarmes und ohne ionisierende Strahlung auskommendes Verfahren mit hoher diagnostischer Genauigkeit, um systemische Erkrankungen gut erfassen zu können. Bei Diabetikern kann dies von besonderer Bedeutung sein, da sie eine Hochrisikogruppe für kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse darstellen.

Die Möglichkeit, mithilfe der Ganzkörper-MRT das gesamte Ausmaß einer kardiovaskulären Erkrankung bei Diabetikern erfassen zu können, besitzt einen hohen prognostischen Wert und ist unabhängig von anderen bewährten klinischen oder laborchemischen Parametern. Die Betrachtung des gesamten kardio- und cerebrovaskulären Status anstelle der Durchführung verschiedener Einzeluntersuchungen zeigte einen Vorteil in der Ermittlung möglicher zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse.

Der Vessel Score für Atherosklerose und die Anzahl der arteriosklerotisch veränderten Gefäße, mit dem der Score berechnet wird, zeigten sich als starke Prädiktoren. Diese haben wiederum einen wichtigen Bezug zu bewährten Parametern, wie z.B. der Hypokinesie und/oder Akinesie, welche ebenfalls anhand der Ganzkörper-MRT-Untersuchung bestimmt werden können.

Weiterhin war jedes von Atherosklerose betroffene Gefäßgebiet mit einem ungefähr 3-fach höheren Risiko (HR: 3.3; 95% CI: 1.2, 10.7) für zukünftige kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse verbunden.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung ohne pathologische Befunde für den gesamten Zeitraum des Follow-up von fast 6 Jahren eine Ereigniswahrscheinlichkeit von Null erreichte (95% CI: 0%, 17%).

Wenn sich diese ersten von uns erhobenen Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen, kann angenommen werden, dass die Beurteilung systemischer Erkrankungen mittels MRT-Untersuchung zu einer besseren Risikoeinschätzung von Diabetikern beiträgt.

Weitere Studien sind erforderlich, um den Stellenwert der Ganzkörper-MRT als alternative diagnostische Methode zur Risikostratifizierung bei diabetischen Patienten gegenüber den bereits etablierten diagnostischen Verfahren zu definieren.

Als weiterführende Studie gibt es zum Beispiel bereits die nationale Kohorte, eine großangelegte Langzeit-Bevölkerungsstudie, in der unter anderem auch Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus mittels Ganzkörper-MRT untersucht werden (84).

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Diabetes mellitus nimmt global weiterhin in der Prävalenz zu und ist somit auch eine der führenden Todesursachen in Europa. Mit dieser Studie sollte der prognostische Wert des Ganzkörper-MRT für das Auftreten von kardialen und cerebrovasculären Ereignissen bei Diabetikern untersucht werden.

Methodik: Es erfolgte ein Follow-up von 65 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, welche sich vor ca. 6 Jahren einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung unterzogen haben. Diese beinhaltete die Untersuchung von Gehirn, Herz und arteriellen Gefäßen. Das Follow-up erfolgte per Telefoninterview mit den Patienten und gegebenenfalls mit den zugehörigen Hausärzten, sowie auch durch Akteneinsicht. Die Endpunkte der Studie waren definiert als major adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE), welches definiert ist als kardialer bzw. cerebrovasculärer Tod, Myokardinfarkt, cerebrovasculäres Ereignis oder Revaskularisation der Cerebralarterien oder der Karotiden. Bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde auf das Auftreten von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, Veränderungen im Myokard und Marklagerläsionen im Gehirn geachtet. Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Cox-Regressionen wurden verwendet um Zusammenhänge darzustellen.

Ergebnisse: Das Follow-up konnte bei 61 Patienten abgeschlossen werden (94%; Durchschnittsalter 67,5 Jahre; 30 Frauen (49%); durchschnittliche Zeit des Follow-up 70 Monate). 14 von 61 Patienten (23%) entwickelten ein MACCE. Bei einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung ohne pathologische Befunde konnte ein MACCE während des gesamten Follow-up ausgeschlossen werden (0%; 95% Konfidenzintervall (CI): 0%, 17%). Jede diagnostizierte ischämische und/oder atherosklerotische Veränderung (Prävalenz 66%) ging allerdings mit einer kumulativen Ereignisrate von 20% in 3 Jahren und 35% in 6 Jahren einher. Insgesamt war die Ganzkörper-MRT-Untersuchung stark prädiktiv für das Auftreten eines MACCE, auch über klinische Befunde und individuelle kardiale oder cerebrovasculäre MRT-Befunde hinaus.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass die Beurteilung des kardio- und cerebrovasculären Status mittels Ganzkörper-MRT einen starken prognostischen Wert für Diabetiker aufweist.

