

Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Abteilung für Diagnostische Radiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Nikolaou

MRT-basierte Beurteilung der pulmonalen Vaskulatur in
der Allgemeinbevölkerung. Die KORA-MRT-Studie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Salomon, geb. Scholich, Anne-Kathrin

aus Leverkusen

Tübingen

2021

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. F. Bamberg

2. Prof. Dr. C. Burgstahler

Datum der Promotion: 10.08.2021

Diese Dissertation widme ich voller Dankbarkeit
meiner Mama.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Die KORA-Studie	1
1.2 Pulmonale Hypertonie	2
1.3 Diabetische Stoffwechselstörungen	5
1.3.1 Prädiabetes	8
1.3.2 Diabetes mellitus Typ 1	9
1.3.3 Diabetes mellitus Typ 2	10
1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	11
1.5 Magnetresonanztomographie	14
1.5.1 Aufbau	15
1.5.2 Funktionsweise	16
1.5.3 Repetitions- und Echozeit	16
1.5.4 Relaxation	17
1.5.5 Die Dixon-Sequenz	18
1.6 Fragestellung	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Studienkollektiv	20
2.2 Messung und Verfahren	21
2.2.1 Bildauswertung und Messverfahren	22
2.3 Kovariablen	26
2.4 Statistische Verfahren	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Auswertung der pulmonalen Vaskulatur	32
3.1.1 Auswertung bezogen auf das Alter in Jahren	32
3.1.2 Auswertung bezogen auf das Geschlecht	34
3.1.3 Auswertung bezogen auf den BMI	36
3.1.4 Auswertung bezogen auf das Bestehen eines Metabolischen Syndroms	39

3.1.5	Auswertung bezogen auf die Ergebnisse des oGTT.....	40
3.1.6	Auswertung bezogen auf die Einnahme von Antihypertensiva.....	42
3.1.7	Auswertung bezogen auf den Alkoholkonsum in g/Tag	43
3.1.8	Auswertung bezogen auf das Rauchverhalten.....	45
3.1.9	Auswertung bezogen auf das Vorhandensein physischer Aktivität	46
3.1.10	Auswertung bezogen auf das Ausmaß der physischen Aktivität	47
3.1.11	Auswertung bezogen auf die Höhe der rTP/AA.....	48
3.1.12	Auswertung bezogen auf den Durchmesser des Truncus pulmonalis	51
3.2	<i>Reliabilität</i>	56
3.2.1	Intrarater-Reliabilität	56
3.2.2	Interrater-Reliabilität	57
4	Diskussion	60
4.1	<i>Machbarkeit der MRT-basierten Messungen</i>	60
4.2	<i>Zusammenhang der pulmonalen Gefäßdurchmessers zu den CVRF</i>	60
4.3	<i>Zusammenhang der pulmonalen Gefäßdurchmesser zum oGTT</i>	65
4.4	<i>Pulmonale Gefäßdurchmesser bezogen auf die Höhe der rTP/AA</i>	65
4.5	<i>Pulmonale Gefäßdurchmesser bezogen auf den Durchmesser des TP</i>	66
4.6	<i>Stärken und Limitationen der Studie</i>	68
4.7	<i>Ausblick</i>	69
4.8	<i>Fazit</i>	70
5	Zusammenfassung	72
6	Anhang	73
6.1	<i>Auswertung der Aorta ascendens bezogen auf CVRF</i>	73
	Literaturverzeichnis	76
	Erklärung zum Eigenanteil	85
	Danksagung	86

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AA	Aorta ascendens
Abb.	Abbildung
aHT	arterielle Hypertonie
Apd	Arteria pulmonalis dextra
Aps	Arteria pulmonalis sinistra
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Type natriuretische Peptide
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CVRF	Cardiovascular Risk Factors (deutsch: Kardiovaskuläre Risikofaktoren)
D	Distanz
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DM	Diabetes mellitus
DM 1	Diabetes mellitus Typ 1
DM 2	Diabetes mellitus Typ 2
DZD	Deutsches Zentrum für Diabetesforschung
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung
EKG	Elektrokardiogramm
ESH	European Society of Hypertension
F	Fett
FoV	Field of view
GSF	Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
H	Hydrogenium, Wasserstoffatom
HbA1c	adultes, glykiertes Hämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
IDF	International Diabetes Federation

IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
kg	Kilogramm
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region von Augsburg
LDL	Low-density Lipoprotein
mm	Millimeter
M	Mean; Mittelwert
MAD	Arterieller Mitteldruck
MetS	Metabolisches Syndrom
MONICA	Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (deutsch: multinationale Aufzeichnung von Veränderungen & Ursachen bei kardiovaskulären Erkrankungen)
MRT	Magnetresonanztomographie
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PAD	Pulmonalarterieller Druck
PearsK	Pearson-Korrelationskoeffizient
PH	Pulmonale Hypertonie
PROCAM	Prospektive Cardiovascular Münster Study
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
rTP/AA	Verhältnis Truncus pulmonalis/Aorta ascendens
SD	Standard deviation; Standardabweichung
T	Tesla
TE	Time of echo
TP	Truncus pulmonalis
TPm	Normwert Truncus pulmonalis bei Männern
TPw	Normwert Truncus pulmonalis bei Frauen
TR	Time of repetition
W	Wasser
WHO	World Health Organization (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade der PH nach der WHO (6).	2
Tabelle 2: Einteilung der PH anhand der Nizza-Kriterien (7).	3
Tabelle 3: Blutzucker-Normwerte und Grenzwerte bei IFG, IGT und DM.	6
Tabelle 4: Kriterien der Diagnosestellung eines DM	7
Tabelle 5: Diagnostik des Metabolischen Syndroms nach der Internationalen Diabetes Federation (IDF)	11
Tabelle 6: Klassifikation des Körpergewichts nach der WHO.....	12
Tabelle 7: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach der ESH (7).	13
Tabelle 8: Verteilung der Demographischen Daten des Studienkollektivs	30
Tabelle 9: Verteilung der CVRF des Studienkollektivs	31
Tabelle 10: Verteilung der demographischen Daten und CVRF unter den Probanden mit einer rTP/AA ≥ 1	48
Tabelle 11: Verteilung demographischer Daten und CVRF innerhalb der Männer mit TP $>2,89\text{cm}$	51
Tabelle 12: Verteilung demographischer Daten und CVRF innerhalb der Frauen mit TP $>2,69\text{cm}$	53
Tabelle 13: Pulmonale Vaskulatur in Abhängig zu den geschlechtsspezifischen Grenzwerten des TP-Durchmessers in cm.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosestellung bei V.a. diabetische Stoffwechselstörungen.	8
Abbildung 2: Übersicht Ablauf KORA-Studie. Quelle: 2019 Helmholtz Zentrum München	21
Abbildung 3: Magnetresonanztomographische Aufnahme des Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens auf Höhe der Bifurkation des Truncus pulmonalis	23
Abbildung 4: Magnetresonanztomographische Aufnahme der A. pulmonalis dextra. Die Gefäße wurden mit Hilfe der Befundungssoftware Syngo.via analysiert und ausgemessen.	24
Abbildung 5: Magnetresonanztomographische Aufnahme der A. pulmonalis sinistra. Die Gefäße wurden mit Hilfe der Befundungssoftware Syngo.via analysiert und ausgemessen.	25
Abbildung 6: Übersicht Rekrutierung Probanden für die KORA-MRT-Studie (121)..	32
Abbildung 7: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum Alter in Jahren der Probanden	33
Abbildung 8: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum Alter in Jahren der Probanden	34
Abbildung 9: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum Geschlecht der Studienteilnehmer	35
Abbildung 10: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum berechneten BMI der Probanden....	36
Abbildung 11: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum BMI der Probanden.....	38
Abbildung 12: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms.	39
Abbildung 13: Durchmesser des Truncus pulmonalis in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes.....	40
Abbildung 14: Durchmesser der Arteria pulmonalis dextra in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes.....	41
Abbildung 15: Durchmesser der Arteria pulmonalis sinistra in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes.....	41
Abbildung 16: Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes	42

Abbildung 17: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zur Einnahme von Antihypertensiva.....	43
Abbildung 18: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum Alkoholkonsum in Gramm pro Tag	44
Abbildung 19: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d)	45
Abbildung 20: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zum generellen Vorhandensein von physischer Aktivität	46
Abbildung 21: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) in Abhängigkeit zur Regelmäßigkeit der sportlichen Betätigung.....	47
Abbildung 22: Durchmesser der Aorta ascendens (a), des Truncus pulmonalis (b), der Arteria pulmonalis dextra (c) und der Arteria pulmonalis sinistra (d) in Abhängigkeit zur Größe der rTP/AA	50
Abbildung 23: Durchmesser der Aorta ascendens (a), der Arteria pulmonalis dextra (b) und der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) der männlichen Studienteilnehmer in Abhängigkeit zum Durchmesser des Truncus pulmonalis	53
Abbildung 24: Durchmesser der Aorta ascendens (a), der Arteria pulmonalis dextra (b) und der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) der weiblichen Studienteilnehmer in Abhängigkeit zum Durchmesser des Truncus pulmonalis	55
Abbildung 25: Bland-Altman-Plot zur Bestimmung der Intrarater-Reliabilität 40 zufällig ausgewählter Messungen im Sinne einer Stichprobe	57
Abbildung 26: Bland-Altman-Plot zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität 40 zufällig ausgewählter Messwerte im Sinne einer Stichprobe	58
Abbildung 27: Durchmesser der Aorta ascendens in cm bezogen auf die Ergebnisse des oGTT (a), das Alter in Jahren (b), den Alkoholkonsum in g/Tag (c), den BMI (d), die regelmäßige Einnahme von Antihypertensiva (e), die subjektive Einschätzung der körperlichen Verfassung (f), den Familienstand (g), das Geschlecht (h), das Bewegungsausmaß mit dem Rad/Werktag (i), das Bewegungsausmaß zu Fuß/Werktag (j), das Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms (k), das Rauchverhalten (l), das Vorhandensein physischer Aktivität (m), das Ausmaß physischer Aktivität (n)	75

1 Einleitung

1.1 Die KORA-Studie

Mit dem Ziel die begünstigenden Faktoren chronischer Krankheiten umfassender zu verstehen und um längerfristig besser Prävention betreiben zu können, startete das Helmholtz-Zentrum München (vormals: Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF)) 1996 die prospektive Fall-Kontroll-Studie „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)“ (1). Diese basiert auf dem 1982 von der WHO gegründeten Patientenkollektiv „MONICA“ (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (2)). Besondere Aufmerksamkeit galt hierbei der Entstehung von Diabetes mellitus, Lungen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Gefördert wurde das Projekt zusätzlich durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie den Freistaat Bayern. Entworfen und genehmigt wurde die Studie von der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (2).

Insgesamt nahmen über 18.000 Probanden aus Augsburg, den umliegenden Landkreisen und Aibach-Friedberg an der Studie teil (2). Aus den rund 600.000 Einwohner wurden im Sinne einer repräsentativen Zufallsstichprobe Menschen zwischen 25 und 74 Jahren angeschrieben. Die Probanden wurden hinsichtlich Risikofaktoren ihres Gesundheitsverhaltens, Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition befragt und untersucht. Darüber hinaus erfolgte eine Reihe apparativer Diagnostik, wie zum Beispiel Echokardiographie, Gefäßultraschall, Lungenfunktionstests, ophthalmologische Untersuchungen und Evaluierung des Trainingszustandes (1). Des Weiteren wurden verschiedene Biomaterialien, wie Blutproben, Urin und Sputum gewonnen (2).

Im Sinne einer epidemiologischen Langzeitforschung wurden in einem Abstand von fünf Jahren insgesamt vier Umfragen durchgeführt, um Veränderungen des Gesundheitszustandes und eventuelle Neuerkrankungen der Probanden zu erfassen. Diese wurden mithilfe eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Hierbei galt besondere Aufmerksamkeit der Einnahme von Medikamenten, den allgemeinen Lebensumständen und der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (1).

1.2 Pulmonale Hypertonie

Pulmonale Hypertonie (PH) ist die pathologische Erhöhung des Blutdrucks in den Lungengefäßen und kann als primäre, eigenständige Erkrankung oder auch als Folge anderer Lungen- oder Herz-Kreislauserkrankungen auftreten. Letztere wird auch als sekundäre pulmonale Hypertonie bezeichnet. Insgesamt leidet etwa 1 % der erwachsenen Weltbevölkerung an pulmonaler Hypertonie (3). Die Prävalenz steigt mit dem Alter an und wird bei den über 65-jährigen auf 10 % geschätzt (3). In Deutschland lag die Prävalenz 2014 bei 3,9 pro 1 Million Einwohner (4), wobei sich die verschiedenen Formen der PH hinsichtlich Inzidenz, Prävalenz, Ausprägung und klinischer Bedeutung erheblich unterscheiden. Der Anteil an Patienten, die an einer PH aufgrund einer Linksherz- oder Lungenerkrankung leiden, beläuft sich auf rund 80 % der gesamten Fälle (3). Somit ist die sekundäre PH die weitaus häufiger vorkommende Form. Aufgrund der Tatsache, dass es zurzeit keine definitive Therapie gibt und sich die Behandlung maßgeblich nach der Grunderkrankung richtet (5), ist eine diagnostische Festlegung der Ursache des pulmonalen Bluthochdruckes obligat. Die PH kann entweder anhand ihrer Schweregrade (nach der World Health Organization (WHO) (6)) oder ihrer Pathogenese (nach der Nizza-Klassifikation (7)) eingeteilt werden (s. Tabelle 1 und Tabelle 2).

Tabelle 1: Schweregrade der PH nach der WHO (6).

Schweregrade der pulmonalen Hypertonie nach der WHO

Stadium I. asymptomatisch, körperliche Belastbarkeit uneingeschränkt

Stadium II. leichte PH; Dyspnoe, Abgeschlagenheit oder Synkopen bei verstärkter Belastung; keine Ruhedyspnoe

Stadium III. mittelschwere PH; Dyspnoe, Abgeschlagenheit oder Synkopen bei leichter körperlicher Aktivität; keine Ruhedyspnoe

Stadium IV. schwere PH; Belastbarkeit hochgradig eingeschränkt; Ruhedyspnoe; Gefahr des Rechtsherzversagens

Tabelle 2: Einteilung der PH anhand der Nizza-Kriterien (7).

<i>Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach der Nizza-Klassifikation</i>				
WHO-Gruppe 1	WHO-Gruppe 2	WHO-Gruppe 3	WHO-Gruppe 4	WHO-Gruppe 5
Pulmonalarterielle Hypertonie	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie	Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thromboembolien	Pulmonale Hypertonie bei unklaren multifaktoriellen Mechanismen
- Idiopathisch (IPAH)	- systolische Dysfunktion	- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	- Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	- Hämatologische Erkrankungen
- Hereditär (HPAH)	- diastolische Dysfunktion	- Interstitielle Lungenerkrankungen	- Verlegung der Lungenstrombahn	- Systemische Erkrankungen
- Medikamentenassoziiert (MPAH)	- Herzklappenfehler	- Alveoläre Hypoventilationssyndrome	- tumorös	- Metabolische Störungen
- assoziiert mit:			- Entzündungen	- andere
- Bindegewebskrankungen			- andere Ursachen	
- portaler Hypertension				
- angeborenen Herzfehlern				
- HIV-Infektionen				

Die häufigste Ursache der pulmonalen Hypertonie sind Linksherzerkrankungen mit etwa 50 % (3). Abgesehen von der apparativen Diagnostik, kann eine Ermittlung der Risikofaktoren, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abschnitt 1.4), einen Hinweis auf eine für die PH ursächliche Linksherzerkrankung liefern (8).

Allgemein äußert sich die PH in einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PAD). Sie führt potenziell zu einer Erhöhung des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR), welcher durch den Gesamtwiderstand, den die Lungengefäße oder die in ihnen befindlichen Strömungshindernisse bilden, berechnet wird. Durch die Erhöhung des PVR wird die Durchblutung der Lungenkapillaren zunehmend erschwert (9). Der normwertige Druck in den Aa. pulmonales sollte, unabhängig vom Geschlecht zwischen 12-16 mmHg liegen und den oberen Grenzwert nicht übersteigen. Ab einem mittleren arteriellen Druck (MAD) in Ruhe von 25 mmHg spricht man von einer manifesten PH (10). Als latente PH bezeichnet man MAD-Werte zwischen 21 und 24 mmHg, sodass 20 mmHg als oberer Grenzwert für Normalwerte festgelegt wurde (11). Erste belastungsabhängige Symptome können bei einem MAD ab etwa 30 bis 40 mmHg auftreten. Diese sind sehr variabel und zudem nicht klar zu eventuell bestehenden ursächlichen Erkrankungen oder davon unabhängigen Nebenerkrankungen abgrenzbar (12). Typische Symptome sind vor allem eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, auffallende Müdigkeit,

Kreislaufstörungen wie zum Beispiel Synkopen, periphere Durchblutungsstörungen wie das Raynaud-Syndrom und pectanginöse Beschwerden (12, 13). Die Ejektionsfraktion des Herzens nimmt ab einem PAD zwischen 50 und 60 mmHg merklich ab. Bei chronischen Verlaufsformen kann der Druck bis über 100 mmHg steigen. Weiterführend kann zwischen akut und chronisch dahingehend unterschieden werden, dass bei der akuten Verlaufsform die Gefäße reversibel konstringieren und daraus eine Druckerhöhung resultiert, wobei es bei einem chronischen Verlauf zu einer anhaltenden Verdickung der Tunica muscularis und zu einem progredienten fibrotischen Umbau des Lungengewebes kommt. Hierdurch werden die Gefäße mit der Zeit starr und eine Rückbildung ist nicht mehr möglich (14). Zudem wird durch die Fibrosierung die Oxygenierungskapazität der Lunge reduziert. Der gesteigerte PVR sorgt wiederum für einen weiteren Anstieg des PAD und eine Erhöhung der Wandspannung der pulmonalen Gefäße, die daraufhin dilatieren (14). Gleichzeitig verringert sich die Ejektionsfraktion des Herzens durch die Erhöhung des Gesamtwiderstandes zunehmend. Längerfristig kann es durch die vermehrte Vorlast zu Rechtsherzversagen, zu einem daraus resultierenden Linksherzversagen oder sogar zum Tod kommen (15). Kam es bereits zu strukturellen Veränderungen der Lunge, die medikamentös nicht suffizient kompensiert werden können, ist eine kurative Therapie nicht mehr möglich und als letzte Möglichkeit bleibt nur eine Organtransplantation (16).

Zur Diagnostik einer PH bzw. einer konsekutiven Lungenfibrose oder Herzinsuffizienz stehen unter anderem die Echokardiographie, das Elektrokardiogramm (EKG), die Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide (BNP) beziehungsweise des N-terminalen Fragments des Vorläuferpeptids (NT-proBNP), der Röntgen-Thorax oder der Rechtsherzkatheter zur Verfügung. Letzterer gilt, trotz der hohen Invasivität, derzeit als diagnostischer Goldstandard, da sich hierbei gleichzeitig die pulmonale Zirkulation beurteilen und der MAD in der Lunge messen lässt (5, 7). Auch wenn die Indikation hierfür nicht bei jedem Verdacht gegeben ist, ist es die einzige Möglichkeit, die Diagnose definitiv zu stellen. Bei hinreichendem Verdacht oder vor geplanten Operationen, bei denen eine möglicherweise bestehende PH eine relevante Rolle spielt, ist die Untersuchung dennoch unumgänglich (10, 17, 18). Der Schweregrad wird mittels des Sechs-Minuten-Gehtests und der Anamnese ermittelt (19).

Weiterführend lässt sich, sowohl bei PH als auch bei einem schon latent erhöhten PAD, mittels bildgebender Verfahren wie der Computertomographie (CT) eine Erweiterung des Truncus pulmonalis (TP) feststellen (20, 21). Die Framingham Heart Study legte 2012 sogar geschlechtsspezifische Normwerte für die Weite des TP fest (22). Bei männlichen Untersuchungspersonen soll der TP einen Durchmesser von 2,9 cm nicht überschreiten, bei Frauen liegt die Grenze bei 2,7 cm (22).

1.3 Diabetische Stoffwechselstörungen

Diabetes mellitus (DM) ist der Oberbegriff für Stoffwechselstörungen, die mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel, einer Glukoseausscheidung über den Urin und einer daraus resultierenden Polyurie und Polydipsie einhergehen (23, 24).

Hinsichtlich ihrer Entstehungsmechanismen lassen sich DM Typ 1 bzw. Typ 2 und der Prädiabetes, als Prodromalstadium der manifesten Erkrankung, unterscheiden. Anteilig an den Gesamterkrankungen überwiegt der DM Typ 2 gegenüber dem DM Typ 1 mit 90-95 % deutlich (25). Darüber hinaus gibt es noch weitere Formen von Diabetes, wie zum Beispiel den Gestationsdiabetes, die hier im Weiteren aber vernachlässigt werden sollen, da diese im Protokoll der KORA-Studie nicht berücksichtigt wurden. Im Jahr 2017 betrug die Jahresprävalenz des DM 1 und 2 7,7 % der Erwachsenen in Deutschland (26).

In ihrer Ausprägung bestimmt wird die Erkrankung durch den Verlust der Wirksamkeit des Hormones Insulin (27). Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas produziert und transportiert Glukose aus dem Blut in die Zellen. Weiterhin bewirkt es durch die Speicherung von Glukose als Glykogen die Senkung des Blutzuckerspiegels (28). Das Ziel ist, die Serumglukose konstant zwischen 80 und 120 mg/dl zu halten, da zu viel Zucker im Blut unter anderem kleinere und größere Gefäße zerstören kann und so erhebliche Schäden verursacht (29).

DM ist einer der gravierendsten Risikofaktoren für Herzinfarkte, Nierenfunktionsstörungen und zerebrale Ischämien (30). Zu den diabetologischen Langzeitfolgen gehören darüber hinaus die diabetische Retinopathie, die diabetische Polyneuropathie, das diabetische Fußsyndrom und Herz-Kreislaufkrankungen, wie Atherosklerose oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit (29-31). Ebenso erhöht

DM nachweislich das Risiko für demenzielle Erkrankungen und bestimmte Magenkarzinome (32-34).

Nicht minder gefährlich als eine Hyperglykämie sind die ebenfalls auftretenden Phasen der Unterzuckerung, die Hypoglykämien. Hierbei sinkt der Blutzucker auf Wert unter 70 mg/dl und es kann zu neurologischen Ausfallerscheinungen, wie Kribbelparästhesien, Schwindelattacken und Bewusstseinstörung, aber auch zu schwerer Bewusstlosigkeit und zur akut lebensbedrohlichen Schocksituation kommen (35).

Generell wird der Blutzucker entweder nüchtern oder mithilfe des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) bestimmt. Bei der Nüchternblutentnahme sollte der Blutzuckerwert eines Gesunden 100 mg/dl bzw. 5,6 mmol/l nicht übersteigen. Gestörter Nüchternblutzucker (Impaired Fasting Glucose; IFG) ist demnach als Wert zwischen 100 und 125 mg/dl bzw. 5,6 bis 6,9 mmol/l definiert. Für den oGTT werden oral 75 g Glukose über eine Trinklösung eingenommen und zwei Stunden später der Blutzuckerwert aus dem venösen Blut bestimmt. Bei Gesunden sollte der Blutzuckerwert nicht höher als 140 mg/dl bzw. 7,8 mmol/l sein (36). Gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance; IGT) ist definiert als Wert zwischen 140 und 199 mg/dl bzw. 7,8 bis 11 mmol/l zwei Stunden nach dem oGTT (37). Ein Nüchternblutzucker über 125 mg/dl bzw. eine Serumglukose ab 200 mg/dl, zwei Stunden nach dem oGTT, ist ein Hinweis auf eine manifeste Störung des Glukosestoffwechsels. Die Blutzuckergrenzen von Gesunden, Prädiabetikern und Diabetikern, aus der Versorgungs-Leitlinie „Therapie des Typ 2 Diabetes“ der Bundesärztekammer, sind zur Veranschaulichung in der untenstehenden Tabelle 3 noch einmal aufgelistet (38).

Tabelle 3: Blutzucker-Normwerte und Grenzwerte bei IFG, IGT und DM (38)

<i>Blutzucker-Normwerte und Grenzwerte bei IFG, IGT und DM</i>		
	Plasma-Nüchternblutglukose	2h post-oGTT (venös)
1. Normal	<100mg/dl bzw. <5,6mmol/l	<140mg/dl bzw. <7,8mmol/l
2. IFG	>/= 100 - <126mg/dl bzw. >/= 5,6 - < 7mmol/l	<140mg/dl bzw. <7,8mmol/l
3. IGT	<126mg/dl bzw. <7mmol/l	>/= 140mg/dl - <200mg/dl bzw. >/= 7,8mmol/l - <11,1mmol/l
4. DM	>/=126mg/dl bzw. >/=7mmol/l	>/=200mg/dl bzw. >/=11,1mmol/l

Eine weitere diagnostische Maßnahme ist die Bestimmung des HbA1c-Wertes. HbA ist bei Erwachsenen die am häufigsten vorkommende Form von Hämoglobin. Der

HbA1c-Wert gibt die prozentuale Höhe des glykierten Hämoglobins im Blut an (39). Je mehr Zucker sich im Blut befindet, desto mehr Zucker lagert sich an die β -Kette des Hämoglobins an. Somit kann anhand des HbA1c-Wertes festgestellt werden, ob in den vergangenen sechs bis acht Wochen, welches die durchschnittliche Überlebenszeit der Erythrozyten ist, eine Überzuckerung des Blutes bestand und in welcher Höhe sich diese in etwa bewegte (39). Der HbA1c-Wert sollte 5,7 % nicht übersteigen. Bei Prädiabetikern liegt er zwischen 5,7 % und 6,5 %, also zwischen Normbereich und manifestem DM. Bei einem HbA1c von 6,5 % oder höher ist von einem DM auszugehen. Die Bestimmung des HbA1c dient in der weiteren Behandlung als Kontrollparameter.

Ein manifester DM Typ 1 oder 2 besteht, wenn mindestens zweimal ein pathologisch erhöhter Blutglukosespiegel, nüchtern oder postprandial, gemessen wurde, der oGTT ein krankhaftes Ergebnis zeigt oder der HbA1c $\geq 6,5$ % ist (28). Die genauen Kriterien der laborchemischen Diagnosestellung, definiert von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (23), können der untenstehenden Tabelle 4 entnommen werden. Die Untersuchungsreihenfolge ist, zur Veranschaulichung, noch einmal in der darauffolgenden Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 4: Kriterien der Diagnosestellung eines DM (23)

Kriterien der Diagnosestellung eines DM

- 1 HbA1c $\geq 6,5$ % bzw. ≥ 48 mmol/l
- 2 Blutglukosespiegel ≥ 200 mg/dl bzw. ≥ 11 mmol/l
- 3 Nüchternblutglukosespiegel ≥ 126 mg/dl bzw. ≥ 7 mmol/l
- 4 oGTT-2-Stunden-Glukosewert venös ≥ 200 mg/dl bzw. ≥ 11 mmol/l

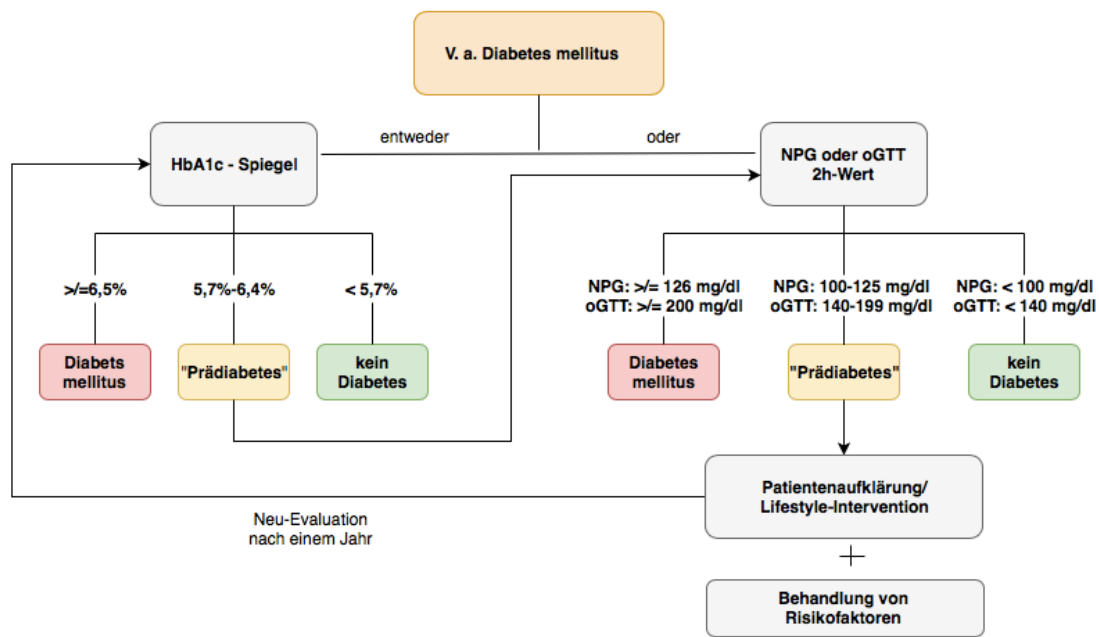


Abbildung 1: Diagnosestellung bei V.a. diabetische Stoffwechselstörungen anhand der von der WHO und der American Diabetes Association (ADA) definierten Werte (37)

Unser Gesundheitssystem wird zunehmend durch diabetologische Erkrankungen belastet (25, 40). Die Tatsache, dass DM die Basis für Folgeerkrankungen verschiedener Organe bildet oder bereits vorhandene Erkrankungen ungünstig beeinflussen kann, zeigt wie wichtig das wachsende Verständnis für Diabetes induzierte Pathologien ist. Da in mehreren vorangegangenen Studien die Magnetresonanztomographie (MRT) als gutes diagnostisches Mittel für die Früherkennung vaskulärer Erkrankungen ermittelt werden konnte, findet diese zunehmend Anwendung bei Patienten mit langjährigem DM (41).