7 Anhang

7.1 FOLLOW-UP FRAGEBOGEN Telefoninterview

Mein Name ist Elena Lochner, ich bin Medizinstudentin an der LMU München und arbeite im Rahmen meiner Doktorarbeit mit Professor Parhofer aus der Diabetesambulanz und Priv.Doz. Dr. Weckbach / Dr. Bamberg aus der Radiologie zusammen. Sie haben doch vor ca. 3 Jahren an einer Ganzkörper-Kernspinuntersuchung teilgenommen und vor kurzem Post von uns erhalten.

Wir würden Ihnen jetzt gerne ein paar Fragen stellen, die sich vor allem mit neu aufgetretenen Krankheiten/Beschwerden seit diesem Ganzkörper-MRT befassen. Wäre es Ihnen möglich, uns diese zu beantworten, es dauert ca. 10 min., oder möchten Sie nicht gestört werden?

Ich beantworte Ihre Fragen gerne: (1)

Nein, ich möchte Ihre Fragen nicht beantworten: (2)

Bei (2): Ende des Gesprächs

Bei (1):

Ist es gerade ein guter Zeitpunkt? Wenn Ihnen dieser Termin nicht passt, teilen Sie uns doch bitte mit, wann ein geeigneter Zeitpunkt wäre um Sie zurückzurufen:

Datum: _____ Uhrzeit: _____

Der Fragebogen wurde beantwortet von

der Patientin/dem Patienten dem Ehepartner anderen Verwandten

Datum: _____

Interviewer: _____

1. Wurden Sie in den letzten 3 Jahren in ein Krankenhaus eingewiesen oder mussten Sie einen Arzt aufsuchen, abgesehen von Ihren Kontrollterminen?

Ja

Nein

Name des Krankenhauses:

Ergebnis:

2. Was waren die Gründe für Ihren Krankenhausaufenthalt/Arztbesuch?

2.1. Koronare Herzerkrankung (KHK)?

2.1.1. Herzinfarkt

Ja

Nein

Wenn ja, wurde bei Ihnen eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt?

Ja

Nein

**2.1.2. Herzenge, Brustdruckschmerz
(Angina pectoris)**

Ja

Nein

2.1.3. Herzinsuffizienz

Ja

Nein

normale körperliche Belastbarkeit (NYHA I)

Beschwerden bei starker körperlicher Belastung (NYHA II)

Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung (NYHA III)

Beschwerden in Ruhe (NYHA IV)

2.1.4. Wurde bei Ihnen die Durchblutung des Herzmuskels dargestellt? (Herzsintigraphie)

Ja

Nein

Wenn ja, wie war das Ergebnis? _____

2.2. Cerebral?

**2.2.1. Ablagerungen in den hirnversorgenden Arterien
(Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit/CAVK)**

Ja

Nein

Therapie: Auflösung der Ablagerung in der Vene
(Intravenöse Lyse)

Ja

Nein

Auflösung der Ablagerung in der Arterie (Intraarterielle Lyse)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ausschälen der Halsschlagader (Arteriekтомie)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2.2.2. Schlaganfall	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2.2.3. Sehstörungen (Retinopathie)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
<u>2.3. Niere?</u>		
2.3.1 Erkrankung der Nieren mit Ausscheidung von Eiweiß, Funktionsverlust der Nieren (Nephropathie)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
<u>2.4. Periphere Beschwerden?</u>		
2.4.1. Ablagerungen in den Gefäßen der Beine mit Schmerzen vergleichbar mit Muskelkater, die Sie nach einer gewissen Gehstrecke zum stehenbleiben zwingen. (periphere arterielle Verschlusskrankheit/PAVK)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Stadium I	Beschwerdefreiheit	<input type="checkbox"/>
Stadium II	Belastungsschmerz	<input type="checkbox"/>
	a) schmerzfremie Gehstrecke >200m	<input type="checkbox"/>
	b) schmerzfremie Gehstrecke <200m	<input type="checkbox"/>
Stadium III	Ruhschmerz bei Nacht	<input type="checkbox"/>
Stadium IV	zusätzlich Nekrose	<input type="checkbox"/>
Therapie: Gehtraining (Ergotherapie)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Medikamente	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Einsatz einer Prothese in einen Gefäßabschnitt (Stent)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ausschälen eines Gefäßabschnitts (Arteriekтомie)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Gefäßersatz (Bypass-OP)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Amputation	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