1.3.1 Prädiabetes

Unter Prädiabetes versteht man einen Zustand bereits erhöhter Blutzuckerwerte, der die von der WHO und der ADA definierten Werte noch nicht überschritten hat. Ist der Blutzucker mehrmalig im Vergleich zum Normwert erhöht, hat aber noch nicht die Grenze von 200 mg/dl postprandial bzw. 126 mg/dl im Nüchternzustand überschritten, spricht man von einer IGT bzw. einer IFG (37). Beide sind allerdings Vorstadien eines manifesten DM.

Prädiabetes ist nicht obligat symptomatisch und wird oft zufällig bei Blutuntersuchungen entdeckt. Der gestörte Glukosestoffwechsel ist, obwohl er noch

keine manifeste Erkrankung darstellt, bereits ein Risikofaktor für eine Reihe vaskulärer Folgekomplikationen (29, 30). Die Prävalenz für den Prädiabetes steigt zunehmend und wird bis 2025 auf 419 Millionen weltweit geschätzt (26).

Als Risikofaktoren für Störungen des Glukosestoffwechsels gelten vor allem Adipositas, erhöhter Taillenumfang, körperliche Inaktivität und Fehlernährung (42-44). So kann bei Prädiabetikern durch individuelle Lifestyleinterventionen eine Manifestation auch ohne medikamentöse Therapien verhindert werden (45, 46). Eine Studie von Brinks et al. fand heraus, dass eine Millionen DM-Manifestationen verhindert werden könnten, wenn 90 % aller Prädiabetiker zwischen 55 und 74 Jahren an einem Diabetes-Präventionsprogramm teilnehmen würden (47).

1.3.2 Diabetes mellitus Typ 1

Bei DM Typ 1 werden durch autoimmune Prozesse zunehmend die β -Zellen des Pankreas zerstört. Die fortschreitende Abnahme der Insulinsynthese hat einen zunehmenden Insulinmangel zur Folge, aus dem weiterführend ein absoluter Mangel resultieren kann (37). Zusätzlich zu den bereits genannten Symptomen kann es durch die mangelnde Glukoseverwertung zu einem deutlichen Gewichts- und Kraftverlust kommen, der sich innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen manifestiert (48). Diese Form des DM zeigt sich oft schon im Kindes- und Jugendalter (48). Um Veränderungen bezogen auf die Inzidenz und Prävalenz des Typ-1-Diabetes genauer beobachten zu können führen die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg, Bremen und Sachsen seit über 10 Jahren ein Register. So waren zum Beispiel im Jahr 2010 rund 490 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen unter 19 Jahren an DM Typ 1 erkrankt (49, 50). Die Register aller vier Bundesländer zusammengerechnet ergaben 2200 Neuerkrankungen der unter 14-Jährigen pro Jahr und damit mehr als im Vergleich zu anderen europäischen Ländern (49-51). Der Entstehungsprozess wird als multifaktorielles Geschehen verstanden, bei dem ein Zusammenspiel aus Genetik und Umweltfaktoren eine tragende Rolle spielen (37).

Aufgrund der progredienten Abnahme des körpereigenen Insulins, kann ein DM Typ 1 nur durch die externe Zufuhr des Hormons suffizient behandelt werden (52). Eine Lebensstilveränderung oder orale Antidiabetika können aber adjuvant versucht werden, um Folgeschäden zu minimieren oder eine Insulinrestausschüttung zu unterstützen (53).

1.3.3 Diabetes mellitus Typ 2

Dem Typ 2-Diabetes liegt eine sogenannte Insulinresistenz zu Grunde. Hierbei wird zwar genügend Insulin produziert, jedoch kann das Hormon an den Rezeptoren der Zielzellen nur einen minderausreichenden Effekt erzielen (37). Eine reaktive Überproduktion durch die β -Zellen des Pankreas kann nicht dauerhaft aufrechterhalten werden, wodurch es im Laufe der Zeit zu einem Insulinmangel kommt (37). Dieser kann in relativer Ausprägung zum Bedarf bestehen oder sich zum absoluten Mangel entwickeln. Spätestens bei einem absoluten Mangel lässt sich der Blutglukosespiegel nicht mehr im erforderlichen Rahmen halten und postprandiale Blutzuckererhöhungen können nicht ausreichend reguliert werden. Studien zeigten, dass vom Beginn der peripheren Insulinresistenz bis zum manifesten Insulinmangel bis zu drei Jahrzehnte vergehen können (54). So bleibt diese Form des DM klinisch lange inapparent, obwohl es bereits frühzeitig durch erhöhte Blutzuckerspiegel zu mikro- und makroangiopathischen Folgeschäden kommen kann (29).

Als Risikofaktoren für den DM Typ 2 gelten ein erhöhtes Körpergewicht (44) bzw. vermehrtes Bauchfett (42), fett- und zuckerreiche Ernährung, sowie körperliche Inaktivität (43, 55, 56). Aber auch eine familiäre und genetische Prädisposition sind ausschlaggebend. Ebenso spielt das Alter bezogen auf die Prävalenz eine erhebliche Rolle. So gab es 2017 deutschlandweit nur etwa 850 Jugendliche, zwischen 11 und 18 Jahren, die aufgrund eines DM 2 in Behandlung waren (57). Eine erhöhte Fallzahl findet sich jedoch bei Personen im fortgeschrittenen Alter (58), was bedingt durch den demographischen Wandel in den nächsten Jahrzehnten zusätzlich eine Zunahme an Erkrankten bedingen kann (59). Bis 2040 wird ein relativer Anstieg der Prävalenz von DM Typ 2 von 54 % - 77 % erwartet (60), wobei Übergewicht und Adipositas als Hauptrisikofaktor gelten (42-44, 61). Vor rund zehn Jahren zeigte die „Nationale Verzehrstudie 2“ des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, dass jeder fünfte Bürger der Bundesrepublik Deutschland einen Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m² hat (59). 2015 litten bereits 7,2 % der 18-79-jährigen Deutschen an einem DM (62). Die Prävalenz der unter 50-Jährigen betrug hierbei rund 5 % bzw. 22 % bei den 70-79-Jährigen (62). Da sowohl das Durchschnittsalter der Bevölkerung als auch das durchschnittliche Gewicht steigen, kann dies die ebenfalls steigenden Prävalenzen von DM erklären (63, 64).

Bei einem DM Typ 2 kann eine Besserung allein durch eine Veränderung des Lebensstils erzielt werden. Dazu gehören Gewichtsreduktion, Bewegungsintensivierung und bewusstes Ernährungsverhalten (45, 65-68). Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichen, besteht darüber hinaus die Möglichkeit einer oralen Gabe von Antidiabetika. So kann zum Beispiel die Insulinsensibilität der glukoseaufnehmenden Zellen oder die unzureichende Insulinausschüttung gesteigert werden (38). Erst wenn auch diese Medikamente nicht ausreichend wirken oder zum Beispiel aufgrund von Unverträglichkeiten nicht weiter gegeben werden können, wird eine Insulintherapie nötig (38).

1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (englisch: cardiovascular risk factors; CVRF) sind verschiedene Faktoren, die eine Atherosklerose begünstigen und so das Risiko für eine Verkalkung der Koronararterien oder eine Ischämie des Myokards erhöhen (69, 70). Ebenso können CVRF die Durchmesser der Aorta oder der pulmonalen Gefäße beeinflussen (9). Aufgrund vieler vorangegangener Studien, wie zum Beispiel der Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM-Studie), sind allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren mittlerweile umfangreich bekannt (64).

Ein wichtiger Risikofaktor ist das Metabolische Syndrom (MetS) (64). Dieser Komplex aus Erkrankungen und Symptomen besteht aus: viszeraler Adipositas, Dyslipidämie, arterieller Hypertonie (aHT) und einem erhöhten Blutzuckerspiegel (71). Die einzelnen Kriterien können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 5: Diagnostik des Metabolischen Syndroms nach der Internationalen Diabetes Federation (IDF) (72)

Diagnostik des Metabolischen Syndroms nach der IDF (2005)

- 1. Abdominale Fettgewebsvermehrung > 94cm (Männer) beziehungsweise > 80cm (Frauen)**
plus mindestens 2 weitere Kriterien
- 2. Nüchtern-Triglyceride > 150mg/dl**
- 3. HDL-Fraktion < 50mg/dl (Frauen) bzw. <40mg/dl (Männer)**
- 4. Systemarterieller Blutdruck > 130/85mmHg**
- 5. Nüchtern glukose > 100mg/dl oder ein bereits diagnostizierter DM Typ II**

Doch nicht nur die Kombination dieser Parameter ist potenziell gefährdend, sondern auch jeder einzelne für sich. (73). Vor allem Adipositas gewinnt durch die weltweit steigende Prävalenz zunehmend an Bedeutung (63). Dementsprechend sind mittlerweile etwa 60 % (67,1 % der Männer und 53 % der Frauen) der deutschen Erwachsenen übergewichtig, wobei sich insbesondere bei jungen Erwachsenen eine deutliche Zunahme zeigt (63). Um zwischen mildem und ausgeprägtem Übergewicht unterscheiden zu können, definierte die WHO im Jahre 2000 anhand des BMI sechs Körpergewichtsklassen (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Klassifikation des Körpergewichts nach der WHO (74)

Klassifikation des Körpergewichts nach der WHO

Kategorie	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	
- Präadipositas	≥ 25-29,9
- Adipositas Grad 1	30-34,9
- Adipositas Grad 2	35-39,9
- Adipositas Grad 3	≥ 40

Dyslipidämie ist ein bedeutender Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen (31, 75) und ist in den letzten Jahrzehnten bezüglich der Prävalenz deutlich gestiegen (76). Dyslipidämie, oder auch Fettstoffwechselstörung, ist der Oberbegriff für abnormale Konstellationen von Blutfettwerten und lässt sich häufig bei adipösen Patienten finden (77). Als besonders ungünstig gelten erhöhte Triglyceride, ein erniedrigtes High-density Lipoprotein (HDL) und ein erhöhtes Low-density Lipoprotein (LDL) (77). Dies begünstigt die Entstehung von Atherosklerose und verursacht konsekutiv eine Ischämie des Myokards (78).

Ein weiterer Risikofaktor ist der aHT (31, 75), welcher schon seit Jahrzehnten als mortalitäts- und morbiditätserhöhend bekannt ist (79). Er erhöht das Krankheitsrisiko unabhängig von Alter und Geschlecht (80). Eine Metaanalyse von Ettehad et al. zeigte, dass ein auf Normwerte eingestellter aHT die Gesamtmortalität um 13 % senken kann

(81). Im Jahr 2015 litt etwa jeder dritte Deutsche (33,4 % der Männer und 29,9 % der Frauen) zwischen 18 und 79 Jahren an Bluthochdruck (82). Die European Society of Hypertension (ESH) definierte feste Grenzen, um die aHT in drei Grade einzuteilen (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach der ESH (7).

Einteilung der arteriellen Hypertonie nach der ESH		
	Systolisch	Diastolisch
Grad 1 (mild)	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Grad 2 (moderat)	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Grad 3 (schwer)	≥ 180 mmHG	≥ 110 mmHg

Aber auch unabhängig vom MetS sind weitere Faktoren bekannt, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigen oder sogar verursachen können. Ein erhöhter Alkoholkonsum wirkt sich ebenfalls negativ auf die Gesundheit aus (73, 83). Durch die Angabe des Alkoholkonsums in Gramm reinen Alkohol pro Tag (g/Tag) lässt sich der Konsum in risikoarm, schädlichen Gebrauch, riskanten Konsum und Alkoholmissbrauch unterteilen (84, 85). Eine Auswirkung des Alkoholkonsums auf die kardiovaskuläre Gesundheit ist bereits ab 20 g/Tag (Männer) und 10 g/Tag (Frauen) erkennbar (86).

Bei Menschen, die sich sportlich betätigen, lassen sich seltener kardiovaskuläre Erkrankungen finden als bei denen, die sich wenig oder gar nicht bewegen. Somit gilt physische Aktivität als protektiver Faktor für die Herz-Kreislauf-Gesundheit (87, 88). Auch ließ sich in vorangegangenen Studien eine Normalisierung der Blutfettwerte durch Gewichtsreduktion zeigen (77). Unter den Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen finden sich mehr Männer als Frauen, sodass das männliche Geschlecht ebenfalls als Risikofaktor gilt (73, 89, 90). Sozioökonomische Faktoren, wie Einkommen, Familienstand oder Bildungsgrad können sich ebenfalls auf die Gesundheit auswirken (91, 92). Ein niedriger sozioökonomischer Status erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (91). Das generelle Krankheitsrisiko erhöht sich mit zunehmendem Alter

(93) und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen lassen sich in höherem Alter vermehrt diagnostizieren (90).

Rauchen, als weiterer Risikofaktor, ist nach wie vor gesellschaftlich weit verbreitet. Dementsprechend ermittelte das Robert-Koch-Institut in einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1; 2008-2011), dass 29,7 % (26,9 % der Frauen und 32,6 % der Männer) der 18-79-Jährigen rauchten (94). Nikotin begünstigt neben einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen vor allem die Ausprägung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen und beeinflusst auf diesem Wege verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit, ischämische Insulte oder PH (31, 75). Bereits ab 10 Zigaretten pro Tag ließ sich eine relative Steigerung des Risikos für kardiovaskuläre Mortalität von 18 % bei Männer und 31 % bei Frauen beobachten (80).

1.5 Magnetresonanztomographie

Die MRT wurde 1973 von Paul Lauterbur als bildgebendes Verfahren etabliert und bildet heute einen der großen Bereiche der radiologischen Diagnostik (95). Aufgrund der unterschiedlichen Beschaffenheit verschiedener Gewebearten lassen sich bildliche Kontraste zwischen diesen erzeugen. Durch die gute Darstellung von fett- und wasserreichen Geweben gewinnt die MRT besonders bei der Untersuchung von Weichteilen an Bedeutung (96). Auch die Abwesenheit ionisierender Strahlung, anders als bei der CT, ist ein großer Vorteil dieser Untersuchungsmethode. Ein weiterer Vorteil, ist die optional kontrastmittelfreie, multiplanare Abbildungsmethode von Gefäßlumina (97, 98). Somit eignet sich die MRT für den bildgebenden Einsatz bei gesunden Studienprobanden. Einer der Nachteile der MRT ist die Untersuchungsdauer. Diese kann aufgrund der verwendeten Sequenzen, der Größe des Untersuchungsfeldes und der klinischen Fragestellung stark variieren und bei einer umfangreichen Untersuchung durchaus bis zu einer Stunde dauern (99). Ebenfalls nachteilig ist, aufgrund der hohen magnetischen Feldstärke, die Kontraindikation bei ferromagnetischen Implantaten (100). Neben möglichen Artefakten, die MRT-sicheres Metall verursachen kann, kann ferromagnetisches Material unter Umständen zu gefährlichen Erwärmungen oder Bewegung des Implantates bzw. des Fremdmaterials führen (101). Personen mit nicht entfernbaren Piercings oder Metallsplitter, die sich unter anderem bei bestimmten

Berufsgruppen im Körper befinden können, sind somit strenge Kontraindikationen (100). Bei Amalgamfüllungen der Zähne kann es bei Untersuchungen mit stärkeren 3 Tesla-Geräten ebenfalls zu unerwünschten Dislokationen kommen (102). Herzschrittmacher stellen eine absolute Kontraindikation für die MRT dar, da es zu lebensbedrohlichen Komplikationen durch den Funktionsverlust des Schrittmachers kommen kann (100). Auch Cochleaimplantate sind nicht zwangsläufig für die MRT zugelassen. Durch die Magnetisierung kann es zu Lageverschiebung des implantierten Magneten oder zu Bildartefakten kommen (103). Die Lautstärke des Tomographen, und die Enge des Untersuchungszyllinders verursachen bei einigen Patienten klaustrophobische Beklemmungen. Die klinisch meist verwendeten Magnetresonanztomographen bedienen sich Feldstärken von 1,5 bis 3 Tesla (T). Prinzipiell gilt, je mehr T desto besser ist die räumliche Bildauflösung oder desto kürzer die Untersuchungsdauer (104).

1.5.1 Aufbau

Der Magnetresonanztomograph ist eine komplexe Gerätschaft, die aus diversen Magneten und Spulen besteht (105). Formgebend ist vor allem der Hauptmagnet in Form eines Zylinders. Dieser gewährleistet in erster Linie die Stärke, Homogenität und Stabilität des benötigten Magnetfeldes. Das Untersuchungsfeld befindet sich in der Öffnung des Zylinders (106). Die horizontale Ausrichtung ermöglicht das Rein- und Rausfahren des Patienten mithilfe eines beweglichen Tisches. Der große Hauptmagnet, ein supraleitender Elektromagnet, bildet innerhalb der Gantry, dem Untersuchungsfeld, ein starkes, homogenes Magnetfeld (107). Die Spule des supraleitenden Elektromagneten besteht aus einer Legierung aus Niob-Titan (NbTi), die theoretisch eine Feldstärke von bis zu 10 Tesla erzeugen kann (107). Zur weiteren Verbesserung der Magnetfeld-Homogenität befinden sich innerhalb des Hauptmagneten oder in der Nähe dessen, weitere Gradientenspulen.

Der Supraleiter benötigt eine optimale Arbeitstemperatur, die 9 bis 18 Kelvin nicht unter- oder überschreiten sollte. Damit durch die exothermen magnetischen Reaktionen die Betriebstemperatur gehalten werden kann, wird flüssiges Helium mit annähernd 4,2 K (-269 °C) um die Spule herumgeleitet (107). Eine externe Helium-Kühlanlage befindet sich meist im Nebenraum. Der supraleitende Draht innerhalb der Spule ist wiederum in Kupfer eingebettet und steht somit nicht in direkter Verbindung

zum Helium. Ist eine notfallmäßige Abschaltung des Magnetfeldes nötig, wird die Kühlung durch das Ablassen des Heliums unterbrochen (Quench). Das Magnetfeld wird schlagartig überhitzt und somit zum Zusammenbruch gebracht. Der Supraleiter bleibt dabei durch das Kupfer geschützt, da dieses die Energie des Helium-Ausstroms abfängt. Im nebenan liegenden Kontrollraum befindet sich der Rechner, der die gesamte Anlage steuert, die Daten zwischenspeichert und zum Schluss die einzelnen Schichten zur Auswertung zusammensetzt (105).

1.5.2 Funktionsweise

Mithilfe starker, hochfrequenter und statischer Magnetfelder werden Wasserstoffatome (H) und Protonen in Bewegung gesetzt, sodass diese ein elektrisches Signal in einem Empfängerstromkreis induzieren. Jedes Wasserstoffatom hat einen eigenen Drehimpuls, den sogenannten Kernspin, der sich in einem homogenen Magnetfeld parallel zu diesem ausrichtet, (108-110). Wird nun zusätzlich kurzzeitig ein hochfrequentes Magnetfeld zugeschaltet, nehmen die Protonen einen Teil der freigesetzten Energie auf, was man als Resonanz bezeichnet. Diese werden so aus ihrer Parallelität ausgelenkt und erzeugen dadurch ein elektrisches Signal. Dieses Signal wird so lange übertragen, bis sich die Teilchen im untersuchten Gewebe wieder beruhigt haben.

Damadian fand Anfang der 1970er Jahre heraus, dass Gewebe von pathologischer beziehungsweise physiologischer Beschaffenheit unterschiedlich lange brauchen um zu relaxieren (111). So gewann die MRT zunehmend an Bedeutung für die heutige Medizin und konnte ab 1981 zur klinischen Diagnostik eingesetzt werden. Der Bildkontrast bildet sich durch die gewebespezifische Dichte an Protonen bzw. H und deren unterschiedliche Relaxationszeiten (105). Unser Körper besteht vor allem aus Fett und Wasser. Beide Bestandteile haben besonders hohe Anteile an H. Somit lassen sich Weichteile und Organe besonders gut mit der Magnetresonanztomographie darstellen (105).

1.5.3 Repetitions- und Echozeit

Bei der Erzeugung eines Schnittbildes wird eine Schicht mehrmals hintereinander angeregt. Die Repetitionszeit (time of repetition; TR) ist die Zeit, die zwischen zwei

Impulsen vergeht. Die Echozeit (time of echo; TE) beschreibt die Zeit zwischen der Anregung und der Signalmessung durch den Magnetresonanztomographen (105). Je nachdem wie die TR oder die TE für eine Aufnahme definiert sind, lassen sich bestimmte Gewebe besser darstellen als andere. So kann eine zusätzliche Kontrastierung durch die Wahl unterschiedlich langer TR und TE erreicht werden (106).

1.5.4 Relaxation

Relaxation beschreibt den Übergang vom angeregten Zustand in den ursprünglichen Gleichgewichtszustand. Unterschiedliche Gewebearten haben jeweils eine individuelle Relaxationszeit. Dies bildet die Basis für die Kontrastierung, da das MRT diese Relaxationszeit detektiert und daraus anschließend ein Bild rekonstruiert werden kann (112, 113).

1.5.4.1 T_1 -Relaxation und T_1 -Wichtung

Die T_1 -Relaxation, oder auch Längsrelaxation, beschreibt den Vorgang, in dem ein Teilchen unter Energieabgabe an die Umgebung wieder in seinen Ruhezustand zurückkehrt (106). Diese Form der Relaxation wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Möchte man in einem Bild zum Beispiel Fettgewebe heller (hyperintens) darstellen als wasserhaltiges Gewebe, so wählt man eine kurze TR und eine kurze TE. Diese Voreinstellung nennt man auch T_1 -Wichtung. Die TR sollte hierbei zwischen 300 und 700 ms betragen und die TE unter 15ms (105, 113).

1.5.4.2 T_2 -Relaxation und T_2 -Wichtung

Bei der T_2 -Relaxation erlangt das Teilchen seinen Ruhezustand durch die Veränderung seines ihn umgebenden Magnetfeldes. Sie wird auch als transversale Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet (114). Eine Abgabe oder Austausch an Energie erfolgt hierbei nicht. Bei langem TR (> 4000 ms) und TE (> 80 ms) erscheint fett- und wasserhaltiges Gewebe hyperintens. Diese Einstellung wird auch als T_2 -Wichtung bezeichnet (106).

1.5.5 Die Dixon-Sequenz

Die Dixon-Methode, etabliert 1984 von Thomas W. Dixon, ist ein definiertes MRT-Protokoll zur Quantifizierung des Fett- oder Wasseranteils eines Gewebes (115). Sie wurde bis in die 2000er Jahre stetig weiterentwickelt und ist heute eine der Standard-MRT-Sequenzen (116). Prinzipiell besteht eine Dixon-Sequenz aus vier Aufnahmen. „fat only“, „water only“, „in-phase“ und „out-of-phase“ / „opposed-phase“. Die Aufnahmen bedienen sich unterschiedlicher TE, sodass sich durch Addition (in-phase) dieser Bilder der Wassergehalt (W) und durch Subtraktion (opposed-phase) der Bilder der Fettgehalt (F) eines Gewebes darstellen lässt (117). Aufgrund dieser Eigenschaften ist die Dixon-Methode heute besonders beliebt zur Quantifizierung und Diagnose von fetthaltigen Geweben und Tumoren wie zum Beispiel Leberadenomen (118, 119). Sie eignet sich besonders zur Darstellung der Anatomie, wie hier des Truncus pulmonalis (TP), der Aorta ascendens (AA), der linken (Aps) wie rechten Pulmonalarterie (Apd) oder zur Darstellung des Körperfettes (1).

1.5.5.1 In-phase/out-of-phase bzw. opposed-phase

Fett- und Wasserprotonen haben aufgrund ihrer Beschaffenheit leicht unterschiedliche Resonanzeigenschaften, wodurch sich innerhalb eines Zeitintervalls die Spins der unterschiedlichen Gewebeprotonen abwechseln. Dieses wird auch als chemische Verschiebung (oder „chemical shift“) bezeichnet (120). Die Periode des Phasenzklus kann als $1/\Delta f$ beschrieben werden, wobei Δf die Zeitdifferenz zwischen den beiden Spins, also des Spins von Wasserprotonen und des Spins eines Fettprotons ist. Innerhalb einer Periode wechseln sich die Spins zweimal ab. Durch diesen visuellen Auslöschungseffekt werden Gewebe, je nach aktueller Phase und den Fett- bzw. Wassergehalt, unterschiedlich signalintensiv (120).

1.6 Fragestellung

Die Erweiterung der pulmonalen Vaskulatur, und insbesondere der Durchmesser des TP, wurde in der Forschung bereits als Marker für eine bestehende PH diskutiert. Das Verhältnis von TP zur AA (rTP/AA) gilt ebenfalls als maßgeblich (9, 14, 20, 21). Die Framingham Heart Study ermittelte eine rTP/AA von über 0,9 als überdurchschnittlich groß (22). Einige andere Studien legten eine rTP/AA von ≥ 1 als Hinweis auf einen PAD

von über 20 mmHg fest (121). Doch auch erweiterte Pulmonalarterien allein könnten auf eine PH hinweisen. Daher ist ein TP-Durchmesser ab 2,7 cm (bei Frauen) und ab 2,9 cm (bei Männern) ebenfalls ein Hinweis auf eine PH (22, 122). In wenigen Studien wurden zusätzlich die Aps und die Apd ausgemessen, wobei Werte bis 1,98 cm (Apd) bzw. 2,21 cm (Aps) als physiologisch galten (123).

Da die MRT zunehmend zur Diagnostik erworbener Erkrankungen der großen herznahen Gefäße benutzt wird, wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

1. Insgesamt ist die MRT-basierte Beurteilung des Durchmessers des TP bzw. des Verhältnisses des TP zur AA und der Durchmesser der Aps und Aps weiterhin wenig erforscht, so dass untersucht wurde, ob eine Beurteilung der pulmonalen Vaskulatur mithilfe der MRT innerhalb einer Kohortenstudie generell möglich ist.
2. Der Einfluss verschiedener CVRF auf die pulmonalen Gefäßdurchmesser ist bereits mithilfe der CT untersucht. Interessant war nun, ob eine MRT-basierte Beurteilung ähnliche Ergebnisse liefert. Daher sollen hier weiterhin die Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Weite der pulmonalen Vaskulatur und der Zusammenhang zu einer erhöhten rTP/AA analysiert werden.
3. Basierend auf diesen MRT-Messungen soll zudem genauer untersucht werden, ob insbesondere bei Probanden mit einem gestörten Glukosestoffwechsel Veränderungen der Pulmonalarterien im Vergleich zu gesunden Probanden vorzufinden sind.

Die Hypothese ist, dass eine MRT-basierte Messung der Gefäßdurchmesser gut möglich ist und eine Erweiterung der pulmonalen Vaskulatur mit einer Störung des Glukosestoffwechsels, sowie den beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren zusammenhängt.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Einen Teil der KORA-S4-Basiskohorte (N= 4261) von 1999-2001 wurde zwischen 2013 und 2014 hinsichtlich eines neu aufgetretenen Prädiabetes, bzw. DM, mithilfe eines oralen Glukose-Toleranztests untersucht. Aus der so entstandenen FF4-Kohorte (N= 2279) wurden vierhundert Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen wie zum Beispiel vorangegangene Herzkatheter-Untersuchung, Myokardinfarkt, Bypass-Operationen, periphere vaskuläre Erkrankungen oder bekannte Apoplexie ausgewählt (s. Abbildung 2) (1). Diese wurden anhand der Blutglukose-Messungen, des oGTT und des HbA1c-Wertes in drei Gruppen unterteilt: Prädiabetes, DM und eine gesunde Kontrollgruppe. Zusätzlich wurde in einem Zeitraum von drei Monaten nach dem oGTT eine Ganzkörper-MRT durchgeführt (1).

Alle Teilnehmer, die unter 74 Jahren alt waren und zuvor schriftlich in die Untersuchung eingewilligt hatten, durchliefen dasselbe Protokoll an demselben Gerät (s. 2.2). Dazu gehörten Aufnahmen des Schädels, des kardiovaskulären Systems, sowie von Thorax und Abdomen.