2.4.2. Amputation

Ja

Nein

Wenn ja, wo? _____

**2.4.3 Taubheitsgefühle besonders der
Füße/Unterschenkel mit
verminderter Temperaturwahrnehmung und
Schmerzempfindung
(periphere sensomotorische Polyneuropathie)**

Ja

Nein

Ergebnis: Negativ Tod Wiederaufnahme ins Krankenhaus
 anderes _____

7.2 FOLLOW-UP FRAGEBOGEN Akten

1. Diabetes mellitus Typ 1 Ja Nein
Diabetes mellitus Typ 2 Ja Nein

1.1. Wie lange besteht Diabetes? _____

- 1.2. Gab es schon mal eine metabolische Entgleisung? Ja Nein
Wenn ja, wann und wie oft? _____

2. Größe? _____

Gewicht? _____

BMI: _____

3. Raucher Nichtraucher Ex-Raucher > 3 Jahre

Wenn Raucher, wie lange und wie viel? _____

4. Blutdruck? _____

Besteht Hypertonie? Ja Nein

5. Besteht Hyperlipidämie? Ja Nein

6. Besteht Vorhofflimmern? Ja Nein

7. Wurde der Patient in den letzten drei Jahren in ein Krankenhaus eingewiesen oder musste er einen Arzt aufsuchen, abgesehen von seinen Kontrollterminen?

Ja

Nein

Name des Krankenhauses:

Ergebnis:

8. Was waren die Gründe für den Krankenhausaufenthalt/Arztbesuch?

8.1. Koronare Herzerkrankung (KHK)?

8.1.1. Myokardinfarkt Ja Nein

Wenn ja, wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt? Ja Nein

8.1.2. Angina pectoris Ja Nein

8.1.3. Herzinsuffizienz Ja Nein

NYHA I (normale körperliche Belastbarkeit)

NYHA II (Beschwerden bei starker körperlicher Belastung)

NYHA III (Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung)

NYHA IV (Beschwerden in Ruhe)

8.1.4. Wurde eine Herzsintigraphie durchgeführt? Ja Nein

Wenn ja, wie war das Ergebnis? _____

8.2. Cerebral?

8.2.1. CAVK (Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit) Ja Nein

Therapie: Revaskularisierungstherapie:

Intravenöse Lysetherapie Ja Nein

Intraarterielle Lysetherapie Ja Nein

Notfall-Karotidesobliteration/
Thrombendarteriektomie Ja Nein

8.2.2 Schlaganfall Ja Nein

8.2.3. Retinopathie Ja Nein

8.3. Niere?

8.3.1 Nephropathie Ja Nein

8.4. Periphere Beschwerden?

8.4.1. PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) Ja Nein

Stadium I Beschwerdefreiheit

Stadium II Belastungsschmerz

a) schmerzfreie Gehstrecke >200m

b) schmerzfreie Gehstrecke <200m

Stadium III Ruheschmerz bei Nacht

Stadium IV zusätzlich Nekrose

Therapie: Ergotherapie Ja Nein

Medikamentöse Therapie Ja Nein

Stent-Therapie Ja Nein

Operative Revaskularisation:

- Thrombendarteriektomie Ja Nein

- Bypass-Operation Ja Nein

Amputaion Ja Nein

8.4.2. Amputation Ja Nein

Wenn ja, wo? _____

8.4.3. periphere sensomotorische Polyneuropathie Ja Nein

Ergebnis: Negativ Tod Wiederaufnahme ins Krankenhaus

anderes _____

8 Literaturverzeichnis

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 1997;20(7):1183-97.
2. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
3. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2006;29 Suppl 1:S43-8.
4. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(4):228-36.
5. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A. Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. *BMC public health*. 2010;10:135.
6. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):206-17.
7. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):150-60.
8. 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.
9. 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.
10. Cooper ME, Johnston CI. Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;283(24):3177-9.
11. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
12. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *American journal of hypertension*. 2001;14(5 Pt 1):475-86.
13. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2003;52(12):2867-73.

14. Birrer M. [Macroangiopathy in diabetes mellitus]. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2001;30(3):168-74.
15. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005;353(25):2643-53.
16. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
17. Mitchell ME, Sidawy AN. The pathophysiology of atherosclerosis. *Seminars in vascular surgery*. 1998;11(3):134-41.
18. Bornfeldt KE. 2013 Russell Ross memorial lecture in vascular biology: cellular and molecular mechanisms of diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(4):705-14.
19. Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *The American journal of cardiology*. 1980;46(4):535-42.
20. Papa G, Degano C, Iurato MP, Licciardello C, Maiorana R, Finocchiaro C. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:20.
21. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):S13-7.
22. Bellmann B, Tschöpe C. [Heart failure : Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus.]. *Herz*. 2014.
23. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2014;7:169-83.
24. Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*. 2012;771:107-22.
25. Martynyuk L, Martynyuk L, Ruzhitska O, Martynyuk O. Effect of the Herbal Combination Canephron N on Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: Results of a Comparative Cohort Study. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. 2014.
26. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(5):444-56.

27. Jerums G, MacIsaac RJ. Treatment of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treatments in endocrinology*. 2002;1(3):163-73.
28. Karic E, Tulumovic D, Ramic E, Zildzic M, Tulumovic A. [Evaluation of diabetic nephropathy in older patients with diabetes mellitus type 2]. *Medicinski arhiv*. 2008;62(5-6):261-3.
29. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(5):75-83; quiz 4.
30. Blum M, Kloos C, Muller N, Mandecka A, Berner R, Bertram B, et al. [Prevalence of diabetic retinopathy. Check-up program of a public health insurance company in Germany 2002-2004]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2007;104(6):499-500, 2-4.
31. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
32. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*. 2010;33(10):2285-93.
33. Pinzur MS. Diabetic peripheral neuropathy. *Foot and ankle clinics*. 2011;16(2):345-9.
34. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):267-80.
35. Karrer S. [Diabetic foot syndrome]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2011;62(7):493-503.
36. Poncelet AN. Diabetic polyneuropathy. Risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and treatment. *Geriatrics*. 2003;58(6):16-8, 24-5, 30.
37. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(4):421-6.
38. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(3):581-90.
39. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(8):1813-21.

40. Hagg S, Thorn LM, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, Forsblom CM, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(12):4140-6.
41. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
42. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(7):1463-9.
43. Chopra S, Peter S. Screening for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: An evidence-based review. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(1):94-101.
44. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101(1):E16-22.
45. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *European heart journal*. 2006;27(6):713-21.
46. Erbel R, Mohlenkamp S, Kerkhoff G, Budde T, Schmermund A. Non-invasive screening for coronary artery disease: calcium scoring. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(12):1620-9.
47. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(3):378-402.
48. Boxt LM. Cardiac MR imaging: a guide for the beginner. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1999;19(4):1009-25; discussion 26-8.
49. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation*. 2002;106(18):2328-33.

50. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation*. 2004;110(7):835-42.
51. Weckbach S, Findeisen HM, Schoenberg SO, Kramer H, Stark R, Clevert DA, et al. Systemic cardiovascular complications in patients with long-standing diabetes mellitus: comprehensive assessment with whole-body magnetic resonance imaging/magnetic resonance angiography. *Investigative radiology*. 2009;44(4):242-50.
52. Bamberg F, Parhofer KG, Lochner E, Marcus RP, Theisen D, Findeisen HM, et al. Diabetes Mellitus: Long-term Prognostic Value of Whole-Body MR Imaging for the Occurrence of Cardiac and Cerebrovascular Events. *Radiology*. 2013;269(3):730-7.
53. 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. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2002;18(1):539-42.
54. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2000;343(20):1445-53.
55. Weckbach S, Schoenberg SO. Whole body MR imaging in diabetes. *European journal of radiology*. 2009;70(3):424-30.
56. Schweitzer ME, Morrison WB. MR imaging of the diabetic foot. *Radiologic clinics of North America*. 2004;42(1):61-71, vi.
57. Herborn CU, Vogt FM, Goyen M, Goehde SC, Ruehm SG, Forsting M. [Cardiovascular whole-body MRI: possibilities and limitations in prevention]. *Der Radiologe*. 2004;44(9):826-34.
58. Sodickson DK, McKenzie CA, Ohliger MA, Yeh EN, Price MD. Recent advances in image reconstruction, coil sensitivity calibration, and coil array design for SMASH and generalized parallel MRI. *Magma (New York, NY)*. 2002;13(3):158-63.
59. Goyen M, Quick HH, Debatin JF, Ladd ME, Barkhausen J, Herborn CU, et al. Whole-body three-dimensional MR angiography with a rolling table platform: initial clinical experience. *Radiology*. 2002;224(1):270-7.
60. Zenge MO, Ladd ME, Quick HH. Novel reconstruction method for three-dimensional axial continuously moving table whole-body magnetic resonance imaging featuring autocalibrated parallel imaging GRAPPA. *Magnetic resonance in*

medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2009;61(4):867-73.