Ausschlusskriterien waren, abseits der fehlenden Einwilligung, generelle MRT-Kontraindikationen, wie implantierte Herzschrittmacher oder Defibrillatoren, Aneurysmaclips oder neuronale Stimulatoren, Cochlea-Implantate, generell Metall-Implantate, Schwangerschaft oder Stillzeit, Klaustrophobie, eine bestehende Kontrastmittelallergie oder ein Serum-Kreatinin von $\geq 1,3\text{mg/dl}$ (1). Ausgeschlossen wurden auch die Probanden, bei denen ein unvollständiger Datensatz vorlag. Nicht eindeutige Untersuchungsergebnisse oder Daten von Teilnehmern, die unklare Antworten auf den Fragebögen gaben, wurden ebenfalls nicht ausgewertet.

Ziel der so entstandenen Substudie, der KORA-MRT-Studie, ist es subklinische Herzkreislauferkrankungen frühzeitig zu detektieren und deren Entstehungswahrscheinlichkeit in Relation zu einem bereits vorhandenen Prädiabetes oder manifesten DM zu setzen (1).

Zusätzliche Förderung erhielt die KORA-MRT-Studie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, Bonn, Deutschland), das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD, München, Deutschland) und das Deutsche Zentrum für Herz-

Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK, Berlin, Deutschland) (2). Vor der Teilnahme an der MRT-Untersuchung erfolgte von jedem Probanden das schriftliche Einverständnis. Die ethische Anerkennung wurde vom Prüfungsausschuss der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, unter der Projektnummer 498-12, eingeholt. Die ethische Zulassung wurde vom institutionellen Prüfungsausschuss der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Projektnummer 576 / 2016BO2 geprüft und bestätigt. Zur Veranschaulichung ist der allgemeine Ablauf der KORA-Studie in Abbildung 2 dargestellt.

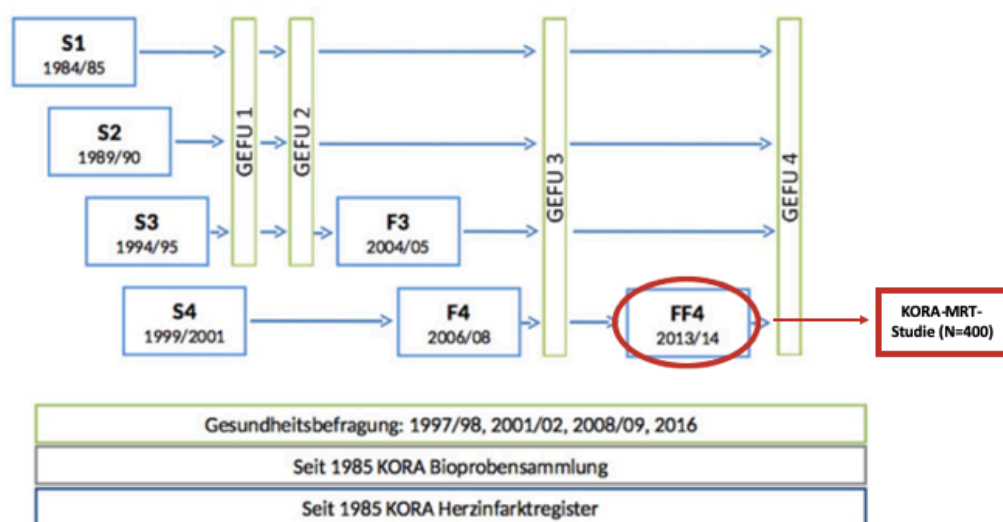


Abbildung 2: Übersicht Ablauf KORA-Studie. Die rote Markierung zeigt die KORA-FF4-Kohorte deren 400 Probanden ein definiertes MRT-Protokoll durchliefen. Abkürzungen; GEFU, General (Morbidity) Follow Up. Quelle: 2019 Helmholtz Zentrum München; Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Institut für Epidemiologie II, KORA Studien Koordination (2).

2.2 Messung und Verfahren

Die MRT-Untersuchungen wurde mittels eines 3 T Magnetom Skyra® MRT (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das detaillierte Sequenzprotokoll für die KORA-MRT-Studie wurde von Bamberg et al. beschrieben (124). Zur Beurteilung der pulmonalen Vaskulatur wurde die Dixon-Sequenz/opposed-phase in der Transversalebene mit folgenden Bildparameter genutzt: TR 4,06 ms, TE 1,26; 2,49 ms, Field of view (FOV) 488x716 mm, Matrix 256x256, flip angle 9 Grad,

Schichtdicke 1,7 mm. Die Differenz der Frequenzen von Fett und Wasser betrug hierbei 420 Hz (117). Die Bilder wurden anschließend axial rekonstruiert.

2.2.1 Bildauswertung und Messverfahren

Zur Befundung der 400 MRT Datensätze wurde die Software Syngo.via® (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) benutzt. Vorab der Ausmessungen wurden alle Aufnahmen anhand ihrer Bildqualität an einer Likert-Skala in fünf Kategorien eingeteilt. Kategorie „1“ (bzw. „sehr gut“) bedeutete dabei die bestmöglich beurteilbare Bildqualität und Kategorie „5“ bedeutete „nicht beurteilbar“. Eine sechste Kategorie („6“) wurde für die Probanden eingeführt, bei denen die Dixon-Sequenz, *opposed-phase*, nicht vorhanden war.

Als Mess-Werkzeug diente die Lineal-Funktion, bei der zwei Punkte auf einem Bild markiert werden können und der Abstand zwischen diesen bis auf zwei Nachkommastellen gemessen wird. Der so entstandene Wert beschreibt die Distanz zwischen den beiden Markierungen in Zentimetern (cm). Messungen wurden, in einer subjektiv ausgewählten Ebene, in der AA, dem TP, der Apd und der Aps durchgeführt. Die Bestimmung des Durchmessers erfolgte im relativ hyperintensiven Gefäßlumen, um Artefakte durch chemische Verschiebung zu vermeiden. Der Durchmesser wurde immer exklusive der Gefäßwände gemessen, um etwaige Verzerrungen durch Verdickung dieser auszuschließen. Alle vier Gefäße wurden anhand eines vorher definierten Schemas ausgemessen (s.u.).

Nach Abschluss der Messungen wurden vierzig zufällig ausgewählte Datensätze mit einem zeitlichen Abstand von etwa drei Monaten erneut ausgewertet. Zusätzlich wurden dieselben vierzig Datensätze von einer zweiten, zu den ersten Messungen unabhängigen Person ausgewertet. Die zusätzlichen Messungen dienen dazu, Inter- und Intra-rater-Reliabilität bestimmen zu können. Auch hier erfolgte die Auswertung verblindet.

Anlehnend an eine Studie von Lange et al., die mithilfe der CT die pulmonalen Gefäßdurchmesser, in Abhängigkeit zum PAD untersuchten, wurde ein definiertes Messprotokoll entworfen (20). Für die Vermessung des TP wurde festgelegt, dass auf Höhe der Bifurkation, deren genaue Schnittebene individuell vom Betrachter gewählt wurde, eine drei Zentimeter lange Hilfslinie von der Bifurkation zur gegenüberliegenden

Gefäßwand eingezeichnet werden sollte. Diese sollte dem anatomischen Gefäßverlauf orthograd folgen. Innerhalb dieses Bereichs wurde an der breitesten Stelle und orthogonal zu dieser Hilfslinie der Durchmesser des TP gemessen (Abbildung 3) (20). Besonders wurde darauf geachtet, dass nicht innerhalb der Bifurkation gemessen wurde, sondern im TP selbst. Die AA wurde ebenfalls auf Höhe der Bifurkation gemessen. Hierfür wurde exakt dieselbe Schicht wie bei der Messung des TP verwendet, wodurch die nachträgliche Berechnung von deren Verhältnis zueinander ermöglicht wurde (Abbildung 3) (125).

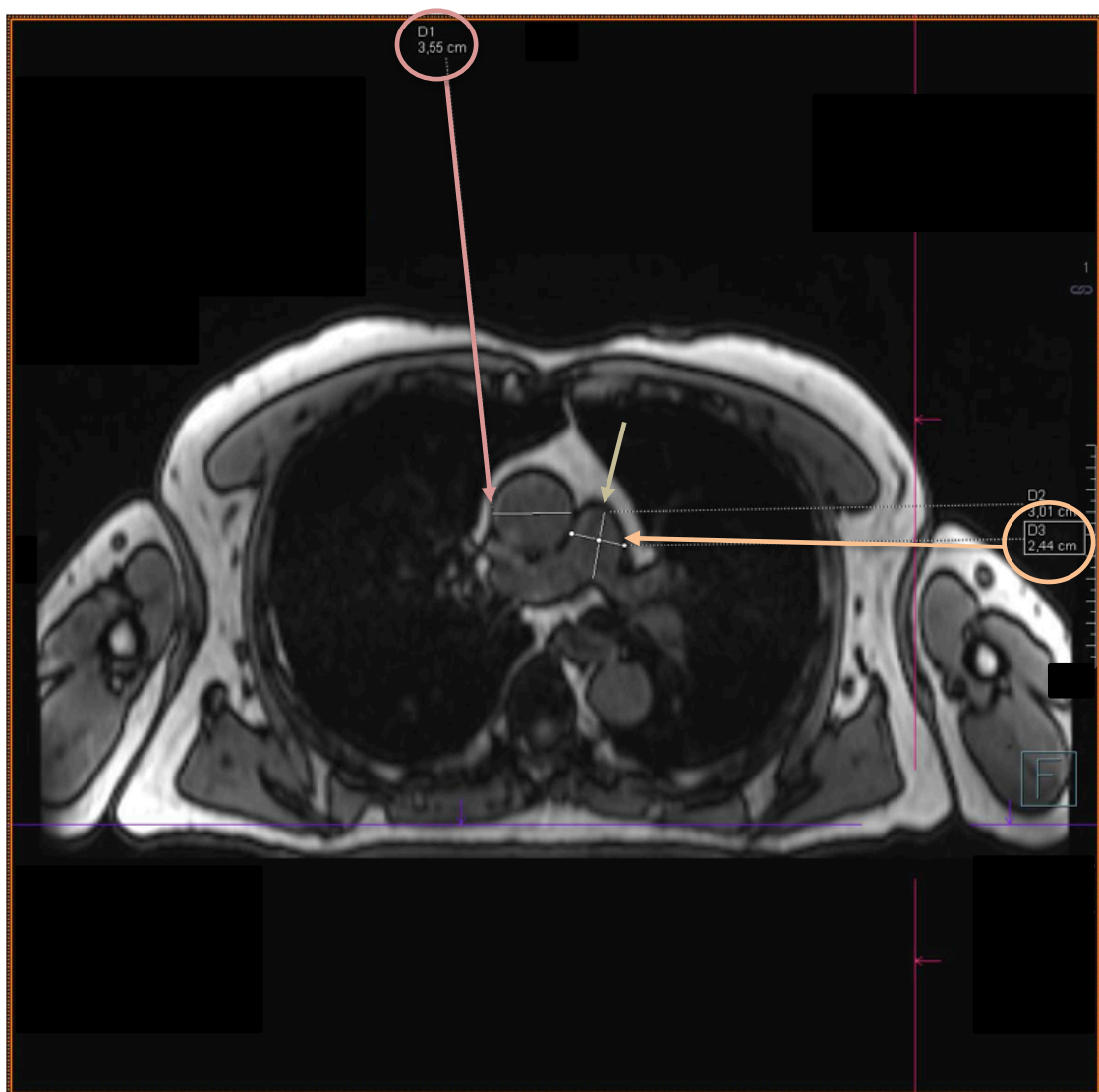


Abbildung 3: Magnetresonanztomographische Aufnahme des Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens auf Höhe der Bifurkation des Truncus pulmonalis. Die Gefäße wurden mit Hilfe der Befundungssoftware Syngo.via analysiert und ausgemessen. Die Aorta ascendens (rot markiert) wurde in derselben Schicht gemessen wie der Truncus pulmonalis (orange markiert). Eingekreist ist der jeweils gemessene Gefäßdurchmesser in cm. Der gelbe Pfeil markiert die orthograde Hilfslinie im Truncus pulmonalis.

Die Apd wurde an ihrer breitesten Stelle, distal der Bifurkation, gemessen (20). (s. Abbildung 4). Unabhängig von den anderen Gefäßen wurde die Schnittebene gewählt, auf der das Gefäß den breitesten Durchmesser zeigte. Die Messung erfolgte möglichst senkrecht zur Gefäßwand, sodass der Durchmesser des Lumens bestimmt werden konnte.

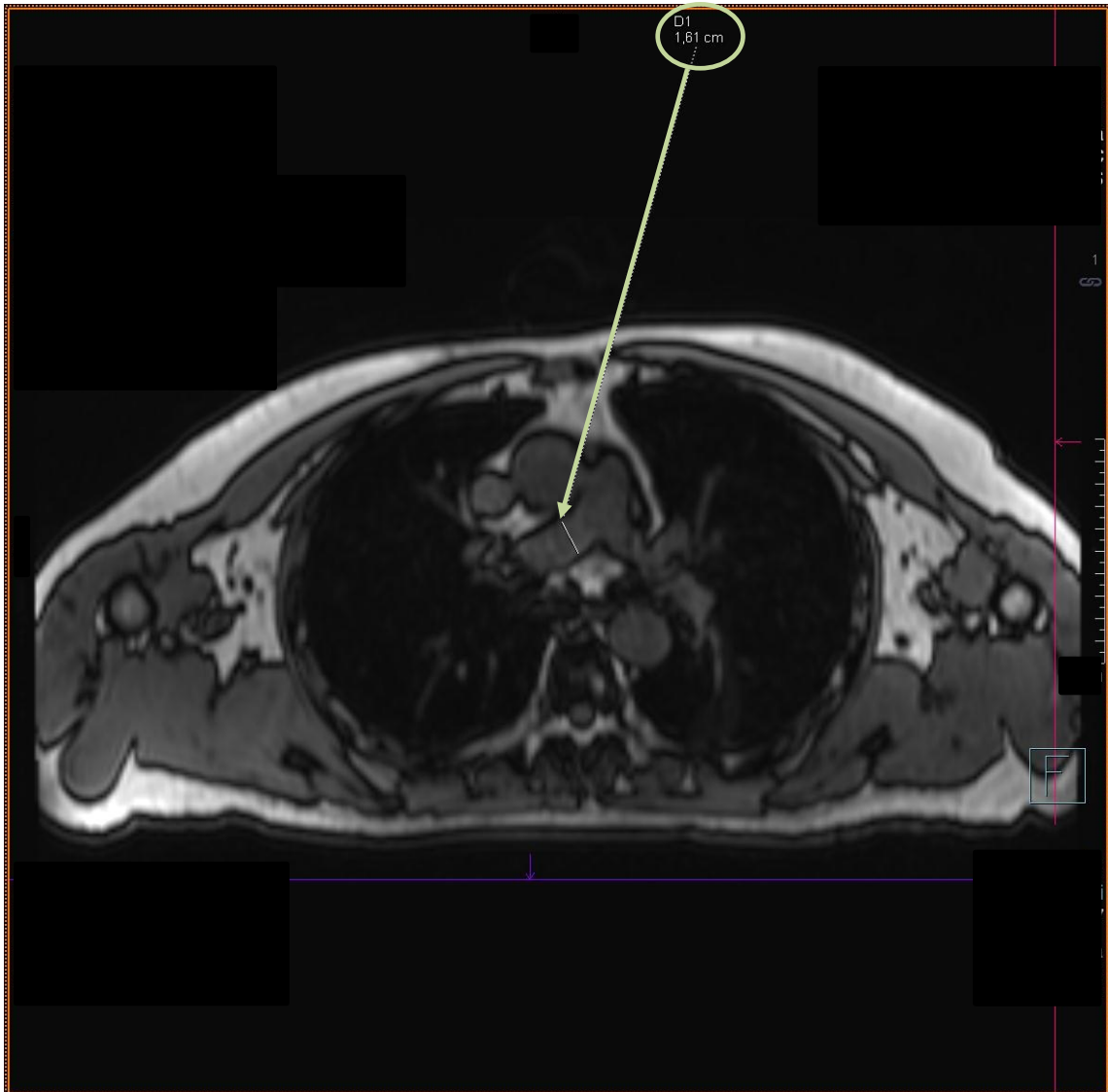


Abbildung 4: Magnetresonanztomographische Aufnahme der A. pulmonalis dextra. Die Gefäße wurden mit Hilfe der Befundungssoftware Syngo.via analysiert und ausgemessen. Die A. pulmonalis dextra (grün markiert) wurde an ihrer breitesten Stelle, distal der Bifurkation, gemessen. Das Messergebnis (1,61 cm) ist grün umrandet.

Die Aps wurde ebenfalls an ihrer breitesten Stelle, distal der Bifurkation, gemessen (20). Unabhängig von der Apd wurde individuell für jeden Probanden die

Schnittbildebene gewählt, an der das Gefäß den größten Durchmesser aufwies (s. Abbildung 5).

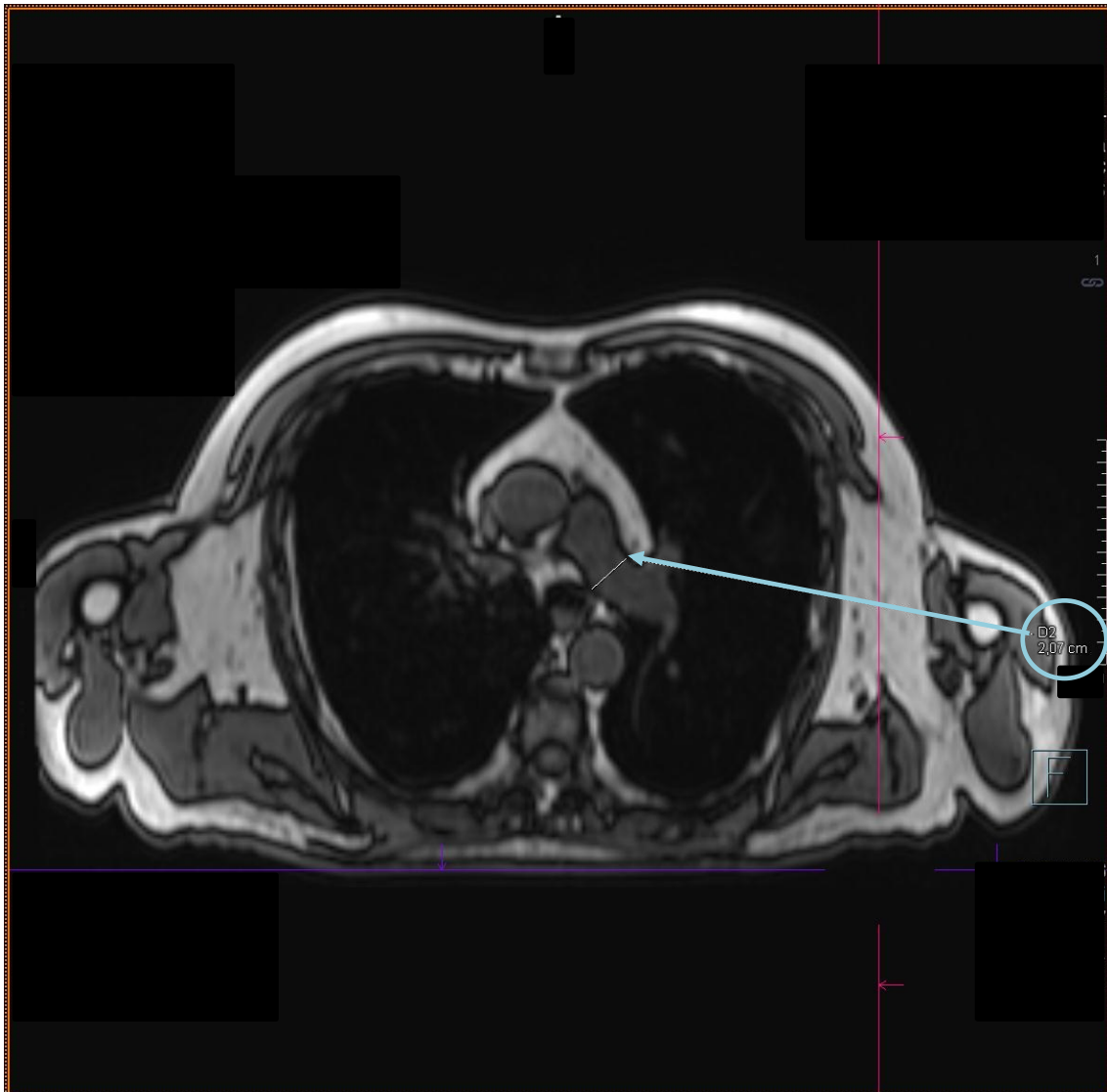


Abbildung 5: Magnetresonanztomographische Aufnahme der A. pulmonalis sinistra. Die Gefäße wurden mit Hilfe der Befundungssoftware Syngo.via analysiert und ausgemessen. Die A. pulmonalis sinistra (blau markiert) wurde an ihrer breitesten Stelle, distal der Bifurkation, gemessen. Das Messergebnis (2,07 cm) ist blau umrandet.

Das Verhältnis des TP zu AA wurde retrospektiv berechnet (Durchmesser TP in cm / Durchmesser AA in cm = rTP/AA). Dieser Wert wurde in früheren Studien bereits für die CT-basierter Diagnose von PH erwähnt (121). Obwohl die Framingham Heart Study einen cut-off-Wert von 0,9 für rTP/AA festgelegt hat (22), wurde in dieser Studie die Grenze bei 1,0 gesetzt. Dieser Wert wurde im überwiegenden Teil der CT-Studien als oberer Grenzwert etabliert und zeigte sich spezifischer als 0,9 (126).

Alle Messwerte wurden in eine Excel-Tabelle zusammengetragen. Ebenfalls erfolgte die Speicherung im Auswertungsprogramm und auf dem Klinikserver der Universitätsklinik Tübingen. Nach Beendigung der Messungen, wurden die Daten gesammelt an das Helmholtz-Institut München gesandt. Dort werden alle erfassten Daten der Studienteilnehmer in einer Datenbank gesammelt. Im Sinne einer verblindeten Studie waren zum Zeitpunkt der Messungen keine weiteren Informationen über die Probanden bekannt und jeder bekam vorab eine Alias (Beispielsweise „KORA2461902“). Erst in der Datenbank wurden die Messergebnisse dem jeweiligen Studienteilnehmer zugeordnet.

2.3 Kovariablen

Als mögliche Einflussfaktoren auf die Beschaffenheit der pulmonalvaskulären Durchmesser werden allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren angenommen. Folgende Informationen über die Teilnehmer wurden der KORA-Datenbank entnommen:

- Alter in Jahren

Das Alter der Probanden wurde zum Untersuchungszeitpunkt registriert und das Kollektiv in vier Kohorten unterteilt. Die jüngsten Probanden waren 39 und die ältesten 73 Jahre alt. So ergab sich: Gruppe 1: 39-48 Jahre, Gruppe 2: 49-58 Jahre, Gruppe 3: 59-68 Jahre und Gruppe 4: 69-78 Jahre.

- Geschlecht

Unterteilt wurde die Gruppe in „männlich“ und „weiblich“.

- Gewicht in kg

Hierbei wurde das Gewicht zum Untersuchungszeitpunkt gemessen.

- BMI in kg/m^2

Mithilfe der gemessenen Körpergröße und des ermittelten Körpergewichtes zum Untersuchungszeitpunkt wurde über die Formel: Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch die Körpergröße in Metern (m) zum Quadrat, der BMI berechnet. Danach wurden die Untersuchungspersonen nach der WHO-Klassifikation in sechs Gruppen eingeteilt: 1. Untergewicht: $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, 2. Normalgewicht: $\text{BMI} 18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, 3. Präadipositas $\text{BMI} 25\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, 4. Adipositas Grad I $\text{BMI} 30\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, 5. Adipositas Grad II $\text{BMI} 35\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ und 6. Adipositas Grad III $\text{BMI} > 40 \text{ kg}/\text{m}^2$.

- Bestehen eines Metabolischen Syndroms

Es wurde unterschieden, ob bei den Studienteilnehmern zum Untersuchungszeitpunkt ein Metabolisches Syndrom diagnostiziert werden konnte („ja“) oder nicht („nein“).

- Ergebnisse eines durchgeführte oralen Glukosetoleranz-Tests

Die Studiengruppe wurden anhand der WHO-Richtlinien des oGTT in sieben Untergruppen unterteilt (36). Probanden mit einem unauffälligen oGTT-Ergebnis werden im Folgenden als „normal“ bezeichnet, welches sich auf die gesunde Verstoffwechselung von Glukose bezieht. IFG, IGT und IFG/IGT schließt Probanden ein, bei denen prädiabetische Werte registriert wurden. „Validierter Diabetes mellitus“ beschreibt die Teilnehmer, bei denen im Zuge des durchgeführten oGTT ein bisher unbekannter Diabetes mellitus diagnostiziert wurde. „Bekannter DM 2“ und „bekannter DM 1“ schließt alle ein, bei denen bereits vor der Studie eine manifeste diabetische Erkrankung bekannt war.

- HbA1c in %

Der HbA1c-Wert wurde nach einer venösen Blutentnahme labortechnisch bestimmt.

- Mindestens einmalige Feststellung von arteriellem Hypertonus

Alle Probanden wurden gefragt, ob bei ihnen jemals ein erhöhter Blutdruck festgestellt worden sei. Die Antwortmöglichkeiten waren „ja“, „nein“, „ich weiß nicht“.

- Regelmäßige Einnahme von Antihypertensiva

Hier wurden die Teilnehmer gefragt, ob sie in ihrer Dauermedikation ein fest angesetztes Medikament gegen aHT haben. Auch hier konnte mit „ja“, „nein“, „ich weiß nicht“ geantwortet werden.

- Alkoholkonsum in g/Tag

Anamnestisch wurde die durchschnittliche Trinkmenge alkoholischer Getränke pro Tag erfasst. Der Alkoholgehalt wurde in Gramm angegeben. Zur Übersicht wurden sechs Gruppen erstellt: 1. 0g/Tag, 2. 0-20g/Tag, 3. 20-40g/Tag, 4. 40-60g/Tag, 5. 60-80g/Tag, 6. > 80g/Tag

- Rauchverhalten

Einteilung der Probanden in drei Gruppen. „Nichtraucher“, „Exraucher“ und „Raucher“.

- Nikotinkonsum in Packyears
Anamnestische Angabe von Beginn und ggf. Ende des Rauchens und der Anzahl von Zigaretten pro Tag.
- Das generelle Vorhandensein physischer Aktivität
Die Probanden sollten angeben, ob sie sich sportlich betätigen („ja“) oder nicht („nein“).
- Das Ausmaß physischer Aktivität
Weiterführend sollten die Teilnehmer angeben, wieviel sie sich sportlich betätigen. Sie konnten sich zwischen „regelmäßig mehr als zwei Stunden pro Woche“, „regelmäßig ca. eine Stunde pro Woche“, „unregelmäßig ca. eine Stunde pro Woche und „fast keine oder keine sportliche Betätigung“ entscheiden.

2.4 Statistische Verfahren

Die Probanden wurden im Sinne einer repräsentativen Stichprobe ausgewählt. Es wurde angenommen, dass die Untersuchungsmerkmale einer Gauß'schen Verteilung folgen und eine Varianzhomogenität vorliegt. Da jeweils zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen wurden, wurden die Daten mittels eines ungepaarten t-Tests ausgewertet. Es erfolgte die deskriptive Analyse der Gefäßdurchmesser der AA, des TP, der Apd und der Aps in Abhängigkeit der demographischen Daten und der CVRF. Ebenso analysiert wurde die $r_{TP/AA}$, die retrograd aus dem Durchmesser der AA und des TP berechnet wurde. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,05$ gesetzt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Streudiagrammen, um jeden Messwert abbilden zu können. Nachträglich wurden Mittelwert und Standardabweichung eingezeichnet und farblich markiert. Die Auswertung und die Erstellung der zugehörigen Graphen erfolgte mit der Software „GraphPad – Prism 8“.

Um zusätzlich ermitteln zu können, um wieviel Millimeter (mm) der Gefäßdurchmesser bzw. um wieviel die $r_{TP/AA}$ im Schnitt mit dem steigenden Alter bzw. steigendem BMI zunimmt, wurden mithilfe einer linearen Regressionsgeraden die Durchmesser in cm bzw. die Höhe der $r_{TP/AA}$ gegen das Alter in Jahren bzw. den BMI in kg/m^2 , in kontinuierlichen Werten, aufgetragen. Als Maß der Korrelation wurde der Pearson-Korrelationskoeffizienten (PearsK) gewählt, dessen Wert zwischen -1 und 1 liegen kann. Hierbei ist die Korrelation zweier Variablen umso größer, wenn der Wert

nah an -1 bzw. 1 liegt. Ein Wert von 0 bedeutet, dass zwischen zwei Variablen kein Zusammenhang zu bestehen scheint. Die Regressionsanalyse sowie die Erstellung der zugehörigen Graphen erfolgten mit Microsoft Excel.

Der Auswertung vorangehend wurden die Messungen bezüglich ihrer Reliabilität bewertet. Für die Interrater-Reliabilität wurden stichprobenartig vierzig Probanden ausgewählt, die von zwei unabhängigen Auswertern erneut ausgewertet wurden. Für die Bestimmung der Intrarater-Reliabilität wurden genau dieselben vierzig Probanden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten vom selben Betrachter ausgemessen. Anschließend wurden die Messungen in ein Bland-Altman-Diagramm übertragen und die Abweichungen berechnet.

3 Ergebnisse

Initial untersucht wurden 400 Probanden. In die finale Auswertung wurden 388 Probanden (97 % der Studienteilnehmer der FF4-Khorte) eingeschlossen. Die exkludierten 12 Probanden wurden aufgrund von mangelhafter Aufnahmequalität (n = 9) oder unvollständiger Datensätze (n = 3) ausgeschlossen.

Anhand der vorab durchgeführten Beurteilung der Bildqualität, ergab sich folgende Verteilung: Kategorie 1 bzw. „sehr gut“ (n = 109), Kategorie 2 bzw. „gut“ (n = 128), Kategorie 3 bzw. „befriedigend“ (n = 82), Kategorie 4 bzw. „ausreichend“ (n = 69), Kategorie 5 bzw. „nicht beurteilbar“ (n = 9), Kategorie 6 bzw. „Sequenz nicht vorhanden“ (n = 3). Es wurden also 60% der Aufnahmen mindestens mit „gut“ beurteilt.

Von den insgesamt vierhundert Teilnehmern hatten 54 bereits einen manifesten DM, 103 einen Prädiabetes und 247 Teilnehmer bildeten die gesunde Kontrollgruppe (s. Abbildung 6). Ein Proband wurde nach dem oGTT aus der Statistik ausgeschlossen, da der Test kein eindeutiges Ergebnis lieferte. Aufgrund dessen, dass es in der Studiengruppe nur einen Probanden mit einem bekannten Typ 1 Diabetes gab und der daraus resultierenden fehlenden Repräsentativität, wurde „bekannter DM 1“ nicht mit in die statistische Auswertung aufgenommen. Ebenso verhielt es sich mit der einzigen Probandin, die einen BMI $<18 \text{ kg/m}^2$ aufwies.

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die demographischen Daten und die CVRF des Studienkollektivs.

Tabelle 8: Verteilung der Demographischen Daten des Studienkollektivs

Parameter	n	Mean
Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren	388	55,9
Geschlecht	388	
- männlich	222	
- weiblich	166	
Gewicht in kg	388	82,2
BMI in kg/m^2	388	28,1

Tabelle 9: Verteilung der CVRF des Studienkollektivs

Parameter	n	%
Bestehen eines Metabolischen Syndroms?	388	
- ja	147	37,25
- nein	241	62,75
Ergebnis des oGTT	388	
- normal	233	60,05
- IFG	37	9,54
- IGT	46	11,86
- IFG/IGT	18	4,64
- neu validierter DM	17	4,38
- bekannter DM Typ 2	35	9,02
Hypertonus bekannt?	388	
- ja	176	46
- nein	212	53,5
- ich weiß nicht	2	0,5
Einnahme von Antihypertensiva?	388	
- ja	100	25,5
- nein	288	74,5
Alkoholkonsum in g/Tag	388	
- 0g/Tag	94	23,75
- 0-20g/Tag	153	39,75
- 20-40g/Tag	74	19
- 40-60g/Tag	42	11,25
- 60-80g/Tag	13	3,25
- mehr als 80g/Tag	12	3
Rauchverhalten	388	
- Raucher	78	20
- ehemals Raucher	162	40,5
- Nichtraucher	158	39,5
Sportliche Aktivität	388	
- ja	230	59,5
- nein	158	40,5
Ausmaß physischer Aktivität	388	
- regelmäßig 2Std./Woche	112	28,75
- regelmäßig 1Std./Woche	118	30,75
- unregelmäßig	56	14,25
- keine	102	26,25

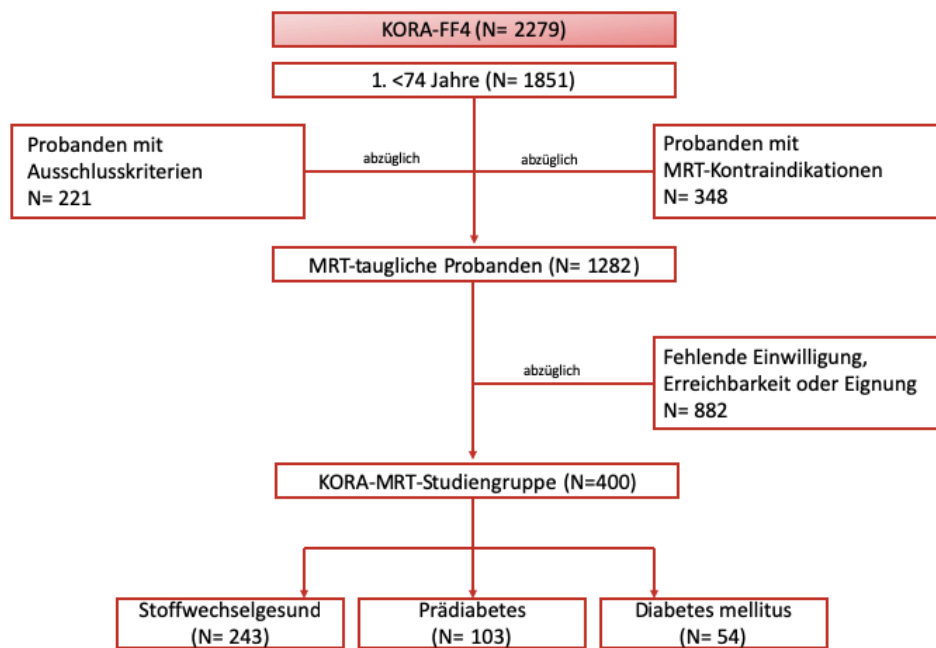
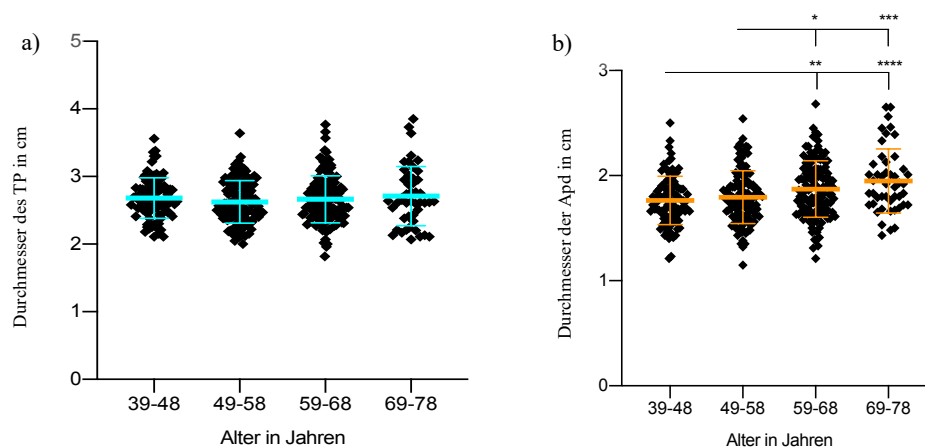


Abbildung 6: Übersicht Rekrutierung Probanden für die KORA-MRT-Studie und Verteilung anhand des Bestehens einer Glukosestoffwechselstörung (124).

3.1 Auswertung der pulmonalen Vaskulatur

3.1.1 Auswertung bezogen auf das Alter in Jahren

Ausgewertet wurden die Lungengefäße in Abhängigkeit zum Probandenalter. Im Studienkollektiv befanden sich 96 Probanden, die zwischen 39 und 48 Jahre, 117 Probanden, die zwischen 49 und 58 Jahre, 128 Probanden, die zwischen 59 und 68 Jahre und 47, die zwischen 69 und 78 Jahre alt waren.



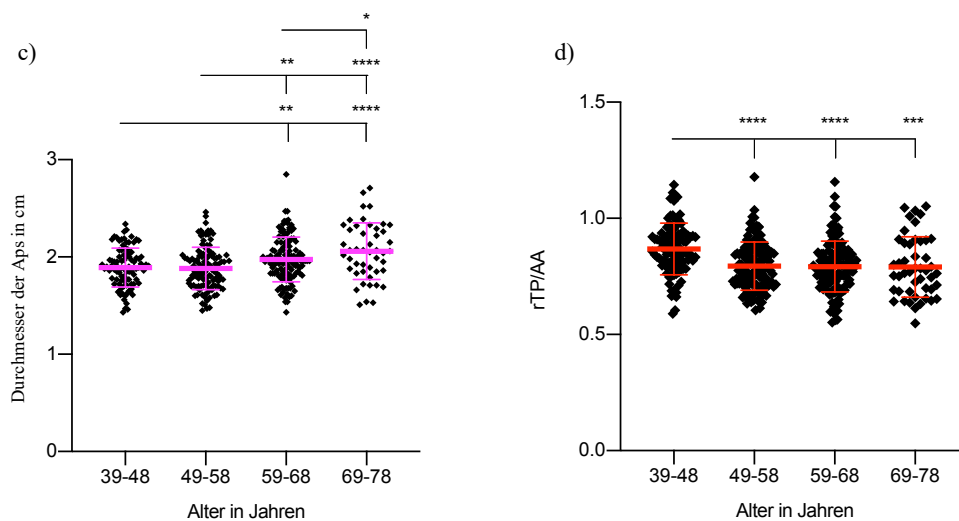


Abbildung 7: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum Alter in Jahren der Probanden (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Abbildung 7 zeigt mehrere signifikante Zusammenhänge zwischen den gemessenen Gefäßdurchmessern und dem Alter der Studienteilnehmer. Abbildung 7b zeigt eine starke Signifikanz zwischen dem Apd-Durchmesser der 39-48-Jährigen (Mittelwert; $M = 1,76$ cm, Standardabweichung; $SD = 0,23$, $p \leq 0.0001$) beziehungsweise der 49-58-Jährigen ($M = 1,79$ cm, $SD = 0,25$, $p \leq 0.001$) und den Gefäßdurchmessern der 69-78-Jährigen ($M = 1,95$ cm, $SD = 0,30$) zu sehen. Insgesamt fanden sich bei Gruppe 3 und 4 größere Durchmesser der Apd als bei Gruppe 1 und 2. Die Aps-Durchmesser von Alterskohorte 1 ($M = 1,89$ cm, $SD = 0,20$) und Alterskohorte 2 ($M = 1,88$ cm, $SD = 0,22$) waren signifikant schmaler als die von Alterskohorte 3 ($M = 1,97$ cm, $SD = 0,23$, $p \leq 0.0001$) und Alterskohorte 4 ($M = 2,06$ cm, $SD = 0,29$, $p \leq 0.0001$) (s. Abbildung 7c). Eine zusätzliche Signifikanz bestand außerdem zwischen Alterskohorte 3 und 4, wobei auch hier der Durchmesser der Aps der Gruppe 4 größer war als in Gruppe 3 ($p \leq 0.05$).

Eine starke Signifikanz bestand zwischen der rTP/AA der jüngsten Gruppe ($M = 0,87$, $SD = 0,11$) und jeweils allen anderen (49-58J.: $M = 0,79$, $SD = 0,10$; 59-68J.: $n = 128$, $M = 0,79$, $SD = 0,11$ und 69-78J.: $M = 0,79$, $SD = 0,13$). Der rTP/AA-Mittelwert der

jüngsten Gruppe war hierbei größer als der der anderen drei Altersgruppen ($p \leq 0.0001$ bzw. $p \leq 0.001$) (Abbildung 7d).

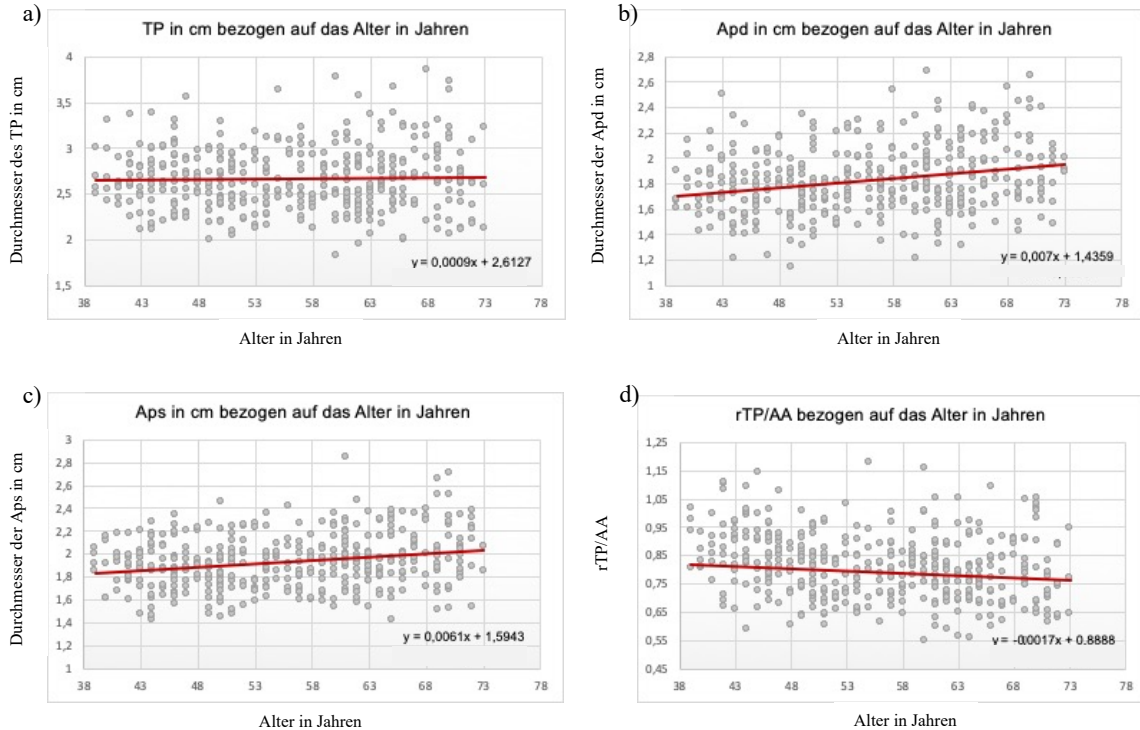


Abbildung 8: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum Alter in Jahren der Probanden (x-Achse). Statistische Regressionsanalyse mittels linearer Regressionsgerade.

Abbildung 8a zeigt keinen linearen Zusammenhang zwischen dem Durchmesser des TP und dem zunehmenden Alter (PearsK = 0,024). Pro Anstieg des Lebensalters um ein Jahr dilatiert die Apd um 0,07 mm (PearsK= 0,245). Der Durchmesser der Aps erhöht sich um 0,061 mm pro Jahr (PearsK= 0,240) (Abbildung 8b und Abbildung 8c). Die rTP/AA scheint mit zunehmendem Alter sogar um 0,017 pro Jahr abzunehmen (PearsK= -0,247).

3.1.2 Auswertung bezogen auf das Geschlecht

Vergleich der männlichen (n = 222) und weiblichen (n = 166) Studienteilnehmerinnen.

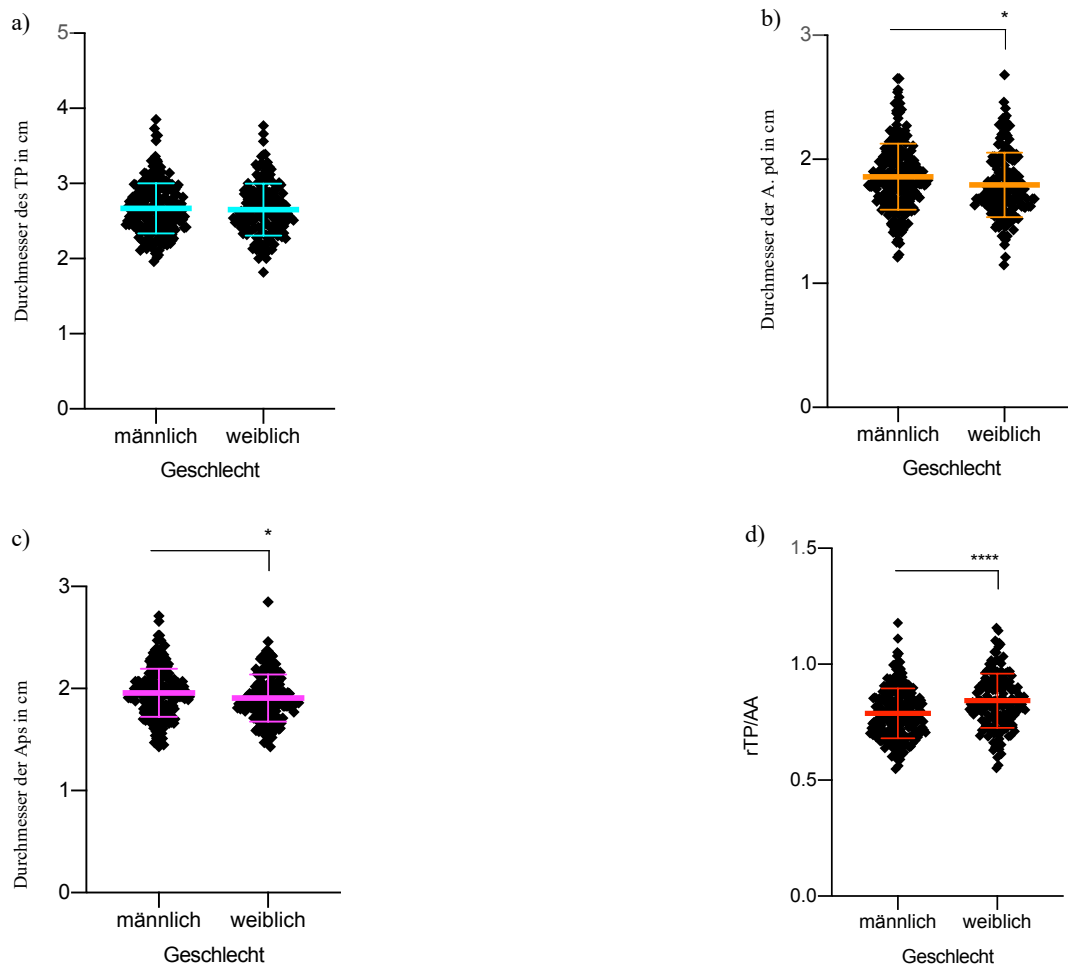


Abbildung 9: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum Geschlecht der Studienteilnehmer (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Der Vergleich der beiden Geschlechter zueinander ergab keine signifikanten Unterschiede für den Durchmesser des TP. Das weibliche Geschlecht zeigte geringere Durchmesser der Apd (1,79 cm; SD = 0,26 vs. 1,86 cm; SD = 0,27) und der Aps (1,91 cm; SD = 0,23 vs 1,96 cm; SD = 0,24) ($p \leq 0.05$). Andersrum verhielt es sich bei der rTP/AA. Das Verhältnis der beiden Gefäße zueinander war bei den Frauen im Mittel signifikant größer (M = 0,84; SD = 0,12 vs. M = 0,79, SD = 0,11) ($p \leq 0.0001$).

3.1.3 Auswertung bezogen auf den BMI

Vergleich der Lungengefäße mit den sechs BMI-Gruppen. Die Verteilung im Studienkollektiv war wie folgt:

- | | |
|------------------------------------|----------------------------|
| 1. BMI <18 kg/m ² | Untergewicht (n = 1) |
| 2. BMI 18,5-24,9 kg/m ² | Normalgewicht (n = 101) |
| 3. BMI 25-29,9 kg/m ² | Präadipositas (n = 167) |
| 4. BMI 30-34,9 kg/m ² | Adipositas Grad 1 (n = 83) |
| 5. BMI 35-39,9 kg/m ² | Adipositas Grad 2 (n = 24) |
| 6. BMI ≥ 40 kg/m ² | Adipositas Grad 3 (n = 12) |

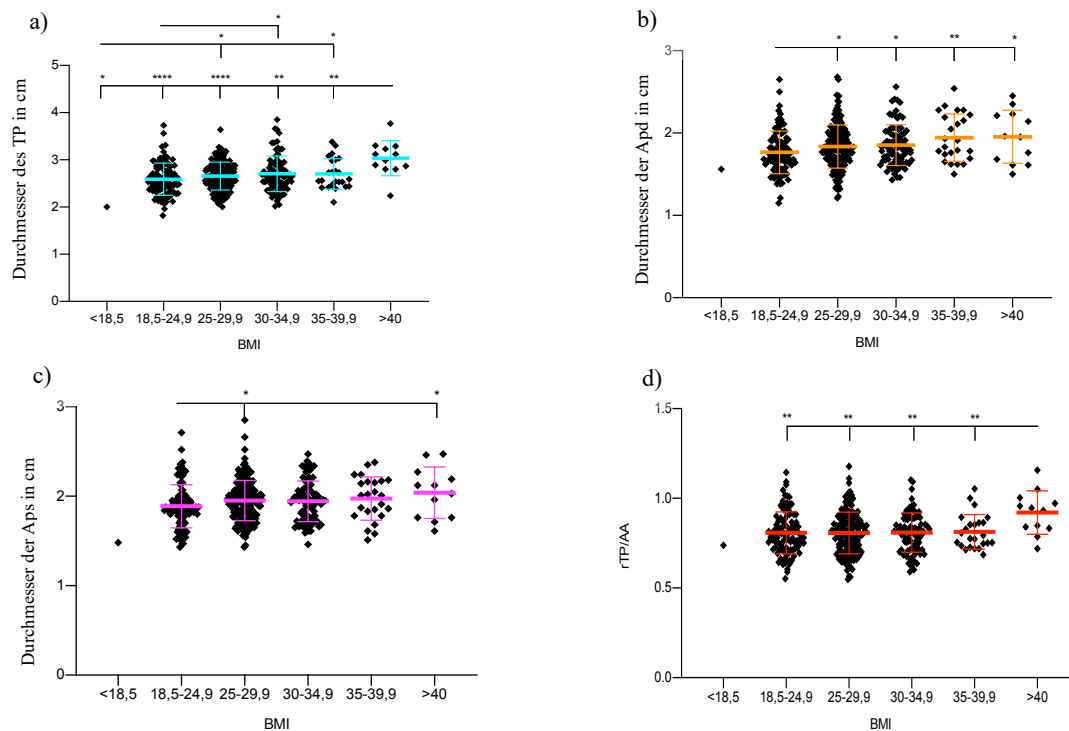
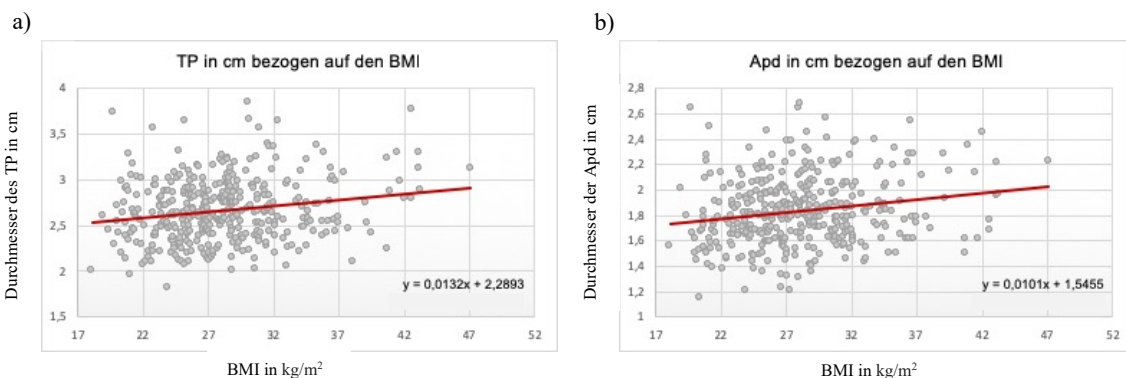


Abbildung 10: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum berechneten BMI der Probanden (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0,05$, * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$, **** = $p \leq 0,0001$.

Abbildung 10a zeigt, dass der TP der Normalgewichtigen ($M = 2,59$ cm, $SD = 0,34$) signifikant schmaler ($p \leq 0,05$) war als der TP der Adipositas Grad I-Gruppe ($M = 2,70$ cm, $SD = 0,38$). Ebenso war der TP der Adipositas-III-Gruppe ($M = 3,04$ cm, $SD = 0,37$) signifikant erhöht gegenüber den Normgewichtigen, den Präadipösen ($M = 2,66$ cm, $SD = 0,30$), den Probanden mit Adipositas I und den Probanden mit Adipositas II ($M = 2,70$ cm, $SD = 0,32$). Abbildung 10b stellt die signifikante Zunahme des Durchmessers der Apd in Abhängigkeit des BMI dar ($p \leq 0,05$ bis $p \leq 0,01$). Es fand sich bei den Normalgewichtigen ein Mittelwert von $1,77 \pm 0,26$ cm. Dieser war schmaler als der Apd-Durchmesser von „Präadipositas“ ($M = 1,84$ cm, $SD = 0,26$), Adipositas I ($M = 1,85$ cm, $SD = 0,35$), Adipositas II ($M = 1,94$ cm, $SD = 0,29$) und Adipositas III ($M = 1,95$ cm, $SD = 0,32$). Abbildung 16c zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gruppe der Präadipösen, bei denen sich ein geringerer Aps-Durchmesser fand ($M = 1,95$ cm, $SD = 0,22$) als bei der Gruppe mit dem $BMI > 40$ kg/m^2 ($M = 2,04$ cm, $SD = 0,29$, $p \leq 0,05$). Das Verhältnis von TP zu AA ist in der Gruppe der stark Übergewichtigen ($BMI > 40$ kg/m^2) signifikant erhöht ($M = 0,92$, $SD = 0,12$) gegenüber den Normgewichtigen ($M = 0,81$, $SD = 0,12$, $p \leq 0,01$), den Präadipösen ($M = 0,81$, $SD = 0,12$, $p \leq 0,01$), der Gruppe mit Adipositas I ($M = 0,81$, $SD = 0,11$, $p \leq 0,01$) und Adipositas II ($M = 0,81$, $SD = 0,10$, $p \leq 0,01$).



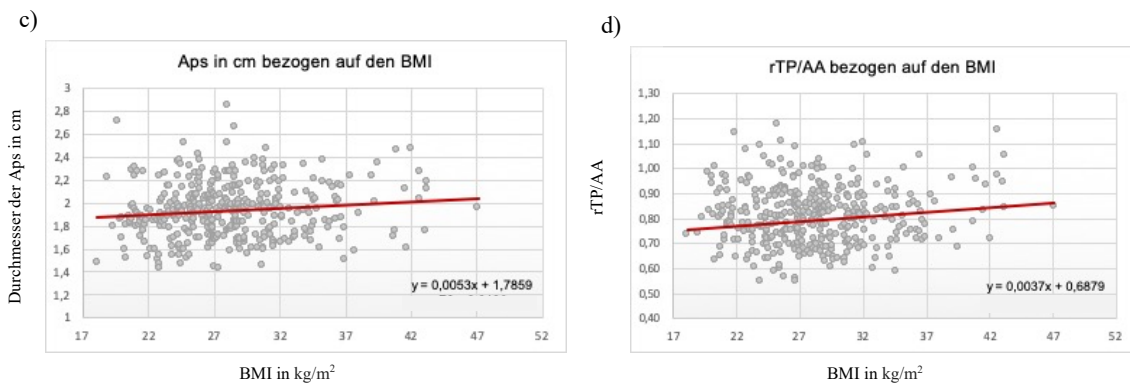


Abbildung 11: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum BMI der Probanden (x-Achse). Statistische Regressionsanalyse mittels linearer Regressionsgerade.

Abbildung 11a zeigt eine Erweiterung des TP um 0,13 mm pro Zunahme des BMI um 0,1 kg/m² (PearsK = 0,192). Auch die Apd nahm mit dem steigenden BMI um 0,10 mm zu (PearsK = 0,189). Bei der Aps ließ sich eine Zunahme von 0,053 mm feststellen (PearsK = 0,112). Auch die rTP/AA stieg mit zunehmendem BMI um 0,037 (PearsK = 0,064).

3.1.4 Auswertung bezogen auf das Bestehen eines Metabolischen Syndroms

Vergleich der Lungengefäße bezogen auf das Bestehen eines Metabolischen Syndroms: „ja“ (n = 147) oder „nein“ (n = 241).

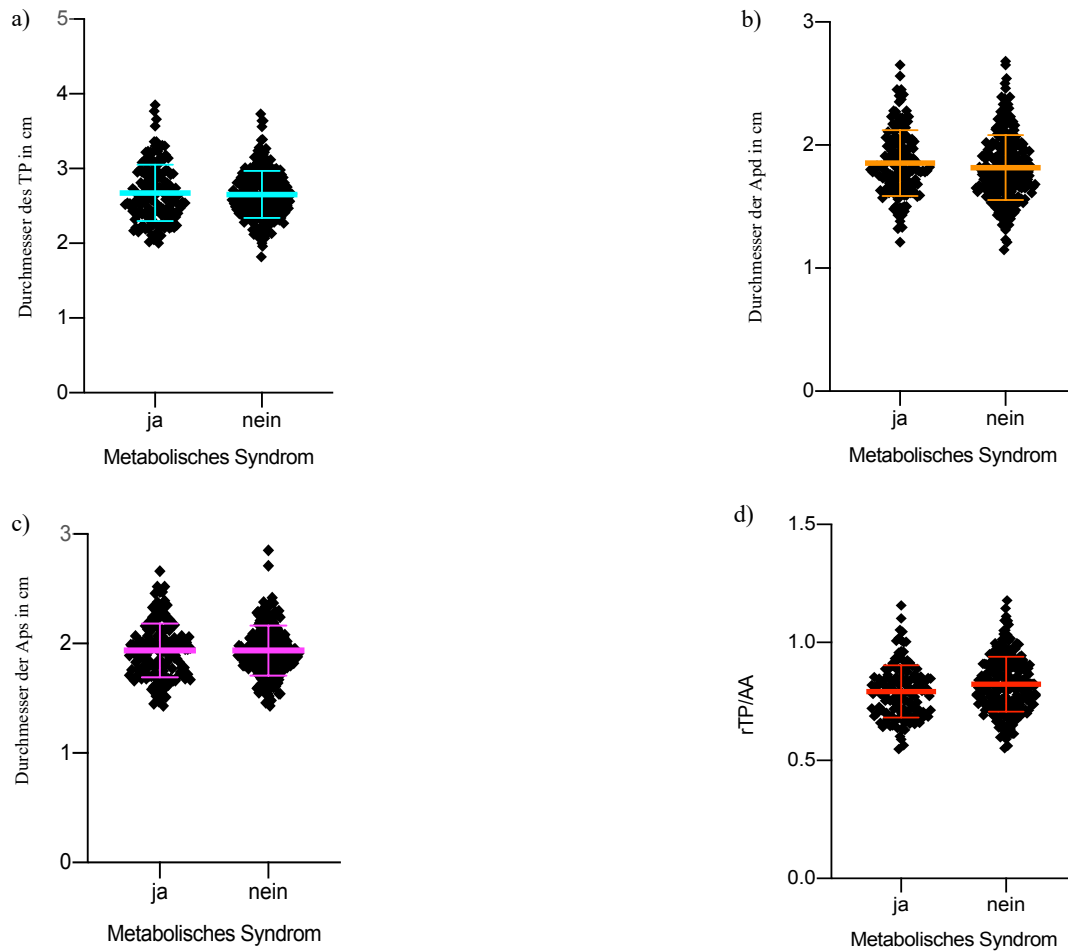


Abbildung 12: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einem Metabolischen Syndrom und der Veränderung der pulmonalen Vaskulatur festgestellt.

3.1.5 Auswertung bezogen auf die Ergebnisse des oGTT

Die Gefäßdurchmesser wurden gegen die verschiedenen Level pathologischer Blutzuckeränderungen aufgetragen. Die Verteilung der Ergebnisse des oGTT unter den 388 Teilnehmern waren wie folgt:

1. Normal (n = 233)
2. IFG (n = 37)
3. IGT (n = 46)
4. IFG/IGT (n = 18)
5. Neu validierter DM (n = 17)
6. Bekannter DM Typ 2 (n = 35)
7. Bekannter DM Typ 1 (n = 1)
8. Unklares Testergebnis (n = 1)

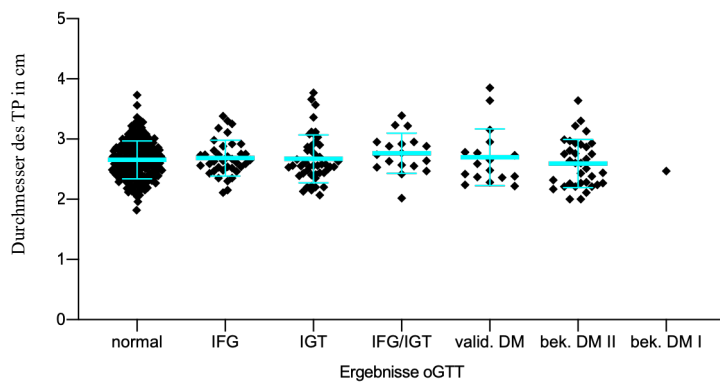


Abbildung 13: Durchmesser des Truncus pulmonalis in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes. Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Durchmesser des TP und den Ergebnissen des oGTT gefunden werden.

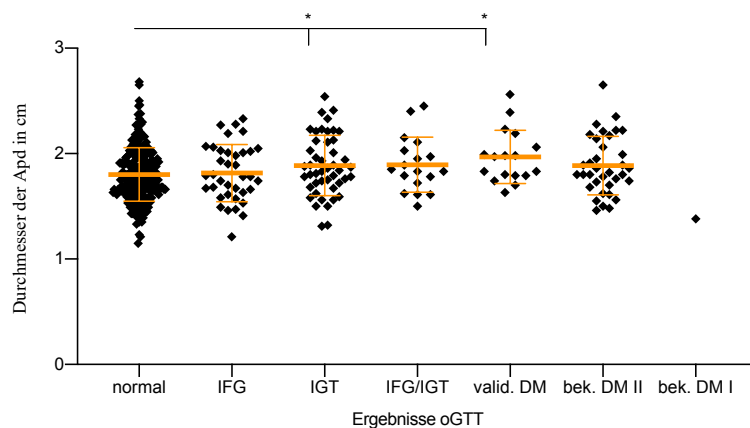


Abbildung 14: Durchmesser der Arteria pulmonalis dextra in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes. Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Eine signifikante Vergrößerung der Apd bestand in der Gruppe mit einem bisher unbekanntem DM ($M = 1,97$ cm, $SD = 0,25$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($M = 1,80$ cm, $SD = 0,25$) ($p \leq 0.05$). Ebenso signifikant war der vergrößerte Durchmesser von „IGT“ ($M = 1,89$ cm, $SD = 0,29$) zu „normal“ ($p \leq 0.05$).

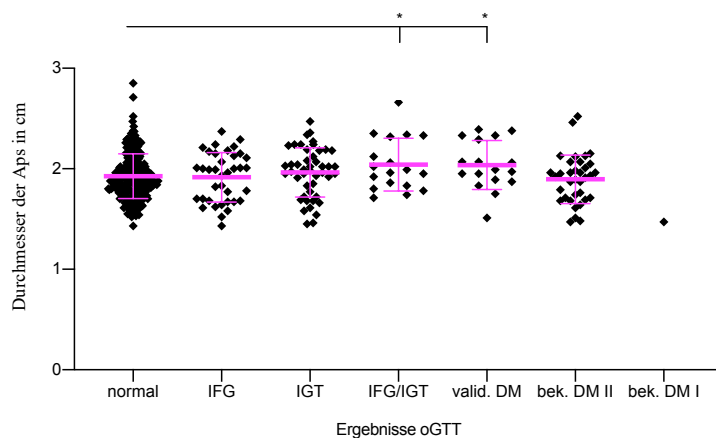


Abbildung 15: Durchmesser der Arteria pulmonalis sinistra in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes. Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Abbildung 15 zeigt, dass der Durchmesser der Aps der Kontrollgruppe ($M = 1,93$ cm, $SD = 0,22$) gegenüber derer mit IFG/IGT ($M = 2,04$ cm, $SD = 0,26$) bzw. neu diagnostiziertem DM ($M = 2,04$ cm, $SD = 0,24$) signifikant schmaler ist ($p \leq 0.05$).

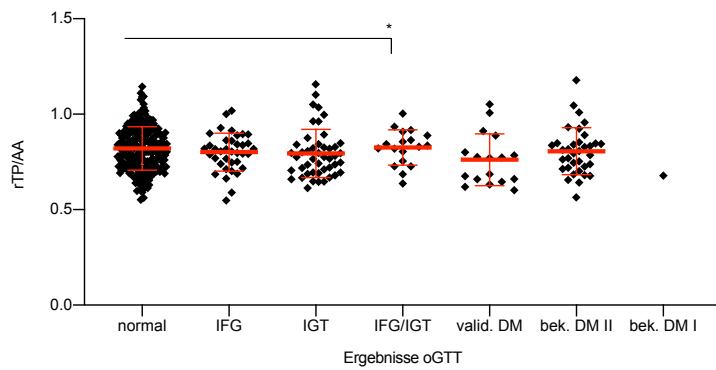


Abbildung 16: Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens in Abhängigkeit des Ergebnisses des oralen Glukosetoleranztestes. Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Den einzigen signifikanten Unterschied, bezogen auf das Verhältnis zwischen TP und AA, zeigt Abbildung 16 zwischen der normalen Kontrollgruppe ($M = 0,82$, $SD = 0,11$) und den Probanden mit IFG/IGT ($M = 0,83$, $SD = 0,09$). Auch hier war die rTP/AA der IFG/IGT-Gruppe größer als die der gesunden Kontrollgruppe ($p \leq 0.005$).

3.1.6 Auswertung bezogen auf die Einnahme von Antihypertensiva

Verglichen wurden Probanden anhand der Angabe, ob sie regelmäßig eine antihypertensive Medikation einnahmen. „ja“ ($n = 100$), „nein“ ($n = 288$), „ich weiß nicht“ ($n = 0$).

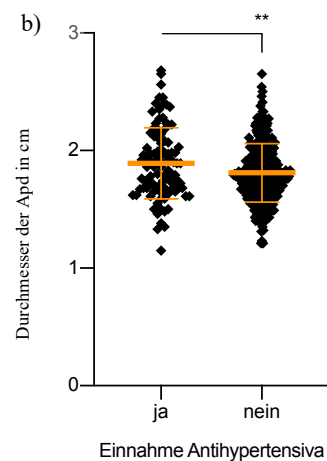
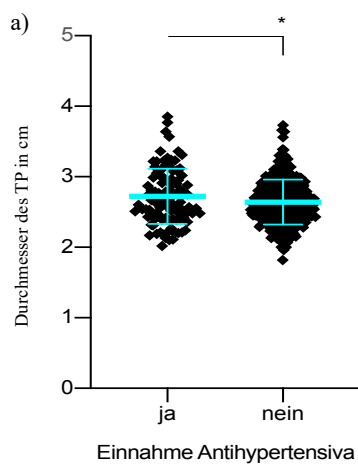




Abbildung 17: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zur Einnahme von Antihypertensiva (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Sowohl der TP ($M = 2,72$ cm; $SD = 0,39$) als auch die Durchmesser der Apd ($M = 1,89$ cm; $SD = 0,3$) und der Aps ($M = 1,99$ cm; $SD = 0,29$) waren signifikant größer bei den Teilnehmern, die regelmäßig die Antihypertensiva verschrieben bekamen ($p \leq 0.05$). Die 288 Personen ohne Einnahme von Antihypertensiva, zeigten einen TP-Mittelwert von 2,64 cm ($SD = 0,32$), einen Apd-Mittelwert von 1,81cm ($SD = 0,25$) und einen Aps-Mittelwert von 1,92 cm ($SD = 0,21$). Bezüglich der rTP/AA konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden.

3.1.7 Auswertung bezogen auf den Alkoholkonsum in g/Tag

Beurteilung der Lungengefäße im Vergleich zum Alkoholkonsum pro Tag. Bezüglich der konsumierten Menge ergab sich im Studienkollektiv folgende Verteilung:

- | | |
|---------------|-------|
| 1. 0g/Tag | n=94 |
| 2. 0-20g/Tag | n=153 |
| 3. 20-40g/Tag | n=74 |
| 4. 40-60g/Tag | n=42 |
| 5. 60-80g/Tag | n=13 |
| 6. >80g/Tag | n=12 |

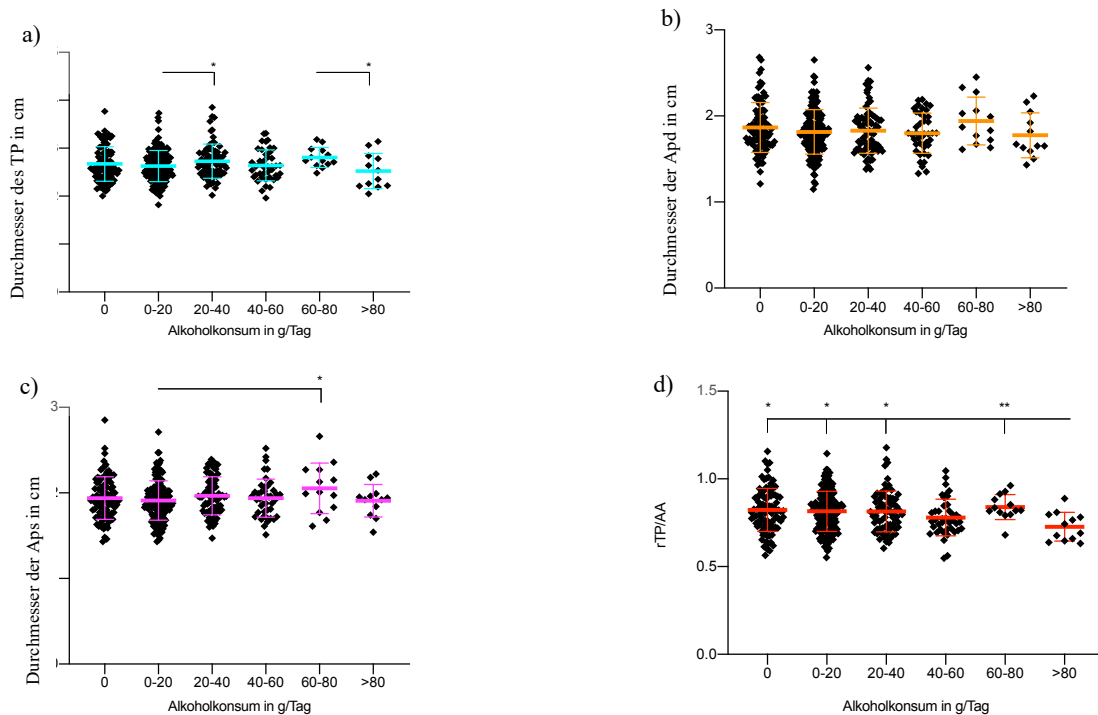


Abbildung 18: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum Alkoholkonsum in Gramm pro Tag (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0,05$, * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$, **** = $p \leq 0,0001$.

Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen der Gruppe, die 0-20 g Alkohol/Tag ($M = 2,63$ cm, $SD = 0,32$) konsumierte und dem Durchmesser des TP der Gruppe, die 20-40 g/Tag trank ($M = 2,73$ cm, $SD = 0,36$) (

Abbildung 18a, $p \leq 0,05$). Ebenso fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Aps-Durchmesser in der Gruppe, die 0-20 g/Tag ($M = 1,91$ cm, $SD = 0,23$) und denen, die 60-80 g/Tag konsumierten ($M = 2,05$ cm, $SD = 0,30$, $p \leq 0,05$). In beiden Fällen korrelierten die Gefäßdurchmesser positiv mit der Menge von Alkohol in g/Tag.

Abbildung 18d zeigt darüber hinaus Signifikanzen bezüglich des Alkoholkonsums und der rTP/AA. Hierbei ist die rTP/AA der Gruppe, die mehr als 80g Alkohol pro Tag aufnahm signifikant niedriger als der Wert aller anderen Gruppen ($M = 0,73$ vs. $M = 0,82$, bzw. $M = 0,82$, bzw. $M = 0,81$ ($p \leq 0,05$) und vs. $M = 0,84$ ($p \leq 0,01$)) konsumierten.

3.1.8 Auswertung bezogen auf das Rauchverhalten

Insgesamt gaben 78 Personen zum Untersuchungszeitpunkt an, zu rauchen; 156 bezeichneten sich als ehemalige Raucher und 154 Teilnehmer gaben an Nichtraucher zu sein.

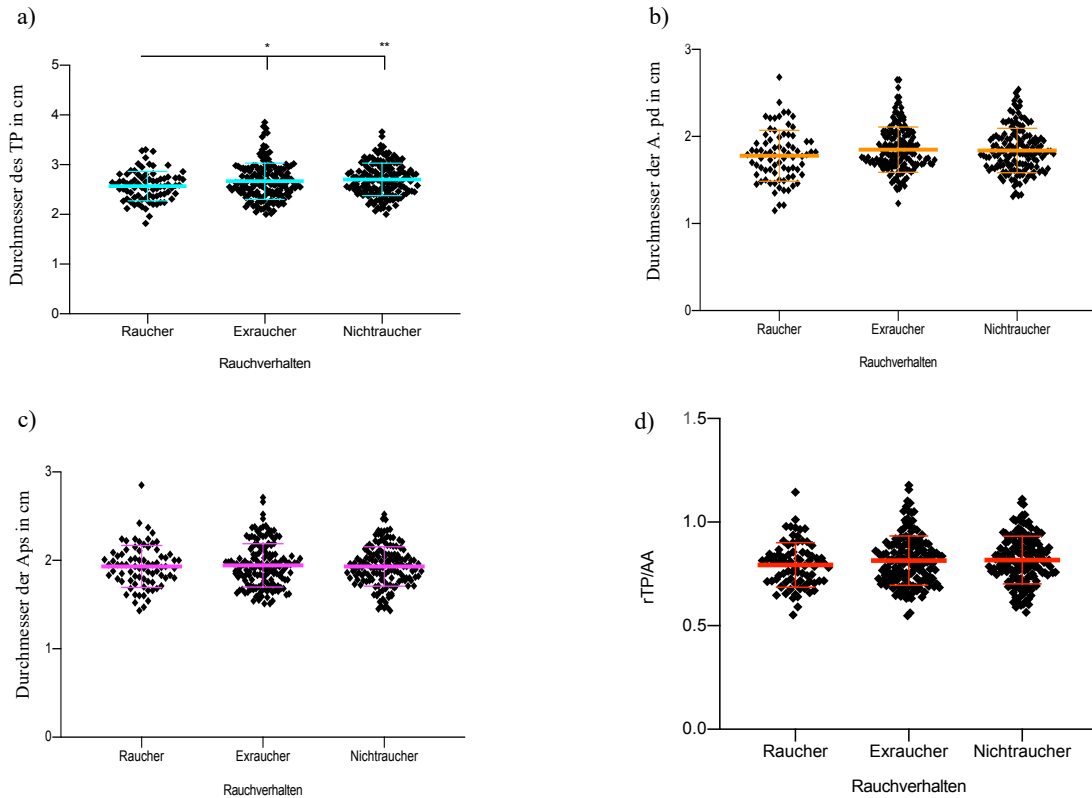


Abbildung 19: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum Rauchverhalten der Probanden (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Abbildung 19 zeigt, dass der TP der rauchenden Studienteilnehmer signifikant schmaler war ($M = 2,57$ cm, $SD = 0,30$) als der der Exraucher ($M = 2,67$ cm, $SD = 0,36$, $p \leq 0.05$) und Nichtraucher ($M = 2,70$ cm, $SD = 0,33$, $p \leq 0.01$).

3.1.9 Auswertung bezogen auf das Vorhandensein physischer Aktivität

Von allen eingeschlossenen Probanden gaben 230 an, sportlich „aktiv“ zu sein und 158 beschrieben sich als sportlich „inaktiv“.

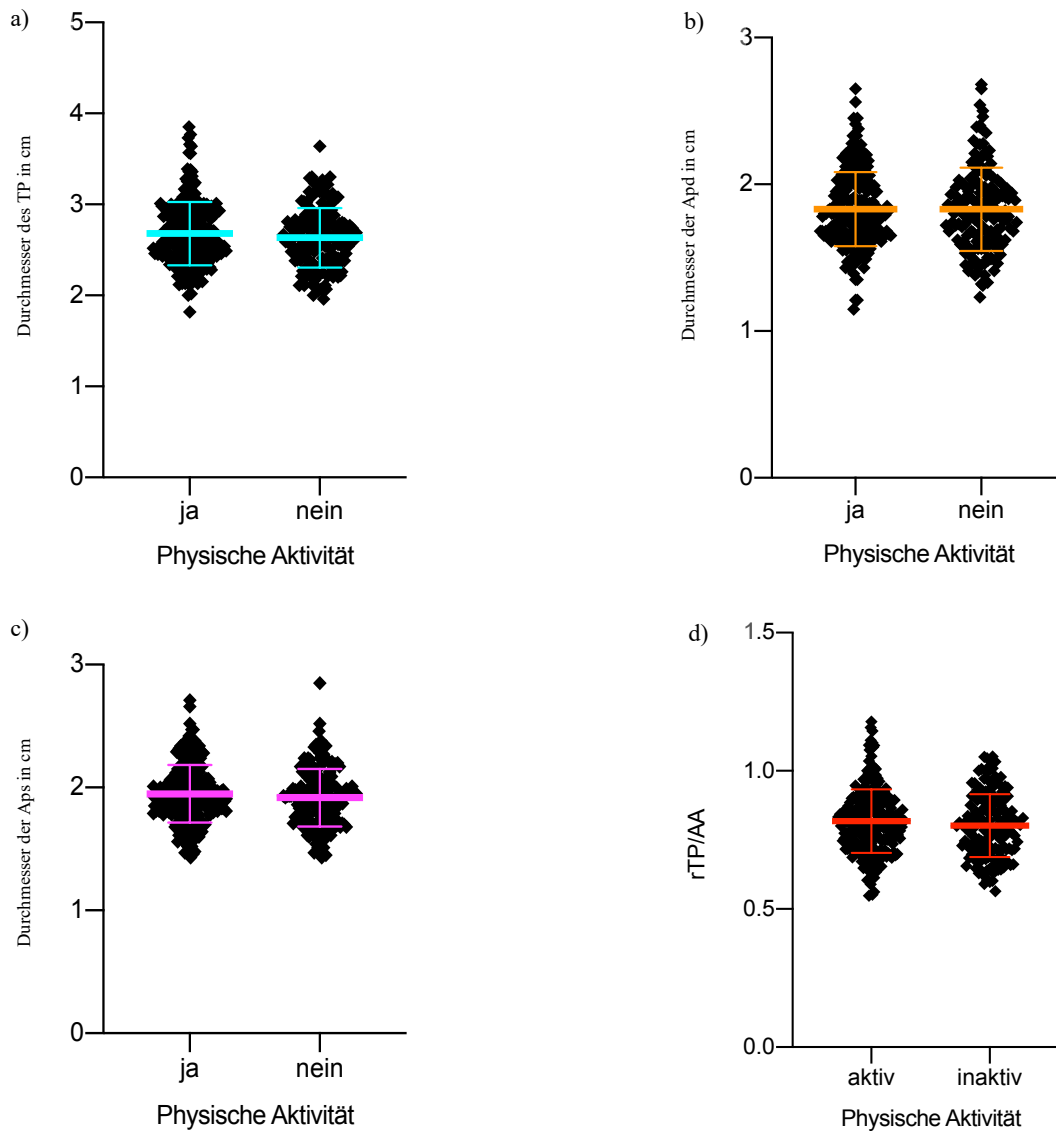


Abbildung 20: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zum generellen Vorhandensein von physischer Aktivität (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Das Vorhandensein oder die Abwesenheit physischer Aktivität korrelierte nicht signifikant mit den Gefäßdurchmessern der pulmonalen Vaskulatur.

3.1.10 Auswertung bezogen auf das Ausmaß der physischen Aktivität

Bezüglich des Ausmaßes an körperlicher Betätigung pro Woche, ergab sich innerhalb des Studienkollektivs folgende Verteilung:

1. Regelmäßig > 2h/Woche n = 112
2. Regelmäßig 1h/Woche n = 118
3. Unregelmäßig 1h/Woche n = 56
4. Keine physische Aktivität n = 102

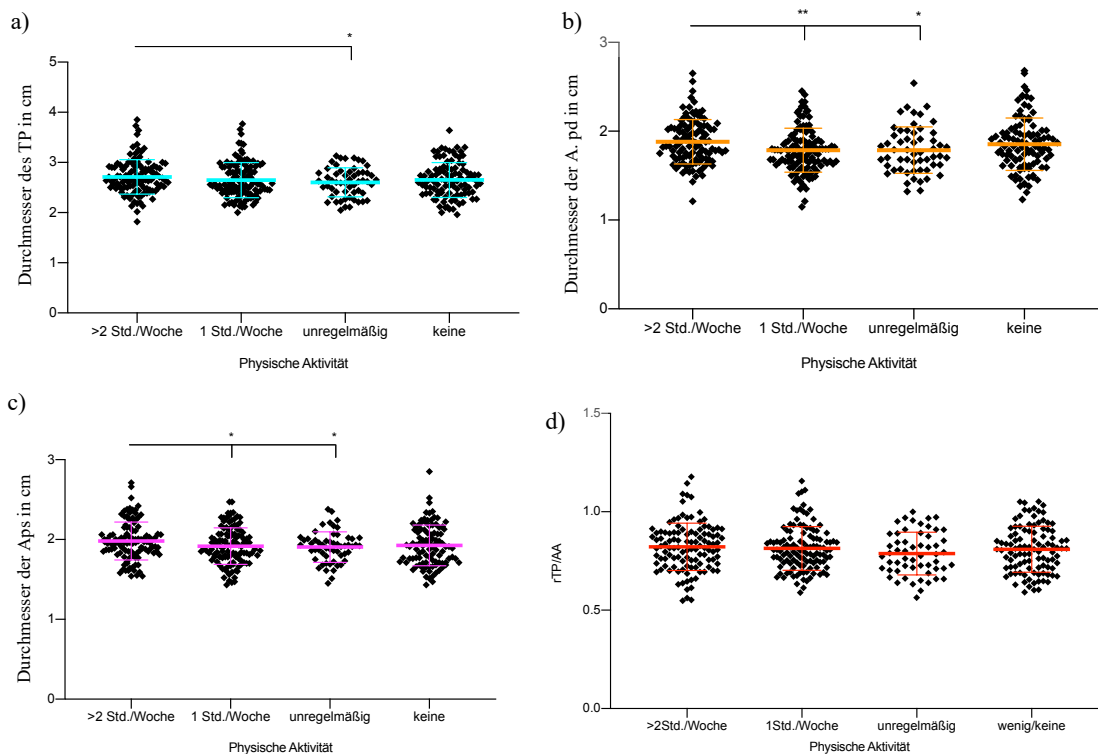


Abbildung 21: Durchmesser des Truncus pulmonalis (a), der Arteria pulmonalis dextra (b), der Arteria pulmonalis sinistra (c) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zur Regelmäßigkeit der sportlichen Betätigung (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Die Gruppe, die sich regelmäßig mehr als 2 Stunden pro Woche bewegte (M = 2,71 cm, SD = 0,34) zeigte einen signifikant größeren TP-Durchmesser als die Probanden, die sich nur unregelmäßig etwa eine Stunde pro Woche sportlich betätigten (M = 2,60 cm, SD = 0,29, $p \leq 0.05$). Auch die Apd der Gruppe, die sich regelmäßig > 2 Stunden/Woche bewegte, war weiter (M = 1,88 cm, SD = 0,25) als in Gruppe 2

(„1Std./Woche“) ($M = 2,65 \text{ cm}$, $SD = 0,25$, $p \leq 0.01$) und Gruppe 3 („unregelmäßig“) ($M = 1,79 \text{ cm}$, $SD = 0,26$, $p \leq 0.05$). Ebenso verhielt es sich mit der Aps. Hier zeigte Gruppe 1 einen Mittelwert von $1,98 \text{ cm}$ ($SD = 0,24$), Gruppe 2 einen Mittelwert von $1,92 \text{ cm}$ ($SD = 0,23$) und Gruppe 3 einen Mittelwert von $1,91 \text{ cm}$ ($SD = 0,19$). Die rTP/AA korrelierte nicht signifikant zum Ausmaß der physischen Aktivität.

3.1.11 Auswertung bezogen auf die Höhe der rTP/AA

Bei insgesamt 27 Probanden (6,9 %) fand sich eine $rTP/AA \geq 1$. Davon waren 17 weiblich und 10 männlich. Der durchschnittliche BMI belief sich auf $29,2 \text{ kg/m}^2$. Nur bei einem Drittel konnte ein MetS diagnostiziert werden. Ebenso hatte die Mehrheit weder einen DM noch einen aHT. Von den 27 Studienteilnehmern wiesen 20 keinen bis einen moderaten Alkoholkonsum auf und 60,3 % gaben an zu rauchen bzw. irgendwann regelmäßig geraucht zu haben. Eine regelmäßige sportliche Aktivität fand sich bei 63 % der Risikogruppe.

Die Verteilung der demographischen Daten und der CVRF sind zur Übersicht in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verteilung der demographischen Daten und CVRF unter den Probanden mit einer $rTP/AA \geq 1$

Parameter	n	%	Mean
Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren	27		53,9
Geschlecht	27		
- männlich	10	37	
- weiblich	17	63	
BMI in kg/m^2	27		29,2
Bestehen eines Metabolischen Syndrom?	27		
- ja	9	33,3	
- nein	18	66,7	

Parameter	n	%	Mean
Ergebnis des oGTT	27		
- normal	14	51,9	
- IFG	2	7,4	
- IGT	5	18,5	
- IFG/IGT	1	3,7	
- neu validierter DM	0	0	
- bekannter DM Typ 2	5	18,5	
- bekannter DM Typ 1	0	0	
Einnahme von Antihypertensiva?	27		
- ja	9	33,3	
- nein	18	66,7	
Alkoholkonsum in g/Tag	27		
- 0 g/Tag	9	33,3	
- 0-20 g/Tag	11	40,7	
- 20-40 g/Tag	5	18,5	
- 40-60 g/Tag	2	7,4	
- 60-80 g/Tag	0	0	
- mehr als 80 g/Tag	0	0	
Rauchverhalten	27		
- Raucher	2	7,4	
- ehemals Raucher	14	51,9	
- Nichtraucher	11	40,7	
Sportliche Aktivität	27		
- ja	17	37	
- nein	10	63	
Ausmaß physischer Aktivität	27		
- regelmäßig 2 Std./Woche	7	25,9	
- regelmäßig 1 Std./Woche	10	37	
- unregelmäßig	1	3,7	
- keine	9	33,3	

3.1.11.1 Durchmesser der AA und der Lungengefäße im Verhältnis zu rTP/AA.

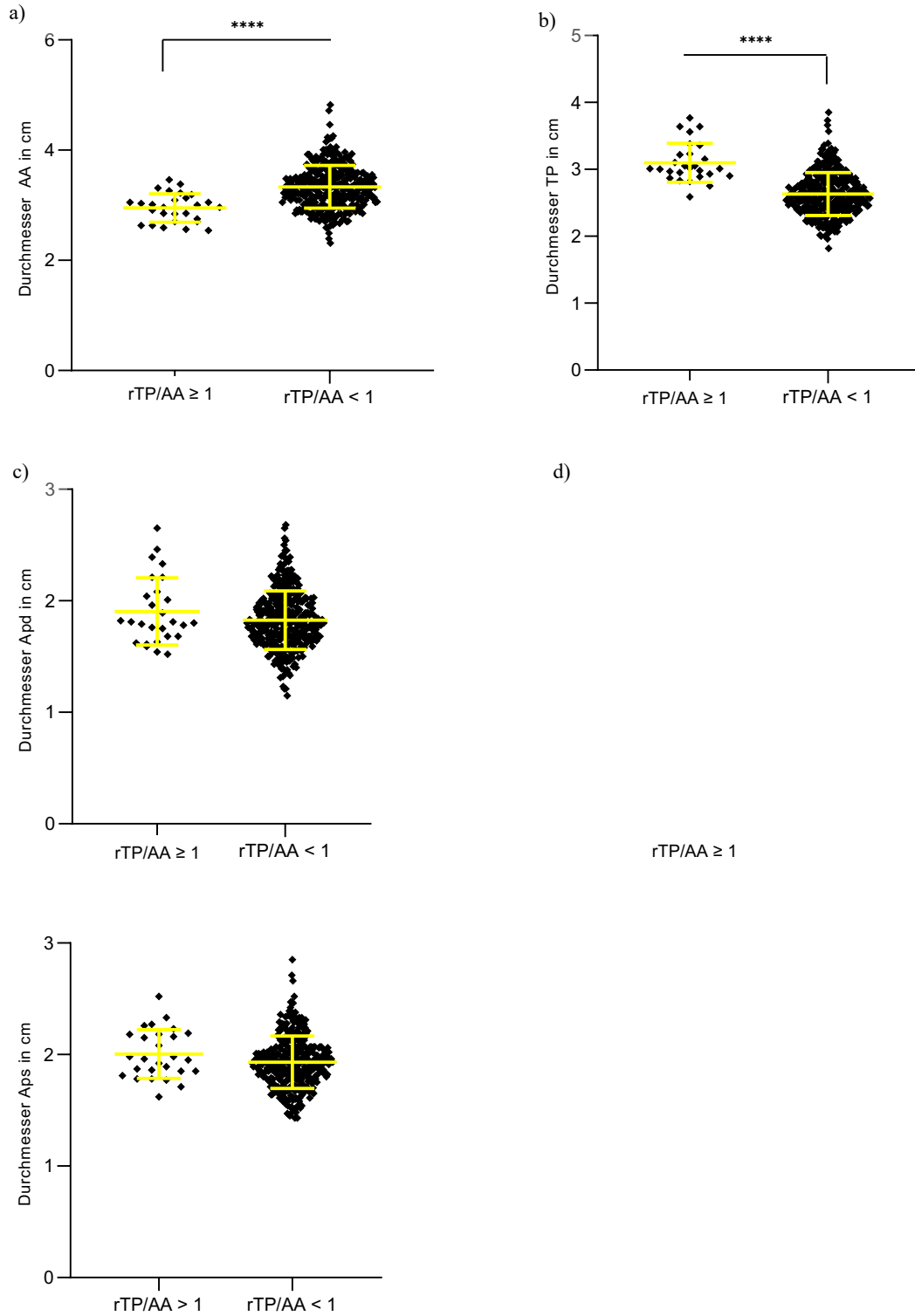


Abbildung 22: Durchmesser der Aorta ascendens (a), des Truncus pulmonalis (b), der Arteria pulmonalis dextra (c) und der Arteria pulmonalis sinistra (d) (y-Achse) in Abhängigkeit zur Größe der rTP/AA (x-

Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation der Apd und Aps.

3.1.12 Auswertung bezogen auf den Durchmesser des Truncus pulmonalis

Ausgewertet wurde der TP getrennt nach Geschlechtern und in Relation zu den bereits bekannten kritischen Grenzwerten von 2,9 cm für Männer und 2,7 cm für Frauen.

3.1.12.1 Gefäßdurchmesser und rTP/AA in Abhängigkeit der Weite des TP der männlichen Probanden.

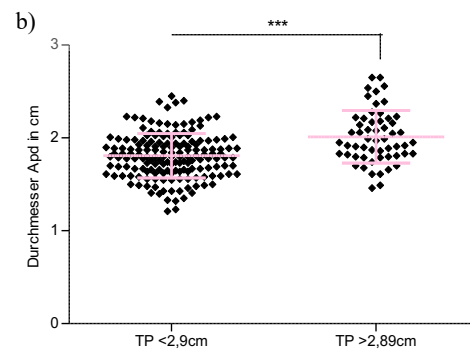
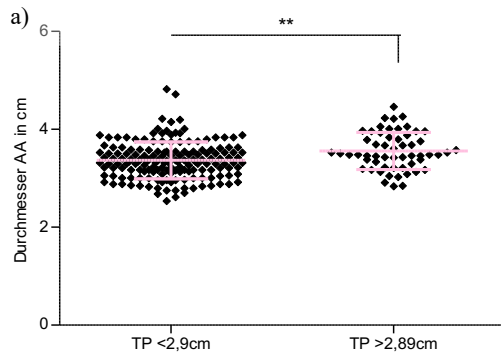
Von allen teilnehmenden Männern hatten 56 einen TP $\geq 2,9$ cm. Dementsprechend fand sich bei 166 ein TP-Durchmesser von $< 2,9$ cm. Von den Männern mit TP $\geq 2,9$ cm waren 68 % mindestens 50 Jahre alt.

Eine Übersicht der Verteilung der sonstigen demographischen Daten und der CVRF innerhalb der Risikogruppe ist der folgenden Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Verteilung demographischer Daten und CVRF innerhalb der Männer mit TP $> 2,89$ cm

Parameter	n	%	Mean
Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren	56		56,3
BMI in kg/m ²	56		29,1
Bestehen eines Metabolischen Syndrom?	56		
- ja	31	55,4	
- nein	25	44,6	
Ergebnis des oGTT	56		
- normal	31	55,4	
- IFG	4	7,1	
- IGT	6	10,7	
- IFG/IGT	3	5,4	
- neu validierter DM	4	7,4	
- bekannter DM Typ 2	8	14,3	
- bekannter DM Typ 1	0	0	
Einnahme von Antihypertensiva?	56		
- ja	18	32,1	
- nein	38	67,9	

Alkoholkonsum in g/Tag	56		
- 0 g/Tag	9	16,1	
- 0-20 g/Tag	16	28,6	
- 20-40 g/Tag	16	28,6	
- 40-60 g/Tag	9	16,1	
- 60-80 g/Tag	4	7,1	
- mehr als 80 g/Tag	2	3,6	
Rauchverhalten	56		
- Raucher	7	12,5	
- ehemals Raucher	23	41,1	
- Nichtraucher	26	46,4	
Nikotinkonsum in packyears	56		11
Parameter	n	%	Mean
Sportliche Aktivität	56		
- ja	36	64,3	
- nein	20	35,7	
Ausmaß physischer Aktivität	56		
- regelmäßig 2 Std./Woche	19	33,9	
- regelmäßig 1 Std./Woche	17	30,4	
- unregelmäßig	6	10,7	
- keine	14	25	



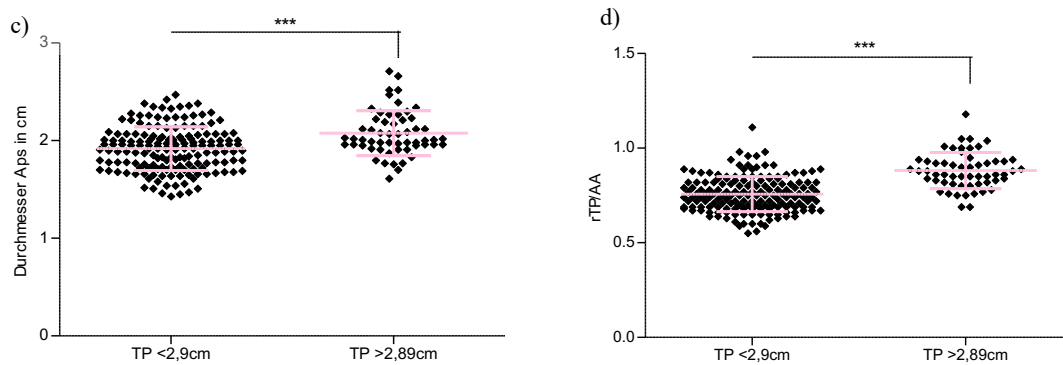


Abbildung 23: Durchmesser der Aorta ascendens (a), der Arteria pulmonalis dextra (b) und der Arteria pulmonalis sinistra (c) (y-Achse) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) der männlichen Studienteilnehmer in Abhängigkeit zum Durchmesser des Truncus pulmonalis (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0,05$, * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$, **** = $p \leq 0,0001$.

Abbildung 23 zeigt eine stark signifikante Vergrößerung der Apd und der Aps der Gruppe, die einen TP $> 2,89$ cm hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe mit TP $< 2,9$ cm ($M(\text{Apd}) = 2$ cm vs. $1,8$ cm und $M(\text{Aps}) = 2,1$ cm vs. $1,9$ cm ($p \leq 0,001$)). Ebenso signifikant verhielt sich die rTP/AA ($M = 0,88$ vs. $M = 0,76$, $SD = 0,1$). Auch die AA war in der Gruppe, die einen größeren TP-Durchmesser zeigte, weiter als bei den Männern mit einem TP $< 2,9$ cm ($M = 3,6$ cm vs. $M = 3,37$ cm, $SD = 0,38$) ($p \leq 0,01$).

3.1.12.2 Gefäßdurchmesser und rTP/AA in Abhängigkeit der Weite des TP der weiblichen Probanden.

Insgesamt nahmen 166 weibliche Personen an der Studie teil. Davon hatten 68 einen TP $\leq 2,69$ cm und 98 ein TP-Durchmesser von $\geq 2,7$ cm. Von 68 Probanden mit einem erweiterten TP waren 69,1 % mindestens 50 Jahre alt.

Eine Übersicht der Verteilung der sonstigen demographischen Daten und der CVRF innerhalb der Risikogruppe ist der folgenden Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Verteilung demographischer Daten und CVRF innerhalb der Frauen mit TP $> 2,69$ cm

Parameter	n	%	Mean
Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren	68		56,4
BMI in kg/m ²	68		29,6
Bestehen eines Metabolischen Syndrom?	68		

- ja	31	45,6
- nein	25	36,8
Ergebnis des oGTT	68	
- normal	31	45,6
- IFG	4	5,9
- IGT	6	8,8
- IFG/IGT	3	4,4
- neu validierter DM	4	5,9
- bekannter DM Typ 2	8	11,8
Einnahme von Antihypertensiva?	68	
- ja	18	26,5
- nein	38	55,9
Alkoholkonsum in g/Tag	68	
- 0 g/Tag	9	13,2
- 0-20 g/Tag	16	23,5
- 20-40 g/Tag	16	23,5
- 40-60 g/Tag	9	13,2
- 60-80 g/Tag	4	5,9
- mehr als 80 g/Tag	2	2,9

Parameter	n	%	Mean
Rauchverhalten	68		
- Raucher	7	10,3	
- ehemals Raucher	23	33,8	
- Nichtraucher	26	38,2	
Nikotinkonsum in packyears	68		5,6
Sportliche Aktivität	68		
- ja	36	52,9	
- nein	20	29,4	
Ausmaß physischer Aktivität	68		
- regelmäßig 2 Std./Woche	19	27,9	
- regelmäßig 1 Std./Woche	17	25	
- unregelmäßig	6	8,8	
- keine	14	20,6	

b)

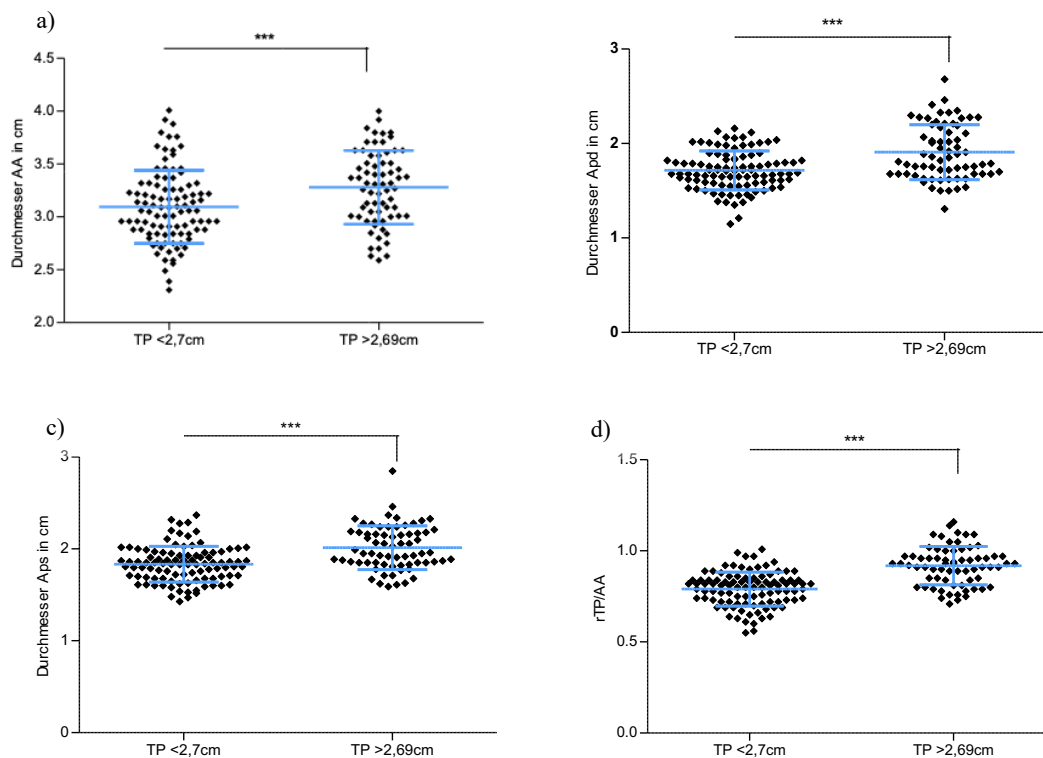


Abbildung 24: Durchmesser der Aorta ascendens (a), der Arteria pulmonalis dextra (b) und der Arteria pulmonalis sinistra (c) (y-Achse) und das Verhältnis von Truncus pulmonalis zu Aorta ascendens (d) der weiblichen Studienteilnehmer in Abhängigkeit zum Durchmesser des Truncus pulmonalis (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0,05$, * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$, **** = $p \leq 0,0001$.

Sowohl die Apd (Abbildung 24b) als auch die Aps (Abbildung 24c) waren deutlich signifikant weiter bei den Studienteilnehmerinnen, deren TP die kritische Weite von 2,69 cm überstieg ($M(\text{Apd}) = 1,91 \text{ cm}$ vs. $1,72 \text{ cm}$, $SD = 0,29$ bzw. $0,21$; $M(\text{Aps}) = 2,01 \text{ cm}$ vs. $1,83 \text{ cm}$, $SD = 0,24$ bzw. $0,20$). Ebenso verhielt es sich mit der AA der Risikogruppe (Abbildung 24a) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($M = 3,28$ vs. $3,1 \text{ cm}$, $SD = 0,35$). Auch die $r_{\text{TP}/\text{AA}}$ (Abbildung 24d) war deutlich signifikant höher bei den Frauen, deren TP größer 2,69 cm war als bei denen, deren TP-Durchmesser sich unterhalb dieser Grenze befand ($M = 0,92$ vs. $0,79$, $SD = 0,11$ bzw. $0,09$; $p \leq 0,001$).

Eine Übersicht über die Veränderungen der pulmonalen Vaskulatur in Abhängigkeit zum Geschlecht und zur Weite des TP gibt die folgende Tabelle 13.

Tabelle 13: Pulmonale Vaskulatur in Abhängig zu den geschlechtsspezifischen Grenzwerten des TP-Durchmessers in cm

Geschlecht	Dm. TP	n	M AA	M TP	M Apd	M Aps	MrTP/AA
männlich	< 2,9cm	166	3,37	2,42	1,8	1,9	0,88
	≥ 2,9cm	56	3,6	3,11	2	2,1	0,76
weiblich	< 2,7cm	98	3,1	2,42	1,72	1,83	0,79
	≥ 2,7cm	68	3,28	2,98	1,91	2,01	0,92

3.2 Reliabilität

3.2.1 Intrarater-Reliabilität

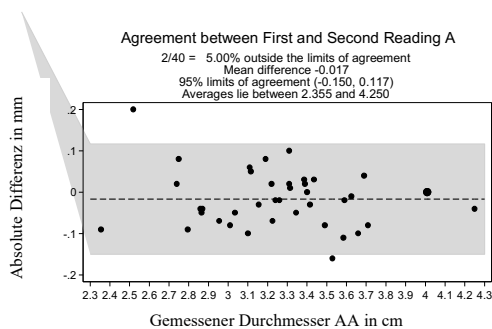
Zur Bestimmung der Intrarater-Reliabilität wurden die vierzig, zufällig ausgewählten, Messungen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten ausgewertet (s. 2.4 Statistische Verfahren).

Gefäß: (Relative Differenzen in %; Standardabweichung)

a) Aorta ascendens:

Relative Differenzen: 0,48%;

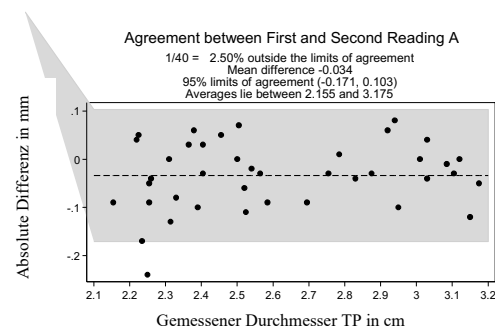
SD: 2,29



b) Truncus pulmonalis:

Relative Differenzen: -1,37%

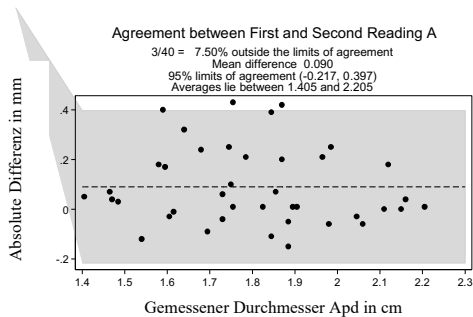
SD: 2,90



c) Arteria pulmonalis dextra:

Relative Differenzen: 5,16%

SD: 8,90



d) Arteria pulmonalis sinistra:

Relative Differenzen: 3,18%

SD: 4,99

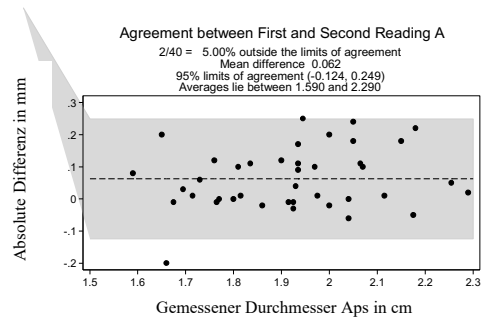


Abbildung 25: Bland-Altman-Plot zur Bestimmung der Intrarater-Reliabilität 40 zufällig ausgewählter Messungen im Sinne einer Stichprobe. Die absolute Differenz der einzelnen Messungen (y-Achse) und der Durchschnitt der Messpaare (x-Achse) wurden gegeneinander aufgetragen. Die gepunktete Gerade in der Mitte des grauen Bereiches gibt die mittlere Differenz der Abweichungen an. Der graue Bereich bildet das „limit of agreement“, also den Bereich, in dem Abweichungen noch toleriert werden.

Quelle: Auswertung der Datenreliabilität und Grafik von Dr. R. Lorbeer, 2017.

Abbildung 25a zeigt, dass 38 von 40 Messungen der AA innerhalb des Toleranzbereiches lagen und die mittlere Abweichung 1,7 mm betrug. Der TP (Abbildung 25b) wurde mit einer mittleren Differenz von 3,4 mm gemessen. Dabei lag nur 1 von 40 Werten außerhalb des grauen Bereiches. Abbildung 25c beschreibt eine mittlere Abweichung von 5,16 % bzw. 9 mm. Hier liegen 3 von 40 Werten jenseits der Toleranzgrenzen und somit bestanden hier die meisten Messabweichung. Für die Aps wurde eine mittlere Abweichung von 0,062 mm bzw. 3,18 % bestimmt und es gab 2 Ausreißer (Abbildung 25c).

3.2.2 Interrater-Reliabilität

Zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität wurden die vierzig, zufällig ausgewählten, Messungen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten von zwei unterschiedlichen Betrachtern ausgewertet (s. 2.4 Statistische Verfahren).

Gefäß: (Relative Differenzen in %; Standardabweichung)

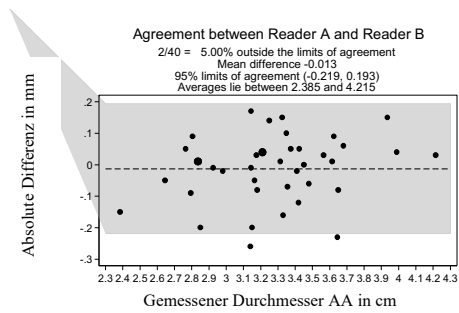
a) Aorta ascendens:

Relative Differenzen: -0,48%

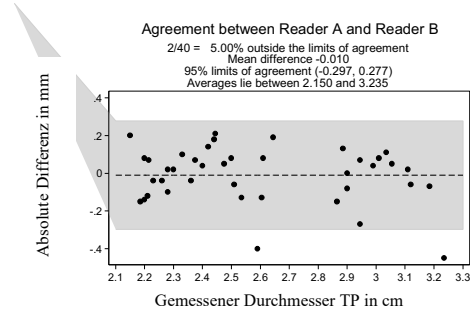
b) Truncus pulmonalis:

Relative Differenzen: -0,27%

SD: 3,30



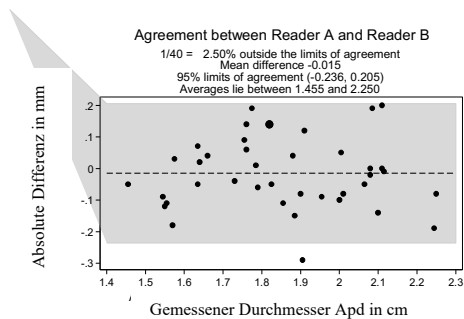
SD: 5,52



c) Arteria pulmonalis dextra:

Relative Differenzen: -0,85%

SD: 6,04



d) Arteria pulmonalis sinistra:

Relative Differenzen: 0,70%

SD: 5,60

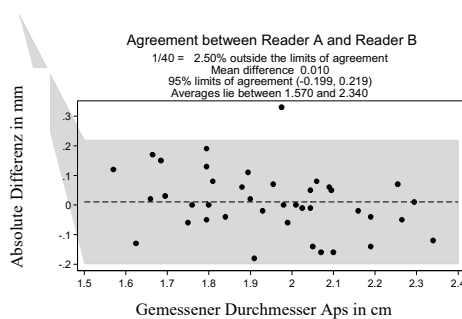


Abbildung 26: Bland-Altman-Plot zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität 40 zufällig ausgewählter Messwerte im Sinne einer Stichprobe. Die absolute Differenz der einzelnen Messungen (y-Achse) und der Durchschnitt der Messpaare (x-Achse) wurden gegeneinander aufgetragen. Die gepunktete Gerade in der

Mitte des grauen Bereiches gibt die mittlere Differenz der Abweichungen an. Der graue Bereich bildet das „limit of agreement“, also den Bereich, in dem Abweichungen noch toleriert werden.

Quelle: Auswertung der Datenreliabilität und Grafik von Dr. R. Lorbeer, 2017

Abbildung 26 zeigt die Abweichung zwischen Beobachter A und Beobachter B. So fanden sich bei der AA 2 von 40 Werte außerhalb der Toleranzgrenzen (Abbildung 26a) und eine mittlere Abweichung von 1,3 mm. Der TP wurde mit einer Abweichung von 1,0 mm gemessen und auch hier lagen 38 Werte innerhalb des grauen Bereiches (Abbildung 26b). Die Apd lag mit 39 Messungen und einer mittleren Abweichung von 1,5 mm innerhalb der Toleranzbreite (Abbildung 26c). Ebenso verhielt es sich mit der Aps. Hierbei fand sich eine mittlere Abweichung von 0,7 % (Abbildung 26d).

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben der generellen Machbarkeit der MRT-basierten Messungen den Einfluss von demographischen Parametern und kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Lungengefäße mithilfe der MRT zu untersuchen. Besondere Beachtung wurde dem Risikofaktor DM zuteil. Bei der Auswertung aller Risikofaktoren ließen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Auswirkung verschiedener Einflüsse auf die Gefäßdurchmesser finden.

4.1 Machbarkeit der MRT-basierten Messungen

Die vorliegende Analyse zeigt, dass eine Beurteilung der Durchmesser der großen, herznahen Gefäße mit der MRT machbar ist. Die Bildqualität war im Schnitt „gut“. Die vorab berechnete Interrater-Realibilität zeigte, dass auch Beobachter mit unterschiedlichem Erfahrungsniveau die pulmonale Vaskulatur mithilfe der MRT ausmessen können. Die Reproduzierbarkeit der Messungen war ebenfalls hoch. Wie von Goerne et al. beschrieben, scheint die MRT-basierte Beurteilung der pulmonalen Vaskulatur anderen bildgebenden, nicht invasiven Verfahren nicht unterlegen (127). Über die direkte Vergleichbarkeit zur CT, der Echokardiographie oder dem Röntgen des Thorax kann keine Aussage getroffen werden, da dies nicht in dieser Studie untersucht wurde.

4.2 Zusammenhang der pulmonalen Gefäßdurchmessers zu den CVRF

Bezogen auf das Alter, das Geschlecht und das Metabolisches Syndrom konnten keine signifikanten Größenzunahmen des TP ermittelt werden.

Ein stark signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Zunahme des Körpergewichtes und dem Durchmesser des TP. Vor allem Probanden mit einem BMI über 40 wiesen im Vergleich zu den Normalgewichtigen deutlich weitere TP auf. Dieses Ergebnis ist kongruent zu vorherigen Studien (9, 20, 128-131). Eine Studie von Paul et al. zeigte zudem eine lineare Größenzunahme des TP in Abhängigkeit zur Zunahme des Körpergewichtes (9). Dort zeigte sich eine Verbreiterung von 0,16 mm pro Anstieg des BMI um 0,1 kg/m². Die vorliegende Arbeit ermittelte ebenfalls einen linearen Anstieg, jedoch um 0,13 mm. Die Differenz könnte darin begründet sein, dass der

durchschnittliche BMI des Studienkollektivs von Paul et al. etwas höher war als der unserer Probanden (29,4 kg/m² vs. 28,1 kg/m²).

Da ein aHT mit steigendem BMI gehäuft vorkommt und ein steigender BMI mit einer Erweiterung des TP korrelierte, wurde vermutet, dass bei Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Antihypertonika, die pulmonale Vaskulatur erweitert ist (132). Wie schon bei Paul et al. und Lee et al. beschrieben, konnte der signifikante Zusammenhang zwischen aHT und TP-Erweiterung auch in dieser Arbeit bestätigt werden (9, 128).

Es ließ sich zwar ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und dem Durchmesser des TP feststellen, allerdings war die Gefäßweite bei Rauchern signifikant kleiner als bei den ehemals Rauchenden und den Nichtrauchern. Zigarettenkonsum konnte in dieser Arbeit demnach nicht als Risikofaktor für pulmonale Gefäßdilataion angesehen werden, obwohl er erwiesenermaßen ein Risikofaktor für pulmonale Hypertonie ist und diese mit einer Gefäßdilataion einhergehen kann (133, 134). Ursächlich für das kontroverse Ergebnis könnte die relativ kleine Kohorte sein. Nur 80 Probanden des Kollektivs gaben an, aktuell noch zu rauchen und 162 hatten das bereits Rauchen aufgegeben.

Die Probanden, die regelmäßig mehr als zwei Stunden Sport pro Woche machten, zeigten weitere TPs als die, die sich nur unregelmäßig körperlich betätigten. Übermäßige Belastung gilt als Risikofaktor für das schnelle Voranschreiten einer bestehenden PH (135-137). So könnte die hier gefundene signifikante Größenzunahme des TP ebenfalls auf eine Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf hinweisen.

Bezogen auf den Alkoholkonsum, das Rauchen und das Metabolisches Syndrom konnten keine signifikanten Größenzunahmen der Apd gezeigt werden.

Generell ist der Durchmesser der Apd in Abhängigkeit zu bestimmten Variablen bisher kaum beschrieben. Bozlar et al. ermittelten als Obergrenze des Apd-Durchmessers 1,98 cm (123). Das Studienkollektiv war kleiner als unseres (n = 126 vs. n = 388) und kein Proband war über 46 Jahre alt. Daher ist die Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Daten nur eingeschränkt möglich. Ein Fallbericht von Sharma et al. berichtet von einer idiopathischen Dilataion der pulmonalen Vaskulatur, die auch die Apd betraf (138). Bei der dort beschriebenen Patientin wurde mithilfe der CT eine Dilataion der gesamten pulmonalen Vaskulatur festgestellt. Eine anschließende Rechtsherzkatheter-

Untersuchung der vorgestellten Patientin zeigte nur eine moderate Erhöhung des pulmonalen Druckes. Das könnte bedeuten, dass die Apd sich in Abhängigkeit derselben Faktoren erweitert, wie auch der TP. Um dies genauer zu verifizieren, wären allerdings zusätzliche Studien notwendig, die neben dem TP oder der rTP/AA auch die Apd untersuchen. Interessant wäre auch die Messung der Apd bei Patienten mit bekanntem PH.

Der Durchmesser der Apd nahm insbesondere mit steigendem Alter zu. Vor allem in der Gruppe, der 69-78-Jährigen. Insgesamt konnte eine kontinuierliche Größenzunahme von 0,07 mm pro Anstieg des Lebensalters um ein Jahr ermittelt werden. Die Erweiterung der pulmonalen Vaskulatur in Abhängigkeit zum Alter der Probanden wurde bereits bei Paul et al. beschrieben, allerdings wurde lediglich der TP untersucht (9). Im Vergleich fand sich in der vorliegenden Arbeit ein größerer linearer Anstieg des Durchmessers des TP. Dies könnte bedeuten, dass sich die Apd in Abhängigkeit zum TP ebenfalls erweitert oder sogar sensibler auf etwaige Einflüsse reagiert. Doch auch hier würden weitere Studien benötigt, um diese Annahme zu bestätigen.

Bei männlichen Probanden konnten durchschnittlich weitere Gefäße gefunden werden als bei den Frauen. Für den TP wurden bereits in früheren Studien geschlechtsspezifische Normwerte ermittelt. Daher wurde das Kollektiv nach Geschlechtern getrennt untersucht. Für die Apd gibt es bisher keine geschlechtsspezifischen Norm- oder kritischen Grenzwerte. Daher sind vermutlich die Anatomie und die konstitutionellen Unterschiede der beiden Geschlechter Ursache des Ergebnisses.

Auch eine Gewichtszunahme bedingte eine Dilatation. Ein Anstieg des BMI um $0,1 \text{ kg/m}^2$ führte zu einer Erweiterung der Apd um 0,1 mm. Das gleiche beschrieben bereits andere Studien für den Durchmesser des TP (9, 20, 130). Auch hier scheint eine isolierte Dilatation der Apd unwahrscheinlich und eher in Zusammenhang mit einer Dilatation des TP aufzutreten.

Entsprechend der Ergebnisse der Analyse der TP-Durchmesser, kommt es beim Vorliegen eines aHT ebenfalls zu einer Erweiterung der Apd. Auch hier ist eher von einer kombinierten Dilatation aller pulmonaler Gefäße auszugehen als von einer isolierten Erweiterung der Apd. Ebenso fand sich bei den Probanden, die mehr als zwei Stunden pro Woche Sport machten, eine weitere Apd als bei denen, die sich weniger bewegten.

Beides scheint auf eine generelle Erweiterung der pulmonalen Vaskulatur, unter dem Einfluss der Risikofaktoren, hinzuweisen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine erweiterte Apd signifikante Zusammenhänge mit den Risikofaktoren zeigt, die auch eine Dilatation des TP begünstigen.

Bezogen auf Rauchen und das Metabolische Syndrom konnten keine signifikanten Größenzunahmen der Aps gezeigt werden.

Auch die Aps in Abhängigkeit zu bestimmten Variablen ist bisher kaum beschrieben. Bozlar et al. legten in ihrer Studie einen oberen Grenzwert für den Aps-Durchmesser bei 2,21 cm fest (123). Wie bereits erwähnt wird aufgrund der Unterschiede in den demographischen Daten die Vergleichbarkeit zu unserem Kollektiv als eingeschränkt angesehen. Zum weiteren Vergleich liegt auch hier der Fallbericht von Sharma et al. vor, bei dem ebenfalls eine Erweiterung der Aps beschrieben ist (138). Das suggeriert, dass die Aps sich in Abhängigkeit derselben Faktoren erweitert, wie auch der TP. Doch auch hier wären mehr Studien nötig, die neben dem TP oder der rTP/AA auch die Aps untersuchen. Ebenfalls interessant wäre die Messung der Aps bei Patienten mit bekanntem PH.

In der vorliegenden Arbeit hatte das Alter die größten Auswirkungen auf den Gefäßdurchmesser. Eine kontinuierliche Dilatation von 0,06 mm pro Anstieg des Lebensalters um ein Jahr, bewirkte eine stark signifikante Gefäßerweiterung der 69-78-Jährigen gegenüber den 39-48-Jährigen. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch andere Studien, die das steigende Alter ebenfalls als Ursache für eine Gefäßdilatation ansehen (9, 20, 131). Wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei der Apd, dilatierten auch die Aps mit zunehmendem Gewicht (0,05 mm pro Zunahme des BMI um 0,1 kg/m²). Das lässt vermuten, dass ein erhöhter BMI die gesamte pulmonale Vaskulatur erweitert und somit als starker Risikofaktor gilt. Das männliche Geschlecht hängt ebenfalls mit einer Erweiterung des Durchmessers zusammen. Auch für die Aps sind keine Normgrenzen festgelegt worden. Daher sind vermutlich die Anatomie und die konstitutionellen Unterschiede der beiden Geschlechter Ursache des Ergebnisses.

Probanden mit einem pathologischen Alkoholkonsum von 60-80 g/Tag wiesen ebenfalls eine weitere Aps auf als die restlichen Probanden. Erhöhter Alkoholkonsum gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (84, 86). Das lässt zwar vermuten,

dass dieser auch zu einer Gefäßdilataion führt, allerdings dilatierten die Apd und der TP nicht signifikant. Um Alkoholkonsum als Risikofaktor für erweiterte pulmonale Gefäße bestätigen zu können, wären weitere Studien notwendig.

Wie auch bei den anderen untersuchten Gefäßen ist ein systemarterieller Hypertonus mit weiteren Gefäßdurchmesser vergesellschaftet. Dementsprechend erweitert aHT die gesamte pulmonale Vaskulatur und kann als starker Risikofaktor angenommen werden. Auch die Aps war bei den Probanden, die sich mehr bewegten, weiter als bei denen, die es nur unregelmäßig taten. Wie auch bei der Apd und dem TP könnte dies ein Hinweis auf einen Druckenstieg im pulmonalen Kreislauf sein. Ob die Veränderung ursächlich durch die Belastung entsteht oder anderen Ursprungs ist und nur durch diese aggraviert wird, kann diese Studie nicht klären.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine erweiterte Aps signifikante Zusammenhänge mit den Risikofaktoren zeigt, die auch eine Dilatation des TP begünstigen. Ähnlich wie bei der Apd ist dies am ehesten auf einer generellen Erweiterung der pulmonalen Vaskulatur und nicht auf einer isolierten Erweiterung der Aps begründet.

Bezogen auf das Vorhandensein eines aHT, körperlicher Aktivität und eines MetS konnte keine signifikante Größenzunahme der rTP/AA ermittelt werden.

Ein höheres Alter korrelierte mit abnehmender rTP/AA. So ließ sich eine Abnahme von 0,0017 pro Anstieg des Lebensalters um ein Jahr beobachten. Da die rTP/AA eine Relation zweier Gefäße zueinander beschreibt, kann diese Abnahme entweder durch progrediente Erweiterung der AA oder durch eine unproportionale Größenabnahme des TP bedingt sein. Abbildung 27b im Anhang zeigt die stark signifikante Größenzunahme der AA in Abhängigkeit zum steigenden Alter ($p \leq 0.0001$). So gründet die abnehmende rTP/AA am ehesten auf einer Erweiterung des Durchmessers der AA. Bezogen auf die Gewichtszunahme verhielt sich die rTP/AA ebenso wie die Durchmesser der pulmonalen Vaskulatur. Pro BMI-Anstieg um $0,1 \text{ kg/m}^2$ stieg die rTP/AA um 0,037. Dadurch wurde ein steigender BMI als starker Risikofaktor für erweiterte Gefäßdurchmesser bestätigt.

Die rTP/AA war bei den weiblichen Teilnehmern signifikant höher als bei den Männlichen. Lee et al. beschrieben einen umgekehrten Zusammenhang (9, 128). Da die Erhöhung der Ratio entweder durch eine Erweiterung des TP oder durch eine im Verhältnis schmalere AA entsteht, wurde zusätzlich die Weite der AA in Abhängigkeit

zum Geschlecht analysiert (s. Abbildung 27h im Anhang). Da die AA signifikant schmaler bei den weiblichen Teilnehmern war, könnte dies das Ergebnis erklären.

4.3 Zusammenhang der pulmonalen Gefäßdurchmesser zum oGTT

Der Durchmesser des TP veränderte sich nicht signifikant in Abhängigkeit zum Ergebnis des oGTT.

Der Durchmesser der Apd bzw. der Aps war signifikant niedriger bei Teilnehmern mit einem unauffälligen oGTT-Ergebnis als bei denen mit einer IGT, einer kombinierten IFG/IGT oder einem neu diagnostizierten DM. Ergebnisse von Pugh et al. zeigten, dass sich unter Patienten mit einer diagnostizierten PH zusätzlich häufig ein bisher nicht diagnostizierter DM finden ließ (139). Selbiges Ergebnis lieferte die Studie von Zamanian et al. (140). Dies kann im Umkehrschluss bedeuten, dass die erweiterten Gefäßdurchmesser von Patienten mit einem auffälligen oGTT, einen Hinweis auf einen bestehende PH geben und als Marker für die Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf zu werten sein könnten (9, 22, 121, 122, 126, 141). Dies würde DM als Risikofaktor für erweiterte pulmonale Gefäße vermuten lassen.

Auch die rTP/AA war in der IFG/IGT-Gruppe höher als in der normalen Kontrollgruppe, was dafürspricht, dass der TP durch erhöhte Blutzuckerwerte an Größe zunimmt und letztlich die AA in ihrem Durchmesser übersteigt. Da diese Veränderung der Gefäßverhältnisse in früheren Studien als Prädiktor für PH ermittelt wurde, kann hier ein insuffizienter Glukosestoffwechsel ebenfalls als Risikofaktor für ein dysbalanciertes TP/AA-Verhältnis bzw. die potenzielle Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes vermutet werden. (22, 121, 122).

4.4 Pulmonale Gefäßdurchmesser bezogen auf die Höhe der rTP/AA

In der Gruppe mit erhöhter rTP/AA, fanden sich mit 63 % vor allem weibliche Probanden. Anders als bei Lee et al. scheint das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für ein erhöhtes Verhältnis von TP zu AA zu sein (128). Wie bereits in 4.4 erläutert, könnte dies das Resultat einer signifikant schmalen AA sein (s. Abbildung 27h im Anhang). Über die Hälfte der Probanden, die eine rTP/AA von mindestens 1 hatten, war über 48 Jahre alt. Eine genaue Aussage, inwiefern Alter eine Erhöhung der rTP/AA begünstigt, konnte jedoch nicht getroffen werden. Sinnvoll wäre dazu eine homogene

Studiengruppe bezogen auf Geschlecht und CVRF. Das Probandenalter sollte als einzige Variable analysiert werden, da es, unter Ausschaltung aller potenzieller Risikofaktoren, besser bewertet werden könnte.

Nur ein Drittel der Probanden mit einer auffälligen rTP/AA hatte einen BMI > 30 und nur 9 % aller mit einem auffälligen oGTT-Ergebnis zeigten ebenfalls auffällige rTP/AAs. Ebenso fand sich bei nur einem Drittel der Risikogruppe ein aHT, bei zwei Dritteln hingegen ein normotensiver Blutdruck.

Zusammenfassend konnten im untersuchten Studienkollektiv begünstigende Faktoren für eine erhöhte rTP/AA festgestellt werden, die bereits in vorangegangenen Studien beschrieben wurden. Dabei handelt es sich insbesondere um Adipositas, aHT und diabetische Stoffwechselstörungen (9, 128). Da in der Gruppe „rTP/AA ≥ 1 “ abseits der Erweiterung des TP (3 cm vs. 2,63 cm), auch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schmalere AA (siehe Abbildung 27 im Anhang) (2,95 cm vs. 3,33 cm) zu finden war, ist dieser Wert als Marker für etwaige Erkrankungswahrscheinlichkeiten insgesamt fraglich.

4.5 Pulmonale Gefäßdurchmesser bezogen auf den Durchmesser des TP

Aus früheren Studien, wie bei Truong et al., gingen bereits geschlechtsspezifische Normwerte (TP der Frauen (TPw) < 2,7 cm und TP der Männer (TPm) < 2,9 cm) hervor (22). Demnach fand sich bei 124 von den 388 Probanden ein erweiterter TP.

Von insgesamt 222 Männern hatten 56 einen TP > 2,89 cm.

Weit über die Hälfte der Probanden mit einem erweiterten TPm, waren zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 50 Jahre alt. Das Ergebnis unterstreicht Ergebnisse vorheriger Studien dahingehend, dass der TP-Durchmesser mit steigendem Alter zunimmt (9, 20, 129-131).

Knapp 30 % hatten einen BMI über 30 kg/m², was vermuten lässt, dass, wie bereits aus anderen Studien bekannt, dass Übergewicht in der Pathogenese von Gefäßdilataion eine Rolle spielt (9, 142). Der überwiegende Teil (etwa 75 %) aller Teilnehmer, die angaben, dass sie sich nur unregelmäßig sportlich betätigen, wies einen unauffälligen TP-Durchmesser auf, sodass Bewegungsmangel nicht explizit als Risikofaktor erkannt wurde. Wie bereits in 4.1 beschrieben gilt übermäßige Belastung als aggravierender Faktor einer bereits bestehenden PH. So könnte eine regelmäßige, sportliche Betätigung

eher dilatierend wirken und ein geringeres Bewegungsausmaß bei bereits manifester PH eher protektiv wirken.

Ein auffälliger oGTT fand sich bei einem Viertel aller mit $TPm > 2,89$ cm. Auch die Studie von Paul et al. zeigte bereits signifikante Gefäßweiterungen bei Probanden mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (9). In der vorliegenden Arbeit hatten die Probanden im Mittel zwar größere Durchmesser, zeigten aber keine signifikanten Erweiterungen. Die Annahme, dass aHT ebenfalls eine Dilatation des TP bewirkt, wird ebenfalls durch andere Studienergebnisse unterstützt (9, 128). Ursächlich könnte eine abnehmende Wandspannung des TP durch den steigenden intraluminalen Druck und eine daraus resultierende Gefäßweiterung sein.

Zusammenfassend wird ein starker Zusammenhang zwischen einem erweiterten Tpm und den Risikofaktoren Alter, BMI und aHT angenommen.

Es konnte gezeigt werden, dass über die Hälfte der gesamten Teilnehmer, mit einem überdurchschnittlich weiten TP, weiblich sind. Da die idiopathische PH vermehrt Frauen mittleren Alters betrifft, wäre dies ein Erklärungsansatz für den hohen weiblichen Anteil in der Risikogruppe (143). Zusätzlich differenzieren einige Studien nicht zwischen geschlechtsspezifischen Normwerten für den TP. Dadurch zeigen Männer einen signifikant größeren Diameter als Frauen, obwohl er eigentlich, laut der Normwerte der Framingham Heart Study noch im für Männer physiologischen Referenzbereich läge (22). Das wiederum könnte das männliche Geschlecht fälschlicherweise als Risikofaktor vermuten lassen. Zur Bestätigung dieser Annahme wären weitere Studien mit genauer Differenzierung des Probandenkollektives anhand des Geschlechts nötig.

Von den Probandinnen mit einem dilatierten TP waren 69 % mindesten 50 Jahre alt. Dies suggeriert eine Zunahme des Gefäßdurchmessers mit zunehmendem Lebensalter, wobei entsprechend der Auswertung in Abschnitt 3.1.1 keine signifikante Größenzunahme gezeigt werden konnte. 58,8 % aller teilnehmenden Frauen mit einem $BMI > 29,9$ kg/m^2 hatten einen $TP > 2,69$ cm, sodass Übergewicht ebenfalls als Risikofaktor aufgezeigt werden konnte. Von den weiblichen Studienteilnehmern mit einem auffälligen oGTT und einem bestehenden aHT zeigten mehr als die Hälfte ebenfalls auffällige TP-Durchmesser. So kann sowohl eine Störung des Glukosestoffwechsels als auch eine systemarterielle Hypertonie als Risikofaktor für Gefäßdilataion im Lungenkreislauf angesehen werden. Eine Studie von Paul et al.

lieferte dasselbe Ergebnis (9). Dort wurden 1282 Probanden ohne vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen hinsichtlich ihrer CVRF befragt bzw. untersucht und anschließend mittels CT die Weite des TP gemessen. Das Studienkollektiv bei Paul et al. war, bezogen auf die prozentuale Verteilung von Geschlecht, BMI und aHT vergleichbar zu unserem Kollektiv.

Nach Betrachtung der Durchmesser der Apd, Aps und der Höhe der rTP/AA in Abhängigkeit zur Weite des TP, lässt sich sagen, dass die Gefäße und die rTP/AA deutlich signifikant erweitert bzw. erhöht sind, wenn der TPw > 2,69 cm ist. Das lässt darauf schließen, dass entweder für alle Gefäße die gleichen Faktoren dilatierend wirken oder aber, dass ein erweiterter TP die Hämodynamik dahingehend beeinflusst, dass sich auch die Umgebungsgefäße erweitern (122).

4.6 Stärken und Limitationen der Studie

Soweit bekannt ist dies die erste Studie in Deutschland, die den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den Durchmessern der pulmonalen Vaskulatur darstellt und sich hierfür als bildgebendes Mittel der Magnetresonanztomographie bedient. Zusätzlich zu den schon oft untersuchten Parametern, TP und rTP/AA, wurden hier die rechte und linke Lungenarterie ebenfalls ausgemessen.

Eine Stärke der Studie ist, dass das Studienkollektiv der KORA Studie im Sinne einer repräsentativen Stichprobe ausgewählt wurde. Teilnehmer, bei denen bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert worden war, wurden ausgeschlossen. Die Gruppe der Teilnehmer ist weitgehend homogen, wobei die männlichen Studienteilnehmer mit einem Anteil von 57,2 % gegenüber den Weiblichen leicht überwiegen.

Zur Beurteilung der Lungengefäße wurde ein 3 Tesla-MRT herangezogen, welches in der Praxis eines der modernsten Geräte ist. Dennoch gibt es MRTs mit weitaus höherer Leistung. So könnten anhand präziserer Aufnahmen die Auswahl der Ebene, auf der die Messung des TP und der AA durchgeführt wird, genauer definiert werden. Ebenso könnte es durch die Beeinflussung des intravenösen Kontrastes durch z.B. Herzfrequenz, Ejektionsfraktion, Systole oder Diastole, zu Ungenauigkeiten kommen. Dies wiederum könnte bei Messungen, die sich im Millimeter-Bereich bewegen, einen Unterschied

machen. Dadurch, dass die Gefäße manuell am Computer ausgewertet wurden, kann es zu Messungenauigkeiten und Fehlern kommen, die die Ergebnisse, in die eine oder andere Richtung beeinflussen.

Der Rückschluss auf das Bestehen einer Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf ist nicht komplett zulässig. So lässt sich zwar sagen, dass die Wahrscheinlichkeit eines pulmonalen Hypertonus unter bestimmten Gegebenheiten erhöht ist, aber um eine genauere Aussage treffen zu können, müsste mittels Rechtsherzkatheter oder Echokardiographie weitere Diagnostik durchgeführt werden. So bietet diese Arbeit Erkenntnisse bezüglich verschiedener Einflussfaktoren auf die pulmonale Vaskulatur, müsste aber, bezogen auf das tatsächliche Vorhandensein einer PH, durch weitere Studien ergänzt werden.

Um klar abgrenzen zu können, ob eine Störung des Glukosestoffwechsels eine Gefäßdilatation begünstigt, müssten die Gruppen der Diabetiker, Prädiabetiker und Stoffwechselgesunden weiter unterteilt werden. Da zum Beispiel ein erhöhter BMI signifikant mit einer Erweiterung der Gefäße korreliert und gleichzeitig einer der Hauptrisikofaktoren für Diabetes mellitus ist, ist im Nachhinein nicht klar, was schlussendlich die Dilatation bewirkt. Man müsste Diabetiker mit einem normwertigen BMI mit denen vergleichen, bei denen dieser erhöht ist. Gleiches gilt auch für die anderen CVRF.

Letztlich ist die Studiengröße mit 388 Probanden, auch im Vergleich zu vorangegangenen Studien, als klein zu beurteilen und dadurch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

4.7 Ausblick

Diese Arbeit kann die Grundlage zu weiteren Studien bilden, in denen bildgebende Verfahren in ihrer Aussagekraft bezüglich der Beurteilung der pulmonalen Vaskulatur direkt miteinander verglichen werden. Das wiederum könnte in Abwägung aller Risiken, Nebenwirkungen und Kosten der einzelnen Verfahren eine wirtschaftlichere und patientenorientiertere Diagnostik bedeuten. Darüber hinaus wären weitere Studien nötig, die das tatsächliche Vorhandensein einer PH in Zusammenhang zu erweiterten Gefäßdurchmessern untersuchen, da der erweiterte Gefäßdurchmesser lediglich ein Hinweis auf das Bestehen der manifesten Erkrankung ist.

Darüber hinaus könnte mithilfe der detektierten Risikofaktoren für Gefäß Erweiterungen eine Art Risiko-Score für eine potenzielle PH entwickelt werden. Angenommen es stellt sich ein Patient mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Luftnot und/oder Leistungsminderung vor, bei dem auch Risikofaktoren wie mittleres bis höheres Alter, ein erhöhter BMI, aHT oder DM vorhanden sind, könnte dies die Veranlassung zu einer MRT geben. Falls dort eine Dilatation der pulmonalen Vaskulatur festgestellt werden kann, könnte dies weitere Hinweise auf das Bestehen einer PH liefern und die Rechtfertigung für invasivere Untersuchungsmethoden, wie den Rechtsherzkatheter sein. Inwiefern eine radiologisch festgestellte Erweiterung der pulmonalen Vaskulatur ein Hinweis auf eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf sein kann, kann allerdings nur aus vorherigen Studien abgeleitet werden und war nicht Ziel dieser Arbeit.

Die frühe Erkennung der Druckerhöhung und die dadurch frühere Interventionsmöglichkeit, könnte einen Zugewinn an Lebensqualität betroffener Personen bedeuten. Ebenso bedeutsam wäre die mögliche Reduktion der finanziellen Belastung des Gesundheitssystems durch chronische PH aufgrund der potenziell rechtzeitigen Interventionsmöglichkeiten. Inwiefern dies die steigenden Kosten durch die vermehrte Diagnostik rechtfertigt, müsste dann weiter analysiert werden.

4.8 Fazit

Die MRT ist für die Beurteilung der pulmonalen Vaskulatur geeignet. Um eine exakte Vergleichbarkeit zu den Studien, die sich der CT bedienen herzustellen, müsste allerdings dasselbe Kollektiv mit beiden Geräten untersucht werden. Daher wären weitere Studien hilfreich, um eine konkrete Aussage bezüglich der geeigneteren Untersuchungsmethode zu treffen

Erweiterte TP korrelierten signifikant mit dem BMI und einem bestehenden aHT und fanden sich vermehrt bei Probanden höheren Alters. Die rTP/AA erhöhte sich signifikant in Kombination mit dem weiblichen Geschlecht und mit Zunahme des Alters und des BMI. Eine Erweiterung, sowohl der Apd als auch der Aps, korrelierte, ebenso wie der TP, mit dem Alter, dem BMI und aHT. Zusätzlich wiesen hier die männlichen Probanden weitere Gefäßdurchmesser auf.

Bezogen auf Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Erweiterung der pulmonalen Vaskulatur kann keine definitive Aussage getroffen werden. Zwar scheinen signifikante Unterschiede zwischen Stoffwechselgesunden und -kranken zu bestehen, doch ist letztlich nicht klar, ob Diabetes mellitus selbst oder Faktoren, die diesen begünstigen, verantwortlich dafür sind.

Die Apd und die Aps scheinen sich beim Auftreten verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren ähnlich zu verhalten wie der TP und könnten zur Beurteilung oder potenziellen Diagnosestellung, zusätzlich zu den bereits etablierten Parametern herangezogen werden. So kann auch eine Dilatation der linken und rechten Pulmonalarterie hinweisend auf eine Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf zu sein. Allerdings ließen sich hier weder kritische Grenzwerte festlegen, noch konnten bereits vermutete Normwerte bestätigt werden. Ebenso lassen sich aus dieser Studie keine Aussagen zur Sensitivität oder Spezifität der Messergebnisse machen, da der tatsächliche pulmonale Druck der Teilnehmer unbekannt war.

Bezogen auf den Zusammenhang zwischen den untersuchten Risikofaktoren und einer erhöhten rTP/AA bzw. einem erweiterten TP, konnten Überschneidungen zu anderen Studien festgestellt werden.

5 Zusammenfassung

Ziel: Ziel der Studie war es die pulmonale Vaskulatur, sowie das Verhältnis von Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens (rTP/AA) zueinander, mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) zu bestimmen und deren Abhängigkeit von verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren zu analysieren. Eine besondere Gewichtung lag hierbei auf Diabetes mellitus als Risikofaktor für erweiterte pulmonale Gefäße.

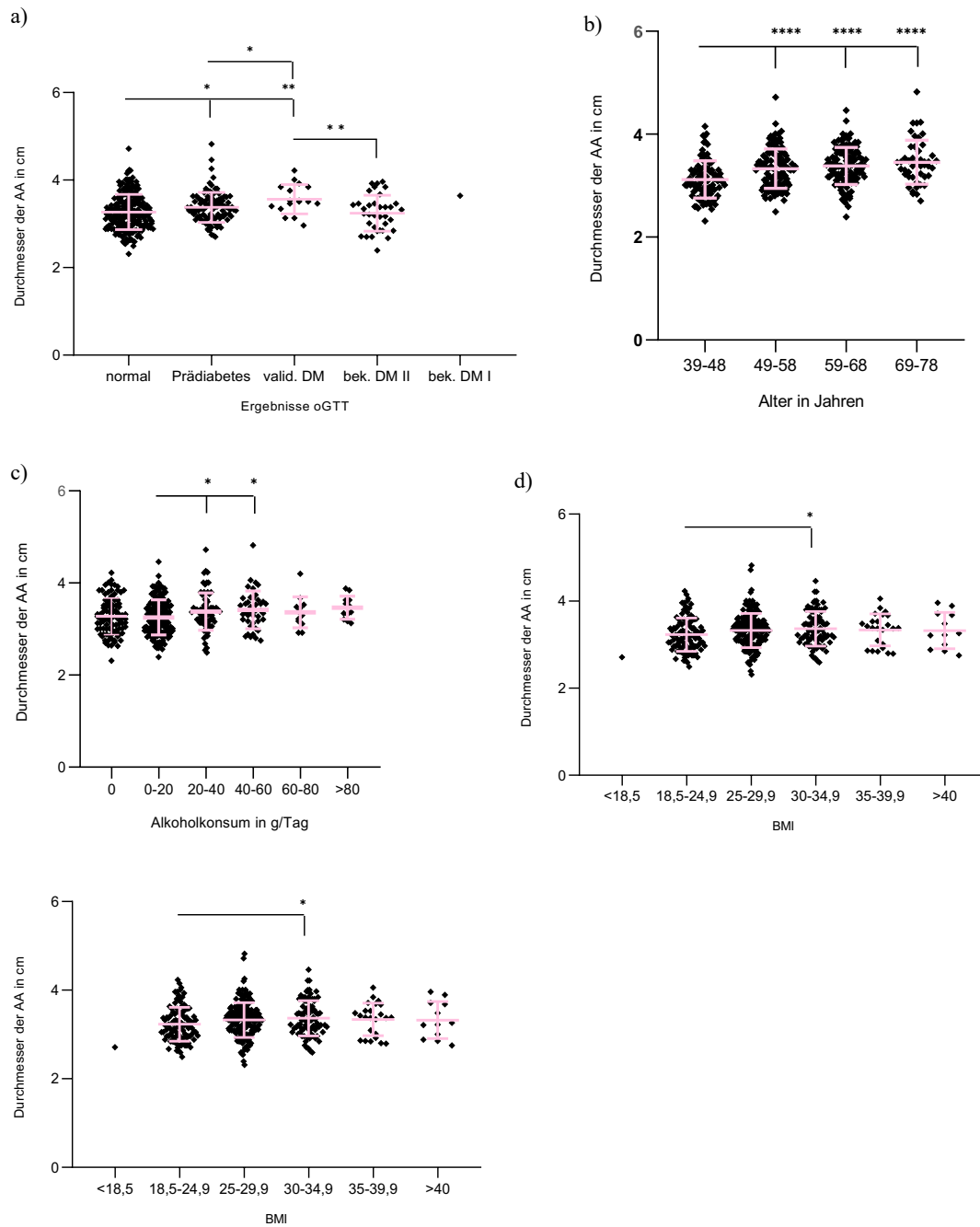
Methodik: Der Truncus pulmonalis (TP), die Arteria pulmonalis dextra (Apd) und die Arteria pulmonalis sinistra (Aps) wurden manuell auf 400 MRT Datensätzen ausgemessen und die rTP/AA nachträglich berechnet. Diese Daten wurden für weitere statistische Analysen in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren genutzt und sind im Rahmen der KORA Studie erhoben worden.

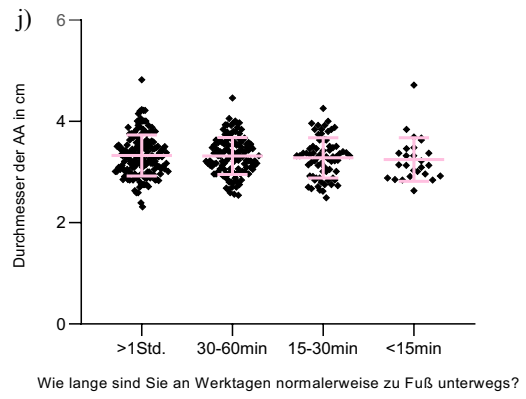
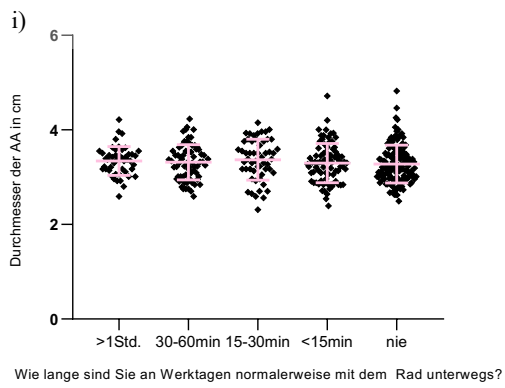
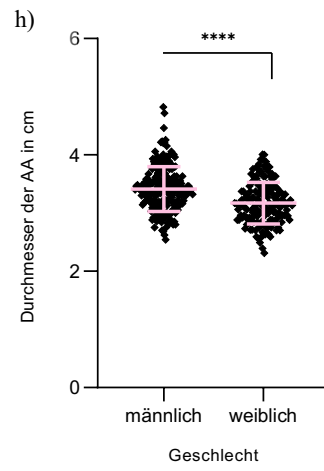
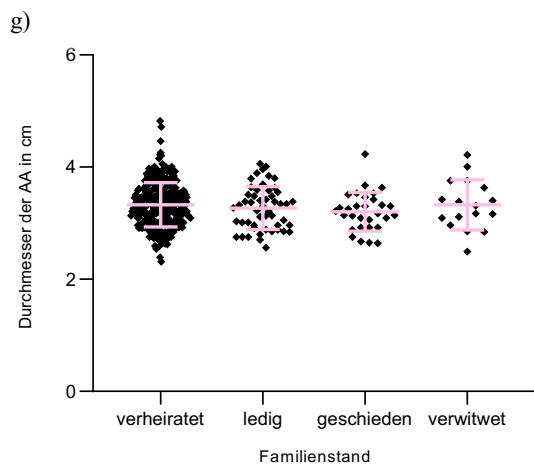
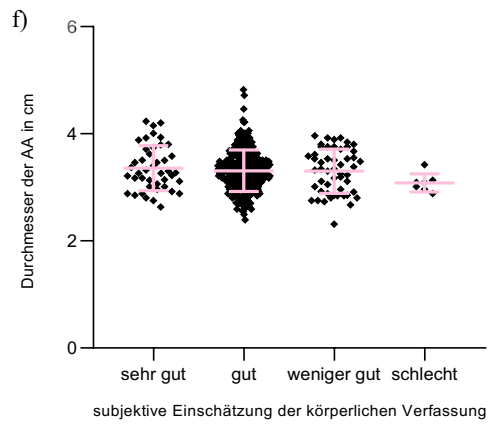
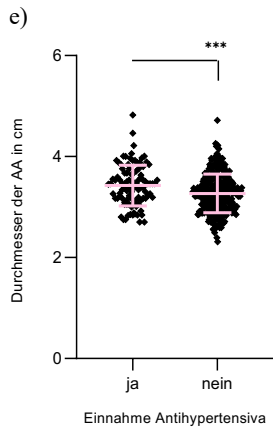
Ergebnisse: In die finale Auswertung wurden 388 Probanden eingeschlossen, bei denen die Messungen mit hoher Reproduzierbarkeit durchgeführt werden konnten. Erweiterte TP hingen signifikant mit dem BMI ($M = 2,59$ cm bei Normalgewichtigen vs. $M = 2,70$ cm ab Adipositas Grad 1) und einem bestehenden aHT zusammen. Ebenso fanden sich erweiterte Pulmonalarterien vermehrt bei Probanden höheren Alters (Apd $M = 1,76$ cm bei den unter-60-Jährigen vs. Apd $M = 1,95$ cm bei den über-60-Jährigen). Die rTP/AA erhöhte sich signifikant in Kombination mit dem weiblichen Geschlecht ($M = 0,84$ bei Frauen vs $M = 0,79$ bei Männern) und mit Zunahme des BMI ($M = 0,81$ bei Normalgewichtigen vs. $M = 0,92$ bei Adipositas Grad 3). Paradoxe Weise schien die rTP/AA mit zunehmendem Alter abzunehmen ($M = 0,87$ Altersgruppe 1 vs. $M = 0,79$ Altersgruppe 2-4).

Fazit: Die MRT eignet sich gut zur Bewertung der pulmonalen Vaskulatur. Es konnten identische Risikofaktoren für erweiterte pulmonale Gefäße ermittelt werden, wie bereits in vorangegangenen Studien, die sich der Computertomographie bedienen. Probanden mit gestörtem Glukosestoffwechsel zeigten zwar signifikante Unterschiede bezogen auf die Diameter der pulmonalen Vaskulatur, doch kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob Diabetes mellitus selbst oder Faktoren, die diesen begünstigen ursächlich für die Gefäßerweiterungen sind.

6 Anhang

6.1 Auswertung der Aorta ascendens bezogen auf CVRF





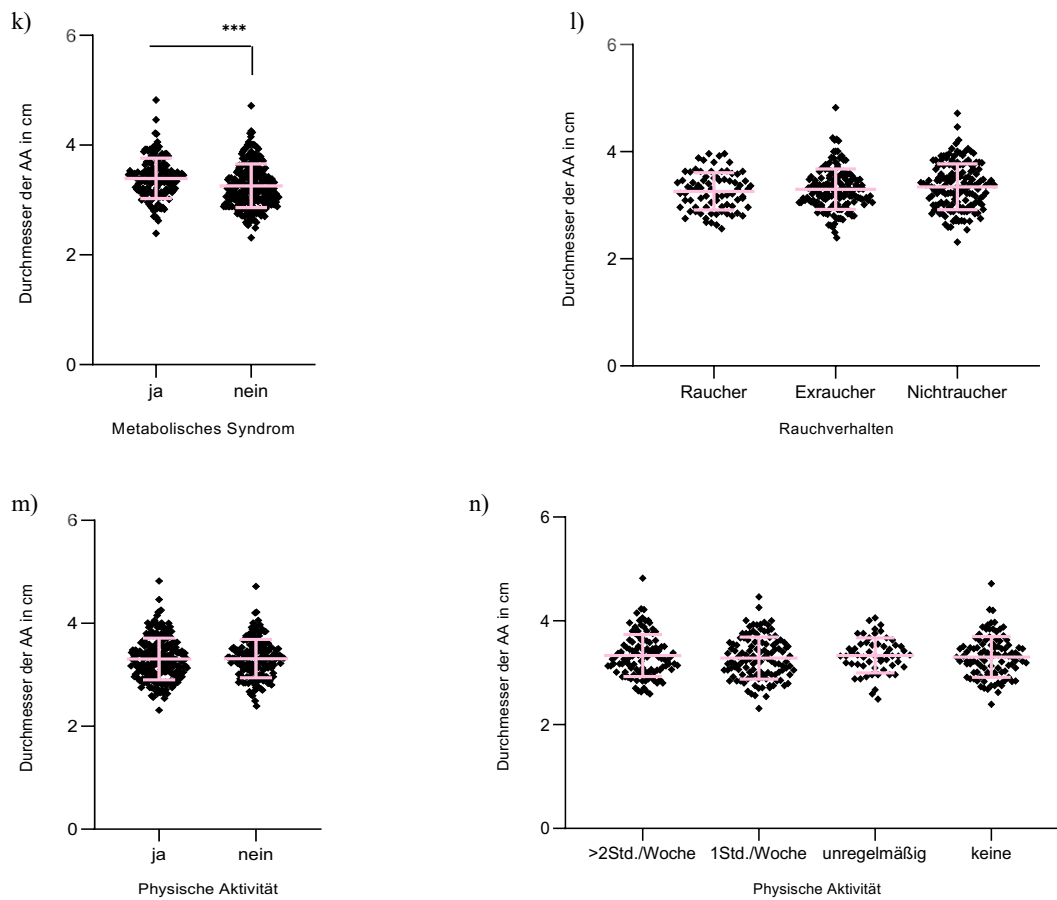


Abbildung 27: Durchmesser der Aorta ascendens in cm (y-Achse) bezogen auf die Ergebnisse des oGTT (a), das Alter in Jahren (b), den Alkoholkonsum in g/Tag (c), den BMI (d), die regelmäßige Einnahme von Antihypertensiva (e), die subjektive Einschätzung der körperlichen Verfassung (f), den Familienstand (g), das Geschlecht (h), das Bewegungsausmaß mit dem Rad/Werktag (i), das Bewegungsausmaß zu Fuß/Werktag (j), das Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms (k), das Rauchverhalten (l), das Vorhandensein physischer Aktivität (m), das Ausmaß physischer Aktivität (n) (x-Achse). Statistische Analyse mittels ungepaartem T-Test mit einem Konfidenzintervall von 95%. nicht signifikant = $p > 0.05$, * = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$, **** = $p \leq 0.0001$.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Holle R, Happich M, Lowel H, Wichmann HE, Group MKS. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen*. 2005;67 Suppl 1:S19-25.
3. Hooper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
4. Hooper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016;203:612-3.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):177.
6. Sinan UY, Cetinarслан O, Arat Ozkan A, Ersanli MK, Kucukoglu MS. The impact of the new World Symposium on Pulmonary Hypertension definition of pulmonary hypertension on the prevalence of pre-capillary pulmonary hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(7):594-8.
7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. [Updated clinical classification of pulmonary hypertension]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42 Suppl 1:45-54.
8. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:53-62.
9. Paul TK, Alamin AE, Subedi P, Zhang M, Diab MM, Alamian A, et al. Association between cardiovascular risk factors and the diameter of the main pulmonary artery in asymptomatic population in the Appalachian region. *J Thorac Dis*. 2019;11(8):3435-42.
10. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hooper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
11. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-94.
12. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
13. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res*. 2014;115(1):115-30.
14. Tonelli AR, Johnson S, Alkukhun L, Yadav R, Dweik RA. Changes in main pulmonary artery diameter during follow-up have prognostic implications in pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2017;22(8):1649-55.

15. Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, Newman J, Bair N, Heresi GA, et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):365-9.
16. N. Sommer MJR, K. Tello, F. Grimminger, W. Seeger, H. A. Ghofrani, H. Gall. Update pulmonary hypertension - definitions, diagnosis and therapie. *CME.* 2017;58(9):937-57.
17. Olschewski H. [Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131(12):635-8.
18. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie.* 2006;60(12):749-71.
19. Schwaiblmaier MF, C. Berghaus, TM. 6-Minuten-Gehtest bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie: Korrelation der Gehstrecke und des Referenzwertes der Gehstrecke zur Hämodynamik. *Pneumologie.* 2013;67(67):268.
20. Lange TJ, Dornia C, Stiefel J, Stroszczyński C, Arzt M, Pfeifer M, et al. Increased pulmonary artery diameter on chest computed tomography can predict borderline pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2013;3(2):363-8.
21. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol.* 1998;71(850):1018-20.
22. Truong QA, Massaro JM, Rogers IS, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(1):147-54.
23. Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128 Suppl 2:S37-40.
24. Gong M, Rueschendorf F, Marx P, Schulz H, Kraft HG, Huebner N, et al. Clinical and genetic features in a family with CADASIL and high lipoprotein (a) values. *J Neurol.* 2010;257(8):1240-5.
25. Gesundheit Bf. Diabetes mellitus. 2019.
26. Heidemann C KR, Born S et al. 12-Monatsprävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017;2(1):48-56.
27. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
28. Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
29. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502.
30. Wisenbaugh PE. The degenerative complications of diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc.* 1957;49(6):395-8.
31. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res.* 1997;2(6):237-42.

32. Chen YL, Cheng KC, Lai SW, Tsai IJ, Lin CC, Sung FC, et al. Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):389-96.
33. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484-91.
34. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(2 Suppl 1):S144-9.
35. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020.
36. Petersmann A, Nauck M, Muller-Wieland D, Kerner W, Muller UA, Landgraf R, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(7):406-10.
37. Petersmann A, Muller-Wieland D, Muller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-S7.
38. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ 2 Diabetes - Kurzversion. 2013;1. Auflage (Version 4).
39. Organisation WH. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. 2011(WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).
40. Macdonald GC, Campbell LV. Mental illness: the forgotten burden on diabetes populations? *Lancet*. 2016;388(10044):561.
41. 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. *Invest Radiol*. 2009;44(4):242-50.
42. Haring HU. The insulin receptor: signalling mechanism and contribution to the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologia*. 1991;34(12):848-61.
43. King H, Dowd JE. Primary prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33(1):3-8.
44. Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, Eriksson H, Svardsudd K, Welin L, et al. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia*. 1988;31(11):798-805.
45. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
46. Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyovalti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Diabetes Care*. 2010;33(10):2146-51.
47. Brinks R, Tamayo T, Kowall B, Rathmann W. Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(10):791-7.
48. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.

49. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(9):1497-504.
50. Bendas A, Rothe U, Kiess W, Kapellen TM, Stange T, Manuwald U, et al. Trends in Incidence Rates during 1999-2008 and Prevalence in 2008 of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus in Germany--Model-Based National Estimates. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132716.
51. Huppmann M, L.J. Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen - Indikation Diabetes mellitus Typ 1. infas Institut für angewandte Sozialwissenschaft GmbH: Bonn, Germany. 2016.
52. Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ. Therapies for Type 1 Diabetes: Current Scenario and Future Perspectives. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019;12:1179551419844521.
53. Lebovitz HE. Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(6):326-34.
54. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet.* 1992;340(8825):925-9.
55. Olafsdottir E, Aspelund T, Sigurdsson G, Thorsson B, Benediktsson R, Harris TB, et al. Unfavourable risk factors for type 2 diabetes mellitus are already apparent more than a decade before onset in a population-based study of older persons: from the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES-Reykjavik). *Eur J Epidemiol.* 2009;24(6):307-14.
56. Tuomilehto J, Wolf E. Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1987;10(2):238-48.
57. Rosenbauer J. Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen (Alter \geq 18 Jahre), Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen (Alter 11-18 Jahre). 2017.
58. Kerner W, Bruckel J, German Diabetes A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(7):384-6.
59. Bundesamt S. Im Jahre 2050 doppelt so viele 60 Jährige wie Neugeborene. Pressemitteilung, Wiesbaden. 2006;www.destatis.de/bevölkerung2050(Stand: 10.04.2007).
60. Tonnies T, Rockl S, Hoyer A, Heidemann C, Baumert J, Du Y, et al. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med.* 2019;36(10):1217-25.
61. Tuomilehto J. Primary prevention of type 2 diabetes: lifestyle intervention works and saves money, but what should be done with smokers? *Ann Intern Med.* 2005;142(5):381-3.
62. Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. *Diabet Med.* 2016;33(10):1406-14.
63. Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. [Overweight and obesity in Germany 1984-2003]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2005;48(12):1348-56.
64. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl A:A2-11.

65. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.
66. Engelgau MM, Narayan KM, Vinicor F. Identifying the target population for primary prevention: the trade-offs. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2098-9.
67. Look ARG, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1374-83.
68. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
69. Erbel R, Mohlenkamp S, Jockel KH, Lehmann N, Moebus S, Hoffmann B, et al. Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(1-2):1-8.
70. Kannel WB. CHD risk factors: a Framingham study update. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1990;25(7):119-27, 30.
71. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375(9710):181-3.
72. Federation ID. Pressemitteilung der International Diabetes Federation. www.idf.org. 2005/04/14.
73. Nahimana MR, Nyandwi A, Muhimpundu MA, Olu O, Condo JU, Rusanganwa A, et al. A population-based national estimate of the prevalence and risk factors associated with hypertension in Rwanda: implications for prevention and control. *BMC Public Health*. 2017;18(1):2.
74. WHO. Nutritional status. 2020/08/09:<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
75. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J*. 1998;19(8):1197-207.
76. Climent E, Benaiges D, Goday A, Villatoro M, Julia H, Ramon JM, et al. Morbid obesity and dyslipidaemia: The impact of bariatric surgery. *Clin Investig Arterioscler*. 2020.
77. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(4):855-67.
78. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
79. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
80. Kannel WB, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens Suppl*. 1990;8(5):S3-8.

81. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
82. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens*. 2015;29(4):247-53.
83. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, George J, Britton A, Bobak M, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017;356:j909.
84. Johnston-Cox H, Mather PJ. Cardiovascular Disease and Alcohol Consumption. *Am J Med Sci*. 2018;355(5):409-10.
85. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9682):2223-33.
86. Burger M, Mensink G, Bronstrup A, Thierfelder W, Pietrzik K. Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in Germany. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):605-14.
87. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):659-68.
88. Borjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlof B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med*. 2016;50(6):356-61.
89. Hien HA, Tam NM, Tam V, Derese A, Devroey D. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension and Its Risk Factors in (Central) Vietnam. *Int J Hypertens*. 2018;2018:6326984.
90. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-72.
91. Mackenbach JP, Bos V, Andersen O, Cardano M, Costa G, Harding S, et al. Widening socioeconomic inequalities in mortality in six Western European countries. *Int J Epidemiol*. 2003;32(5):830-7.
92. Marmot M. Health in an unequal world: social circumstances, biology and disease. *Clin Med (Lond)*. 2006;6(6):559-72.
93. Guwatudde D, Mutungi G, Wesonga R, Kajjura R, Kasule H, Muwonge J, et al. The Epidemiology of Hypertension in Uganda: Findings from the National Non-Communicable Diseases Risk Factor Survey. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138991.
94. Lampert T, von der Lippe E, Muters S. [Prevalence of smoking in the adult population of Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):802-8.
95. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res*. 1989(244):3-6.
96. Ibrahim MA, Gupta N, Dublin AB. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Gadolinium. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020.

97. Serhal A, Koktzoglou I, Aouad P, Carr JC, Giri S, Morcos O, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging of aorto-iliac and ilio-femoral vascular calcifications using proton density-weighted in-phase stack of stars. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):51.
98. Aviram G, Fishman JE. Magnetic resonance imaging of the heart and great vessels. *Can Assoc Radiol J.* 2004;55(2):96-101.
99. Schmidt; Gerwin; Dinter; Dietmar; Reiser MFS, Stefan O. . The Uses and Limitations of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 2010;107(22): 383- 9.
100. Ghadimi M, Sapra A. Magnetic Resonance Imaging (MRI), Contraindications. *StatPearls. Treasure Island (FL)2020.*
101. Krupa K, Bekiesinska-Figatowska M. Artifacts in magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol.* 2015;80:93-106.
102. Yilmaz S, Misirlioglu M. The effect of 3 T MRI on microleakage of amalgam restorations. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42(8):20130072.
103. Nospes S, Brockmann MA, Lassig A. [MRI in patients with auditory implants equipped with implanted magnets-an update : Overview and procedural management]. *Radiologe.* 2018.
104. Schmidt GP, Wintersperger B, Graser A, Baur-Melnyk A, Reiser MF, Schoenberg SO. High-resolution whole-body magnetic resonance imaging applications at 1.5 and 3 Tesla: a comparative study. *Invest Radiol.* 2007;42(6):449-59.
105. Pabst DmC. Magnetresonanztomographie - Grundlagen. *Lernskript für Mediziner.* 2006;2:18.
106. Weishaupt DK, V. D. Marincek, B. . *Wie funktioniert MRI?* 2003;4(Springer-Verlag).
107. HK B. *Aufbau eines MRT-Gerätes. MRT der Gelenke und Wirbelsäule* Springer, Berlin, Heidelberg. 2003.
108. Gerlach W SO. Der experimentelle Nachweis der Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei.* 1922;9(1):349-52.
109. Estermann I SO, Stern O. The Magnetic Moment of the Proton. *Phys.* 1937;52:535-45.
110. Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, et al. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology.* 1982;143(1):157-68.
111. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science.* 1971;171(3976):1151-3.
112. Tress BM, Brant-Zawadski M. Nuclear magnetic resonance imaging. Basic principles. *Med J Aust.* 1985;142(1):21-4.
113. Reiser M KF, Debus J. *Duale Reihe - Radiologie.* 2017;4. Auflage(Georg Thieme Verlag, Stuttgart).
114. Bloch F. The Principle of Nuclear Induction. *Science.* 1953;118(3068):425-30.
115. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology.* 1984;153(1):189-94.
116. Ma J. Dixon techniques for water and fat imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(3):543-58.

117. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):spcone.
118. Gifford A, Kullberg J, Berglund J, Malmberg F, Coate KC, Williams PE, et al. Canine body composition quantification using 3 tesla fat-water MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39(2):485-91.
119. Wald D, Teucher B, Dinkel J, Kaaks R, Delorme S, Boeing H, et al. Automatic quantification of subcutaneous and visceral adipose tissue from whole-body magnetic resonance images suitable for large cohort studies. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(6):1421-34.
120. Szumowski J, Coshov WR, Li F, Quinn SF. Phase unwrapping in the three-point Dixon method for fat suppression MR imaging. *Radiology*. 1994;192(2):555-61.
121. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. 1999;14(4):270-8.
122. Raymond TE, Khabbaza JE, Yadav R, Tonelli AR. Significance of main pulmonary artery dilation on imaging studies. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1623-32.
123. Bozlar U, Ors F, Deniz O, Uzun M, Gumus S, Ugurel MS, et al. Pulmonary artery diameters measured by multidetector-row computed tomography in healthy adults. *Acta Radiol*. 2007;48(10):1086-91.
124. Bamberg F, Kauczor HU, Weckbach S, Schlett CL, Forsting M, Ladd SC, et al. Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology*. 2015;277(1):206-20.
125. Chen X, Liu K, Wang Z, Zhu Y, Zhao Y, Kong H, et al. Computed tomography measurement of pulmonary artery for diagnosis of COPD and its comorbidity pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2525-33.
126. Kammerlander AA, Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Duca F, Knechtelsdorfer K, Wiesinger M, et al. Diameter of the Pulmonary Artery in Relation to the Ascending Aorta: Association with Cardiovascular Outcome. *Radiology*. 2017;284(3):685-93.
127. Goerne H, Batra K, Rajiah P. Imaging of pulmonary hypertension: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):279-96.
128. Lee SH, Kim YJ, Lee HJ, Kim HY, Kang YA, Park MS, et al. Comparison of CT-Determined Pulmonary Artery Diameter, Aortic Diameter, and Their Ratio in Healthy and Diverse Clinical Conditions. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126646.
129. Mahammedi A, Oshmyansky A, Hassoun PM, Thiemann DR, Siegelman SS. Pulmonary artery measurements in pulmonary hypertension: the role of computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2013;28(2):96-103.
130. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Wort SJ, Hansell DM. Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination. *Radiology*. 2010;254(2):609-16.
131. Perez-Enguix D, Morales P, Tomas JM, Vera F, Lloret RM. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2405-8.
132. Feng RN, Zhao C, Wang C, Niu YC, Li K, Guo FC, et al. BMI is strongly associated with hypertension, and waist circumference is strongly associated with type 2

- diabetes and dyslipidemia, in northern Chinese adults. *J Epidemiol.* 2012;22(4):317-23.
133. Mohamed Hoesein FA, Besselink T, Pompe E, Oudijk EJ, de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Accuracy of CT Pulmonary Artery Diameter for Pulmonary Hypertension in End-Stage COPD. *Lung.* 2016;194(5):813-9.
134. Weissmann N, Grimminger F, Seeger W. Smoking: Is it a risk factor for pulmonary vascular diseases? *Pulm Circ.* 2012;2(4):395-6.
135. Bosson E, Naeije R. Exercise-induced pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin.* 2012;8(3):485-95.
136. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggarr R, Saggarr R, Vachiery JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):576-83.
137. Handoko ML, de Man FS, Happe CM, Schaliij I, Musters RJ, Westerhof N, et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation.* 2009;120(1):42-9.
138. Sharma RK, Talwar D, Gupta SK, Bansal S. Idiopathic dilatation of pulmonary artery. *Lung India.* 2016;33(6):675-7.
139. Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hemnes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(8):904-11.
140. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, Lilienfeld D, Rappaport KM, Reaven GM, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):318-24.
141. Karakus G, Kammerlander AA, Aschauer S, Marzluf BA, Zotter-Tufaro C, Bachmann A, et al. Pulmonary artery to aorta ratio for the detection of pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:79.
142. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension.* 1996;28(1):47-52.
143. Walker CM, Rosado-de-Christenson ML, Martinez-Jimenez S, Kunin JR, Wible BC. Bronchial arteries: anatomy, function, hypertrophy, and anomalies. *Radiographics.* 2015;35(1):32-49.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Radiologischen Universitätsklinik, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, unter Betreuung von Prof. Dr. F. Bamberg, mittlerweile Ärztlicher Direktor der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Freiburg, durchgeführt. Er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Die KORA-Studie ist ein Konzept des Helmholtz-Zentrums München und besteht bereits seit 1996.

Die Gestaltung der Messmethodik erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. F. Bamberg, Dr. S. D. Rado und PD Dr. S. Gatidis.

Die Messungen der Gefäße wurden ausschließlich durch mich vorgenommen. Die Vergleichsdaten stammen von verschiedenen Eignern, die namentlich angegeben sind.

Die statistische Auswertung der Datenreliabilität erfolgte durch Dr. rer. nat. R. Lorbeer. Die gesamte restliche Datenauswertung erfolgte ausschließlich durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 29.02.2020

Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Fabian Bamberg, danken, der mir die Gelegenheit gab, über dieses Thema zu promovieren und der über all die Jahre immer für mich erreichbar war.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Sophia D. Rado, die auch über eine Distanz von mehreren tausend Kilometern immer in greifbarer Nähe geblieben ist. Ebenso Dr. Sven Walter, der die Betreuung meiner Arbeit hier vor Ort zeitweilig übernommen hat.

Dr. Roberto Lorbeer und Ina Rückert-Eheberg danke ich für die Unterstützung bei der Beschaffung der Daten, die ich neben meinen eigenen zur Auswertung benötigte und Frau Prof. Dr. Annette Peters, Direktorin des Institutes für Epidemiologie des Helmholtz-Zentrums München, und Herr Prof. Dr. W. Rathmann, stellvertretender Direktor des Institutes für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums, für die freundliche Bereitstellung dieser.

Ich bedanke mich von Herzen bei meinen Eltern, die mich in der gesamten Wartezeit auf meinen Studienplatz und während des Studiums uneingeschränkt unterstützten und meine Ziele und Absichten nie infrage stellten.

Abschließend danke ich meinem Ehemann Ferdinand, der immer ein offenes Ohr für mich hat und mir in allen Lebenslagen treu zur Seite steht. Ich danke Anne-Christine für ihre tiefe Freundschaft, sowie meinen Wegbegleitern, Alicia und Konrad, für die schöne Studienzeit.