61. Kramer H, Schoenberg SO, Nikolaou K, Huber A, Struwe A, Winnik E, et al. Cardiovascular screening with parallel imaging techniques and a whole-body MR imager. *Radiology*. 2005;236(1):300-10.
62. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of bone marrow. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2009;13(2):120-33.
63. Wilhelm T, Stieltjes B, Schlemmer HP. Whole-body-MR-diffusion weighted imaging in oncology. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2013;184(10):950-8.
64. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;177(1):229-36.
65. Schmidt G, Dinter D, Reiser MF, Schoenberg SO. The uses and limitations of whole-body magnetic resonance imaging. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(22):383-9.
66. Goehde SC, Hunold P, Vogt FM, Ajaj W, Goyen M, Herborn CU, et al. Full-body cardiovascular and tumor MRI for early detection of disease: feasibility and initial experience in 298 subjects. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;184(2):598-611.
67. Yoon YE, Lim TH. Current roles and future applications of cardiac CT: risk stratification of coronary artery disease. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2014;15(1):4-11.
68. Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology*. 2004;232(3):635-52.
69. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(11):1197-206.
70. Hansen T, Ahlstrom H, Soderberg S, Hulthe J, Wikstrom J, Lind L, et al. Visceral adipose tissue, adiponectin levels and insulin resistance are related to atherosclerosis as assessed by whole-body magnetic resonance angiography in an elderly population. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):163-7.
71. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(10):1011-20.

72. Yoon YE, Kitagawa K, Kato S, Nakajima H, Kurita T, Ito M, et al. Prognostic significance of unrecognized myocardial infarction detected with MR imaging in patients with impaired fasting glucose compared with those with diabetes. *Radiology*. 2012;262(3):807-15.
73. Yoon YE, Kitagawa K, Kato S, Nakajima H, Kurita T, Dohi K, et al. Prognostic value of unrecognized myocardial infarction detected by late gadolinium-enhanced MRI in diabetic patients with normal global and regional left ventricular systolic function. *European radiology*. 2013;23(8):2101-8.
74. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Archives of neurology*. 1992;49(8):825-7.
75. Bryan RN, Bilello M, Davatzikos C, Lazar RM, Murray A, Horowitz K, et al. Effect of Diabetes on Brain Structure: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes MR Imaging Baseline Data. *Radiology*. 2014:131494.
76. Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ. Brain imaging in type 2 diabetes. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014.
77. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *The New England journal of medicine*. 2007;357(18):1821-8.
78. Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, van Domburg RT, Hoorman A, Valkema R, et al. Prognostic implications of a normal stress technetium-99m-tetrofosmin myocardial perfusion study in patients with a healed myocardial infarct and/or previous coronary revascularization. *The American journal of cardiology*. 2006;97(1):1-6.
79. Schinkel AF, Bax JJ, Elhendy A, van Domburg RT, Valkema R, Vourvouri E, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests. *The American journal of medicine*. 2004;117(1):1-9.
80. Elhendy A, Hoorman A, Schinkel AF, Bax JJ, van Domburg RT, Valkema R, et al. Association of ischemia on stress (99m)Tc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging with all-cause mortality in patients with diabetes mellitus. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(10):1589-95.
81. Plathow C, Walz M, Lichy MP, Aschoff P, Pfannenberger C, Bock H, et al. [Cost considerations for whole-body MRI and PET/CT as part of oncologic staging]. *Der Radiologe*. 2008;48(4):384-96.

82. Schaefer JF, Schlemmer HP. Total-body MR-imaging in oncology. *European radiology*. 2006;16(9):2000-15.
83. Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO, Reiser MF. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *European radiology*. 2006;16(6):1216-25.
84. The German National Cohort: aims, study design and organization. *European journal of epidemiology*. 2014;29(5):371-82.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den beiden Betreuern meiner Doktorarbeit, meiner Doktor-
mutter Frau PD Dr. med. Sabine Weckbach und Herrn Prof. Dr. med. Fabian Bamberg,
die stets Ansprechpartner waren und mir mit ihrem Fachwissen zur Seite standen. Sie
waren mir sowohl bei der Planung, Durchführung und Auswertung eine wertvolle Hilfe
und Unterstützung und haben meine Arbeit durch Anregungen, konstruktive Kritik und
Geduld begleitet.

Herrn Prof. Dr. med. h.c. Maximilian Reiser danke ich für die Möglichkeit die Dissertati-
on am Institut für klinische Radiologie durchführen zu können.

Großer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir immer liebevoll zur Seite stehen.

Eidesstattliche Versicherung

Lochner, Elena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Langfristiger prognostischer Wert des Ganzkörper-MRT für das Auftreten von kardialen und cerebrovaskulären Erkrankungen bei Diabetes mellitus

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

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

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand